



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**DÜZCE İLİ İLKÖĞRETİM ÖĞRENCİLERİNDE ERKEN  
PUBERTE PREVALANSI, ETİYOLOJİSİ VE  
SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN  
İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. BAŞAK TOPÇU

**DÜZCE-2011**





T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**DÜZCE İLİ İLKÖĞRETİM ÖĞRENCİLERİNDE ERKEN  
PUBERTE PREVALANSI, ETİYOLOJİSİ VE  
SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN  
İNCELENMESİ**

Dr. BAŞAK TOPÇU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İLKNUR ARSLANOĞLU

**DÜZCE-2011**

## ÖNSÖZ

Bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgmeden paylaşan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İlknur ARSLANOĞLU'na ve eğitimimde emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Kenan KOCABAY'a, Sayın Prof. Dr. Dursun Ali ŞENSES'e, Sayın Prof. Dr. Bünyamin DİKİCİ'ye, Sayın Doç. Dr. Taner YAVUZ'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Hakan UZUN'a, istatistik ve tez yazım aşamasında desteklerini aldığım Dr. Melih Engin ERKAN'a ve Dr. Müşerref ERKAN'a, asistanlık döneminde birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda büyük rolleri olan, eğitimim süresince her zaman desteklerini arkamda hissettiğim canım aileme teşekkür ederim.

Dr. Başak TOPÇU

## ÖZET

### DÜZCE İLİ İLKÖĞRETİM ÖĞRENCİLERİNDE ERKEN PUBERTE PREVALANSI, ETİYOLOJİSİ VE SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

**Amaç:** Bu çalışmada Düzce İli merkez ilçesinde bulunan ilköğretim okullarında sağlık taraması yapılarak öğrencilerde erken puberte prevalansı ile etiyolojik dağılımının saptanması ve sosyodemografik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Metod:** Çalışma Düzce İli merkez ilçesi şehir merkezinde bulunan ilköğretim okullarında yapıldı. Okullar sosyoekonomik düzeye göre derecelendirilerek öğrenci sayısı yönünden benzer üç guruba ayrıldı. Sekiz yaş altı kız ve 9 yaş altı erkek çocukların antropometrik ölçümleri ve puberte muayeneleri yapılarak pubertal evreleme Tanner metodu ile değerlendirildi. Testis hacimleri orşidometre ile ölçüldü. Erken puberte bulguları saptanan çocuklar tetkik edilmek üzere Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'ne yönlendirildi. Ayrıntılı incelemede tartı, boy ve VKİ değerleri, puberte evrelemesi, kemik yaşı değerlendirmesi, bazal ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ile uyarılmış gonadotropin düzeyleri, pelvik ultrasonografi, hipofiz MRG bulguları değerlendirilerek etyolojileri araştırıldı. Ayrıca çalışmaya katılan tüm çocuklara puberteyi etkileyen sosyodemografik özellikleri değerlendirmek amacıyla anket uygulandı.

**Bulgular:** 8 yaş altı 786 kız ve 9 yaş altı 1397 erkekten oluşan 2183 çocukta yaptığımız çalışmamızda 30 çocukta erken puberte tespit edilmiş olup erken puberte prevalansı %1,37 bulunmuştur. Kızlarda erken puberte görülme sıklığı erkeklerin yaklaşık 2 katı düzeyinde izlenmiştir (erkeklerde %1,0; kızlarda %2,03).

Erken puberteli çocukların etiyolojik dağılımına bakıldığında 20 çocukta gerçek erken puberte, 5 çocukta erken pubarş, 1 çocukta telarş varyant, 2 çocukta

erken telarş, 1 çocukta erkence puberte, 1 çocukta nonklasik konjenital adrenal hiperplazi bulunmuştur.

Her iki cinsiyette erken puberte bulguları olan 30 çocuğun boy, vücut ağırlıkları ve VKİ ortalamalarının erken puberte izlenmeyen 2153 çocuğa göre daha ileri olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda erken puberte prevalansı uluslar arası literatürdeki verilere göre yüksek saptanmıştır.

Erken puberte aileler tarafından anlaşılmayabilir veya fark edildiğinde geç kalınmış olabilir. Bu çalışma ile toplum sağlığı açısından okul taramalarının, erken pubertenin erken teşhis ve tedavisinde önemli olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Erken puberte, puberte prevalansı, okul taraması, sosyoekonomik düzey, çocuk, Düzce

## ABSTRACT

### STUDY ON PRECOCIOUS PUBERTY PREVALANCE, ETIOLOGY AND SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS IN DÜZCE PROVINCE ELEMANTARY SCHOOL STUDENTS

**Objective:** In this study, it is aimed to detect precocious puberty prevalence together with etiologic distribution and to observe sociodemographic characteristics of the children by screening elementary schools in the central district of Düzce province.

**Method:** The study has been undertaken in the elementary schools located in the city centre of the central district of Düzce province. The schools have been classified according to their socioeconomic levels and divided into three groups similar in terms of student numbers. The pubertal stage has been evaluated through Tanner method by conducting antropometric measurements and puberty examinations of girls below 8 years old and boys below 9 years. The testes volumes are measured by orchidometer. The children with precocious puberty diagnosis are directed to Düzce University Medicine Faculty Pediatric Endocrinology Division for inspection. In detailed observation, the etiologies are investigated by evaluating weight, height and BMI values, puberty stage, bone age evaluation, basic and gonadotrophin releasing hormone (GnRH) stimulated gonadotrophin levels, pelvic ultrasonography and pituitary MRI findings. In addition, a questionnaire applied to all students participating to the study in order to evaluate sociodemographic characteristics affecting puberty.

**Findings:** In our study made through 2183 children comprised of 786 girls below 8 years of age and 1397 boys below 9 years of age, precocious puberty has been detected in 30 children and precocious puberty prevalence has been found as 1.37%. It has been observed that, the frequency of precocious puberty in girls is approximately 2 times compared to boys (boys 1.0%, girls 2.03%).

Looking at the etiological distribution of children with precocious puberty, it has been detected true precocious puberty in 20 children, premature pubarche in 5 children, thelarche variant in 1 child, premature thelarche in 2 children, early puberty in 1 child and nonclassic congenital adrenal hyperplasia in 1 child.

It has been observed that, the height, body weight and BMI averages of 30 children with precocious puberty findings are ahead of 2153 children without precocious puberty diagnosis in both genders.

**Result:** In our study, puberty prevalence has been detected higher compared to literature data.

Precocious puberty may either not be noticed or be lately noticed by the parents. With this study, we believe that school screenings are important for the health of the society in terms of early diagnosis and treatment of precocious puberty.

**Key Words:** Precocious puberty, puberty prevalence, school screening, socioeconomic level, child, Düzce



## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>ACTH</b>      | : Adrenokortikotropin hormon              |
| <b>ALL</b>       | : Akut lenfositler lösemi                 |
| <b>AS</b>        | : Androstenedion                          |
| <b>A P M</b>     | : Aksiler-Pubis-Meme                      |
| <b>ASD</b>       | : Atriyal Septal Defekt                   |
| <b>CVAH</b>      | : Konjenital Virilizan Adrenal Hiperplazi |
| <b>DBH</b>       | : Doruk büyüme hızlanması                 |
| <b>DDT</b>       | : Diklor Defenil Trikloretan              |
| <b>DHEA</b>      | : Dehidroepiandrosteron                   |
| <b>DHEA-S</b>    | : Dehidroepiandrosteron sülfat            |
| <b>DHT</b>       | : Dehidrotestosteron                      |
| <b>EBM</b>       | : Endokrin sistemi bozucu maddeler        |
| <b>E2</b>        | : Östradiol                               |
| <b>EP</b>        | : Erken puberte                           |
| <b>FSH</b>       | : Folikül uyarıcı hormon                  |
| <b>GABA</b>      | : Gama Amino Bütirik Asit                 |
| <b>GEP</b>       | : Gerçek erken puberte                    |
| <b>GIP</b>       | : Gastrointestinal peptid                 |
| <b>GnRH</b>      | : Gonadotropin salgılatıcı hormon         |
| <b>HCG</b>       | : İnsan koryonik gonadotropin             |
| <b>HHG Eksen</b> | : Hipotalamus hipofiz gonad eksen         |
| <b>ICMA</b>      | : İmmünokemiluminesent Assay              |
| <b>IFMA</b>      | : İmmünofluorimetrik Assay                |
| <b>İUGR</b>      | : İntrauterin büyüme geriliği             |
| <b>KAH</b>       | : Konjenital adrenal hiperplazi           |
| <b>KY</b>        | : Kemik yaşı                              |
| <b>LH</b>        | : Lüteinize edici hormon                  |
| <b>LH-RH</b>     | : Lütein hormonu salgılatıcı hormon       |
| <b>NF-1</b>      | : Nörofibromatozis Tip 1                  |
| <b>NMDA</b>      | : N-Metil-D-Aspart                        |

|               |  |
|---------------|--|
| <b>MAS</b>    | : Mc Cune Albright sendrom                     |
| <b>MRG</b>    | : Manyetik rezonans görüntüleme                |
| <b>PRL</b>    | : Prolaktin                                    |
| <b>RIA</b>    | : Radyo İmmüno Assay                           |
| <b>SD</b>     | : Standart deviasyon                           |
| <b>SDS</b>    | : Standart Deviasyon Skoru                     |
| <b>SED</b>    | : Sosyoekonomik düzey                          |
| <b>SGA</b>    | : Gestasyonel yaşına göre düşük doğum ağırlığı |
| <b>SHBG</b>   | : Seks hormon bağlayıcı globulin               |
| <b>sT4</b>    | : Serbest tiroksin 4                           |
| <b>TSH</b>    | : Tiroid uyarıcı hormon                        |
| <b>TT</b>     | : Total Testosteron                            |
| <b>TY</b>     | : Takvim yaşı                                  |
| <b>USA</b>    | : Amerika Birleşik Devletleri                  |
| <b>USG</b>    | : Ultrasonografi                               |
| <b>VA</b>     | : Vücut ağırlığı                               |
| <b>VKI</b>    | : Vücut Kütle İndeksi                          |
| <b>17-OHP</b> | : 17 Hidroksi Progesteron                      |

## TABLULAR

- Tablo 1. Türk çocuklarının ergenlikteki büyüme özellikleri
- Tablo 2. Taner-Marshall yöntemine göre kızlarda pubertal evrelendirme
- Tablo 3. Tanner-Marshall yöntemine göre erkeklerde pubertal evrelendirme
- Tablo 4. Erken puberte nedenleri ve sınıflaması
- Tablo 5. Erkeklerde erken puberte ayırıcı tanısı
- Tablo 6. Kızlarda erken puberte ayırıcı tanısı
- Tablo 7. Erken telarş ve erken puberte ayırıcı özellikleri
- Tablo 8. Tarama yapılan çocukların cinsiyete göre dağılımı
- Tablo 9. Erken puberte tespit edilen 91 çocuğun ikinci değerlendirme sonuçları
- Tablo 10. Muayeneye gelmeyen çocukların dağılımları
- Tablo 11. Fizik muayenesinde prepubertal değerlendirilen 55 çocuğun 1. ve 2. puberte muayenesinin yorumları
- Tablo 12. Erken puberte tespit edilen kız olguların özellikleri ve etiyolojik dağılımı
- Tablo 13. Erken puberte tespit edilen erkek olguların özellikleri ve etiyolojik dağılımı
- Tablo 14. Erken puberte tanımlı olan ve olmayan çocuklarda antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması
- Tablo 15. İlk muayene sonuçlarına göre erken puberte olan ve olmayan çocukların VKİ karşılaştırılması
- Tablo 16. Erken puberte olan ve olmayan erkek çocuklarda antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması
- Tablo 17. Erken puberte olan ve olmayan kız çocuklarda antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması
- Tablo 18. Erken puberte olan çocuklarda tüm antropometrik ölçümleri

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1. HHG eksenı

Şekil 2. Steroid hormonların yapıım basamakları

Şekil 3. Tanner-Marshall yöntemine göre kıızlarda pubertal evrelendirme

Şekil 4. Tanner-Marshall yöntemine göre erkeklerde puber-tal evrelendirme

Şekil 5. Prader orşidometresi

## GRAFİKLER ÇİZELGESİ

- Grafik 1: Kız öğrencilerde sosyoekonomik düzeyin erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında karşılaştırılması
- Grafik 2: Erkek öğrencilerde sosyoekonomik düzeyin erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında karşılaştırılması
- Grafik 3: Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında baba eğitim düzeylerinin karşılaştırılması
- Grafik 4: Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında baba mesleklerinin karşılaştırılması
- Grafik 5: Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında anne eğitim düzeylerinin karşılaştırılması
- Grafik 6: Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında annelerin işte çalışma durumlarının karşılaştırılması
- Grafik 7: Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında kahvaltı alışkanlığının karşılaştırılması
- Grafik 8: Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında bakkaldan alışveriş yapma alışkanlıklarının karşılaştırılması
- Grafik 9: Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında televizyon ve bilgisayar ile geçirilen zamanın karşılaştırılması
- Grafik 10: Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında oyun veya spor ile geçirilen zaman
- Grafik 11: Çocukların işte çalışma durumlarının erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında karşılaştırılması
- Grafik 12: Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında evde yaşayan kişi sayısının karşılaştırılması
- Grafik 13: Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında ev oda sayılarının karşılaştırılması
- Grafik 14: Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında kardeş sayılarının karşılaştırılması
- Grafik 15: Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında çocuklarda kronik

hastalık varlığının karşılaştırılması

Grafik 16: Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında ölen kardeş öyküsünün karşılaştırılması

## İÇİNDEKİLER

### Sayfalar

|   |     |
|---|-----|
| ÖNSÖZ.....  | i   |
| KISALTMALAR .....                                     | vii |
| TABLolar ÇİZELGESİ .....                              | ix  |
| ŞEKİLLER ÇİZELGESİ .....                              | x   |
| GRAFİKLER ÇİZELGESİ .....                             | xi  |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ .....                                 | 1   |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                                 | 2   |
| 2.1 Pubertenin Tanımı .....                           | 2   |
| 2.2 Pubertenin Nöroendokrin Regülasyonu .....         | 2   |
| 2.2.1 Embriyonik fetal dönem.....                     | 2   |
| 2.2.2 Postnatal dönem .....                           | 3   |
| 2.2.3 Puberte zamanlaması.....                        | 3   |
| 2.2.4 Puberte başlama yaşını etkileyen etmenler ..... | 4   |
| 2.3 Hipotalamus- Hipofiz-Gonad Ekseni .....           | 6   |
| 2.3.1 GnRH .....                                      | 7   |
| 2.3.2 Hipofizer gonadotropinler.....                  | 8   |
| 2.3.3 Seks steroidleri .....                          | 9   |
| 2.4 Adrenarş .....                                    | 9   |
| 2.5 Pubertede Fiziksel Değişiklikler .....            | 11  |
| 2.6 Pubertede Cinsel Gelişim Evreleri .....           | 13  |
| 2.6.1 Kızlarda pubertal gelişim .....                 | 13  |
| 2.6.2 Erkeklerde pubertal gelişim.....                | 16  |
| 2.7 Puberte Bozuklukları.....                         | 18  |
| 2.8 Erken Puberte .....                               | 19  |
| 2.8.1 Erken pubertenin tanımı .....                   | 19  |
| 2.8.2 Tanı ve laboratuvar değerlendirme.....          | 19  |
| 2.8.3 Tedavi .....                                    | 22  |
| 2.9 Erken Puberteye Neden Olan Durumlar .....         | 26  |

|  |    |
|--|----|
| 2.10 Erken Puberte Ayırıcı Tanısı .....                    | 29 |
| 2.11 Gonadotropin Bağımlı- Santral Erken Puberte .....     | 30 |
| 2.11.1 İdiyopatik santral erken puberte .....              | 30 |
| 2.11.2 Organik nedenler .....                              | 31 |
| 2.12 Gonadotropin Bağımsız – Periferik Erken Puberte ..... | 31 |
| 2.12.1 Konjenital adrenal hiperplazi .....                 | 31 |
| 2.12.2 Mc Cune Albright sendromu MAS .....                 | 32 |
| 2.12.3 Ailesel testotoksikoz .....                         | 32 |
| 2.12.4 Periferik erken puberteye neden olan tümörler ..... | 33 |
| 2.12.5 Over kistleri .....                                 | 33 |
| 2.12.6 Hipotiroidi.....                                    | 33 |
| 2.12.7 Kortizol direnç sendromları.....                    | 34 |
| 2.13 Pubertal Gelişimde Normalin Varyantları .....         | 34 |
| 2.13.1 Erken telarş .....                                  | 34 |
| 2.13.2 Erken pubarş .....                                  | 35 |
| 2.13.3 Erken menarş .....                                  | 36 |
| 2.14 Erken Pubertenin Sonuçları .....                      | 36 |
| 3.GEREÇ ve YÖNTEMLER .....                                 | 39 |
| 3.1 Araştırma Bölgesi.....                                 | 39 |
| 3.2 Araştırma Önhazırlığı .....                            | 39 |
| 3.3 Araştırma Evreni ve Örneklem Kümesinin Seçimi .....    | 40 |
| 3.4 Veri Toplama ve Anket Formu Değerlendirilmesi .....    | 40 |
| 3.5 Antropometrik Ölçümler .....                           | 41 |
| 3.5.1 Boy ölçümü .....                                     | 41 |
| 3.5.2 Vücut ağırlığı ölçümü .....                          | 41 |
| 3.5.3 Boy ve kilo ölçümlerinin değerlendirilmesi .....     | 42 |
| 3.5.4 Pubertal değerlendirme .....                         | 42 |
| 3.5.5 Laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesi.....     | 43 |
| 3.5.6 Erken puberteye tanısal yaklaşım .....               | 44 |
| 3.5.7 İstatiksel analiz .....                              | 45 |
| 4.BULGULAR .....   | 46 |



|   |           |
|---|-----------|
| <b>4.1 Çalışmaya Alınan Çocukların Pubertal Özellikleri.....</b>                    | <b>46</b> |
| <b>4.1.1 Erken puberteli kız çocuklarının tetkik ve tanıların değerlendirilmesi</b> |           |
| .....   | <b>50</b> |
| <b>4.1.2 Erken puberteli erkek çocuklarının tetkik ve tanıların</b>                 |           |
| <b>Değerlendirilmesi .....</b>  | <b>55</b> |
| <b>4.2 Çalışmaya Alınan Çocukların Antropometrik Özellikleri.....</b>               | <b>61</b> |
| <b>4.3 Çalışmaya Alınan Çocukların Sosyodemografik Özellikleri .....</b>            | <b>64</b> |
| <b>5.TARTIŞMA .....</b>   | <b>80</b> |
| <b>6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....</b>   | <b>89</b> |
| <b>7.KAYNAKLAR .....</b>  | <b>90</b> |
| <b>8.EKLER.....</b>   | <b>99</b> |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erken puberte ciddi organik veya fizyolojik sorunlara bağlı olabilen ve son yıllarda toplumda sıklığının arttığı düşünölen bir sağlık sorunudur. Bu sorunun zamanında tanınması ve olguların bu konu ile ilgili uzmanlık merkezlerinde izlenmesi gerekmektedir.

Okul taramaları toplum sağlığını ilgilendiren önemli çalışmalardır. Ailenin gözden kaçırdığı veya bilgisinin olmadığı sağlık sorunları hakkında farkındalığı arttırır. Aynı zamanda erken tanı şansını yakalayan çocukların hastane koşullarında tetkik ve tedavisini sağlar.

Bu çalışmanın amacı, Düzce ilinde erken puberte prevalansını belirlemek, etiyolojik dağılımını saptamak ve sosyodemografik özelliklerini incelemektir.

Bu amaçla Düzce ili merkez ilçesinde bulunan, düşük, orta, yüksek sosyo-ekonomik tabakalardaki 14 ilköğretim okulunun 2008-2009 yılı öğrencileri muayene edildi. Bu okullardaki 6–9 yaş arası 2183 çocukta ( 786 kız, 1397 erkek ) erken puberte prevalansı ve etyolojik nedenleri araştırıldı. Puberte başlama zamanını etkileyen etmenleri içeren 16 soruluk anket uygulandı (Ek 1). Ergenlik muayeneleri uygun koşullarda yapıldı. Erken puberte saptanan çocukların poliklinik koşullarında muayeneleri tekrarlandı ve ileri tetkikleri yapıldı.

Bu şekilde erken puberte etyolojisine yönelik gerekli tetkikleri tamamlanarak tanıları ve sosyodemografik özellikleri tartışıldı. Bulgular ölkemizin diğer bölgeleri ve başka ölkelerde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldı

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Pubertenin Tanımı**

Puberte cinsel olgunlaşma, üreme yeteneğinin kazanılması ve büyümenin tamamlanması ile sonuçlanan karmaşık nöroendokrin ve fiziksel değişikliklerin yaşandığı erişkin döneme geçiş sürecidir (1). Adölesan dönemi bazen ergenlikle eş anlamda kullanılmakla birlikte vücutta oluşan biyolojik değişikliklere eşlik eden ruhsal gelişme ve psikososyal değişiklikleri de kapsayan bir terimdir (3).

Puberteye her çocuk aynı yaşta başlamaz. Pubertal evrelerin başlama ve bitiş zamanları, ilerleyişi çeşitli nedenlerle farklılıklar gösterir. Bu geçiş süreci geç çocukluk döneminde, genellikle kızlarda 8–13 yaş, erkeklerde 9–14 yaş arasında başlar (4).

Normal pubertenin anlaşılması pubertal hastalıkların kesin teşhis ve tedavisi için önemlidir.

Diğer bir deyişle puberte, birincil (gonad ve genital yapılar), ikincil (meme gelişimi ve pubik kıllanma, erkeklerde ses değişikliği vb.) cinsiyet karakterlerinin geliştiği ve belirginleştiği dönemdir (2).

### **2.2 Pubertenin Nöroendokrin Regülasyonu**

Pubertenin başlaması, ilerlemesi ve tamamlanması karmaşık nöroendokrin mekanizmaların kontrolü altındadır. Hipotalamus hipofiz gonad eksenini (HHG eksenini) pubertede yeni kazanılan bir işlev olmayıp var olan işlevin yeniden aktive olmasıdır (4).

#### **2.2.1 Embriyonik fetal dönem**

HHG eksenini fetal yaşamda etkinleştirir. Yaklaşık 20 haftalık fetusta, pubertedeki endokrin aktiviteye benzer değişiklikler görülür. Fetal hipotalamus, gestasyonun 14. haftasında GnRH nöronlarını içerir. Fetal hipofizer bez 20. gestasyon haftasında lüteinize edici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH) salgılamaya başlar.

Hipotalamo-hipofizer portal sistem 20. gestasyonel haftada gelişir, hipotalamik GnRH'nın hipofizer gonadotropinlere ulaşmasına izin verir (6).

Dolaşımdaki FSH ve LH seviyeleri gestasyonun ortasında doruk düzeye ulaşır ve sonra geç gestasyon dönemine kadar azalır. Gestasyon ortasında erkek fetuslarda testosteron, dişilerde ise östrojen düzeyleri yüksektir (5).

### **2.2.2 Postnatal dönem**

Doğumda gonad hormonları ve gonadotropinler her iki cinsten de pubertal düzeydedir. Yenidoğan döneminde mini puberte olarak tanımlanan aktif bir evreden geçer. Bu aktivite gerçek puberte ile karıştırılmamalıdır (7). Postnatal 6 ayda gonadotropin ve seks steroidleri tekrar düşük seviyelere geriler. Bazen 2- 3 yaşlarına kadar aralıklı yükselmeler devam eder ve prepubertal değerlerine geri dönmesi gecikebilir. Mini puberte döneminde hafif meme dokusu gelişimi gibi değişiklikler gözlenebilir. Santral baskılayıcı mekanizmalarla HHG eksenini büyük ölçüde baskı altında tutulmaktadır. Bu aşama erken çocukluk süresince devam eden prepubertal juvenil evre dönemidir. Puberte başlangıcına kadar FSH, LH ve gonadal steroidlerin tümü düşük düzeydedir (1).

### **2.2.3 Puberte zamanlaması**

Pubertal uyanmanın birincil merkezi beyindir. Hipotalamustan epizodik GnRH salınımı pubertenin başlaması için gereklidir. Puberte, prepubertal dönemde sessiz olan HHG ekseninin yeniden uyanması ile ortaya çıkar (1).

Puberte başlangıcına neden olan mekanizmalarla ilgili olarak iki hipotez öne sürülmektedir.

Bu hipotezlerden ilki olan "gonadostat" hipotezine göre, gonadotropin salınımı üzerinde baskılayıcı etkiler güçlü, uyarıcı etkiler zayıftır. Santral sinir sistemi, seksüel olgunlaşma sırasında, steroid geri bildirimine duyarsızdır. Duyarlılıktaki değişiklik gonadotropinlerin salgısına neden olur (7).

İkinci hipotezde puberte başlangıcından önceki seksüel durgunluktan GnRH salınımının santral baskılanması sorumlu tutulur ve gonadal steroidlerin olumsuz geri bildiriminden bağımsız olarak pulsatil GnRH salınımı puberteyi tetikler (7).

Santral baskılanmanın sonlanmasında ve yeniden uyanışında nöroendokrin ve genetik denetim önemli rol oynamaktadır. Bedensel olgunlaşma ve enerji dengesi hakkında bilgi veren sinyaller pubertal zamanlamada etkin olmaktadır (8).

Sonuç olarak pubertenin başlaması bir yandan uyarıcı ve baskılayıcı özelliklerdeki aminoasitleri, öte yandan hücreden hücreye sinyal iletim moleküllerini kapsayan karmaşık transsinaptik ve astroglial nöronal etkileşimleri gerektirmektedir (2, 8).

#### **2.2.4 Puberte başlama yaşını etkileyen etmenler**

Puberte başlama yaşındaki değişkenliğin en önemli belirleyicileri genetik çeşitlilik ve çevresel koşullardır. Benzer yaşam koşullarına rağmen puberte zamanlamasındaki belirgin farklılıklar puberte başlama yaşında multifaktöriyel etkilerin rol aldığını düşündürmektedir (9).

##### **2.2.4.1 Genetik etmenler**

Pubertal zamanlamayı genetik etmenler düzenler (10, 11). 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 toplumda puberte başlangıcının belirlenmesinde etkili olan tek gen olabileceğini düşündürmektedir (11).

Şimdiye dek en az 20 tek gen mutasyonu tanımlanmıştır. Olfaktör bulbusun gelişimi ve GnRH nöronlarının göçü ile ilgili genler; Nöroglial ağda transkripsiyon genleri; GnRH salınımı ile ilgili genler (özellikle KISS1/GPR54 Sinyal Sistemi) pubertal sistemin kuruluşu, etkinleşmesi ve tüm yaşam boyunca işlevleri bakımından önem göstermektedir. KISS1/GPR54 sistemi normal GnRH fizyolojisinde ve pubertenin başlamasında temel rol oynamaktadır (12).

GnRH sisteminde sinaptik yapıda cinsel farklılıklar dikkati çekmekte, dişilerde daha fazla sinaptik bağlantı mevcut olduğu gözlenmektedir. Bu durum kızlarda HHG ekseninin erkeklere göre daha kolay aktive olabildiğini açıklamaktadır. Kızlarda puberte bulguları erkeklere göre 1 yıl daha erken başlamaktadır ve bu durumun prenatal programlama sonucu olduğu düşünülmektedir (13).

Puberte başlangıç yaşı ırksal belirgin farklılıklar göstermektedir. Siyah ırkta beyaz ırka oranla puberte bulguları daha erken görülmekte yine benzer sosyoekonomik koşullara sahip Akdeniz ülkelerinde diğer Avrupa ülkelerine göre puberte daha erken yaşlarda izlenebilmektedir (13).

#### 2.2.4.2 Çevresel etmenler

Pubertal bulguların başlamasında genetik etmenler önemli olduğu kadar bireyin bulunduğu sosyoekonomik durum ve çevresel koşullar da etkilidir.

- Coğrafya ve iklimsel koşullar; ısı ve ışığa maruziyetin etkileri, yüksek rakım
- Beslenme; alınan kalori miktarı, protein tipi, diyetdeki yağın miktarı
- Fiziksel stres; ağır fiziksel aktivite,
- Ruhsal stres; evlat edinilme, göç, baba yoksunluğu, savaş gibi emosyonel kötü koşullar
- Kronik hastalıklar,
- Endokrin bozuculara maruz kalma

Tüm dünyada, özellikle gelişmiş ülkelerde düzelen sosyoekonomik koşullarla birlikte puberte yaşı 100-150 yılda, her 10 yıl başına 2-3 ay erkene kaymaktadır. Halen gelişmekte olan Hindistan ve Çin’de benzer değişiklik izlenmektedir (13).

Ağır malnütrisyon, kronik sistemik hastalıklar, ağır fiziksel aktivite ve psikolojik gerilim gibi olumsuz yaşam koşullarının ise puberte bulgularını geciktirdiği saptanmıştır. Hafif-orta derece obezitenin ( normalin % 30 ‘una kadar ) ergenliği erkene kaydırđıđı bilinmektedir (4). Erken puberte tanılı kızların tanı anındaki vücut ağırlıkları sağlıklı yaşlıtlarına göre belirgin derecede fazladır. Vücut yağ oranı ile puberte

arasındaki ilişki leptin ve adipokinlerinde GnRH salınımı üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir (6).

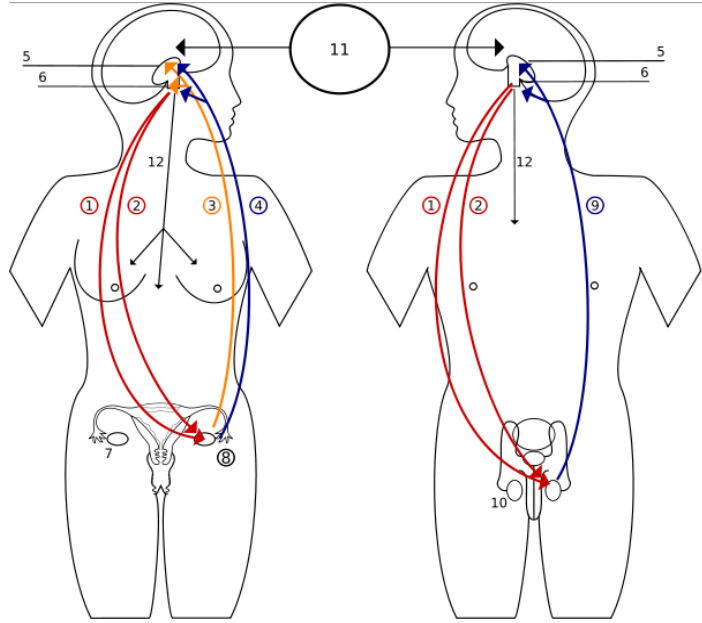
Endokrin sistemi bozucu maddeler (EBM) endokrin sistemin işlevini bozarak organizmada veya bir sonraki nesilde istenmeyen yan etkilere neden olan eksojen maddeler olarak tanımlanır. Bu grupta pestisidlerden Diklor Difenil Trikloretan (DDT), bisfenol, alkilfenol, fitalat gibi insan yapımı kimyasallar ile bitkilerde bulunan fitoöstrojenler bulunmaktadır (12). Kozmetik ürünler, böcek zehirleri, güneş koruyucuları, gıdalar, ilaçlar ve plastik ürünler veya diğer kimyasal maddelerin içindeki östrojenik maddelerle eksojen karşılaşma sonucu erken puberte gelişmiş olabileceğini bildiren bir çok olgu sunumu yayınlanmıştır. Bir çoğu gözleme dayalı olduğu için laboratuvar çalışmaları yetersiz bulunmuştur.

İntrauterin büyüme geriliği (İUGR) ve gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) olan bebeklerde ileriki yaşlarda erken adrenarş ve erken puberte görülme sıklığı artmaktadır. Aynı zamanda SGA'lı bebeklerde kızlarda over kaynaklı hiperandrojenizm, erken menarş, erkeklerde subfertilite görülmesi gibi eğilimlerin daha sık olduğu ileri sürülmektedir (14).

### **2.3 Hipotalamus-Hipofiz-Gonad eksenini**

Merkezi sinir sisteminin puberte ve üreme işlevlerinin kontrolünde temel rolü oynayan GnRH puls jeneratörü; biyojenik nörotransmitterler, peptiderjik nöromodülatörler, nöroeksitör aminoasitler ve çeşitli nöral yolakların etkisi altındadır (1-3).

Çocukluk çağı boyunca baskılayıcı sistemin (özellikle gamma-amino bütirik asid) etkisi altında olan puls jeneratörü bu dönemde suskun kalmaktadır (1, 13, 15). Pubertenin başlangıcı ile birlikte uyarıcı sistemin devreye girmesi ile puls jeneratörü aktifleşir ve epizodik GnRH salınımı ortaya çıkar. Bu salınım paterni hipofizde LH ve FSH yapım ve salgılanmasını uyarır. LH ve FSH'nın serum düzeylerinin artması ile birlikte gonadlar (over veya testisler) uyarılmakta ve seks steroidlerinin yapımı başlamaktadır.



**Şekil 1. HHG eksen**

1 Folikül stimüle edici hormon – FSH, 2 Luteinize hormon – LH, 3 Progesteron, 4 Östrojen, 5 Hipotalamus, 6 Hipofiz bezi, 7 Over, 8 İnsan koryonik gonadotropin – hCG, 9 Testosteron, 10 Testis, 11 Santral uyarılar, 12 Prolaktin – PRL

### 2.3.1 GnRH

GnRH, 69 aminoasit içeren prohormon prekürsöründen oluşan 10 aminoasitlik bir peptiddir. Geni 8. kromozom üzerindedir. GnRH üreten nöronlar memeli gelişiminin erken safhasında primitif olfaktör plaktan köken alır ve daha sonra medial bazal hipotalamusa göç ederler (19, 24).

Erişkinde GnRH başlıca hipotalamusta yerleşiktir fakat hipokampus, singulat korteks ve olfaktör soğanda da bulunur. GnRH yarılanma ömrü 2–4 dakikadır. Günlük metabolik klirensi  $800 \text{ L/m}^2$ 'dir (19, 24). GnRH hipotalamik-hipofizer portal sisteme epizodik boluslar halinde salınır. Epizodik salınım hipotalamik nöronların özelliğidir (9). Hipotalamik bir dekapeptid olan GnRH, hipofizer FSH ve LH salınımını uyarır (7).

GnRH salınımını etkileyen etmenlerin; Glutamat, Gama-Amino-Bütirik Asit (GABA), N-Metil-D-Aspart (NMDA), asetil kolin, nöropeptid Y, prostoglandin E2, beta



endorfin, katekolaminler, dopamin, serotonin, leptin, kisspeptin, melatonin, opioid peptidler, alfa melanosit uyarıcı faktör, "agouti related " peptid ve CRH 'nın parakrin ve otokrin etkileri olduğu bildirilmektedir (2, 7).

### **2.3.2 Hipofizer gonadotropinler**

FSH ve LH iki subüniti olan ( $\alpha$ -subünit ve  $\beta$ -subünit) glikoprotein yapısında hormonlardır. Bu hormonların  $\alpha$ -subünitleri özdeştir (19). FSH ve LH olgun gamet üretimi ve gonadal steroid salgılanması için gerekli hormonlardır (7). FSH ve LH salınımını GnRH 'nın pulsatil salınımı uyarılmaktadır. Gonadotropinler de GnRH salınımının doğası gereği, kan dolaşımına pulsatil şekilde salınırlar (9).

Geri denetim mekanizmaları ile baskılanma ve uyarılmaları denetlenerek etkilerini gösterirler. Örneğin östrojen düşük düzeyde gonadotropin salınımını olumsuz geri denetimle baskılarken yüksek düzeylerde olumlu geri denetimle uyarılmaktadır (2, 3, 19).

Erkeklerde FSH, seminifer tübüller yapılar ve sperm yapımı üzerinde etkilidir. Kızlarda FSH, glomerülosa hücrelerinden testosteronun östrojene aromatisasyonuna neden olur (19). Erkeklerde sertoli hücrelerinden, kızlarda granülosa hücrelerinden ve plasentadan salınan inhibin hormonu FSH salınımını baskılar. Aktivin, inhibin hormonunun subünitidir ve FSH salınımını uyarır.

LH erkeklerde leydig hücrelerini uyararak testosteron yapımını sağlar, kızlarda ise ovulasyon başladıktan sonra gestajen salınımını uyarır.

Pubertenin başlangıcında pulsatil LH salınımı uyku sırasında meydana gelir, puberte ilerledikçe frekans ve amplitüdü artar ve 24 saatlik periyoda yayılır (1). LH ve FSH düzeyleri artar ancak LH'daki artış daha belirgindir. Pubertal durumun belirlenmesinde LH/FSH oranı yardımcı olur (1, 15, 24). LH'nın GnRH yanıtı olduğu için GnRH ya da GnRH analogları ile uyarımından 30 ila 60 dakika sonra ölçülen LH düzeyi pubertenin tanısı için altın standarttır (1, 24).

### 2.3.3 Seks steroidleri

Önemli seks steroidleri erkeklerde testosteron ve dihidrotestosteron (DHT), kızlarda östrojen ve progesterondur (1, 19).

Testosteron LH etkisiyle her iki cins de aynı enzimatik kademelerden geçerek adrenal kortekste ve erkeklerde Leydig hücrelerinde yapılmaktadır. Testosteron erkekteki pubertal gelişimden asıl sorumlu hormondur (19).

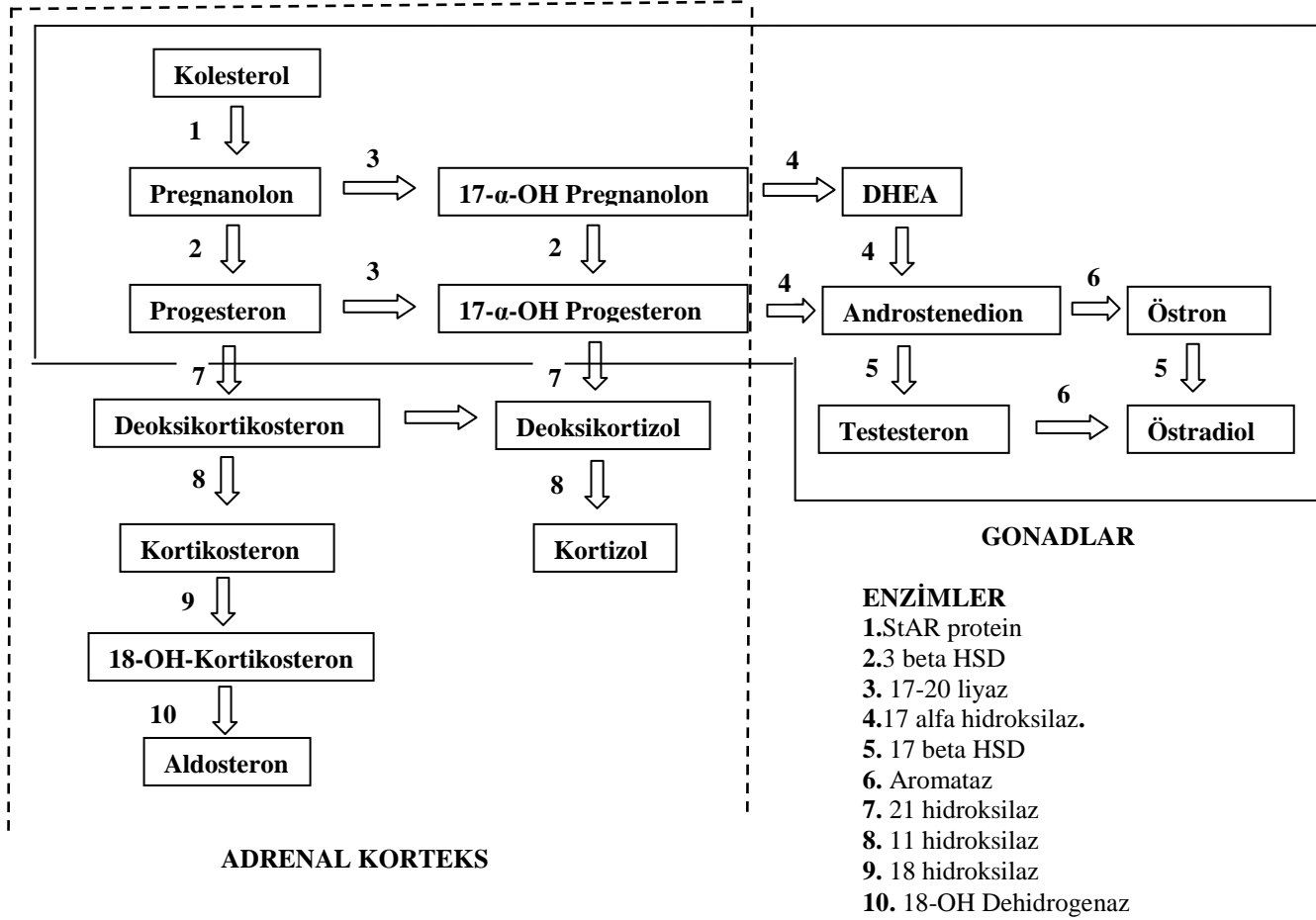
Testosteron intrauterin cinsel farklılaşmada özellikle Wolff yapılarının ve beynin virilizasyonunun, DHT ise ürogenital sinüs ve dış genital yapıların oluşumundan sorumludur. Testosteron seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanarak etkili olduğu hücrelere taşınır. Etkin olan serbest formudur (19).

Testosteron nükleer reseptörü ile direkt veya  $5\alpha$  steroid redüktaz enzimi ile DHT'ye dönüştükten sonra etki eder (19). Testosteronun bir kısmı ise aromataz enzimi ile östrojene dönüşür (19).

Kızlarda FSH glomerulosa hücrelerinde testosteronun östrojene aromatisasyonunu uyarır. Kızlarda over folikül hücrelerinden östrojen salınımı, testosteron salınım basamaklarının tamamlanması ve aromatisasyonu ile olmaktadır. Östrojenler de büyük bir oranda SHBG'ne bağlı olarak dolaşımda bulunur. Östradiol kızlarda pubertal gelişimden asıl sorumlu olan hormondur. Östradiolün meme dokusu, uterus, vücut yağ dağılımı ve kemik epifizleri üzerine etkileri vardır. Her iki cinsiyette de östradiol iskelet olgunlaşması için birincil hormondur (1, 2, 4, 19).

### 2.4 Adrenarş

Adrenarş adrenal bezin pubertesi olarak da isimlendirilir. Adrenal ve gonadal puberte birbirinden bağımsızdır. Adrenal ve gonad androjen yapımında sitokrom p 450 c1  $17\alpha$  hidroksilaz /  $17-20$  liyaz enzim kompleksi görev alır (Şekil 2). Aynı enzim sisteminin iki farklı aktivitesinden  $17\alpha$  hidroksilaz gonadlarda,  $17-20$  liyaz aktivitesi adrenallerde daha etkindir (19).



**Şekil 2. Steroid hormonların yapım basamakları**

Adrenal korteks kökenli dehidroepiandrosteron (DHEA) ve bunun sülfat formu (DHEAS) ve androstenedion androjenik steroidlerdir. Adrenal androjen salgılanması ile puberte fizyolojik süreci arasında minör ilişki vardır (15). Gonadal işlevlerden bağımsız olmakla birlikte HHG ekseninin uyanmasına neden olur. Diğer androjen kaynağı kızlarda over, erkeklerde testisdir (19).

Adrenarş genellikle 6-8 yaşlarında, gonadarştan önce, başlar. Adrenarş zayıf androjenlerin pubertal seviyelerinin ölçülmesi ile tanınır. Gerek adrenal gerek testisten ve overden salgılanan androjenler her iki cinsiyette de seksüel kıllanmadan, akne

gelişiminden ve apokrin bezlerin salgısı sonucu erişkin tipi koku gelişiminden sorumludur (19).

## 2.5 Pubertede Fiziksel Değişiklikler

Her iki cinsiyette ikincil cinsiyet karakterlerin gelişimine ilaveten vücuttaki büyümeye ait diğer değişimler de puberte içinde tanımlanır. Puberte başlangıcından önce erkek ve kızların vücutları benzer oranda adipoz doku ve kastan oluşmakta iken puberte sonrasında erkekler kızlara göre daha fazla kas ve daha az yağ oranına sahiptir (15).

Puberte, boy uzamasında ikili rol oynamaktadır. Boy uzaması iskelet olgunlaşması ile birlikte gittiğinden hızlı boy uzaması en yüksek değere vardıktan ( boy sıçraması ) sonra zaman içinde epifizler kapanmakta ve erişkin boya ulaştıktan sonra uzama yavaşlayıp tamamlanmaktadır (4,19).

Puberte başlangıcında kız ve erkek çocuklar erişkin boylarının %80'ine ulaşırlar. Boy uzamasındaki hızlanma kızlarda yaklaşık iki yıl daha önce başlayıp, erkeklere göre daha erken tamamlanır (4,19). Erişkin erkek ve erişkin kadın boylarında yaklaşık 13 cm'lik fark, erkek çocukların iki yıllık bir süre daha prepubertal hızda boy uzamasının devam etmesi ve büyüme hızlanma doruğunun ergenlik başlama yaşı ile ters orantılı ilişkisi ile açıklanmaktadır. Erkeklerde boy uzaması yaklaşık 18, kızlarda 16 yaşlarında durur (4,19). Pubertenin sonunda her iki cinste boy uzama süreci % 99 oranında tamamlanmıştır.

Sağlıklı Türk kız çocuklarında ergenlik başlangıcında boy  $141.7 \pm 7.6$  cm, ergenlikte toplam kazanılan boy  $16 \pm 3.9$  cm, menarş sonrası uzama  $6.4 \pm 2.7$  cm, nihai boy  $163.7 \pm 6.0$  cm, DBH ortalama  $11.3 \pm 1.5$  yaşında ve doruk değeri  $8.5 \pm 1.0$  cm/yıl olarak saptanmıştır. Sağlıklı Türk erkek çocuklarında ergenlik başlangıcında boy  $146.1 \pm 7.7$  cm, ergenlikte toplam kazanılan boy  $26.4 \pm 4.3$  cm, testis hacmi 25 mL'ye ulaştıktan sonra kazanılan boy  $4.2 \pm 3$  cm, nihai boy  $174.2 \pm 1.6$  cm, DBH ortalama  $13.7 \pm 10.7$  yaşında ve doruk değeri  $10.1 \pm 1.6$  cm/yıl olarak saptanmıştır (4, 19) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Türk çocuklarının ergenlikteki büyüme özellikleri (16)

|   | Kız                 | Erkek                 |
|---|---------------------|-----------------------|
| Ergenlik başlangıcında boy (cm)                           | 141.7 ± 7.6         | 146.1± 7.7            |
| DBH (cm/yıl)  | 8.5± 1 (6.7-10.5)   | 10.1± 1.6 (7-13.7 )   |
| DBH'nın görüldüğü yaş (yıl)                               | 11.3±1.5 (8.5-13.1) | 13.7± 0.7 (12.7-15.2) |
| DBH'nın görüldüğü evre                                    | Meme evre II        | Testis evre III-IV    |
| Menarştan sonra kazanılan boy (cm)                        | 6.4±2.7             | -                     |
| Testis hacmi 25 ml'e ulaştıktan sonra kazanılan boy (cm ) | -                   | 4.2±3                 |
| Ergenlik boyunca kazanılan boy (cm)                       | 16±3.9              | 26±4.3                |
| Nihai boy (cm)  | 163.7±6             | 174.2±1.6             |

Uzama, önce ekstremitelerin distalinden başlayıp proksimale doğrudur. Gövde, ekstremitelerden bir yıl sonra büyümeye başlar. Kızlarda kalçalar, erkeklerde omuzlar genişlemeye başlar.

Pubertede aynı zamanda baş çevresi, toraks çevresi, pelvis çevresi erişkin ölçülerine ulaşır (19). Baş çevresi on yaşında erişkin ölçülerine yaklaşır. Yüz gelişimi ergenlikte olur. Mandibula ve burun erkeklerde daha fazla olmasına rağmen her iki cinste maksiller ve frontal kemikler büyür ve kaş kavisleri belirginleşir. Ergenlikteki hızlı büyüme sürecine, kalp, akciğer, dalak (pulpa ve trabekülleri) gibi organlarda katılır. Beynin hızlı büyümesi daha erken yaşlarda olduğundan, ergenlikte büyüme hızlanması görülmez (19).

Ergenlik dönemi kemik mineral yoğunluğunun en hızlı arttığı dönem olması açısından önemlidir. Kemik mineral yoğunluğundaki artış cinsiyet, cins steroidleri, boy, ağırlık, yaş büyüme hormon düzeyleri, egzersiz, beslenme ve vücut kitle indeksleri ile ilişkilidir (1, 4, 14,19). Cinsler arasında bu fark kız ve erkek çocuklarda büyüme hızlanması ve boy sıçramasının farklı yaşlarda görülmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Prepubertal dönemde her iki cinste ağırlık artışı yılda 2-2.5 kg iken, puberte boyunca (3-4 yıl içinde ) vücut ağırlığı kızlarda yaklaşık 16, erkeklerde 20 kg artar (4).

## 2.6. Pubertede Cinsel Gelişim Evreleri

Pubertedeki fiziksel değişiklerin görülme yaşı değişkendir. Her iki cinsiyette pubertede cinsel gelişim evreleri Tanner-Marshall yöntemine göre değerlendirilmektedir (17, 18). Kızlarda meme gelişimi, pubik ve aksiller kıllanma; erkeklerde testis hacmi, pubik ve aksiller kıllanma evrelemesi uygulanmaktadır.

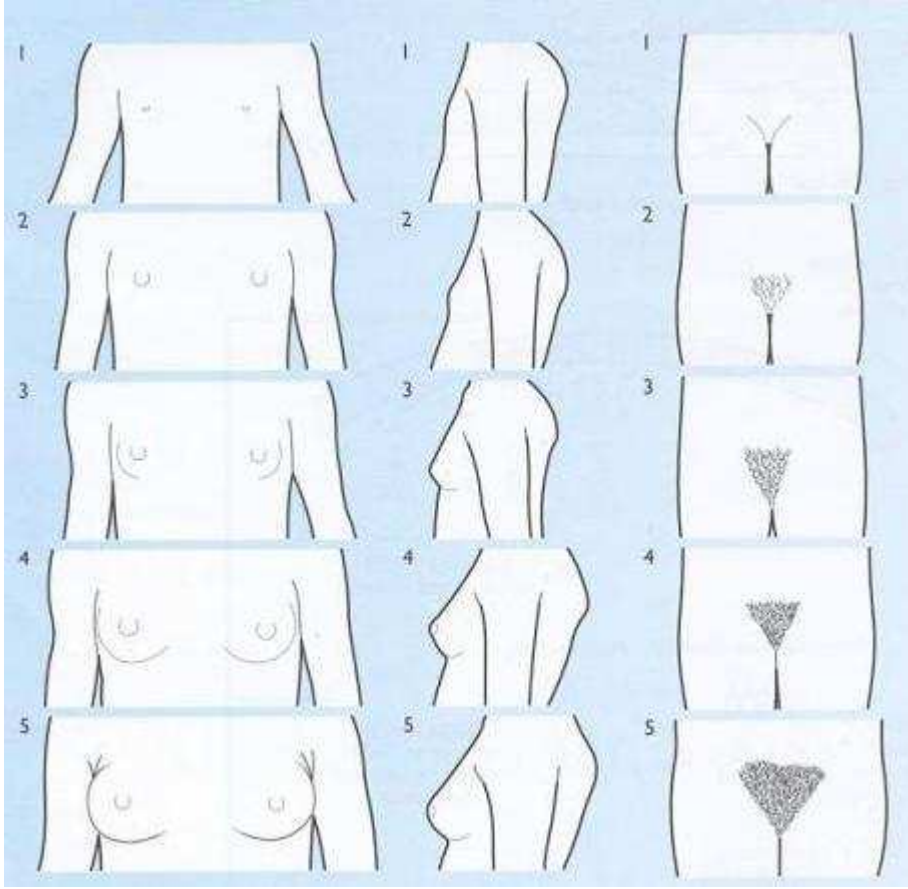
Tanner evrelerinden her biri ortalama 12-15 ay sürer ve pubertal gelişim ortalama 4.5 yıl (1.5 – 6 yıl) da tamamlanır (4,7,18,19).

Pubertal gelişimTürk kız çocuklarında  $4.9\pm 1.2$  yıl, Türk erkek çocuklarında  $4.9\pm 0.6$  yıldır (4 ,16). Türk kız çocuklarında ergenlik belirtilerinin ( meme gelişimi ) ilk ortaya çıkış yaşı 10.1 yaş, alt ve üst sınırlar 7.8 ve 12.9 yaş olarak bildirilmiştir (4, 21). Türk erkekler çocuklarında ise ( testiste hacim artışı ) ilk belirtilerin ortaya çıkış yaşı 11.6 yaş, alt ve üst sınır 9.7-13.0 yaştır (4,23). Türk kız çocuklarında pubik kıllanma 10.3 yaş, aksiller kıllanma 10.8 yaşta başlar ve ortalama menarş yaşı 12.2 yaş olarak belirlenmiştir (4,16,19,21). Türk erkek çocuklarında pubik kıllanma ve peniste büyüme 12.3 yaş, aksiller kıllanma 13.1 yaş, ses kalınlaşması 14 yaş, yüz kıllanması 14.5 yaşta başladığı belirlenmiştir (4,16,19,23).

### 2.6.1 Kızlarda pubertal gelişim

Kızlarda pubertal gelişiminin ilk bulgusu meme tomurcuklanmasıdır (1-4, 15). Bunu pubik ve aksiller kıllanma ile menarş izlemektedir. Kızların % 20'sinde ilk belirti pubik kıllanma olabilir (2,4,15). Meme büyümesi asimetrik başlayabilir, altı ay içinde diğer meme de gelişime katılır. Meme gelişimi birincil olarak overlerden östrojen

salınımı ile, pubik kıllanma adrenal androjenlerle kontrol edilmektedir (4,19).



**Şekil 3. Tanner-Marshall yöntemine göre kızlarda pubertal evrelendirme**

**Tablo 2. Tanner-Marshall yöntemine göre kızlarda pubertal evrelendirme (Şekil 3 ) (17)**

| Evre | Meme  | Pubik kıllanma  | Eşlik eden değişiklikler   |
|------|---|---|--|
| 1    | Prepubertal<br>Papilla eleve  | Pigmente kıl yok  |  |
| 2    | Genişlemekte olan areola<br>Gözlenebilen sınırlar altında meme dokusu ile elevasyon | Labia major üzerinde seyrek, düz veya hafif kıvrık pigmente kıl | Büyüme hızında artış   |
| 3    | Meme dokusu ve areolada genişleme, areola dışına taşan meme dokusu                  | Mons pubise yayılan kalın, kıvrık , pigmente kıllar             | Zirve büyüme hızı<br>Kalınlaşmış vajinal mukoza, aksiller kıllanma |
| 4    | Areola ve papilla meme dokusu üzerinde ikinci bir çıkıntı gibi kontur oluşturur     | Daha küçük alanda erişkin tipi kıllanma                         | Menarş (evre 3-4) , büyüme hızında yavaşlama                       |
| 5    | Erişkin olgun boyutlarda, areola geri çekilir, kontur kaybolur                      | Erişkin dağılımı<br>Bacak iç kısmına yayılır                    |  |

Çocukluk döneminde uterus gözyaşı şeklinde ve vajen koyu kırmızı renktedir. Prepubertal uterus yüksekliği 35 mm' nin, over hacmi 1 ml'nin altındadır ve overlerde mikrokistik görünüm ( kist çapı < 4mm, kist sayısı < 6) normal kabul edilir (19, 24).

Puberte ile birlikte cinsiyet hormonlarından östrojen, pubis ve labia majörde yağ birikimiyle belirginleşmeyi, klitoriste büyümeyi, himende kalınlaşma ve vajinal derinlikte artmayı (prepubertal 8 cm, menarş sırasında 11 cm) sağlar (19). Vulva ve vajina nemli bir özellik kazanır, perineal doku ve vajen elastiktir, vajinal doku kalınlaşır, keratinleşir, ragatlaşır ve soluk pembe rengine döner. Menarştan yaklaşık bir yıl önce vajinal florada oluşan laktobasillerin etkisi ile vajen pH asidleşir. Dökülen epitel hücreleri ve servikal mukus fizyolojik beyaz renkli akıntı oluşturur. Overlerin hacmi artar ve uterusu endometriyum ve miyometriyum tabakaları kalınlaşır. Puberte öncesi homojen ya da mikrokistik özellik gösteren overler multikistik ya da makrokistik, foliküler yapı kazanır (19).

Meme tomurcuklanmasının başlamasından ortalama  $1.8 \pm 0.6$  yıl sonra pubertal olgunlaşma evrelerinin çoğu tamamlanır ve boy sıçramasını takiben menarş (ilk menstrüel periyod) meydana gelir. Endometriyum kalınlığı 5 mm'ye ulaştığında genellikle menarş başlamaktadır (19, 24). Ortalama menarş yaşı USA'da 12.8 yıl, Türkiye'de 12.2 (11–13 yaş) yıldır (4, 16). Menarşın 10 yaşından önce görülmesi erken, 16 yaşından sonraya kayması geç olarak yorumlanır (4,19, 22).

Menarş östrojen ve progesteron hormonlarının etkisi ile meydana gelir. Menstrüel sikluslar 28 (22–40 ) gün sürer. Kanama ortalama 3–5 (2–7) gün sürer ve ortalama kan kaybı 40 (25–70) ml'dir. Menarşı takip eden ilk iki yıl siklusların yarısında ovulasyon yoktur (19,22). Menarşı izleyen beş yıl içinde siklusların % 80'i ovulatuar olur. Menstrüasyon düzensizlikleri erken adölesan döneminde sık görülür. Nedeni çoğu zaman anovulatuar sikluslardır (19, 22).

Pubertal bulguların başlaması ile artan cinsiyet hormonları ve bu hormonların uyardığı büyüme hormonu etkisi ile büyüme hızlanmaktadır. Kızlarda boy sıçraması ya da doruk büyüme hızı artışı Tanner sınıflamasına göre Meme evre 2–3 te , 11–12 yaşlarında, menarştan ortalama 1.3 yıl önce görülür. Nihai boyun %97.5'ine



ulaşıldığında menarş başlar (4, 21). Pubertal dönemde büyüme hızı kızlarda 7–8 cm/yıldır. Menarş sonrasında boy uzaması 5–7.5 cm arasındadır. Kızlar ergenlik boyunca 20–25 cm uzar. (4, 21)

Puberte olgunlaşması sırasında kemik mineralizasyonunda hızlı artış meydana gelir, vücut yağ dağılımı değişir ve yağ kütlesi artar. Kızlarda erkeklere göre vücut yağı iki kat fazladır (4). Kızlarda kemik yaşının 10.75 yıla ulaşması pubertal bulguların başlaması ve kemik yaşının 13 yaşa ulaşması menarşın başlaması için önemli bir ölçüttür (4, 19, 21).

### **2.6.2 Erkeklerde pubertal gelişim**

Erkeklerde testis boyutlarında büyüme pubertenin ilk bulgusudur (1, 4, 18). Testis boyutları prader orşidometresi ile değerlendirilerek ölçülür (18) (Şekil 5). Genellikle sağ testis sola göre biraz daha büyük, sol testis ise skrotumda daha aşağı yerleşimli olma eğilimindedir (2–4,15, 19). Pubik kıllanma genital gelişimle hemen yakın zamanlı olarak başlar.

Testiküler büyümeyi takiben skrotal deri incelik, kıvrımlı bir hal alır. Penis boyutlarındaki artış testis hacmindeki artıştan yaklaşık 12–18 ay sonra gözlemlenir. Penis boyu uzatılarak dorsal kısımdan rijid bir cetvel yardımı ile ölçülerek değerlendirilir. Penis gergin boyu prepubertal çocuklarda 6.2 cm ( 10 persantil 4.8 cm- 90 persantil 7.5cm) iken erişkin de bu ölçüm farklılıklar göstermekle beraber yaklaşık 13 cm'dir ( 10 persantil 10.8 cm- 90 persantil 15.5 cm) (19).

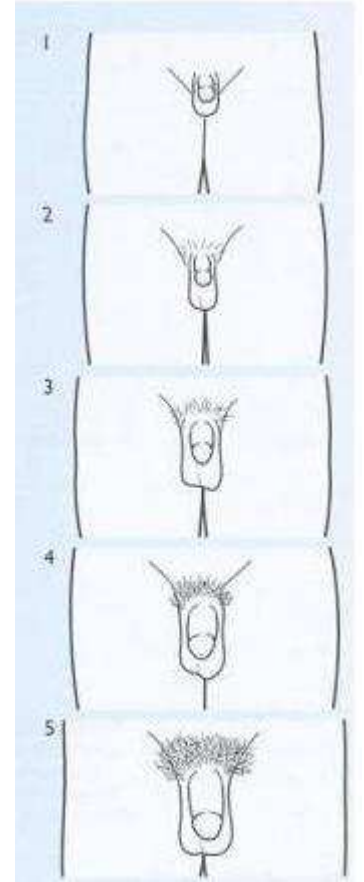
Testisin tümüyle gelişip spermatogenezin oluşması için FSH ve LH uyarısı gereklidir. Sperm üretimi penil ve testiküler hacimle uyumlu olarak 13.5–14 yaş arasında başlar. Pubertal gelişim evreleri ile değişkenlik göstermekle birlikte sabah ejakülasyonu 13.5 yaş civarında başlar. Erken sabah idrarında spermatozoa belirmesine spermarş denir ve genellikle Taner-Marshall yöntemine göre genital ve pubik evre 3–4 'te gözlemlenir. Sperm yoğunluğu ortalama bir yıl sonra erişkin oranlarına ulaşır.

Erkeklerde doruk büyüme hızı, ses değişikliği, akne ve aksiler kıllanma artışı puberte ortasında testosteron etkisinden sonra gelişir. Erkek pubertesine özgü ses kalınlaşması; vokal kordların uzaması, larinks ve krikotiroid kıkırdağın gelişmesi ile ilgilidir. Pubertede yüz ve çene belirginleşir. On beş yaş civarında yüz kılları dudak etrafı ve zigomatik çıkıntılarda belirmeye başlar (4, 19).

Pubertedeki erkeklerin %39–75’inde jinekomasti görülür. Pubertal jinekomasti süresi bir-iki yıl arasındadır. Normal gelişim varyantı olmasına rağmen pubertal ilerleyiş ve gelişim atipikse patolojik nedenler dışlanmalıdır (4, 20).

**Tablo 3.** Tanner-Marshall yöntemine göre erkeklerde pubertal evrelendirme (Şekil 4) (18).

| Evre | Genital Boyut                                  | Pubik kıllanma  | Eşlik eden değişiklikler   | Prader orşidometre (mL) |
|------|--|---|--|-------------------------|
| 1    | Prepubertal                                    | Pigmente kıl yok  | Testis uzun çapı < 1.5 cm  | 1-3                     |
| 2    | Erken testiküler, penil ve scrotal büyüme      | Penis tabanı çevresinde minimal pigmente kıllar         | Erken ses değişikliği, Testis uzun çapı 2.5 -3.3 cm                            | 3-6                     |
| 3    | Artmış penis boyu, testis ve skroktumda büyüme | Koyu, kalın,kıvrıkcık Penis orta hattına yayılan kıllar | Dudak üzerinde hafif kıllanma, akne, maksimum büyüme testis uzun çapı 3.3-4 cm | 8-12                    |
| 4    | Artmış penis boyutu,pigmente Skrotum           | Erişkin şekilde ama az kıllanma                         | Favori çıkması, Testis uzun çapı 4-4.5 cm                                      | > 12                    |
| 5    | Erişkin boy ve Şekilde                         | Erişkin şekilde kıllanma medial uyluğa yayılım          | Sakal uzaması Testis uzun çapı > 4.5 cm  | > 15                    |



**Şekil 4.** Tanner -Marshall yöntemine göre erkeklerde pubertal evrelendirme.

Tanner-Marshall puberte evrelemesinde genital değerlendirme penis boyutu ve skrotumdaki değişimleri içerir (Tablo 3, şekil 4). Klinik pratikte genital değerlendirilmenin kişiden kişiye farklılık göstermesi nedeni ile bir çok merkezde kullanılmaz. Orşidometre ile testis volümü ölçümleri yeterli ve daha geçerli ölçüt olarak kullanılır.



**Şekil 5. Prader orşidometresi**

Erkeklerde büyüme hızlanması süreci iki yıl daha geç yaşta başlar. Tanner-Marshall evrelemesine göre genital evre 3–5 te, 13–14 yaşlarında iken doruk büyüme hızı artışı olur. En fazla hızlandığı dönemde 8–9 cm/yıl boy uzaması olur. Ergenlik boyunca erkekler 25–28 cm uzar (2, 4, 19).

Puberte olgunlaşması sırasında kemik mineralizasyonunda hızlı artış meydana gelir, yağsız vücut kitlesi, kas kütlesi, artar ve vücut yağ oranında göreceli düşüş olur. Ergenlik sonrasında erkeklerde kadınlara göre yağsız vücut kitlesi ve kemik kitlesi 1.5 kez fazladır (4).

## **2.7 Puberte Bozuklukları**

Puberte bozuklukları olgunlaşma sürecinin herhangi bir basamağında meydana gelebilir. En önemlileri geç puberte ve erken pubertedir.

## **2.8 Erken Puberte**

### **2.8.1 Erken pubertenin tanımı**

Erken puberte; pubertal gelişimin fiziksel ve hormonal değişikliklerinin normale göre kızlarda 8 yaşından, menarşın ise 10 yaşından, erkeklerde 9 yaşından önce başlamasıdır (1, 2, 20–23).

Diğer bir tanıma göre ikincil cinsel özelliklerin belirginleştiği yaşın, bu özelliklerin normal toplumda görülmeye başladığı yaş ortalamasından 2.5 SD' den daha öne kayması erken puberte olarak yorumlanmaktadır.

Rosenfeld ve arkadaşları pubertal evreyi dikkate alarak kızlarda meme gelişiminin 7.5 yaşdan, pubik kıllanmanın 8.5 yaşdan, menarşın 9.5 yaşdan önce başlamasını erken puberte olarak tanımlamaktadır (26).

Erken puberte; puberte başlangıç yaşının belirtilen yaş sınırının altında olması, ilerleyici fiziksel gelişim, hızlanmış büyüme ve ilerlemiş kemik yaşını içerir. Eğer puberte bulguları ilerleyici değilse normal gelişim varyantıdır (1, 20, 26, 27).

### **2.8.2 Tanı ve laboratuvar değerlendirme**

Erken puberte tanısı alan çocuklarda önce santral-periferik ayırımı yapılmalıdır (20, 29, 31).

#### **2.8.2.1 Kemik yaşının değerlendirilmesi**

Hem santral hem periferik erken pubertede artan seks steroidlerinin etkisi ile kemik olgunlaşması artar. Bu nedenle kemik yaşının takvim yaşından 2 SD ileri olması erken puberte lehine bir bulgudur (6, 9). Kemik yaşının takvim yaşına paralellik göstermesi erken telarş ve erken pubarş öncelikli düşündürür (20). Ancak yeni başlayan erken pubertede kemik yaşı henüz belirgin ilerleme göstermeden karşımıza çıkmış olabilir (25, 26).

### 2.8.2.2 Bazal seks steroidlerinin değerlendirilmesi

Bazal LH, testosteron ve östradiol yüksek ise değerlidir (Estradiol > 10 pg/mL, Testosteron > 25 ng/dl, LH > 0.1 mIU/mL). Ancak prepubertal ise ekarte ettirmez (30). Üçüncü jenerasyon LH ölçümleri (IFMA, ICMA) daha özgündür (29). LH izleminde ICMA metodu IFMA metoduna göre daha özgündür (29). ICMA metodu LH 0-1 mIU/mL veya daha aşağısını saptayabilir. Bazal LH ölçümü gerçek erken puberte için en iyi takip seçeneğidir (29).

ICMA metodu ile LH seviyelerinin 0,1 mIU/lt 'nin altında olması genellikle prepubertenin göstergesidir (29). Bazal LH düzeyi ICMA (immünokemiluminesent)  $\geq$  0.3 mIU/mL pubertal kabul edilirse de genellikle bazal gonadotropin normal sınırlar içinde bulunabilir (24).

Bazal LH düzeyi gerçek erken pubertede pubertal düzeyde artış görülürken, periferik erken pubertede baskılanması dikkat çekicidir (24). Gerçek erken pubertede LH/FSH oranı RIA ile >1, IFMA ile >0,7, ICMA ile > 0,3 olarak bildirilmektedir (24,30).

Erken puberte araştırılan erkek çocuklarda serum testosteron seviyesinin ölçümü kullanışlıdır. Kızlar için, östradiol ölçümü pubertenin evrelendirilmesinde daha az anlamlıdır (29). Çoğu tahliller erken pubertenin saptanmasında yeterli düzeyde duyarlı veya özgün değildir. Östrojenin 20 pg/ml'yi geçmesi genellikle pubertenin göstergesidir (24, 30).

Rastgele ölçülen FSH düzeyleri prepubertal ve pubertal çocukları ayırt edemez. LH ve FSH 'nin baskılanmış düzeyleri artmış testosteron ve östradiol seviyeleriyle birlikteliği gerçek erken puberteden çok periferik erken puberteyi gösterir (29).

Adrenal androjenlerin seviyeleri (DHEA, DHEA-S) genellikle erkeklerde ve kızlarda prematür pubarşta yükselir. DHEA-S, DHEA'nın depo formudur. DHEA-S 'nin ölçülmesi daha çok tercih edilir çünkü seviyeleri daha yüksektir ve gün boyu daha az farklılıklar gösterir (15, 20, 29). Prematür pubarşı olan çoğu çocukta DHEA-S seviyeleri

20–100 mcg/dl'dir, bazı nadir hastalarda (virilizan adrenal tümörü olanlarda) seviyeleri 500 mcg/dl'yi aşabilir (29).

Her iki cinste de 17OH Progesteron çalışması konjenital adrenal hiperplazi şüphelenilen hastalarda yüksek olması nedeni ile tanıda önemle tercih edilir. Referans aralıktan farklı olan düzeylerinde tanıyı kesinleştirmek için ACTH uyarı testi yapılır (24).

### 2.8.2.3 GnRH uyarı testinin değerlendirilmesi

Bazal LH normal sınırlar içinde bulunduğu durumlarda kesin tanı için GnRH (LHRH Ferring® ampul ) uyarısına LH ve FSH yanıtları belirlenmelidir. GnRH 2.5 mcg/kg (maks. 100 mcg) dozda sabah damar içi uygulanıp 0, 20. ve 60. dakika LH, FSH ölçümleri için kan örnekleri alınır (40).

Uyarılmış gonadotropin düzeyleri ölçüm yöntemine göre yorumlanmalıdır. Doruk LH ICMA ile > 5 mIU/ml olması her iki cinste de pubertal kabul edilir (24).

Periferik erken pubertede bazal LH ve GnRH ile uyarılmış LH yanıtı prepubertal değerlerdedir ya da tümüyle baskılanmıştır (30). Bazal LH düzeyi çok yüksek, FSH normal ya da baskılı bulunursa hCG salgılayan bir tümör olasılığı akla gelmelidir. Tümör şüphesi taşıyan vakalarda tümör belirteçlerinin çalışılması tanıda önemlidir (31).

### 2.8.2.4 Görüntüleme tetkiklerinin değerlendirilmesi

Nörolojik belirtisi veya Nörofibromatozisi olmayan hastalarda intrakraniyal patoloji santral erken puberteli kızların % 8'inde erkeklerin %40 'ında görülmektedir (29). İntrakraniyal patoloji görülme sıklığı yaş ilerledikçe azalır.

Kızlarda 6–8 yaş arası başlayan puberte %2–7 oranındadır ve bunların sadece %1' i tümördür. Santral erken puberte tanılı tüm erkeklerde ve 6 yaşın altındaki kızlarda kraniyal MRG çekilmelidir (29). Puberte başlama yaşı 6–8 yaş arası olan kızlarda nörolojik bulgu varsa, hızlı ilerleyen puberte gözleniyorsa ve östradiol düzeyi yüksek ise kraniyal MRG çekilmelidir (29).

McCune Albright Sendromlu hastalarda kemik şikayeti olmasa bile poliostotik fibröz displazi açısından iskelet sintigrafik olarak taranmalıdır. Fibröz displazi kemik tutulumları özellikle uzun kemiklerde ve kraniofasyal kemiklerde saptanır (20, 31).

Kızlarda pubertenin radyolojik değerlendirilmesi ilk olarak, pelvik ultrasonografi ile yapılır (25). Bu incelemede öncelikle uterus ve overlerin varlığına, sonra boyutlarının hastanın yaşı ile uyumluluğuna ve ek lezyon varlığı olup olmadığına bakılır. Gerçek erken pubertenin erken telarş ile ayırıcı tanısında yardımcıdır. Erken telarş da genellikle bilateral genişlemiş overler, sıklıkla çok sayıda küçük foliküler kistler ve genişlemiş uterus ile kalınlaşmış endometriyum görülür. Periferik erken pubertenin pelvik ultrasonografisinde over tümörü ya da kistik yapılar bulunabilir (25, 29).

### **2.8.3 Tedavi**

İkincil cinsiyet karakterleri başlayan çocukların büyük kısmında erken telarş, erken adrenarş veya yavaş ilerleyici erken puberte olup tedavi gerekmez, ancak takip edilmelidir (30).

Erken telarş olgularının %18'i ve erken adrenarş olgularının %20'si gerçek erken puberteye ilerler. Gerçek ve ilerleyici erken puberte de tedavi gereklidir. Tedavide amaç puberteyi durdurmak, menstrüasyonu önlemek epifizlerin erken kapanmasını engelleyerek boy kısalığını önlemek ve pubertenin olumsuz psikolojik etkilerinden korumaktır (29, 30).

#### 2.8.3.1 Santral erken puberte tedavisi

Santral erken puberte tanılı yaşı sınırda olan (7–8 yaş) çocuk ve aile iyi başa çıkabiliyorsa, pubertenin ilerleyişi hızlı değilse, kemik yaşı hafif ileriye (< 1 yaş) çocuklarda sadece gözlem seçilebilir. Çünkü beklenen erişkin boy belirtilen aralıktadır. 6 ay aralıklarla takip uygundur (29).

Meme evre 3'ün üzeri ve kemik yaşının çok ileri olması durumu hariç, erken puberte 3–6 ay izlendikten sonra tedavi başlanır (30). İzlemin sonunda puberte ilerleyişi

hızlanır ve tahmini erişkin boyu hedef boydan saparsa tedaviye başlamak gerekebilir (29). Gerçek ve ilerleyici erken pubertede ise tedavi gereklidir (30).

İlerleyici erken puberte kriterleri (30) ;

- Tanner evresinde 3–6 ayda bir evre ilerlemesi ;
- Büyüme hızının  $> 6$  cm/yıl olması,
- Kemik yaşının en az bir yıl ileri olması;
- Tahmini erişkin boyun hedef boyun altında kalması veya takiplerinde tahmini erişkin boyda giderek azalma,
- Uterus hacmi  $> 2.0$  mL veya uzunluğu  $> 34$  mm'nin olması, uterusun armut şekilli olması, endometrial eko oluşumu ;
- Pubertal düzeyde LH, E2, T olması ;
- GnRH testinde doruk LH'nın pubertal düzeyde olması

Tedavi endikasyonu koyulurken hastalığın başlama yaşı, pubertal evre bulgularının ilerleme hızı, bedensel gelişim, kemik yaşı, hesaplanan final erişkin boyu, anne-baba boyu kullanılarak hesaplanan genetik potansiyeli (hedef boy ) göz önüne alınmalıdır. Tedavide amaç boy potansiyelinin korunmasıdır. Tedavi başlama yaşı ile final hedef boy arasında ters orantı vardır (29, 30).

Periferik erken puberte tanısı ile takipli hastaların izleminde, birincil hastalıklarına yönelik tedavileri başlandıktan sonra seks steroidlerinin azalmasına sekonder HHG eksenini üzerindeki olumsuz geri dönüşüm etkisinin ortadan kalkması sonucunda santral erken puberte gelişebilir (20, 30). Bu nedenle kemik yaşı ileri olan çocuklarda santral erken pubertenin gelişme ihtimali gözönüne alınarak takip edilmelidir. Tanı temel testler ve GnRH testi ile doğrulanırsa tedaviye GnRH analogu eklenmelidir. Santral erken puberteyi başlatan HHG eksenini harekete geçmediyse ve nedene yönelik başarılı bir tedavi sağlandıysa puberte kliniği duraklar ve bazen bir süre sonra geriler (30).



#### 2.8.3.1.1 GnRH analogları

Gerçek erken pubertenin tedavisinde GnRH analogları kullanılmaktadır (1, 20, 29). Geliştirilen GnRH analoglarının jenerik isimleri; Buserelin, Nafarelin, Leuprolide, Deslorelin, Histrelin, Triptorelin, Goserelin' dir (20).

HHG eksenini LHRH pulsatil salındığında harekete geçerken, GnRH agonisti ile sürekli uyarıldığında baskılanır. GnRH analogları kısa süreli LHRH reseptörlerinde uyarı artışının ardından tedavi başlangıcından 2–4 hafta sonra hipofiz bezinin duyarsızlaşmasına ve LH, FSH seviyelerinin düşmesine neden olur (1, 20).

Klinik bulguların gerilemesi, büyüme hızının yavaşlaması, yıllık kemik yaşı artış hızının azalması ve baskılı bazal LH düzeyi tedavinin etkinliğini gösterir (20).

Ortalama tedavi kesilme yaşı TY 10.6–11.6 yıl, KY 12.1–13.9 yıldır (20). Tedavinin kemik yaşı 12, takvim yaşı 11 olduktan sonra devam etmesinin ek kazanç getirmeyeceği gösterilmiştir. Ancak tek bir klinik değişken yerine kemik yaşı, tedavi süresi, takvim yaşı, boy, ulaşılan hedef boy, büyüme hızı gibi parametrelerin her hastada ayrı ayrı değerlendirilerek tedavi kesilmesine karar verilmelidir (20, 29). Tedavi sonrası HHG eksenini haftalar, aylar içinde tekrar aktifleşir ve pubertal bulgular kişisel farklılıklar olmakla birlikte normal puberte hızında gelişir. Fertilite ile ilgili herhangi bir olumsuz veri bildirilmemiştir (20, 29).

#### 2.8.3.1.2 Progestin

GnRH agonistlerinin bulunmasından önce Medroxyprogesterone asetat tedavinin ana seçeneklerindendi. Progestinler hipofizer gonadotropin salgılanmasını geri dönüşümlü olarak baskılamaktadır. Bu şekilde androjen ve östrojen aktivitesini önemli derecede eksiltmektedir (29).

Medroxyprogesterone asetat; Hipofizer gonadotropinlerin salgılanmasını baskılar. LH'nın etkisini baskılar. 3 ayda bir kullanımı, meme gelişimini yavaşlatmada ve mensin önlenmesi ya da durdurulmasında etkilidir. Ancak kanamalar oluşabilir. GEP'teki kemik olgunlaşma hızını tersine çevirmede etkisiz olduğu için günümüzde

daha az kullanılır. Leuprolide göre ucuzdur, maliyet sorun teşkil ettiği zaman veya referans erişkin boyuna yakınsa tercih edilebilir (29).

### 2.8.3.2 Periferik erken puberte tedavisi

Nedene yönelik tedavi yapılır (20, 41). Tümörlere yönelik, cerrahi, gerekirse kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanır. KAH'da ve hipotiroidide yerine koyma tedavisi yapılır (20, 31). Testotoksikozda antiandrojen etkili spironolakton ile aromataz baskılayıcı birlikte kullanılır (20, 41).

MAS tedavisi antiandrojenler, testosteron yapım baskılayıcıları (ketokonazol) ve aromataz baskılayıcı (testolakton, letrozol) ile östrojen antagonistlerinden oluşur. MAS'da GnRH bağımlı olmadığı dönemde GnRH agonistleri ile tedavi etkili değildir. Tedaviye cevap çeşitlilik göstermektedir. (20, 31).

#### 2.8.3.2.1 Aromataz İnhibitörleri

Bu grup ilaçlar genellikle antiandrojen ile birlikte kullanılmaktadır. Testolakton, periferik erken puberte tedavisinde kullanılmaktadır. Birinci jenerasyon aromataz baskılayıcı, androstenedionun östrona ve testosteronun östrojene dönüşümünü önlemek için kullanılmaktadır (41).

#### 2.8.3.2.2 Antiandrojenler

Bu ilaçlar, androjen reseptöründe testosteron ve DHT etkilerini bloke etmektedir (41).

Spiranolakton, ağırlıklı olarak antimineralokortikoid etkili diüretik olarak kullanılır. Zayıf etkili kompetitif androjen antagonistidir. Diğer özellikleri testosteronun SHBG'ye bağlanmasını engellemek ve 17  $\alpha$  hidroksilaz /17 -20 liyaz baskılanmasıdır. Aromataz baskılayıcıları ile birlikte periferik erken puberte tedavisinde kullanılır (20, 41).

Flutamid, androjen reseptör antagonistidir. Jinekomasti yan etkisi nedeni ile aromataz baskılayıcı olan testolakton ile birlikte kullanılır (41).

#### 2.8.3.2.3 Steroid yapım inhibitörleri

Ketokonazol, steroid yapım yolundaki enzimleri bloke eder. Birincil olarak C17-20 desmolazı inhibe eder. Bu enzim androstenedion yapımından sorumludur. Testotoksikoz tedavisinde kullanılır (20, 41).

#### 2.8.3.2.4 Antiöstrojenler

Östrojen reseptör blokajı yapması nedeni ile MAS'lı kızların tedavisinde kullanılır (20, 41).

Tamoksifen, östrojen reseptörüne kompetitif olarak bağlanır, DNA yapımını azaltan bir nükleer kompleks üretir ve östrojenin etkilerini baskılar (41).

### **2.9 Erken Puberteye Neden Olan Durumlar**

Erken puberte nedenleri en sık idiopatik olmakla birlikte kızların %5-10, erkeklerin %40-80'inde organik nedenlere bağlı olabilmektedir (30), (Tablo 4).

**Tablo 4.** Erken puberte nedenleri ve sınıflaması

|   |
|---|
| <p><b>I. GnRH Bağımlı (Santral- gerçek- komplet) Erken Puberte</b></p> <p>1. İdiyopatik (sporadik veya ailevi ) nedenler</p> <p>2. Santral sinir sistemine ait nedenler</p> <p><u>Edinilmiş:</u> Apse, kemoterapi, granülomlar, inflamasyon, radyasyon, cerrahi, travma, anoksik ensefalopati post enfeksiyöz menenjit, ensefalit</p> <p><u>Tümörler:</u> Hipotalamik hamartom, astrositom, glioma optik glioma (tüberosklerozis ve nörofibromatozis eşlik edebilir).Kraniyofarengeoma, ektopik pinealomalar, endimomalar, nöroblastom, hipofiz adenomu, disgerminom</p> <p><u>Konjenital anomaliler:</u> Araknoid kistler, hidrocefali, hipotalamik hamartomlar, miyelomeningosel, septooptik displazi, suprasellar kist, boş sella sendromu</p> |
|---|

3. Konjenital virilizan adrenal hiperplazinin tanısının geç konması veya kronik seks steroidlerine maruziyete bağlı olarak periferik erken puberteye ikincil nedenleri: CVAH, GIP, tümörler
4. Metabolik nonketotik hiperglisinemi
5. Dismorfik Sendromlar; Kabuki make up, Silver Russels, Williams, Prader-Willi, Tuberoskleroz, Nörofibromatozis Tip 1, Tripple X
6. Kronik ACTH salgılanmasına bağlı ( DAX mutasyonuna bağlı ) konjenital adrenal hipoplazi
7. Normal varyant puberte

## **II. GnRH Bağımsız ( periferik- inkomplet- yalancı- psödopuberte) Erken Puberte**

1. İzoseksüel periferik erken puberte nedenleri

### Kızlarda:

Over kisti

Adrenal seks steroidi salgılayan tümörler ( adenoma, karsinom )

Gonadotropin salgılayan tümörler (koryokarsinom, koryoepitelyom, disgerminom, hepatoblastom, hepatom, teratom )

Over tümörleri (karsinom, kistadenom, gonadoblastom, granuloza hücreli tümör, teka hücreli tümör, seks kord tümörleri, lipoid tümör)

Östrojen salgılayan over veya adrenal tümörler ( karsinoma, kistadenoma, gonadoblastoma, Peutz- Jeghers Sendromu ile birlikte görülen granuloza hücreli tümör, lipoid, seks kord, teka hücreli tümörler)

Aromataz fazlalığı

Eksojen östrojen veya iatrojenik gonadotropin kullanımı

### Erkeklerde :

Adrenal veya testislerde androjen salınımının artışı

Konjenital adrenal hiperplazi 21 hidroksilaz, 11 hidroksilaz eksikliği

Virilizan adrenal neoplazmlar ( hCG salgılayan tümörler

koryokarsinoma, koryoepitelyoma, disgerminoma, hepatoblastoma, hepatoma, santral sinir sistemi veya karaciğer yerleşimli teratoma ,

Klinefelter Sendromu ile birlikte mediastinal tümör, teratom,  
cinsiyetle uyumlu adrenokortikal tümör )  
Leydig hücreli adenoma  
Ailevi testotoksikoz ( LH reseptör uyanma mutasyonu )  
Glukokortikoid reseptör mutasyonu ( kortizol direnç sendromu,  
generalize glukokortikoid rezistansı )  
Eksojen androjenler

Her iki cinsiyette :

Mc Cune Albright Sendromu  
Hipotiroidizm  
İyatrojenik veya ekzojen seks steroidlerinin alınması

2. Heteroseksüel periferik erken puberte nedenleri

Kızlarda virilizasyon yapan nedenler:

Konjenital adrenal hiperplazi ( 21 hidroksilaz, 11 hidroksilaz, 3  $\beta$   
hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği )  
Virilizan adrenal tümörler  
Virilizan over tümörleri  
Arrhenoblastom  
Kortizol direnci  
Aromataz eksikliği  
Peutz Jeghers Sendromu  
İyatrojenik veya eksojen androjenler

Erkeklerde feminizasyon yapan nedenler:

Östrojen salgılayan adrenal neoplazmlar  
Östrojen salgılayan testiküler neoplazmlar  
Aromataz fazlalığı  
İyatrojenik veya eksojen östrojenler

**III. Normal Pubertal Gelişimin Varyantları**

1. Prematür Telarş
2. Prematür Adrenarş
3. Prematür Menarş

## 2.10 Erken Puberte Ayırıcı Tanısı

Erken pubertenin ayırıcı tanısı erkeklerde GEP, testotoksikoz, tümörler, MAS ve KAH ile yapılmalıdır (Tablo 5).

**Tablo 5.** Erkeklerde erken puberte ayırıcı tanısı (20, 25)

| Tanı          | LHRH testine yanıt  | Testosteron Düzeyi | 17 OHP düzeyi | Testis boyutu      | Cilt-iskelet bulguları |
|---------------|---------------------|--------------------|---------------|--------------------|------------------------|
| GEP           | Pubertal            | Pubertal           | N             | Simetrik Pubertal  | Yok NFM hariç          |
| KAH           | Pubertal Baskılı    | N, ↑               | Yüksek        | Prepubertal        | Yok                    |
| Testotoksikoz | Prepubertal baskılı | Erişkin Düzeyde    | N             | Simetrik Pubertal  | Yok                    |
| MAS           | Prepubertal baskılı | Erişkin Düzeyde    | N             | Asimetrik Pubertal | Var                    |
| Leydig tümörü | Prepubertal baskılı | Çok yüksek         | N             | Asimetrik Büyük    | Yok                    |

Erken pubertenin ayırıcı tanısı kızlarda GEP, over kisti, tümörler, MAS ve KAH ile yapılmalıdır (Tablo 6).

**Tablo 6.** Kızlarda erken puberte ayırıcı tanısı (20, 25);

| Tanı              | LHRH testine yanıt  | Östrojen düzeyi | 17 OHP | Cilt Iskelet bulguları | USG Over         | USG Uterus | USG Adrenal    |
|-------------------|---------------------|-----------------|--------|------------------------|------------------|------------|----------------|
| GEP               | Pubertal            | Pubertal        | N      | Yok NFM hariç          | Simetrik Büyük   | Büyük      | N              |
| Over Tümörü       | Prepubertal baskılı | Çok yüksek      | N      | Yok                    | Unilateral Büyük | Büyük      | N              |
| KAH               | Prepubertal baskılı | N, ↑            | Yüksek | Yok                    | N                | N          | Simetrik büyük |
| Feminizan Adrenal | Prepubertal baskılı | Yüksek          | N      | Yok                    | N                | Değişken   | Asimetri büyük |

|                     |                        |          |   |     |                   |          |   |
|---------------------|------------------------|----------|---|-----|-------------------|----------|---|
| tümör               |                        |          |   |     |                   |          |   |
| MAS                 | Prepubertal<br>baskılı | Değişken | N | Var | Asimetrik<br>Kist | Pubertal | N |
| İzole Over<br>Kisti | Prepubertal<br>baskılı | Değişken | N | Yok | Asimetrik<br>Kist | Pubertal | N |

## 2.11. Gonadotropin Bağımlı- Gerçek Erken Puberte

HHG ekseninin işlevsel olarak organik bir patoloji sonucu yaşa ve cinse göre olağan yaş sınırlarından daha erken harekete geçmesidir. GEP, HHG ekseninin erken uyanması sonucu oluşan fizyolojik olarak normal ancak kronolojik olarak erken pubertedir (20). Her zaman izoseksüel puberte bulguları görülür. Her iki cinste kemik yaşı ileri ve büyüme hızlanmıştır. Ebeveynlerde ya da kardeşlerde erken puberte öyküsü, ırk ve evlat edinilme öyküsü organik nedenli olma ihtimalini düşürür.

### 2.11.1 İdiyopatik gerçek erken puberte

İdiyopatik gerçek erken pubertenin nedeni tam açıklığa kavuşmamıştır. GnRH nöronal aksın kendi içinde bir hata sonucu trans- sinaptik/ astroglial kontrolden çıkması olasılığı tartışılmaktadır (34). Olguların bir kısmında GnRH nöronlarının moleküler olarak uyarıcı sistemlere aşırı yanıtı ve otonomik işlev kazanımı da söz konusudur (34). İnsidansı 1:5000–1:10000 arasında değişir (30).

Kızlarda erkeklerden 3–10 kat daha sık görülür. Bu farkın uygun açıklaması erken puberteye sahip kızların aslında sağlıklı olup normal dağılımın erken dönemine yığılımının artmış olmasına bağlıdır (32). Sporadik veya ailevi olabilir. Çocukların yaklaşık üçte birinde aile öyküsü vardır (30).

Kızlarda görülen gerçek erken pubertenin %90'ından fazlası, erkeklerin ise %30–50'si idiyopatiktir. Erkeklerde altta yatan nörolojik anormallik %20 iken kızlarda %5 ten azdır (33). 3 yaş altı kızlardaki GEP'in altında daha ciddi hastalıklar olasıdır (29).

İdiopatik GEP'li çocukların, santral sinir sistemi, adrenal ya da over tümörlü nadir hastalardan ayırımı önemlidir (1, 20, 29, 30).

### **2.11.2 Organik nedenler**

GEP kızların %5'inde, erkeklerin %40–80'inde organik nedenlere bağlı olabilmektedir. Organik GEP'de klinik tabloya nedene ait bulgular eklenebilir. Nörolojik bulgular, deride sütlü kahve lekeleri, dismorfik bulgular, öyküde periferik erken puberte, galaktore, hipotiroidi ile uyumlu bulgular organik nedenler bakımından yönlendiricidir (20, 29).

#### **2.11.2.1 Hipotalamik hamartom**

GEP'in en önemli organik nedenlerinden biri santral sinir sisteminin konjenital malformasyonu olan hipotalamik hamartomlardır. Olguların yarısında mental gerilik, ataksi, jelastik ataklar, davranış problemleri, optik sinire bası belirtileri görülebilir. Hamartomlar ektopik yerleşimli normal sinir dokusunun tümör benzeri birikimi olup MRG yöntemi ile tanısı konulabilmektedir (1, 2, 20, 25).

### **2.12 Gonadotropin Bağımsız – Periferik Erken Puberte**

veya ekzojen seks steroidlerinin artışı nedeni ile izoseksüel veya heteroseksüel cinsiyet karakterlerinin bulunduğu erken pubertedir (20, 31).

#### **2.12.1 Konjenital adrenal hiperplazi**

Sıklıkla 21- hidroksilaz daha nadir olarak 11- hidroksilaz enzim eksikliğine bağlıdır. Kızlarda heteroseksüel, erkeklerde izoseksüel periferik erken puberte nedenidir (31).

Kızlarda sürrenal androjenlerin intrauterin etkisi ile dış genital yapılar kliteromegaliden tüm erkek görünümüne kadar değişen virilizasyon bulguları gösterirler. Ağır virilize dişilerde tamamen erkek görünümünde olmalarına karşın, bilateral gonad palpe edilmemesi en önemli ipucudur. Tuz kaybettirmeyen basit KAH'da glukokortikoid tedavisine başlanmazsa iki yaş civarında erken puberte bulguları



belirginleşmektedir. Erkeklerde hızlanmış bedensel gelişim, pubik kıllanma, makropenis, prepubertal ölçülerde testislerle karakterize bulgular olur (20,31).

Tedavi başlamadan önce androjenlere uzun süre maruz kalınması bedensel ve hipotalamik olgunlaşmanın ilerlemesine dolayısı ile santral erken puberteye neden olabilir (20,31).

Glukokortikoid ve gereği halinde mineralokortikoidler ile tedavi başlandığında androjen salınımı baskılanır (20,31).

### **2.12.2 Mc Cune Albright sendromu**

Gsa geninde postzigotik somatik mutasyon sonucu oluşan bir ya da daha fazla endokrin aşırı çalışması ile karakterize birçok sistemi tutan bir hastalıktır. Deride kenarları düzensiz hiperpigmente maküller, poliostatik fibröz displazi ve erken puberte klasik bulgularıdır (1, 15, 20, 31). MAS her iki cinste görülmekle birlikte kızlarda daha sık görülmektedir. Cilt lezyonları sıklıkla kemik lezyonlarının olduğu tarafta yerleşmekte ve orta hattı geçmemektedir (20). Overde yineleyen fonksiyonel kistler, testis hiperplazisi, hiperparatiroidi, Cushing, akromegali ya da prolaktinoma, hipertiroidi, renal fosfatüri ve hipofosfatemik rahitis gibi klinik tablolar mutant hücrelerin sayısına ve dağılımına göre oluşabilmektedir. Sendrom sınırlı alanda ve hafif ya da yaygın ve ağır klinikte kendini gösterebilir (20,31). Genellikle 2–6 yaş grubundaki çocuklarda bulgular başlar. Sıklıkla periferik erken puberte ile başlayan duruma HHG ekseninin uyanması ile santral erken pubertede eklenebilir. Kızlarda daha çok görülmekle birlikte her iki cinste görülmektedir. Kızlarda yineleyen asimetrik boyutlarda aşırı fonksiyonel over kistleri tek başına bir bulgu olabilir (25). Erkeklerde testisler asimetrik büyür.

### **2.12.3 Ailesel testotoksikoz**

Genetik kusur LH reseptöründe heterozigot aktive edici mutasyonların neden olduğu testislerin kendi kendine işlev kazanması periferik erken puberte ile sonuçlanır. Kalıtım otozomal dominanttır. Mutasyon de novo olarak ortaya çıkabilir. On beş farklı

mutasyon gösterilmiştir. Orta derecede her iki testis boyutlarında artış, hızlanmış bedensel büyüme, makrogenitalya, pubik ve aksiller kıllanma klinik bulgularıdır. Serum testosteron düzeyi yüksek, gonadotropinler ise baskılanmıştır. Tedavisi antiandrojen ajanlarla aromataz baskılayıcılarının birlikte kullanılması ile olur (1, 15, 20, 31).

#### **2.12.4 Periferik erken puberteye neden olan tümörler**

Adrenallerde, gonadlarda seks steroidi salgılayan tümörler ve ektopik hCG salgılayan tümörler periferik puberte prekoksya neden olurlar. Hormonal testler, görüntüleme tetkikleri ve tümör belirteçleri tanıda yardımcıdır. Tümörün lokalizasyonu sağlandıktan sonra cerrahi tedavi, gerekirse kemoterapi ve radyoterapi uygulanır (1, 20).

#### **2.12.5 Over kistleri**

Prepubertal kızlarda 8 mm'nin altında folliküler kistler görülebilir. Genellikle kendiliğinden küçülür ve kaybolur (25).

Östradiol salgılayan işlevsel over follikül kistleri periferik erken puberteye yol açabilir (20). Östradiol salınımı meme gelişimi ve endometriyum kalınlaşmasına yol açan düzeyde olabilir. Kistin kaybolmaya başlaması ile vajinal kanama görülebilir. Nadiren abdominal ağrı, torsiyon nedeni ile akut karın bulgusu verebilir. Tek taraflı ve sık tekrarlayan over kistlerinde akla MAS gelmelidir (25,31). Over kistleri pelvik ultrasonografi ile rahatlıkla değerlendirilebilir (25).

#### **2.12.6 Hipotiroidi**

Hipotiroidi genellikle büyüme geriliği, puberte ve iskelet olgunlaşmasında gecikmeye neden olsa da az sayıda olguda pubertal gelişimi hızlandırdığı da bildirilmiştir. Erken puberteye yol açan patofizyolojisi artan  $\alpha$  subünitin de artışı gonadotropin reseptörlerini aktive edebileceği veya prolaktin ile beraber FSH ve LH salgısının artışının erken puberte bulgularına neden olabileceği ile açıklanmaktadır. Hastalarda meme gelişimi ile birlikte galaktore görülebilmektedir. Uygun tedavi ile TSH baskılanması sağlandıktan sonra diğer hormonların da seviyelerinin düştüğü, klinik bulguların gerilediği gösterilmiştir (20,31).

### **2.12.7 Kortizol direnç sendromları**

Kortizolün reseptörü ile etkileşememesi sonucu oluşan yüksek kortizol değerlerine karşın kortizol yetersizliği tablosudur. Hipofizer ACTH'nın KAH patofizyolojisinde olduğu gibi adrenal korteksi uyarması androjenlerin aşırı salgılanmasına yol açmakta kızlarda heteroseksüel, erkeklerde izoseksüel periferik puberte prekoksya neden olmaktadır (20).

### **2.13 Pubertal Gelişimde Normalin Varyantları**

#### **2.13.1 Erken telarş**

Erken telarş kızlarda 8 yaşından önce izole meme gelişimidir (20,35). Yenidoğanda her iki cinsiyette de meme büyümesi fizyolojik bir olaydır ve ilk iki yılda kaybolmaktadır.

Pescovitz O.H. ve arkadaşları erken meme gelişimini altı bölümde sınıflamışlardır. A ve B formları klasik prematür telarş ile uyumludur ve kemik yaşları ileri değildir, pubarş görülmez. GnRH testine FSH baskın yanıt verirler. Telarş varyanta uyan C ve D formlarında meme ve bedensel gelişme hızlanır. GnRH testine FSH ve LH birbirine yakın düzeyde yanıt verirler. E ve F formunda ise gerçek erken puberte ile uyumludur, meme ve bedensel gelişme yanında pubarşta vardır, LH-RH testinde LH baskın yanıt alınmaktadır (20,35).

Erken telarş nedenleri arasında prematüre bebekler, bazı sendromlar (Kabuki make up, Rubinstein Taybi, Angelman, Mayer-Rokitansky- Kuster-Hauser), ilaçlar

( oral kontraseptifler, östrojen içerikli losyon, şampuan gibi kozmetikler, östrojen içeren etler, fitoöstrojenler soya bazlı yiyecekler, çilek, elma, havuç, rezene, bitkisel yağlar), EBM (pestisit, mikotoksinler, plastikler ), over kistleri, MAS, obezite, tümörler, GPR54 aktive mutasyonu, SHBG yüksekliği, meme dokusunda artmış östrojen duyarlılığı, FSH'ya bağlı artmış siklik over aktivitesi sayılabilir. Memede nörofibrom, meme tümörleri ve lipomasti ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (35).

Erken telarş olguları değerlendiren ilk yapılması gereken erken puberte ile ayırıcı tanının yapılmasıdır (Tablo 7).

**Tablo 7.** Erken telarş ve erken puberte ayırıcı özellikleri (35)

| Özellik                                     | Prematür telarş                   | Puberte prekoks             |
|---|-----------------------------------|-----------------------------|
| Insidans –doruk yaşı                        | 6 ay- 2 yaş                       | >3 yaş                      |
| Meme Tanner evresi                          | Genellikle Evre2,<br>Erken Evre 3 | Evre 2-5 arası              |
| Meme kitlesinde 6-8 haftada bir fluktuasyon | % 80 olguda                       | Yok                         |
| Pubik aksiller kıllanma                     | Yok                               | En azından biri var         |
| Apokrin koku                                | Yok                               | Var                         |
| Menstrüasyon                                | Yok                               | Var                         |
| Lineer büyümede artış                       | Yok                               | Var                         |
| Kemik olgunlaşmasında artış                 | Yok                               | Var                         |
| Prognoz                                     | Benign                            | Erken puberte; boy kısalığı |
| LH-RH uyarı testi                           | FSH dominant artmış yanıt         | LH dominant artmış yanıt    |

İzole erken telarş genellikle benigndir; puberte başlama yaşını, mensi, final boyu ve fertilitiyi etkilemez. Olguların üçte biri geriler, üçte biri sabit kalırken kalanı santral erken puberteye ilerleme gösterir. İzlemede erken telarş özelliğini korudukça özel tedavi gerektirmez (35).

#### 2.13.1.1. Telarş varyant

Erken telarş çeşitleri içinde erken puberteye daha yakın olan tipidir (40). Gonadotropinlerin farklı düzeylerde salgılanması sonucunda meme gelişimi, GEP veya erken telarş durumuna dönüşebilir. Meme büyümesi kendiliğinden gerilemez ve gelişmesine devam ederken, büyüme ivmelenmesi ve ileri kemik yaşı da eşlik edebilir (40). Bu duruma verilen isim, telarş varyant veya "Kızlarda erken ergenliğin yavaşça ilerleyen bir şekli"dir (40).

#### **2.13.2 Erken pubarş**

Pubarş kızlarda 8 erkeklerde 9 yaşından önce pubertenin diğer bulguları olmaksızın pubik ve/veya aksiller kıllanmanın ortaya çıkışıdır (36). Pubarş klinik bir

tanımlamadır ve adrenarşın fenotipik özelliğidir. Prematür pubarş kızlarda erkeklerden daha sık görülür (20).

İzole erken pubarş da adrenal androjenlerin hızlanmış yapımı dikkati çeker. Artmış androjen adrenal ya da over kaynaklı olabildiği gibi her ikisi birlikte bozuk olabilir. Testosteron prepubertal veya üst sınıra yakın, DHEA-S düzeyi normal sınırın üzerindedir (24).

Çocukluk dönemindeki işlevsel adrenal ve over hiperandrojenizmin zaman içinde polikistik over sendromu ve metabolik sendrom açısından uyarıcı bir bulgusu olarak düşünülmektedir. Bu nedenle olgular belirtilen hastalıkların gelişimi yönünden takip edilmelidir (20). İntrauterin büyüme geriliği ile doğan çocukların yüksek DHEA-S düzeyleri ile yüksek oranda abartılı adrenarş kliniği gösterilmiştir (37).

Erken pubarş da büyümede geçici hızlanma olabilir ancak kemik yaşında ilerleme yoktur. İzole erken pubarş ile hiperandrojenizme yol açan hastalıklar arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır. GEP, KAH'nin geç başlangıçlı tipleri, adrenal tümör, testis tümörü, hCG salgılayan tümör, testotoksikoz gibi durumlarla ayırıcı tanısı yapılması gerekir (20,24,36).

### **2.13.3 Erken menarş**

Prepubertal kızlarda diğer cinsel özellikler belirginleşmeden önce ortaya çıkan ve dönmesel devam eden vajinal kanamalar erken menarş olarak tanımlanmaktadır (20). İzole erken menarş çok nadir görülür ve etyopatogenezi henüz tam aydınlık kazanmamıştır. HHG eksenini ve uterusun seks hormonlarına verdikleri yanıtlar arasında dengesizliğin neden olabileceği öne sürülmüştür (20,25). Ayırıcı tanıda gerçek erken puberte, periferik erken puberte, vajenin iyi ve kötü huylu tümörleri, vulvo-vajinit, vajinal yabancı cisim, üretral prolapsus düşünülmelidir (20).

### **2.14 Erken Pubertenin Sonuçları**

Pubertenin erken başladığı bir çocukta ilk basamakta organik bir nedenin varlığı araştırılır. İzole idiopatik GEP mortalite riskini arttırmaz; ancak idiopatik gerçek erken

puberteli çocukların, santral sinir sistemi, adrenal ya da over tümörlü nadir hastalardan ayırımı önemlidir. Çünkü tümörden dolayı hayati risk altındadır. Bazı çalışmalara göre erken pubertenin artmış kanser riski ile ilişkisi vardır (29).

Erken puberte hızlı büyümeyi tetikler. Bu çocuklar başlangıçta yaşıtlarına göre daha uzundurlar, çünkü kemik olgunlaşması yaşıtlarına göre hızlanmıştır. Büyümeleri ve kemik olgunlaşması daha erken yaşta tamamlanır ve hedef boylarının kısa kalmasına neden olur. 6 yaşından önce başlayan pubertede final boy 6–8 yaşta başlayan puberteye göre daha kısa kalır. Bazı çalışmalar gösteriyor ki çoğu tedavi edilmemiş idiopatik GEP'e sahip kızlar, erişkin ideal aralıktaki boylara ulaşır. Kemik yaşının belirlenmesi hedef erişkin boyunun saptanmasında ve tedavi edilmezse kısa boylu kalacak çocukların saptanmasında yol göstericidir (20).

Çocukların psikoseksüel gelişimi genellikle takvim yaşına ait fiziksel yapısı ile orantılıdır. Erken puberte tanılı çocuklar kendilerini baskı altında hissedebilirler çünkü fiziksel ve hormonal değişiklikleri anlamak için çok küçüktürler. Çocuklara gelişen bedensel değişimlerin normal ancak erken yaşlarda olduğu şekilde açıklama yapmak birçok olguda yeterlidir. Ebeveynleri ile birlikte uygun koşullarda yaşına uygun anlatımla cinsel eğitim hakkında bilgilendirilmelidir (20).

Çocuklar yaşıtları tarafından fiziksel farklılıklarından dolayı alay edilirler.

9–10 yaşından önce menarşa giren kızlar içine kapanık olurlar ve özgüven eksikliği hissederler. Meme evre 3–4'teki erken menarş riskine sahip kız çocuklarına ebeveynleri tarafından bu duruma karşı destek ve cesaret verilmesi oluşan baskıların ve psikolojik problemlerin gelişimini azaltır (29).

Erkeklerde daha sık olmak üzere iki cinste de erken yaşta artmış libido, artmış masturbasyon ve uygun olmayan seksüel davranışlar görülebilir. Ailelere erken puberteye giren çocukların potansiyel fertil oldukları hatırlatılmalıdır. Kız çocukların ve daha az olasılıkla erkek çocukların istismarı açısından da uyarılmalıdır. Erken puberteye giren kızlarda seksüel aktivite daha erken başlar. Bu durum kültürel farklılıklar gösterebilir (29).

Bazı çalışmalarda erken puberteli çocukların yaşlılarına göre daha asosyal oldukları ve davranışsal problemlerinin olduğu ortaya konmuştur. Depresyon, anksiyete gibi ruhsal şikayetlerin bedensel şikayetlerle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Hepsi olmamak üzere bazı çalışmalara göre de bu problemlerin erişkinlik döneminde de devam ettiği görülmüştür. Bu nedenle psikolojik problemlerin çözümünde tıbbi tedavinin yanında aile desteği çok önemlidir (29).

Sonuç olarak erken pubertenin organik nedenleri arasında, nadir ve ciddi tümörlerde yer almaktadır. Bununla birlikte en sık yaşanan sorunlar final boyun kısa kalması ve pubertenin erken başlamasının verdiği stres ile çocukların başa çıkabilmesi için tıbbi ve psikolojik yardım gereklidir (1,29).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEMLER**

Bu çalışma, 2008–2009 yılı, eğitim ve öğretim döneminde, Düzce ili merkez ilçesindeki ilköğretim okullarında (köyler hariç), randomize seçilen, değişik sosyo-ekonomik düzeydeki ailelerin çocuklarının gittiği 14 okulun öğrencilerinde erken puberte prevalansını, etiyolojik dağılımını saptamak ve sosyodemografik özelliklerini incelemek amacıyla yapılan kesitsel bir araştırmadır.

#### **3.1. Araştırma Bölgesi**

Batı Karadeniz Bölgesinde yer alan Düzce'nin il nüfusu (2007 verileri) 323.028 kişi, şehir merkezi nüfusu 125.240 kişidir. Marmara depreminden en çok etkilenen illerden olup daha sonra hızlı bir sanayileşme sürecine girmiştir. Etnik olarak başta Çerkez ve Abaza olmak üzere Kafkasya göçmenleri, Balkan göçmenleri, “manav” adı verilen yerli halk esas dokuyu oluşturmakta, ayrıca Doğu ve Güney doğu Anadolu göçmenleri, Romanlar da nüfusta yer tutmaktadır. Kişi başına düşen gelir (2001 verileri) 1384 Lira, okuryazarlık oranı % 98'dir.

Düzce ili Milli Eğitim Müdürlüğü'nden alınan 2007–2008 dönemine ait verilere göre il merkez ilçesinde 29 ilköğretim okulu bulunmaktadır. Bu okullarda 9154'ü erkek, 8415'i kız olmak üzere toplam 17569 öğrenci öğrenim görmektedir.

#### **3.2. Araştırma Ön Hazırlığı**

Araştırmaya başlamadan önce Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı ve sonrasında Düzce ili Valiliği ve Milli Eğitim Müdürlüğü'nden gerekli izin alınmıştır. Tarama yapılacak okullar saptandıktan sonra, ilgili okullara gidilerek, okul yöneticilerine yapılacak tarama hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir. Bu yolla öğretmenlerden de öğrencilerini önceden bilgilendirmeleri ve 16 soruluk sosyodemografik bilgi anket formunu, öğrencilere dağıtmaları istenmiştir.



### **3.3. Araştırma Evreni ve Örneklem Kümesinin Seçimi**

Düzce ili merkez ilçesinde ( köyler hariç) bulunan 29 ilköğretim okulundan 14 okul seçildi. Bu okulların 2008–2009 yıllarındaki, 1. sınıftan 4. sınıfa kadar olan öğrencileri kapsayan, toplam 2183 öğrenci (786 kız, 1397 erkek) muayene edildi. Örneklem kümesi desimal yaşı 8 yaş altı olan 786 kız çocuk ile 9 yaş altı olan 1397 erkek çocuktan oluştu. Bu okullardan örneklem kümesini oluşturan çocukların 873 (% 39.9) 'ü ilköğretim birinci sınıfta, 925 (% 42.3) 'i ikinci sınıfta, 378 (% 17.3) 'i üçüncü sınıfta, 7 (%0.3) 'si dördüncü sınıfta okumaktaydı.

Okullar tabakalı örnekleme yöntemi ile birbirine yakın sayıda öğrenci içeren 3 gruba ayrıldı. Sosyoekonomik düzeyi (SED) yüksek öğrencilerin bulunduğu; İsmetpaşa İlköğretim Okulu, Mustafa Kemal İlköğretim Okulu, Namık Kemal İlköğretim Okulu, Sosyoekonomik düzeyi orta öğrencilerin bulunduğu; Atatürk İlköğretim Okulu, Azmimilli İlköğretim Okulu, Yeşiltepe İlköğretim Okulu, Yunus Emre İlköğretim Okulu ve Sosyoekonomik düzeyi düşük öğrencilerin bulunduğu; Aziziye İlköğretim Okulu, Hamidiye İlköğretim Okulu, Hikmet Akın İlköğretim Okulu, İrfan Öztürk İlköğretim Okulu, Pakmaya İlköğretim Okulu, Rıza Malatyalı İlköğretim Okulu, 100. Yıl İlköğretim Okulunda öğrenim gören öğrenciler örneklem kümesini oluşturdu.

### **3.4. Veri Toplama ve Anket Formu Değerlendirilmesi**

Öğrenciler, yapılacak tarama hakkında öğretmenleri ve araştırma görevlileri tarafından tekrar bilgilendirildi.

Tarama öncesi ailelerin onayı alındı. Öğrencilere sosyodemografik bilgi anketleri (adı, soyadı, cinsiyeti, doğum tarihi vd. içeren kişisel bilgiler, anne-baba yaşı ve eğitimleri, meslekleri, yaşadığı ev ortamı, oda ve kardeş sayısı, beslenme durumu, kronik hastalığı vs içeren bilgi anketi) dağıtıldı (Ek 1). Ailesi ve kendisi tarafından muayeneyi reddedenler çalışma kapsamına alınmadı.

Her okulda muayene için uygun bir oda ayarlandıktan sonra boy ölçer cihaz ve tartı ölçer cihaz konuldu. Öğrencilerin ergenlik muayeneleri sırasında mahremiyetlerini

korumak amacıyla pano veya paravanlar yerleştirildi. Boy ve vücut ağırlık ölçümleri ile ergenlik muayenesi giysileri tamamen çıkarılmadan yapıldı. Ölçümler bilgisayara hemen kaydedildi.

Değerlendirmeler tez danışmanı bir öğretim üyesi gözetiminde, iki araştırma görevlisi ve 3'erli gruplar halinde belirli dönemlerde değişen intörnler tarafından yürütüldü. Taram toplam 5 ayda bitirildi.

### **3.5. Antropometrik Ölçümler**

Olguların boy, vücut ağırlığı ve ergenlik muayenesi yapıldı. Birkaç gün öncesinden alınan sınıf listelerinin, SPSS 17.0 programında bilgisayara kaydı yapıldı. Bu listelerden sınıfına göre ismi bulunan öğrencinin ölçüm değerleri o an bilgisayara kaydedildi.

#### **3.5.1. Boy ölçümü**

Katlanabilir düz bir tahtaya tespit edilmiş medizintechnk Kawe stadiometre cihazı ile 1 mm' ye duyarlı düz milimetrik ölçüm göstergesi kullanıldı.

Ölçüme başlamadan önce, ayaklarının çıplak, varsa sonucu etkileyebilecek saç tokasının çıkarılması, saç örgüsü veya topuzun çözülmüş olmasına dikkat edildi. Başın arkada en çıkıntılı kısmı, omuzlar, gluteal bölge, bacakların arka yüzü ve topukların arkaya değmesi sağlandı. Dizlerin bükülmemesine dikkat edildi. Öğrencilerin topukları birbirine bitişik ve bakış doğrultusu ile arkadaki düzlem arasında 90 derecelik açı olacak şekilde (Frankfurt planı) duruşları ayarlandı. Amaçlanan duruş elde edildikten sonra, boy ölçerin baş parçası aşağıya doğru yavaşça hareket ettirilerek çocuğun başı ile temas etmesi sağlandı. Dikey bölmedeki milimetrik duyarlılıktaki rakamlara göre belirlenen “ cm” değerinden sonuçlar (virgülden sonra bir hane olacak şekilde) hemen kaydedildi.

#### **3.5.2. Vücut ağırlığı ölçümü**

Ölçüme başlamadan önce, varsa hırka, mont, kazak vs. çıkartılıp sadece forma ile kalmaları sağlandı. Ayakkabıları çıkarılarak, çıplak ayak ile düz bir zemine konulan

felix marka 0.1 kg'ye duyarlı dijital terazide ölçümleri yapıldı. Her tartılma işleminden önce göstergenin sıfırda olduğu kontrol edildi. Ölçüm sonuçları virgülden sonra bir hane olacak şekilde kaydedildi.

### **3.5.3. Boy ve kilo ölçümlerinin değerlendirilmesi**

Erken puberte tanılı çocukların boy standart deviasyon skoru (BOY SDS), ağırlık standart deviasyon skoru (VA SDS), vücut kitle indeksi (VKI), vücut kitle indeksi standart deviasyon skoru (VKI SDS) Novonordisk tarafından temin edilen Büyüyorum Versiyon 1.2 elektronik program ile hesaplandı. Bu programda normal boylar O.Neyzi ve arkadaşlarının 2006 yılı, Türk çocukları için geliştirdikleri persantil büyüme eğrilerine göre değerlendirildi (38).  $VKI = \text{Çocuğun ağırlığı (kg)}/\text{Boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$  formülü kullanılarak hesaplandı. +1SD ve üzeri fazla tartılı, +2SD ve üzeri obezite olarak değerlendirildi.

### **3.5.4. Pubertal değerlendirme**

Tanner evrelendirmesine göre; aksiller ve pubik kıllanma evresi, meme evresi, menarş durumu ve erkeklerde orşidometre ile testis hacmi belirlendi. Testis muayenesi kremaster refleksi uyarılmadan uygun ısıda ve ayakta yapıldı. "Prader orşidometresi" ile sağ ve sol testis hacimleri ölçüldü ve sonuçlar kaydedildi. Çocukların gerçek doğum tarihleri nüfus cüzdanları karşılaştırılarak ve aileler sorgulanarak kontrol edildi. Desimal yaşlarına göre 8 yaşından küçük kız çocuklarından meme evre 2, pubik□aksiller kıllanma evre 2 ve daha üzeri, 9 yaşından küçük erkek çocuklarından testis hacmi 4 ml, pubik□aksilla evre 2 ve daha üzeri evrede olan 91 çocuk tespit edildi. Erken puberte belirtileri saptanan çocuklar Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji Kliniği'ne ileri tetkik yapılması için çağrıldı. Bir kısmı başvuru yapmadığı için ikinci kez okul ziyareti yapılarak tekrar ergenlik muayenesi yapıldı. 91 çocuğun tez sorumlusu tarafından tekrarlanan ikinci muayeneleri ile 30'unun erken puberte bulguları teyit edildi ve etiyolojik incelemeye yönelik tetkikleri planlandı. Saptanan 30 çocuktan 4'ü tetkiklerini yaptırmayı kabul etmedi, 26'sının planlanan ileri tetkikleri yapıldı.

### 3.5.5 Laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesi

Fizik muayenelerinde erken puberte saptanan olguların Çocuk Endokrin bölümünde tetkikleri yapıldı. Alınan kan örneklerinde tam kan sayımı, rutin biyokimya, LH, FSH, E2, total testosteron, progesteron, prolaktin, hCG, DHEA-S, TSH, sT4, 17-OH progesteron tetkikleri yapıldı. Kanların mutlak sabah saat 08.00 'de alınması sağlandı. Bazal LH değeri 0,1–0,3 mIU/mL olan olgulara LH-RH testi yapıldı. LH-RH testinde 0. dakika LH, FSH, E2, TT düzeyleri için kan alındıktan sonra 100 µcg GnRH (LH-RH Ferring®) IV uygulandı. 20. ve 40. dakika LH, FSH ve 40. dakika LH, FSH, E2, TT düzeyleri için kan alındı. Erken pubarşı olan iki olguya ACTH (Synachten®) uyarı testi yapıldı. ACTH uyarı testinde, ilaç öncesi 0. dakikada ve ACTH IV uygulandıktan sonra 60. dakikada kortizol, 17-OH progesteron ve androstenedion düzeyleri için kan alınarak tetkik edildi.

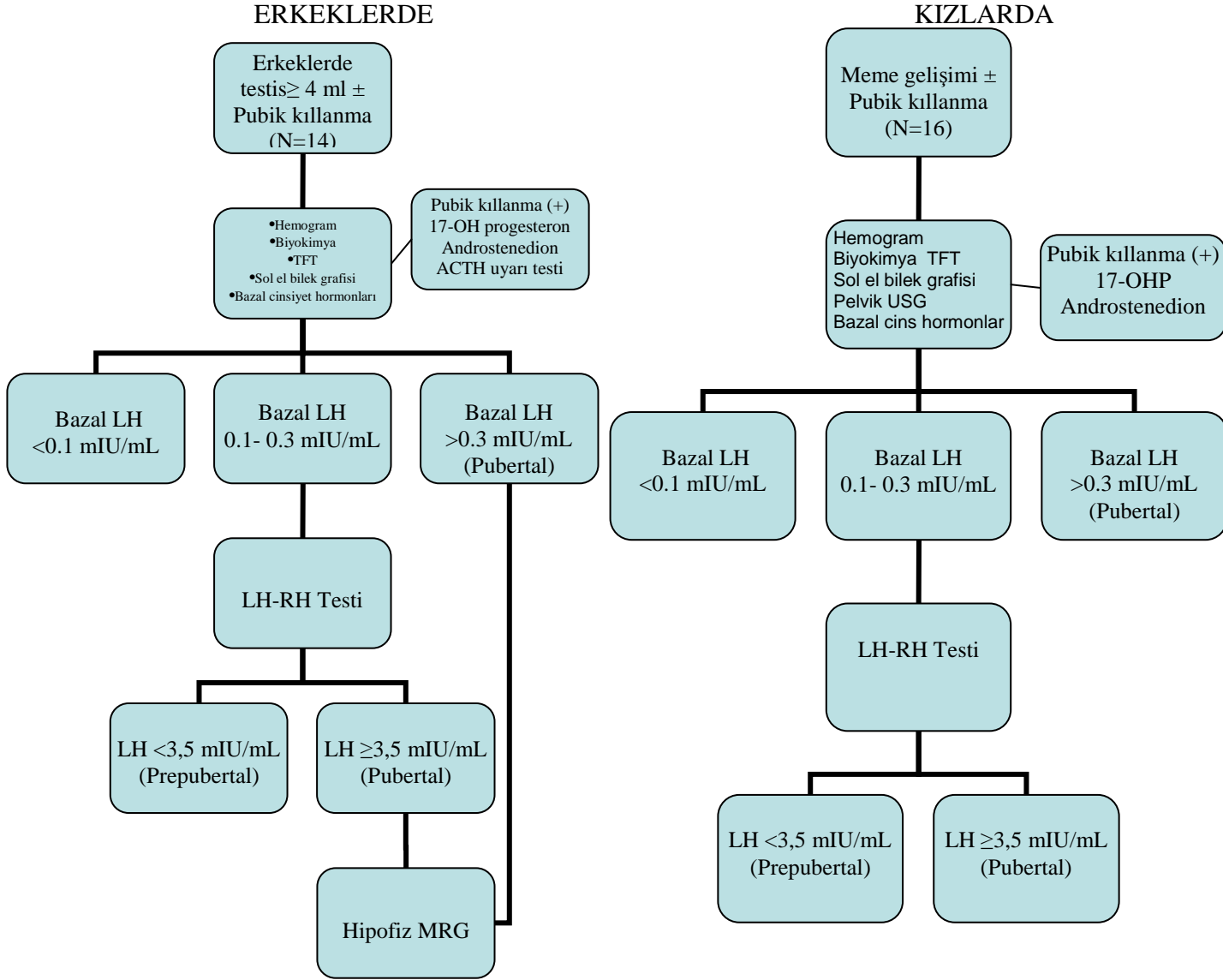
Tetkikler Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı ve Radyoloji bölümünde; Düzen Laboratuvarında ve Düzce Atatürk Devlet Hastanesinde (Hipofiz MR çekimleri) yapıldı. Hormon ölçümleri İmmulite 2000 analizör cihazı ile immüno-kemiluminesent (İCMA) yöntemi ile yapıldı. 17-OH progesteron ve androstenedion ölçümleri Düzen laboratuvarlarında Radyo İmmüno Assay yöntemi ile yapıldı.

Kemik yaşı Greulich ve Pyle atlası kullanılarak sol el ve el bilek grafisi ile değerlendirildi (39). Daha sonra kemik yaşı desimal yaşıya çevrildi.

Kız olgularda pelvik USG istendi. Pelvik ultrasonografide uterus yüksekliği 35 mm.'nin ve over hacmi 1 ml 'nin üzerinde olması; overlerde folikül kist çapı 4mm'nin ve folikül kist sayısı 6'nın üzerinde olması pubertal olarak yorumlandı. Organik nedenleri dışlamak için hipofiz MRG planlandı.

### 3.5.6 Erken puberteye tanısal yaklaşım

Erken puberte tanısı konulurken aşağıdaki algoritma takip edildi (Şekil 5).



Şekil 5. Erken puberteye yaklaşım

### 3.5.7 İstatiksel analiz

İstatiksel analizler için Windows uyumlu SPSS 17.0 programı kullanıldı. Nicelik belirten sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorow Smirnov ve Shapiro Wilk testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uyanlar ortalama  $\pm$  standart deviasyon; normal dağılmayanlar ise ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Normal dağılan sayısal verilerin ortalamaları iki erken puberte tanılı olan ve olmayan gurupta karşılaştırılırken independent samples T; ikiden fazla gurupta karşılaştırılırken One-Way Anova testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sayısal verilerin ortancaları iki gurupta karşılaştırılırken Man Whitney U testi; ikiden fazla gurupta karşılaştırılırken ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Niteliksel veriler ise sıklık ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi.  $P < 0,05$  ise istatiksel olarak anlamlı kabul edildi. Prevalans hesaplanırken  $\text{prevalans} = (\text{inceleme süresi içinde saptanan olgu sayısı} / \text{risk altındaki nüfus}) \times 100$  formülü ile hesaplandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışmaya Alınan Çocukların Pubertal Değerlendirmeleri

Çalışmada toplam 2183 çocuk vardı. Erken puberte tanımına göre desimal yaşı 8 yaş altında olan 786 (%36) kız çocuğu ve desimal yaşı 9 yaş altında olan 1397 (%64) erkek çocuğunda tarama koşulları mevcuttu (Tablo 8).

**Tablo 8.** Tarama yapılan çocukların cinsiyete göre dağılımı

| Cinsiyet | n    | %     |
|----------|------|-------|
| Kız      | 786  | 36.0  |
| Erkek    | 1397 | 64.0  |
| Toplam   | 2183 | 100,0 |

Erken puberte tanısı alan çocukların yaş ortancası 7.7 yıl (6.54–8.9) iken; erken puberte tanısı almayan çocukların yaş ortancası 7.5 yıl (5.7–9.00) idi. Erken puberte tanısı alan kız çocukların yaş ortancası 7.6 yıl ( 6.8–8.2) iken; erken puberte tanısı almayan kız çocukların yaş ortancası 7.2 yıl (5.7–8.0) idi. Erken puberte tanısı alan erkek çocukların yaş ortancası 8.3 yıl (6.5–8.9) iken; erken puberte tanısı almayan erkek çocukların yaş ortancası 7.7 yıl (6.6–9.0) idi.

Tarama sırasında 58'i erkek ve 33'ü kız olmak üzere 91 çocukta puberte bulguları saptandı. Tez sorumlusu tarafından tekrarlanan ikinci muayene sonucunda gerçekte 16 kız ve 14 erkek çocuğun pubertal bulgularının olduğu tespit edildi. Toplam olarak okulda ve poliklinik şartlarında erken puberte bulguları saptanan 30 çocuğun 14'ü erkek ( pubarş 2; testis >3mL 12 ) , 16'sı kız (pubarş 4; telarş 12 ) idi (Tablo 9).

Erken puberte prevalansı genel toplumda % 1.37 iken erkek çocuklarda % 1, kız çocuklarında % 2 olarak saptandı.

Otuz çocuk ikinci kez okul ziyaretinde değerlendirildi. Okulda muayenesi tekrarlanan çocukların 26'sı prepubertal, 4'ü pubertal olarak değerlendirildi. İkinci muayeneleri poliklinik şartlarında tekrarlanan 55 çocuktan 29'u prepubertal, 26'sı pubertal olarak değerlendirildi. Kızların 15'i, erkeklerin 40'ı, toplam 55 çocuk ikinci muayenelerinin prepubertal olarak değerlendirilmesi ve 6 çocuk ikinci muayenelerinin tekrarlanamaması nedenleri ile çalışmadan çıkarıldı. Sonuçta toplam 61 çocuk çalışmadan çıkarıldı (Tablo 9, 10).

**Tablo 9.** Erken puberte tespit edilen 91 çocuğun ikinci değerlendirme sonuçları

| TANNER<br>EVRELEME                            | ERKEK  |        |        | KIZ    |      |        |
|---|--------|--------|--------|--------|------|--------|
|   | PUBARŞ | TESTİS | TOPLAM | PUBARŞ | MEME | TOPLAM |
| 2.MUAYENESİ OKULDA<br>(ELENEN)                | 13     | 8      | 21     | 2      | 3    | 5      |
| 2.MUAYENESİ HASTANEDE<br>(ELENEN)             | 6      | 13     | 19     | 1      | 9    | 10     |
| 2.MUAYENEYİ<br>HİÇ OLAMAYAN                   | 3      | 1      | 4      | 0      | 2    | 2      |
| 2.MUAYENESİ OKULDA<br>OLAN (Erken Puberte)    | 0      | 0      | 0      | 2      | 2    | 4      |
| 2.MUAYENESİ HASTANEDE<br>OLAN (Erken Puberte) | 2      | 12     | 14     | 2      | 10   | 12     |
| TOPLAM  | 24     | 34     | 58     | 6      | 27   | 33     |



**Tablo 10.** Muayeneye gelmeyen çocukların dağılımları

| ADI SOYADI | CİNSİYETİ | YAŞI | PUBERTE BULGUSU | OKULU               | OKULUN SOSYOEKONOMİK DÜZEYİ | NEDEN HİÇ MUAYENE EDİLEMEDİĞİ      |
|------------|-----------|------|-----------------|---------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| A.P        | E         | 8.4  | PUBARŞ 2        | MUSTAFA KEMAL İ.Ö.O | YÜKSEK                      | 2.MUAYENEDE OKUL ZİYARETİNDE YOKTU |
| H.E.Ş      | E         | 8.5  | PUBARŞ 2        | MUSTAFA KEMAL İ.Ö.O | YÜKSEK                      | OKULDAN KAYDI SİLİNMiŞ             |
| A.B.K      | E         | 8.7  | TESTİS 5mL      | İSMET PAŞA İ.Ö.O    | YÜKSEK                      | AİLE 2.MUAYENEYİ RED ETTİ          |
| S.S        | E         | 8.5  | PUBARŞ 2        | ATATÜRK İ.Ö.O       | ORTA                        | OKULDAN KAYDI SİLİNMiŞ             |
| R.A        | K         | 6.8  | MEME 2          | HİKMET AKIN İ.Ö.O   | DÜŞÜK                       | OKULDAN KAYDI SİLİNMiŞ             |
| H.B        | K         | 7.8  | MEME 2          | YEŞİLTEPE İ.Ö.O     | ORTA                        | OKUL KAYDI BULUNAMADI              |

İlk muayenesinde puberte bulguları olan 15 kız çocuğundan 4'ü lipomasti, 8'i telarşın gerilemesi, 3'ü pubik/aksilla kıllanmasının hipertrikoz olarak değerlendirilmesi nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. İlk muayenesinde puberte bulguları olan 40 erkek çocuğundan 20'si testis hacim ölçümünde değerlendirme farklılıkları, diğer dokuların testisle karıştırılması veya testis hacminin değişkenliği gibi nedenlerle, 1'i inguinal herninin testis olarak değerlendirilmesi ve 19'u pubik/aksilla kıllanmasının hipertrikoz olarak değerlendirilmesi nedeni ile çalışmadan çıkarıldı (Tablo 11).

**Tablo 11.** Fizik muayenesinde prepubertal değerlendirilen 55 çocuğun 1. ve 2. puberte muayenesinin bulguları;

| ADI SOYADI | DESİMAL YAŞI | CİNSİYE Tİ | 1.PUBERTE MUAYENESİ | 2.PUBERTE MUAYENESİ | 2.MUAYENENİN YERİ | OKULU          | OKUL SED |
|------------|--------------|------------|---------------------|---------------------|-------------------|----------------|----------|
| O.Ö        | 7.6          | E          | TESTİS 5 mL         | TESTİS 2-3 mL       | POLİKLİNİK        | YUNUS EMRE     | ORTA     |
| M.C.Z      | 7.6          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 2 mL         | POLİKLİNİK        | YUNUS EMRE     | ORTA     |
| B.G        | 7.7          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 2 mL         | POLİKLİNİK        | YUNUS EMRE     | ORTA     |
| F.K        | 7.8          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 3 mL         | POLİKLİNİK        | PAKMAYA        | DÜŞÜK    |
| Ö.D        | 8.2          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 2 mL         | OKUL              | YUNUS EMRE     | ORTA     |
| Ö.A        | 6.8          | E          | TESTİS 4mL          | TESTİS 3 mL         | POLİKLİNİK        | NAMIK KEMAL    | YÜKSEK   |
| U.F.Y      | 8.8          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | POLİKLİNİK        | ATATÜRK        | ORTA     |
| A.B        | 8.6          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | 100. YIL       | DÜŞÜK    |
| Y.K        | 8.3          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | 100. YIL       | DÜŞÜK    |
| B.Ö        | 8.0          | E          | AKSİLLA 2           | AKSİLLA 1           | OKUL              | M.KEMAL        | YÜKSEK   |
| M.B.K      | 8.6          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | ATATÜRK        | ORTA     |
| A.B        | 8.2          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 2 mL         | OKUL              | YUNUS EMRE     | ORTA     |
| E.Ö        | 8.6          | E          | TESTİS 5 mL         | TESTİS 3 mL         | OKUL              | YUNUS EMRE     | ORTA     |
| D.Ö        | 8.7          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 3 mL         | OKUL              | YUNUS EMRE     | ORTA     |
| B.C.D      | 8.3          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 2 mL         | OKUL              | YUNUS EMRE     | ORTA     |
| Ö.S        | 7.4          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 2-3 mL       | OKUL              | YUNUS EMRE     | ORTA     |
| Ş.E        | 8.1          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 3 mL         | OKUL              | YUNUS EMRE     | ORTA     |
| B.M        | 8.9          | E          | PUBİK 3             | PUBİK 1             | OKUL              | İSMET PAŞA     | YÜKSEK   |
| M.S.K      | 8.9          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | İSMET PAŞA     | YÜKSEK   |
| A.Ş.V      | 8.9          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | İSMET PAŞA     | YÜKSEK   |
| C.Y        | 8.5          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | İSMET PAŞA     | YÜKSEK   |
| Ö.F.İ      | 8.4          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | İSMET PAŞA     | YÜKSEK   |
| O.Ç        | 7.7          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | RIZA MALATYALI | DÜŞÜK    |
| M.S        | 8.2          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | RIZA MALATYALI | DÜŞÜK    |
| K.B        | 8.7          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | RIZA MALATYALI | DÜŞÜK    |
| A.C.A      | 8.6          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | RIZA MALATYALI | DÜŞÜK    |
| C.Ç        | 7.4          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 3 mL         | POLİKLİNİK        | ATATÜRK        | ORTA     |
| S.Ö        | 8.9          | E          | TESTİS 5 mL         | TESTİS 2-3 mL       | POLİKLİNİK        | İSMET PAŞA     | YÜKSEK   |
| A.T        | 7.4          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 2-3 mL       | POLİKLİNİK        | ATATÜRK        | ORTA     |
| C.Y        | 7.9          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 2 mL         | POLİKLİNİK        | PAKMAYA        | DÜŞÜK    |
| E.K        | 8.7          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 3 mL         | POLİKLİNİK        | ATATÜRK        | ORTA     |
| A.K        | 8.0          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 3 mL         | POLİKLİNİK        | ATATÜRK        | ORTA     |
| G.S        | 8.9          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 3 mL         | POLİKLİNİK        | İSMET PAŞA     | YÜKSEK   |
| F.Y        | 8.0          | E          | TESTİS 4 mL         | TESTİS 2-3 mL       | POLİKLİNİK        | ATATÜRK        | ORTA     |
| S.Ü        | 8.6          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | YEŞİLTEPE      | ORTA     |
| T.D        | 8.2          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | M.KEMAL        | YÜKSEK   |
| Ö.S        | 8.0          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | PAKMAYA        | DÜŞÜK    |
| M.C.B      | 7.9          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | RIZA MALATYALI | DÜŞÜK    |
| F.K        | 7.4          | E          | PUBİK 2             | PUBİK 1             | OKUL              | HİKMET AKIN    | DÜŞÜK    |
| N.Ö        | 7.2          | E          | SOL TESTİS 5 mL     | SOL İNGUİNAL        | POLİKLİNİK        | YUNUS EMRE     | ORTA     |

|       |     |   |         | HERNİ     |            |              |        |
|-------|-----|---|---------|-----------|------------|--------------|--------|
| S.B   | 7.9 | K | MEME 2  | MEME 1    | POLİKLİNİK | İSMET PAŞA   | YÜKSEK |
| K.B.K | 7.9 | K | MEME 2  | MEME 1    | POLİKLİNİK | ATATÜRK      | ORTA   |
| E.Ç   | 8.0 | K | PUBİK 2 | PUBİK 1   | POLİKLİNİK | YEŞİLTEPE    | ORTA   |
| E.H   | 8.0 | K | MEME 2  | MEME 1    | POLİKLİNİK | AZİZİYE      | DÜŞÜK  |
| M.Ö.A | 7.9 | K | MEME 2  | LİPOMASTİ | POLİKLİNİK | İSMET PAŞA   | YÜKSEK |
| G.Y   | 7.1 | K | MEME 2  | MEME 1    | OKUL       | İRFAN ÖZTÜRK | DÜŞÜK  |
| S.A.Ö | 7.5 | K | MEME 2  | MEME 1    | OKUL       | NAMIK KEMAL  | YÜKSEK |
| Ü.S   | 8.0 | K | MEME 3  | MEME 1    | POLİKLİNİK | 100. YIL     | DÜŞÜK  |
| Ö.A   | 7.9 | K | MEME 2  | MEME 1    | POLİKLİNİK | NAMIK KEMAL  | YÜKSEK |
| E.Y   | 7.8 | K | MEME 2  | LİPOMASTİ | POLİKLİNİK | İRFAN ÖZTÜRK | DÜŞÜK  |
| E.S   | 7.6 | K | MEME 2  | LİPOMASTİ | POLİKLİNİK | ATATÜRK      | ORTA   |
| M.Ş   | 7.6 | K | MEME 2  | LİPOMASTİ | POLİKLİNİK | AZMİ MİLLİ   | ORTA   |
| T.O   | 6.7 | K | MEME 2  | MEME 1    | OKUL       | M.KEMAL      | YÜKSEK |
| H.K   | 6.8 | K | PUBİK 2 | PUBİK 1   | OKUL       | AZİZİYE      | DÜŞÜK  |
| S.M   | 6.6 | K | PUBİK 2 | PUBİK 1   | OKUL       | AZİZİYE      | DÜŞÜK  |

#### 4.1.1. Erken puberteli kız çocuklarının tetkiklerinin ve tanılarının değerlendirilmesi (Tablo 12)

Olgu 1: E.K, takvim yaşı 8.3 iken pubertal evre A1 P1 M2 idi. 2005 yılında ALL tanısı aldıktan sonra üç yıl kemoterapi görmüş. Bazal cinsiyet hormonlarından LH 0.268 mIU/mL, FSH 4,68 mIU/mL, kemik yaşı 7.8 yaş ile uyumlu, pelvik USG ise pubertal idi. Bu olgunun yaşı erken puberte tanımına göre geçmiş olduğu için tarama yapılan okulundan davet edilmediği halde polikliniğimize başvurdu. Olgunun gerçekte hızlı ilerleyici puberte olabileceği düşünülerek çalışmaya alınmasına karar verildi. Altı aylık takibinde meme evresinde değişme olmayan hastanın bazal cinsiyet hormonları ve pelvik USG pubertal, ancak ilk muayenesinde yaşının 8.0 yaşının üzerinde olması, kemik yaşının ileri olmaması nedeni ile tanısı telarş varyant olarak değerlendirildi.

Olgu 2: T.T, takvim yaşı 7.8 iken puberte evresi A2 P1 M3 idi. Özgeçmişinde SGA mevcuttu. Hastanın bazal LH 0.21 mIU/mL, FSH 2.88 mIU/mL, kemik yaşı 9.8 yaş ile 2 yıl ileri, pelvik USG ise prepubertal idi. Olguya LH-RH testi yapıldı. Pik LH 7.8 mIU/mL ile pubertal olduğu teyit edilerek gerçek erken puberte olarak yorumlandı. GnRH analogu ile tedavi başlandı.

Olgu 3: N.A, takvim yaşı 7.6 iken puberte evre A2 P3 M3 idi. Anne ve baba arasında 2. derece akrabalık ve annesinde 11 yaşında, ablasında 9.5 yaşında menarş öyküsü vardı. Bazal LH 0.14 mIU/mL, FSH < 0.1 mIU/mL, kemik yaşı 9.4 yaş ile yaklaşık 2 yıl ileri, pelvik USG'de over ve uterus pubertal idi. Pubarş eşlik etmesi nedeni ile 17-OH Progesteron ve AS bakıldı ve normal sınırlardaydı. LH-RH testinde uyarılı LH 4.44 mIU/mL ile pubertal yanıt alındı. Destekleyici öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile gerçek erken puberte olarak tanı aldı ve GnRH analogu tedavisi başlandı.

Olgu 4: N.Ş, takvim yaşı 7.6 iken pubertal evre A2 P3 M3 idi. Bazal cinsiyet hormonları LH 2.36 mIU/mL, FSH 3.68 mIU/mL, kemik yaşı 12 yaş ile yaklaşık 4 yıl ileri, pelvik USG pubertal idi. Aynı zamanda obez olması periferik östrojenin ileri kemik yaşına katkısını düşündürdü. Bu bulgular ile gerçek erken puberte olarak tanısı aldı ve GnRH analogu tedavisi başlandı.

Olgu 5: D.D, takvim yaşı 7.6 iken pubertal evre A1 P2 M3 idi. Özgeçmişinde SGA ve 6 yaşında geçirilmiş ASD operasyonu öyküsü mevcuttu. Anne ve baba arasında 2. derece akrabalık vardı. Bazal cinsiyet hormonları LH 0.83 mIU/mL, FSH 6.41 mIU/mL, takvim yaşı 8.2 iken kemik yaşı 8.3 ile uyumlu ve pelvik USG pubertal idi. Olgu gerçek erken puberte olarak değerlendirildi ve GnRH analogu tedavisi başlandı. Tedavi sonrası yapılan takibinde meme evre 1-2'ye gerilediği görüldü.

Olgu 6: R.K, takvim yaşı 7.7 iken pubertal evre A1 P3 M2 idi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Bazal LH 0.14 mIU/ml, FSH 5.92 mIU/mL, kemik yaşı 10 yaş ile 2 yıl ileri, pelvik USG prepubertal idi. LH-RH testinde pik LH 2.3 mIU/mL ile prepubertaldi. Hastanın pubarşı nedeni ile 17-OH Progesteron ve AS bakıldı, normal olarak değerlendirildi. Takibinde meme evre 2 de kalması ve prepubertal laboratuvar ve pelvik USG sonuçları nedeni ile prematür telarş olarak değerlendirildi. Kemik yaşı ileriliği fazla tartıya bağlandı.

Olgu 7: S.Ö, takvim yaşı 7.7 iken pubertal evre A2 P1 M2 idi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde obezite ve cafe au lait lekesi mevcuttu. Cilt lezyonları yaygın, en büyüğü 3 cm çapında ve düzgün sınırlıydı. Bazal

LH <0.1 mIU/mL, FSH 1 mIU/mL, E2 57.4 pmol/mL idi. Takibinde takvim yaşı 8.4 iken ergenlik muayenesi pubertal evre A2 P3 M3 ilerledi. Hastanın ultrason, kemik yaşı tetkiki ve GnRH uyarı testi eksikti. İlerleyici olduğu için gerçek erken puberte, lezyonların niteliği nedeni ile MAS değil Nörofibromatozis olduğu düşünüldü.

Olgu 8: E.G, takvim yaşı 7.8 iken pubertal evre A2 P1 M2 idi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Bazal LH <0.1 mIU/mL FSH 1.33 mIU/mL, kemik yaşı 8.8, pelvik USG pubertal idi. Hastanın ikinci muayenesinde takvim yaşı 8.2 iken A2 P2 M1 olduğu için tanısı erkence puberte olarak değerlendirildi.

Olgu 9: F.S.Ş, takvim yaşı 6.8 iken pubertal evre A1 P2 M3 idi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Bazal LH 0.1 mIU/mL FSH 3.58 mIU/mL, kemik yaşı 7.8, pelvik USG prepubertal idi. LH-RH testinde pik LH 6.74 mIU/mL ile tanısı gerçek erken puberte olarak değerlendirildi. Pubertenin seyri erken başlangıçlı hızlı ilerleyen klinik tabloya uyuyordu. GnRH analogu ile tedavi başlandı.

Olgu 10: S.S.K, takvim yaşı 7.9 iken pubertal evre A2 P1 M1 idi. Özgeçmişinde SGA öyküsü, fizik muayenesinde obezite ve lipomasti mevcuttu. Bazal LH <0.1 mIU/mL, FSH 1.36 mIU/mL ile prepubertal idi. TSH 4.25 mIU/mL ve sT4 1.3 ng/dl kompanse hipotiroidi de vardı. Poliklinik tetkikleri eksik olan olgu erken adrenarş olarak değerlendirildi.

Olgu 11: E.H.G, takvim yaşı 7.5 iken pubertal evre A1 P2 M1 idi. Özgeçmişinde trafik kazası sonrası geçirilmiş iki beyin cerrahisi operasyonu vardı. Antiepileptik ve astım ilaçları kullanan olguda obezite mevcuttu. LH< 0.1 mIU/mL, FSH 2.2 mIU/mL, kemik yaşı 7.8 takvim yaşı ile uyumluydu. TSH 4.84 mIU/mL, sT4 1.53 ng/dl ile kompanse hipotiroidi mevcuttu. Kafa travması öyküsü gerçek erken puberteye neden olabilir ancak bu olgudaki etkisi doyma merkezini etkileyerek obeziteye ve buna sekonder erken adrenarşa yol açması olabilir.

Olgu 12: D.S, takvim yaşı 7.0 iken pubertal evre A1 P2 M1 idi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Bazal LH 0.14 mIU/mL, FSH 1.65 mIU/mL, kemik yaşı

7.4 ile prepubertaldi. 17OH Progesteron normaldi. Pelvik USG'si eksik olan olgu prematür pubarş olarak değerlendirildi.

Olgu 13: R.A, takvim yaşı 7.7 iken pubertal evre A1 P1 M2 idi. Takvim yaşı 8.7 iken A1 P1 M 2-3' ye ilerlemişti. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde fazla tartılıydı ve hızlanmış büyüme atağı mevcuttu. Poliklinik şartlarında tetkikleri tamamlanamadı ancak olgu gerçek erken puberte olasılığı yönünde değerlendirildi.

Olgu 14: R.S, takvim yaşı 7.4 iken pubertal evre A1 P1 M2 idi. Takvim yaşı 8.08 iken pubertal evre A1 P1 M3'e ilerledi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. İlk tarama muayenesinde fazla tartılıydı ve hızlanmış büyüme atağı mevcuttu. Poliklinik şartlarında tetkikleri tamamlanamadı ancak olgu gerçek erken puberte olasılığı yönünde değerlendirildi.

Olgu 15: B.U, takvim yaşı 7.9 iken pubertal evre A1 P1 M2 idi. Takvim yaşı 8.5 iken A1 P1 M2 ile puberte evresinde değişiklik olmamıştı. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde fazla tartılıydı. Poliklinik şartlarında tetkikleri tamamlanamadığı için prematür telarş ile gerçek erken puberte tanıları arasında ayırım yapılamadı.

Olgu 16: S.A. takvim yaşı 7.0 iken pubertal evre A1 P2 M1 idi. Takvim yaşı 7.8 iken halen pubertal evre A1 P2 M1'de idi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde fazla tartılıydı. Hastanın poliklinik şartlarında tetkikleri tamamlanamadı. Prematür pubarş olarak değerlendirildi.

**Tablo 12.** Erken puberte tespit edilen kız olguların özellikleri ve etiyolojik dağılımı

| Adı Soyadı | Desimal yaş | Kemik Yaşı | Boy Z skoru | Meme evre | Pubarş evre | #LH bazal *LH uyarılı &LH/FSH | Diğer   | Tanı              |
|------------|-------------|------------|-------------|-----------|-------------|-------------------------------|---|-------------------|
| E.K        | 8.3         | 7.8        | -1.33       | 2         | A1P1        | #0.268 &0.05                  | ALL kür 3 yıl kemoterapi almış                      | Telarş varyant    |
| T.T        | 7.8         | 9.4        | +0.89       | 3         | A2P1        | #0.21 *7.8;&0.07              | SGA   | GEP               |
| N.A        | 7.6         | 9.4        | +1.37       | 3         | A2P3        | #0.14 *4.4;&0.14              | 2.derece akrabalık GEP aile öyküsü                  | GEP               |
| N.Ş        | 7.6         | 12         | +5.9        | 3-4       | A2P3        | #2.36 &0.64                   | Obezite   | GEP               |
| D.D        | 7.6         | 8.3        | +3.1        | 3         | A1P2        | #0.83 &0.12                   | SGA, 2. derece akrabalık, fazla tartılı, VKİ normal | GEP               |
| R.K        | 7.7         | 10         | +2.63       | 2         | A1P3        | #0.14 *2.3;&0.02              | Fazla tartılı                                       | Prematür telarş   |
| S.Ö        | 7.7         | -          | +2.32       | 2         | A2P1        | <0.1 &0.1                     | Cafe au lait (+), obezite                           | GEP               |
| E.G        | 7.8         | 8.8        | +1.06       | 2→1       | A1P2        | <0.1 &0.1                     | Fazla tartılı                                       | Erken puberte     |
| F.S.Ş      | 6.8         | 7.8        | +1.49       | 3         | A1P2        | #0.1 *6.74;&0.02              | -   | GEP               |
| S.S.K      | 7.9         | -          | +0.75       | 1         | A2P1        | #<0.1 &0.02                   | SGA, obezite, lipomasti, kom-panse hipotiroidi      | Erken pubarş ?    |
| E.H.G      | 7.5         | 7.8        | +0.28       | 1         | A1P2        | #<0.1 &0.04                   | Kafa travması, obezite subklinikihipotiroidi        | Erken pubarş      |
| D.S        | 7.0         | 7.4        | +1.49       | 1         | A1P2        | #0.14 &0.08                   | -   | Erken pubarş      |
| R.A        | 7.7         | -          | +1.86       | 2-3       | A1P1        | -                             | Fazla tartılı                                       | GEP?              |
| R.S        | 7.4         | -          | +2.18       | 3         | A1P1        | -                             | Fazla tartılı                                       | GEP?              |
| B.U        | 7.9         | -          | +0.81       | 2         | A1P1        | -                             | Fazla tartılı                                       | Erken telarş?GEP? |
| S.A        | 7.0         | -          | +0.31       | 1         | A1P2        | -                             | Fazla tartılı                                       | Erken pubarş      |

#### 4.1.2. Erken puberteli erkek çocuklarının tetkiklerinin ve tanılarının değerlendirilmesi (Tablo 13)

Olgu 17: A.B.K, takvim yaşı 6.8 iken pubertal evre A1 P1 testis 4 mL idi. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişinde ise anne ve baba arasında 2. derecede akrabalık vardı. Bazal LH 0.15 mIU/mL, FSH 1.38 mL, TSH 4.59, sT4 1.51, kemik yaşı 5.5 yıl ile geri idi. LH-RH testi yapılması uygun görüldü fakat ailenin kabul etmemesi nedeni ile test yapılamadı ancak tanısı GEP olasılığı yönünde değerlendirildi.

Olgu 18: Ü.K, takvim yaşı 8.2, 8.7 ve 9.9 iken fizik muayenesi A1 P2 testis 4–5 mL olan olgunun puberte evresinde ilerleme olmamıştı. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişinde anne ve baba arasında 1. derecede akrabalık vardı. Babada cafe au lait cilt bulguları vardı. Olgunun fizik muayenesinde obezite ve hızlanmış büyüme atağı mevcuttu. Vücudunda en büyüğü 1.5 cm'den büyük 6'dan fazla cafe au lait lekeleri mevcuttu. Aksiller çillenme ve diğer cilt bulguları yoktu. Lisch nodülleri ve optik gliom açısından göz dibi muayenesi normaldi. Bazal LH 0.1mIU/mL, FSH 0.68mIU/mL, hipofiz MRG normaldi. Nörofibrom ve optik gliom açısından bir yıl ara ile çekilen iki kranial MRG normaldi. Takvim yaşı 9.9 iken LH-RH testinde pik LH 3.89 mIU/mL ile pubertal ancak yaşına göre normal yanıt olarak değerlendirildi. Takvim yaşı 8.7 iken kemik yaşı 9.5; Takvim yaşı 9.9 iken kemik yaşı 11.2 yaklaşık 1 yaş ileri olarak bulundu. Kemik yaşının hızlı ilerlemesi obeziteye bağlı periferik östrojenin etkisi ile açıklanabilir.

Hastamızın aile öyküsü ve cafe au lait lekeleri ile Nörofibromatozisin en az iki tanı ölçütünü karşılamaktadır. Nörofibromatozisin gelişebilecek komplikasyonları nedeniyle hastamız GEP yönünden takip edilecektir. Obezite, nörofibromatozis açısından poliklinik takipleri devam ediyor.

Olgu 19: A.A, takvim yaşı 8.9 iken pubertal evre A1 P1 testis 5 mL, takvim yaşı 10.5 iken A1 P1 testis 15 mL ile hızlı ilerleme mevcut ve fazla tartılı idi. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Takvim yaşı 8.9 iken kemik yaşı 7.5, takvim yaşı 10.5 iken kemik yaşı 8 bulundu. Kemik yaşının 2.5 yaş geri olması durumu erken pubertenin kemik yaşı ileriliği olmadan da gözlenebileceğini göstermektedir. Hastanın ilk



tetkikinde TSH 6.87 mIU/mL, sT4 1.34ng/dl iyot eksikliğine bağlı subklinik hipotiroidi, sonraki kontrolünde TSH 3.76 mIU/mL, sT4 1.14 ng/dl ile azalma gözlenmişti ve troid antikorları negatifti. Hipotiroidi'de kemik yaşı geri kalır ve erken pubertenin diğer sekonder cinsiyet bulguları olmaksızın testislerin büyümesini başlatıcı faktör olması muhtemeldir. Bazal LH 0.47 mIU/mL, FSH 1.39 mIU/mL, hipofiz MRG de hipofiz normal, ancak ventrikülde genişleme ve araknoid kist şüpheli lezyon görüldü. Kranial MRG çekilmesi önerildi. Lezyonun yerinin hipofiz ile ilgisinin olmaması nedeni ile erken puberteyi açıklamayacağı şeklinde beyin cerrahisi ve radyoloji bölümleri ortak fikirbirliğinde bulundu. Tanısı gerçek erken puberte olan olgunun seyri hızlı ilerleyen klinik tabloya uygun olarak değerlendirildi.

Olgu 20: P.A, takvim yaşı 8.7 iken pubertal evre A1 P1 testis 5–6 mL idi. Özgeçmişinde 37 haftalık 2500 gr doğum ağırlıklı dikoryonik, diamniyotik ikiz eşi olarak doğmuş. Soygeçmişinde anne ve baba arasında 1. derece akrabalık vardı. İkizinden +2.09 SDS boy farkı ile daha uzundu. Bazal LH 0.64 mIU/mL, FSH 2.12 mIU/mL, kemik yaşı 8.5, hipofiz MRG normaldi. Takibinde takvim yaşı 10.4 iken pubertal evre A1 P1 testis 8 mL'ye ilerlemişti. Bir önceki olguda olduğu gibi ileri kemik yaşı olmadan da gerçek erken pubertenin olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak olgunun tanısı gerçek erken puberte olarak değerlendirildi.

Olgu 21: S.G, takvim yaşı 8.4 iken pubertal evre A2 P2 testis 2–3 mL, takvim yaşı 10.0 iken pubertel evre A2 P3 testis 4–5 mL'ye ilerlemişti. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Bazal LH 0.25 mIU/mL, FSH 2.54 mIU/mL, takvim yaşı 8.4 iken kemik yaşı 9, takvim yaşı 10.0 iken kemik yaşı 11.5 olmuştu. Erken adrenarş sonrası periferik erken puberte başlamıştı. ACTH uyarı testi yapıldı. Adrenarş ile uyumlu yanıt alındı. Biyokimya sonuçlarında Na 135 meq/lt, K 4.5 meq/lt ile sınırda hiponatremi ve hiperpotasemi bulundu. Tanısı nonklasik KAH olarak değerlendirildi.

Olgu 22: B.B.K, takvim yaşı 7.6 iken pubertal evre A1 P1 testis 3–4 mL, takvim yaşı 9.2 iken A1 P2 testis 4 mL ile pubertal evresinde yavaş ilerleme gözlendi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde obezite ve hızlanmış büyüme atağı mevcuttu. Bazal LH 0.13 mIU/mL, FSH 0.56 mIU/mL, kemik yaşı 7.5 ve

hipofiz MRG normaldi. LH-RH testi pik LH 2.79 mIU/mL ile prepubertaldi. TSH 4.72 mIU/mL, sT4 1.29 ng/dl kompanse hipotiroidi mevcuttu. Olgunun tanısı yavaş ilerleyici gerçek erken puberte olarak değerlendirildi.

Olgu 23: O.A. takvim yaşı 7.5 iken pubertal evre A1 P2 Testis 2 mL idi. Özgeçmişinde 11 aylık iken 3.kattan düşerek kafa travması geçirme öyküsü vardı. Halen antiepileptik kullanıyor. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde fazla tartılıydı. Bazal LH 0.1 mIU/mL, FSH 0.88 mIU/mL bulundu. Takvim yaşı 8.3 iken kemik yaşı 9.5 bulundu. Kemik yaşının yaklaşık bir yıl ileri olması, obezlerde yağ dokusundaki artan östrojenin periferik etkisi ile açıklanabilir. A1 P3 testis 2 mL ile pubarşta ilerleme olmuştu ve bazal LH 0.2 mIU/mL, FSH 0.62 mIU/mL idi. Biyokimya sonuçlarında Na 137 mEq/lt, K 4.4 mEq/lt ile sınırdaki hiponatremi ve hiperpotasemi bulundu. Erken pubarş ayırıcı tanısı ACTH uyarı testi ile yapıldı. Testin sonucu nonklasik KAH'ı desteklemiyordu, en fazla heterozigot taşıyıcılıkla uyumlu idi. Bu nedenle erken pubarş tanısı aldı.

Olgu 24: R.G.D, takvim yaşı 7.5 iken pubertal evre A1 P1 testis 3□4 mL ve kemik yaşı 6.5, takvim yaşı 9.1 iken A1 P1 testis 4 mL ile pubertal evresinde yavaş ilerleme gözlemlendi. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişinde anne ve baba arasında 2.derece akrabalık vardı. Bazal LH < 0.1 mIU/mL, FSH 0.56 mIU/mL bulundu. Hipofiz MRG normaldi. LH-RH testinde pik LH 1.82 mIU/mL ile prepubertaldi. Olgu yapısal testis büyüklüğü ve yavaş ilerleyen gerçek erken puberte tanı olasılıkları yönünde değerlendirildi.

Olgu 25: A.B.A, takvim yaşı 6.6 iken pubertal evre A1 P2 testis 3□4 mL ve kemik yaşı 8 yıl idi. Takvim yaşı 8.5 iken pubertal evre A1 P3 testis 4□5 mL' ye ve kemik yaşı 10 yıla ilerlemişti. Özgeçmişinde primer enürezis noktürna öyküsü vardı. Soygeçmişinde özellik yoktu. Boy SDS +3.25 ve VA SDS +2.22 belirgin ileri ancak VKİ SDS normaldi. Hızlanmış büyüme atağı gözleniyordu. Bazal LH 0.12 mIU/mL, FSH 0.85 mIU/mL bulundu. LH-RH testinde pik LH 3.33 mIU/mL ile yanıtı prepubertaldi. Tanısı kızlardaki telarş varyant gibi erken başlangıçlı yavaş ilerleyen gerçek erken puberte olarak değerlendirildi.

Olgu26 : O.A, takvim yaşı 8.4 iken pubertal evre A1 P1 testis 5-6 mL ve kemik yaşı 8.5, takvim yaşı 10.2 iken pubertal evre A1 P2 testis 8 mL'ye ilerlemiş ve kemik yaşı 10 ile yaşıyla uyumlu ilerlemişti. Özgeçmişinde 35 haftalık 2600 gr ağırlıklı ikiz eşi olarak doğma öyküsü vardı. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde obezitesi mevcuttu. Bazal LH 0.107 mIU/mL, FSH 0.77 mIU/mL, LH-RH testinde pik LH 3.93 mIU/mL ile pubertal yanıt alındı. Hipofiz MRG normaldi. Tanısı gerçek erken puberte olarak değerlendirildi.

Olgu 27: G.A, takvim yaşı 8.4 iken pubertal evre A1 P1 testis 4-5 mL ve kemik yaşı 8.5 idi. Takvim yaşı 10.2 iken pubertal evre A1 P2 testis 8 mL'ye ilerlemişti. Özgeçmişinde 35 haftalık 2100 gr ağırlıklı ikiz eşi olarak doğma öyküsü vardı. Fiziksel muayenede obezitesi mevcuttu. Bazal LH 0.22 mIU/mL, FSH <0.1 mIU/mL olarak bulundu. LH-RH testinde pik LH 5.43 mIU/mL ile pubertal yanıt alındı. İlk Hipofiz MRG nörohipofizde düşük yoğunluklu 3x2 mm kontrast madde tutulumu gösteren lezyon mevcut iken bir yıl sonra çekilen ikinci hipofiz MRG görüntülemesi normal olarak değerlendirildi. Olguya gerçek erken puberte tanısı konuldu.

Olgu 28: M.Ö, takvim yaşı 8,8 iken pubertal evre A1 P1 testis 5 mL ve kemik yaşı 9 yaş idi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Bazal LH 1.23 mIU/mL, FSH 2.2 mIU/mL ile pubertal idi. Hipofiz MRG normaldi. Takiplerine devam edilemediği halde gerçek erken puberte olarak değerlendirildi.

Olgu 29: T.K, takvim yaşı 6.5 iken pubertal evre A1 P1 Testis 4 mL idi. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fiziksel muayenede obezitesi mevcuttu. Takvim yaşı 8.2 iken pubertal evre A1 P2 testis 8 mL'ye ilerlemişti. Kemik yaşı 10 yaş ile uyumlu idi. Bazal tetkikleri takvim yaşı 8.2 iken yapıldı. LH < 0.1 mIU/mL, FSH 0.57 mIU/mL olarak bulundu. TSH 6.16 mIU/mL, sT4 1.15 ng/dl değerleriyle hipotroidi mevcuttu. Hipofiz MRG normaldi. Olgunun tanısı ilerleyici gerçek erken puberte olarak değerlendirildi.

Olgu 30: A.K, takvim yaşı 8.4 iken pubertal evre A1 P1 testis 4-5 mL, takvim yaşı 10.2 iken pubertal evre A1 P2 testis 8-10 mL'ye ilerlemişti. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Tetkikleri takvim yaşı 10.2 iken yapıldı. Bazal LH 1.24

mIU/mL, FSH 1.54 mIU/mL ile pubertaldi ve kemik yaşı 11.5 idi. Hipofiz MRG normaldi. İlk tetkikleri yapılamamasına rağmen olgu gerçek erken puberte tanısıyla değerlendirildi.

**Tablo 13.** Erken puberte tespit edilen erkek olguların özellikleri ve etiyojik dağılımı

| Adı soyadı | Desimal Yaşı | Kemik Yaşı | Boy Z skoru | Testis Volümü | Pubarş | #LH bazal *LH uyarılı &LH/FSH | Diğer Özellikler  | Tanı   |
|------------|--------------|------------|-------------|---------------|--------|-------------------------------|---|--|
| A.B.K      | 6.8          | 5.5        | -0.09       | 4 mL          | A1P1   | #0.15 &0.1                    | 2.derece akrabalık (+), Kompanse Hipotiroidi                      | GEP ?  |
| Ü.K        | 8.2          | 9.5        | +1.38       | 4-5 mL        | A1P2   | * 3.89 & 0.125                | 1.derece akrabalık (+) Cafe au lait (+), obezite                  | GEP , Nörofibromatozis ?                       |
| A.A        | 8.9          | 7.5        | +1.25       | 5 mL          | A1P1   | #0.47 *11.7 &0.34             | Fazla tartılı, kompanse hipotiroidi                               | GEP hızlı ilerleyici                           |
| P.A        | 8.7          | 8.5        | +0.40       | 5-6 mL        | A1P1   | #0.674 &0.32                  | İkiz eşi, SGA 1.derece akrabalık                                  | GEP  |
| S.G        | 8.4          | 9          | +0.02       | 2-3 mL        | A2P2-3 | 0.47 &0.09                    | ACTH stimülasyon testine Adrenarş yanıtı (+)                      | Nonklasik KAH, Periferik erken puberte         |
| B.B.K      | 7.6          | 7.5        | +1.47       | 3-4 mL        | A1P1   | *2.79 & 0.2                   | Obezite, kompanse hipotiroidi                                     | GEP yavaş ilerleyici                           |
| O.A        | 7.55         | 9.5        | +0.88       | 2 mL          | A1P2   | #0.2 &0.11                    | Kafa travması, epilepsi, fazla tartılı ACTH stimülasyon testi (-) | Erken pubarş                                   |
| R.G.D      | 7.5          | 6.5        | 0.00        | 3-4 mL        | A1P1   | *1.82 &0.17                   | -   | GEP yavaş ilerleyici Yapısal testis büyüklüğü? |
| A.B.A      | 6.6          | 8          | +3.2        | 3-4 mL        | A1P2   | *2.49 &0.15                   | Obezite ancak VKI normal  | GEP yavaş ilerleyen                            |
| O.A        | 8.4          | 8.5        | +1.07       | 6 mL          | A1P1   | *3.93 &0.14                   | İkiz eşi, prematüre, obezite                                      | GEP  |
| G.A        | 8.4          | 8.5        | +1.41       | 4-5 mL        | A1P1   | *5.43 &0.19                   | İkiz eşi, prematüre, obezite                                      | GEP  |
| M.Ö        | 8.8          | 9          | -0.15       | 5 mL          | A1P1   | # 1.23 &0.56                  | -   | GEP? Yapısal testis büyüklüğü?                 |
| T.K        | 6.5          | 10         | +2.08       | 4 mL          | A1P1   | # <0.1 &0.17                  | Obezite, kompanse hipotiroidi, Hiperlipidemi                      | GEP hızlı ilerleyici                           |
| A.K        | 8.4          | 11.5       | -0.43       | 4 mL          | A1P1   | #1.24 &0.8                    | -   | GEP hızlı ilerleyici                           |

## 4.2. Çalışmaya Alınan Çocukların Antropometrik Özellikleri

Erken puberteli çocukların boy ortalaması  $130.0 \pm 4.8$  cm iken; erken puberte tanısı almayan çocukların boy ortalaması  $124.2 \pm 6.9$  cm olarak bulundu. İstatistiksel olarak erken puberteli çocukların boyları daha uzun olarak tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Erken puberteli çocukların vücut ağırlığı ortalaması  $30.9 \pm 5.3$  kg iken; erken puberte tanısı almayan çocukların vücut ağırlığı ortalaması  $25.4 \pm 5.1$  kg olarak bulundu. İstatistiksel olarak erken puberteli çocukların vücut ağırlığı fazla olarak tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Erken puberteli çocukların VKİ ortalaması  $18.2 \pm 2.4$  iken; erken puberte tanısı almayan çocukların VKİ ortalaması  $16.3 \pm 2.1$  olarak bulundu. İstatistiksel olarak erken puberteli çocukların VKİ daha yüksek olarak tespit edildi ( $p < 0.001$ ), (Tablo 14).

**Tablo 14.** Erken puberte tanılı olan ve olmayan çocukların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

|                           | Erken Puberte   | ErkenPuberte olmayan | p değeri    |
|---------------------------|-----------------|----------------------|-------------|
| Boy ( cm)                 | $130.0 \pm 4.8$ | $124.2 \pm 6.9$      | $p < 0.001$ |
| VA ( kg )                 | $30.9 \pm 5.3$  | $25.4 \pm 5.1$       | $p < 0.001$ |
| VKİ ( kg/m <sup>2</sup> ) | $18.2 \pm 2.4$  | $16.3 \pm 2.1$       | $p < 0.001$ |

İlk muayene sonuçlarını dikkate alarak erken pubertal bulguları olan 91 ve olmayan 2092 çocuğun VKİ karşılaştırdığımız analizde erken puberteli kız çocuklarında yine VKİ istatistiksel olarak yüksek iken ( $p < 0.01$ ), erken puberteli erkek çocuklarda VKİ istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p = 0.298$ ), (Tablo 15).

**Tablo 15.** İlk muayene sonuçlarına göre erken puberte olan ve olmayan çocukların VKİ karşılaştırılması

|       | Erken Puberte VKİ | ErkenPuberte olmayan VKİ | p değeri |
|-------|-------------------|--------------------------|----------|
| KIZ   | $17.2 \pm 2.8$    | $16.1 \pm 2.0$           | $< 0.01$ |
| ERKEK | $16.5 \pm 2.2$    | $16.8 \pm 2.0$           | 0.298    |

Daha sonra cinsiyetlerine göre antropometrik ölçümleri ayrıca incelendi. Erken puberteli erkek çocukların boy ortalaması  $129.9 \pm 4.2$  cm iken; erken puberte tanısı almayan erkek çocukların boy ortalaması  $125.6 \pm 7.06$  cm olarak bulundu. İstatistiksel olarak erken puberteli erkek çocukların boyları daha uzun olarak tespit edildi ( $p=0.021$ ). Erken puberteli erkek çocukların vücut ağırlığı ortalaması  $30.2 \pm 4.4$  kg iken; erken puberte tanısı almayan erkek çocukların vücut ağırlığı ortalaması  $26.2 \pm 5.3$  kg olarak bulundu. İstatistiksel olarak erken puberteli erkek çocukların vücut ağırlığı daha fazla olarak tespit edildi ( $p=0.005$ ). Erken puberteli erkek çocukların VKİ ortalaması  $17.8 \pm 2.0$  iken; erken puberte tanısı almayan erkek çocukların VKİ ortalaması  $16.5 \pm 2.1$  olarak bulundu. İstatistiksel olarak erken puberteli erkek çocukların VKİ daha yüksek olarak tespit edildi ( $p=0.022$ ), (Tablo 16).

**Tablo 16.** Erken puberte olan ve olmayan erkek çocuklarda antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

|                           | Erken Puberte   | Erken Puberte olmayan | p değeri   |
|---------------------------|-----------------|-----------------------|------------|
| Boy ( cm)                 | $129.9 \pm 4.2$ | $125.6 \pm 7.0$       | $p= 0.021$ |
| VA ( kg )                 | $30.2 \pm 4.4$  | $26.2 \pm 5.3$        | $p= 0.005$ |
| VKİ ( kg/m <sup>2</sup> ) | $17.8 \pm 2.0$  | $16.5 \pm 2.2$        | $p= 0.022$ |

Erken puberteli kız çocukların boy ortalaması  $130.1 \pm 5.5$  cm iken; erken puberte tanısı almayan kız çocukların boy ortalaması  $121.8 \pm 5.7$  cm olarak bulundu. İstatistiksel olarak erken puberteli kız çocukların boyları daha uzun olarak tespit edildi ( $p < 0.01$ ). Erken puberteli kız çocukların vücut ağırlığı ortalaması  $31.1 \pm 6.0$  kg iken; erken puberte tanısı almayan kız çocukların vücut ağırlığı ortalaması  $24.0 \pm 4.4$  kg olarak bulundu. İstatistiksel olarak erken puberteli kız çocukların vücut ağırlığı fazla olarak tespit edildi ( $p < 0.01$ ). Erken puberteli kız çocukların VKİ ortalaması  $18.4 \pm 2.7$  iken; erken puberte tanısı almayan kız çocukların VKİ ortalaması  $16.1 \pm 2.1$  olarak bulundu. İstatistiksel olarak erken kız puberteli çocukların VKİ daha yüksek olarak tespit edildi. ( $p < 0.01$ ) (Tablo 17)

**Tablo 17.** Erken puberte olan ve olmayan çocuklarda antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

|                           | Erken Puberte | ErkenPuberte olmayan | p değeri |
|---------------------------|---------------|----------------------|----------|
| Boy ( cm)                 | 130.1± 5.5    | 121.8± 5.7           | p < 0.01 |
| VA ( kg )                 | 31.1± 6.0     | 24.0± 4.4            | p < 0.01 |
| VKİ ( kg/m <sup>2</sup> ) | 18.5± 2.7     | 16.1± 2.1            | p < 0.01 |

Erken puberteli kız çocukların boy ortalaması 130.1± 5.5 cm, boy SDS ortalaması 1.6±1.4, vücut ağırlığı ortalaması 31.1±6.0 kg, vücut ağırlığı SDS ortalaması 1.4±1.5, VKİ ortalaması 18.4± 2.7, VKİ SDS ortalaması 1.3±0.7 bulundu. Erken puberteli erkek çocukların boy ortalaması 129.9± 4.2, boy SDS ortalaması1.0±1.1, vücut ağırlığı ortalaması 30.2± 4.4 kg, vücut ağırlığı SDS ortalaması 1.1±1.2, VKİ ortalaması 17.8± 2.0, VKİ SDS ortalaması 0.9±0.5 bulundu (Tablo 18).

**Tablo 18.** Erken puberte olan kız ve erkek çocukların tüm antropometrik ölçümleri

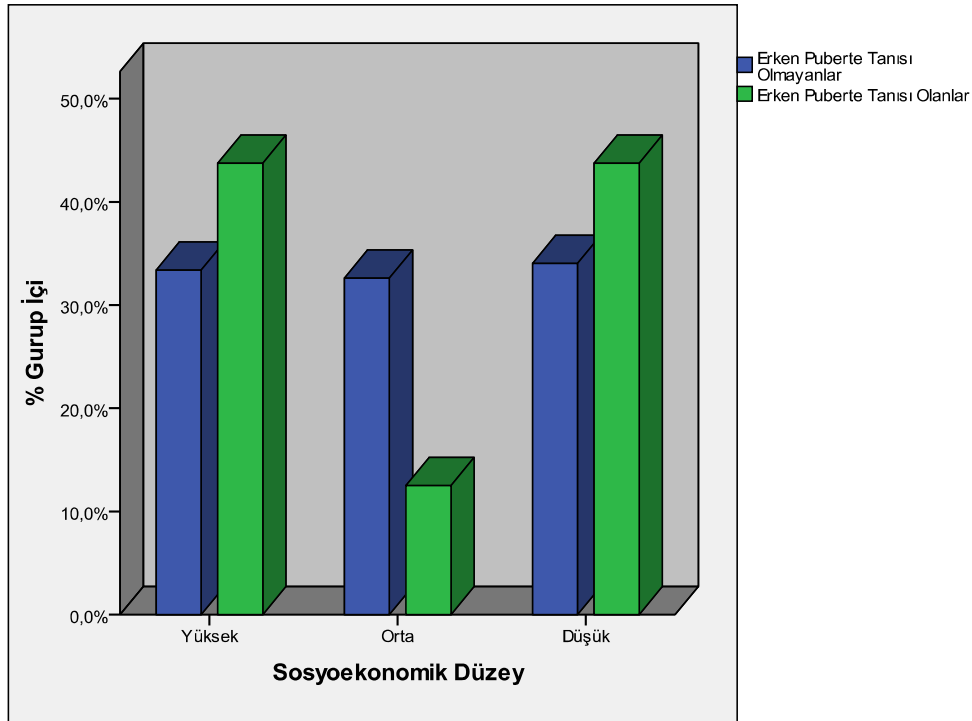
| Cinsiyet | Yaş (yıl) | Ağırlık (kg) | Ağırlık SDS | Boy (cm)  | Boy SDS | VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) | VKi SDS |
|----------|-----------|--------------|-------------|-----------|---------|--------------------------|---------|
| Kız      | 7.6       | 31.1±6.0     | 1.4±1.5     | 130.1±5.5 | 1.6±1.4 | 18.4±2.7                 | 1.3±0.7 |
| Erkek    | 7.9       | 30.2±4.4     | 1.1±1.2     | 129.9±4.2 | 1.0±1.1 | 17.8±2.0                 | 1.3±0.7 |



### 4.3. Çalışmaya Alınan Çocukların Sosyodemografik Özellikleri

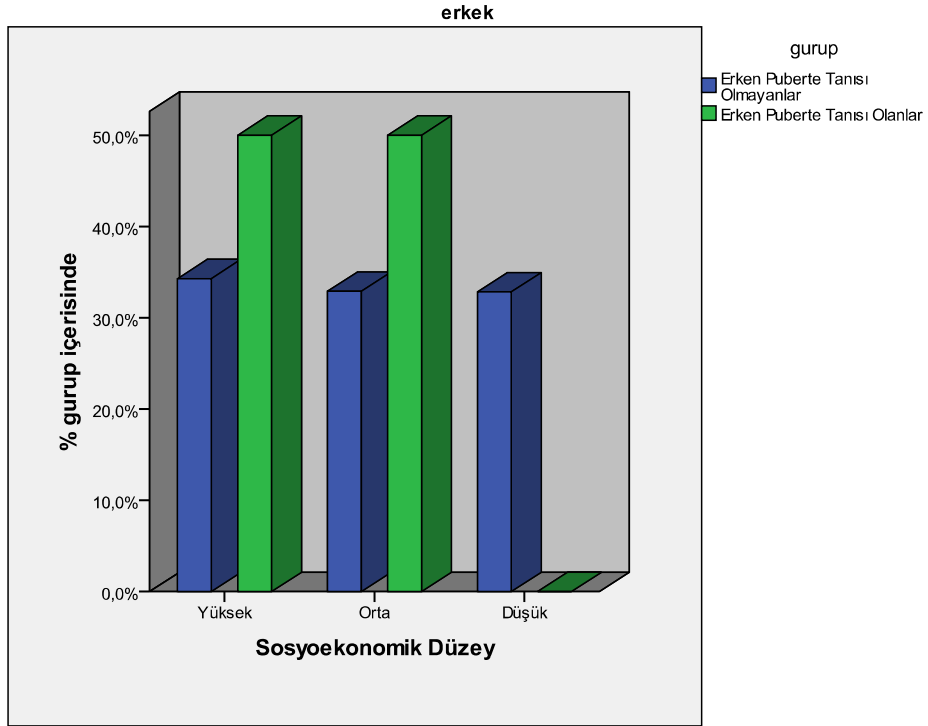
Çalışmaya dâhil edilen çocukların 723 (%33.1)'ü düşük SED okullarda, 715 (%32.8) 'i orta SED okullarda, 745 (%34.1)'i yüksek SED okullarda okumaktaydı. Erken puberte tanıli olmayan çocukların 716 (% 33.3)' sı düşük SED okullarda, 706 (%32.8) ' sı orta SED okullarda, 731 (%34.0)'i yüksek SED okullardan iken erken puberte tanıli çocukların 7 (%23.3)' si düşük SED okullarda, 9 (%30)' u orta SED okullarda, 14 (%46.7)' ü yüksek SED okullarda okumaktaydı.

Erken puberte tanıli olmayan kızların 262 (%34.0)' si düşük SED okullarda, 251 (%32.6)' i orta SED okullarda, 257 (%33.4)'si yüksek SED okullardan iken; erken puberte tanıli kızların 7 (%43.8)' si düşük SED okullarda, 2 (%12.5)' si orta SED okullarda, 7 (%43.8)' si yüksek SED okullarda okumaktaydı. SED açısından erken puberte tanıli kız çocuklar ile diğ er gurup arasında istatistiksel analizde ilişki saptanmadı (  $p= 0.234$ ), (Grafik 1).



**Grafik 1:** Kız öğrencilerde sosyoekonomik düzeyin erken puberte tanısı olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılması

Erken puberte tanılı olmayan erkeklerin 454 (%32.8)' ü düşük SED okullarda, 455 (%32.9)' i orta SED okullarda, 474 (%34.3)' ü yüksek SED okullardan iken; Erken puberte tanılı erkeklerden düşük SED okullarda okuyan yoktu. Erken puberte tanılı erkeklerden 7 (%50)' si orta SED okullarda, 7 (%50)' si de yüksek SED okullarda okumaktaydı (p= 0.03), (Grafik 2).

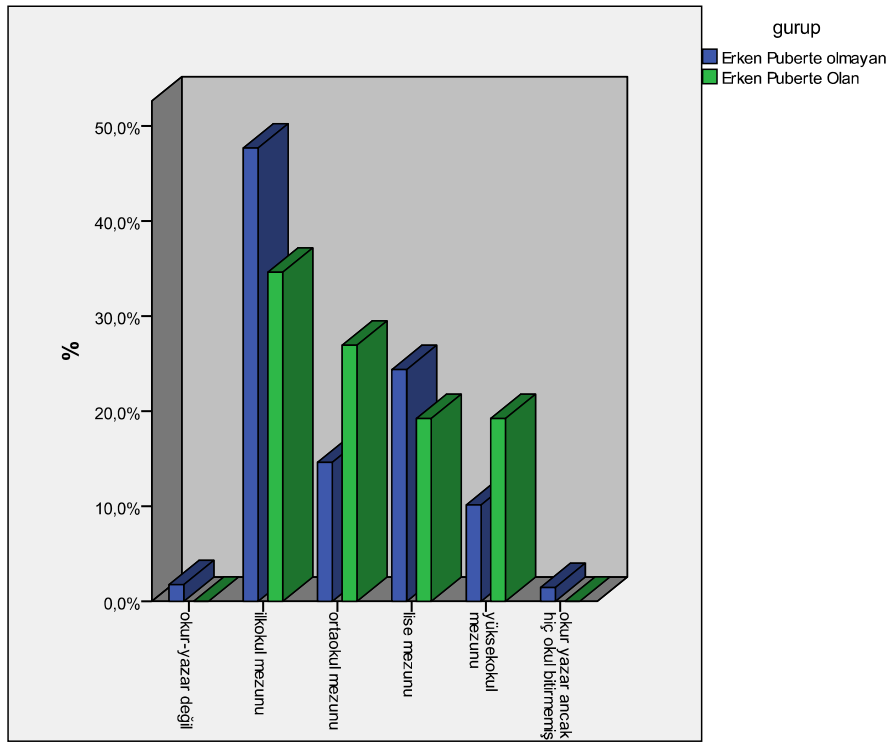


**Grafik 2:** Erkek öğrencilerde sosyoekonomik düzeyin erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında karşılaştırılması

Taramada erken puberte tanısı almayan 2153 çocuğun 1317'sinin (%60) anket sonuçları tam olarak mevcuttu. Erken puberte tanılı 30 çocuğun ise 26'sının (%86) anket formları tamdı. Sosyodemografik değerlendirmeler yanıtlanan anket sonuçları üzerinden yapıldı.

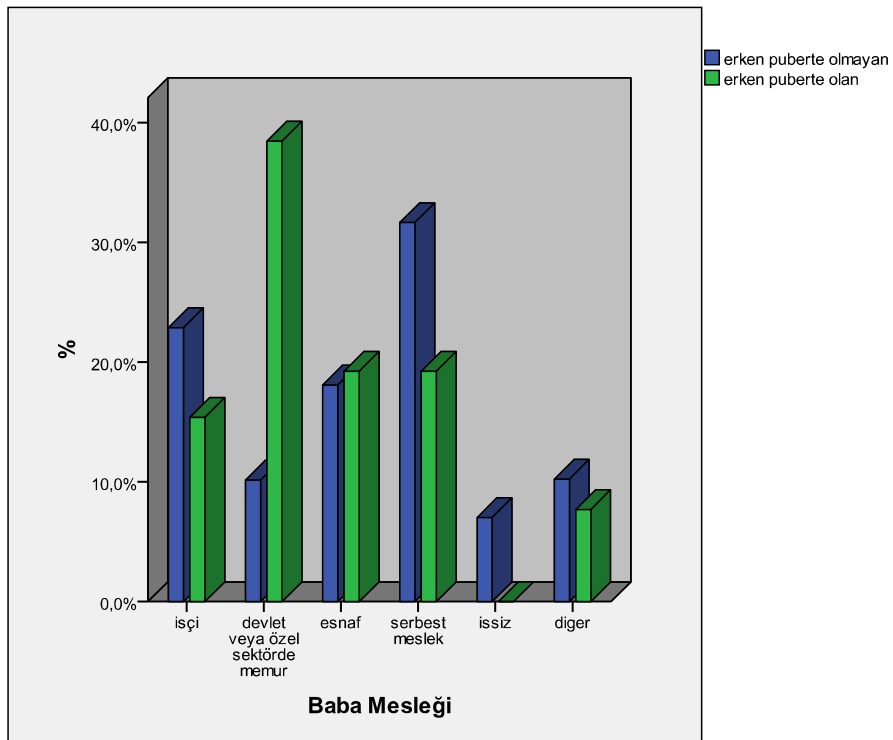
Erken puberte tanısı olan ve olmayanlar arasında baba yaşı ortancası 37 yıl idi. Erken puberte tanısı alan çocuk- ların baba yaşları 30–59 yıl ve erken puberte tanısı almayan çocukların baba yaşları 25–63 yıl arasında değişiyordu. (p= 0.337)

Erken puberte tanısı alan çocuklarda babası okur-yazar olmayan ve okur-yazar ancak ilköğretim bitirmemiş yoktu; ilkokul mezunu olan 9 (%34.6) kişi; ortaokul mezunu 7 (%26.9) kişi; lise mezunu 5 (%19.2) kişi; yüksekokul mezunu 5 (%19.2) kişi vardı; Erken puberte tanısı almayan çocukların babası okur-yazar olmayan 23 (%1.7) kişi; okur-yazar ancak ilköğretim bitirmemiş 19 (%1.4) kişi; ilkokul mezunu 626 (%47.6) kişi; ortaokul mezunu 192 (%14.6) kişi; lise mezunu 320 (%24.3) kişi; yüksekokul mezunu 132 (%10) kişi vardı. Baba eğitimi ile erken puberte arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ( p= 0.557), (Grafik 3).



**Grafik 3:** Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında baba eğitim düzeylerinin karşılaştırılması

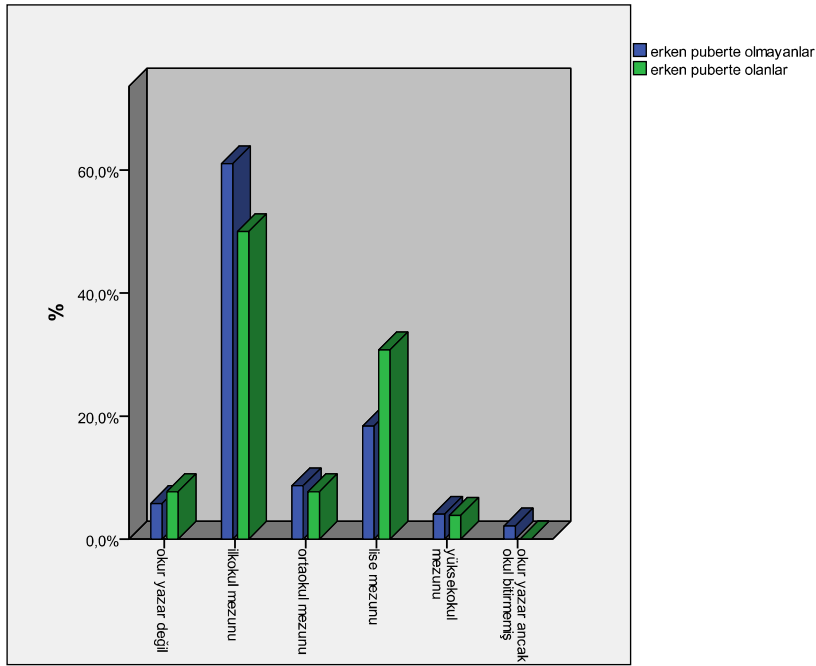
Erken puberte tanısı alan çocukların babası işsiz olan yoktu; işçi olan 4 (%15.4) kişi; devlet veya özel sektörde memur 10 (% 38.5) kişi; esnaf 5 (%19.2) kişi; serbest meslek 5 (%19.2) kişi; diğer meslek grupları 2 (% 17.7) kişi idi. Erken puberte tanısı almayan çocukların babası işsiz 92 (%7) kişi; işçi 300 (% 22.8) kişi; devlet veya özel sektörde memur 133 (% 10.1) kişi; esnaf 237 (%18) kişi; serbest meslek 415 (% 31.5) kişi; diğer meslek grupları 133 (%10.1) kişi idi. Baba mesleği ile erken puberte arasında anlamlı ilişki saptandı (  $p= 0.006$ ), (Grafik 4).



**Grafik 4:** Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında baba mesleklerinin karşılaştırılması

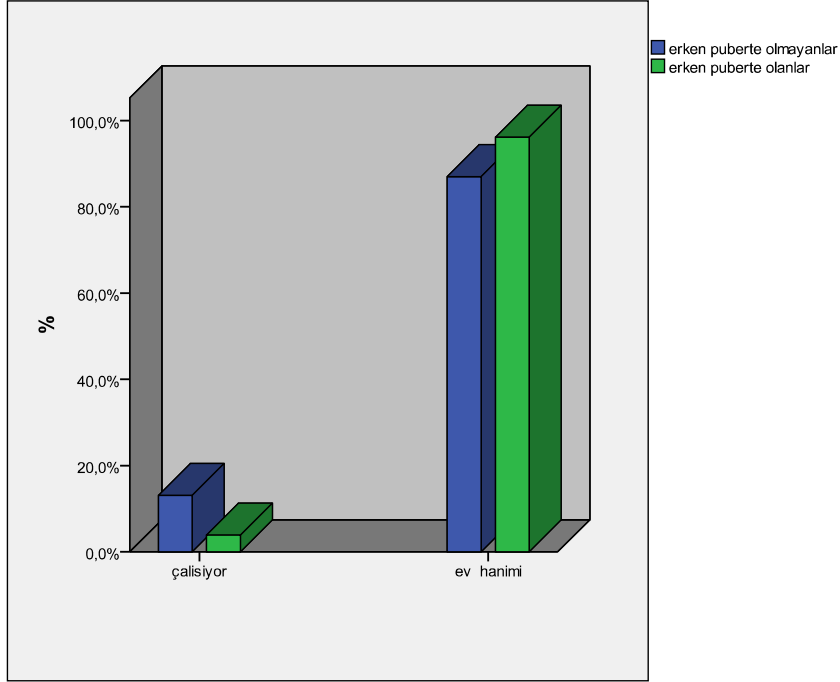
Erken puberte tanısı alan çocukların anne yaşı ortancası 36 (27–54) iken; Erken puberte tanısı almayan çocukların anne yaşı ortancası 33 (20–50) idi. (p=0.053)

Erken puberte tanısı alan çocukların annesi okur-yazar ancak hiç okul bitirmemiş yoktu; okur-yazar olmayan 2 (%7.7) kişi; ilkokul mezunu olan 13 (%50) kişi; ortaokul mezunu 2 (%7.7) kişi; lise mezunu 8 (% 30.8) kişi; yüksekokul mezunu 1 (%3.8) kişi; Erken puberte tanısı almayan çocukların annesi okur-yazar olmayan 76 (%5.8) kişi; okur-yazar ancak hiç okul bitirmemiş 28 (%2.1) kişi; ilkokul mezunu 804 (%61.1) kişi; ortaokul mezunu 114 (%8.7) kişi; lise mezunu 242 (%18.4) kişi; yüksekokul mezunu 52 (% 4) kişi idi. Sonuç olarak anne eğitimi ile erken puberte arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ( p= 0.645), (Grafik 5).



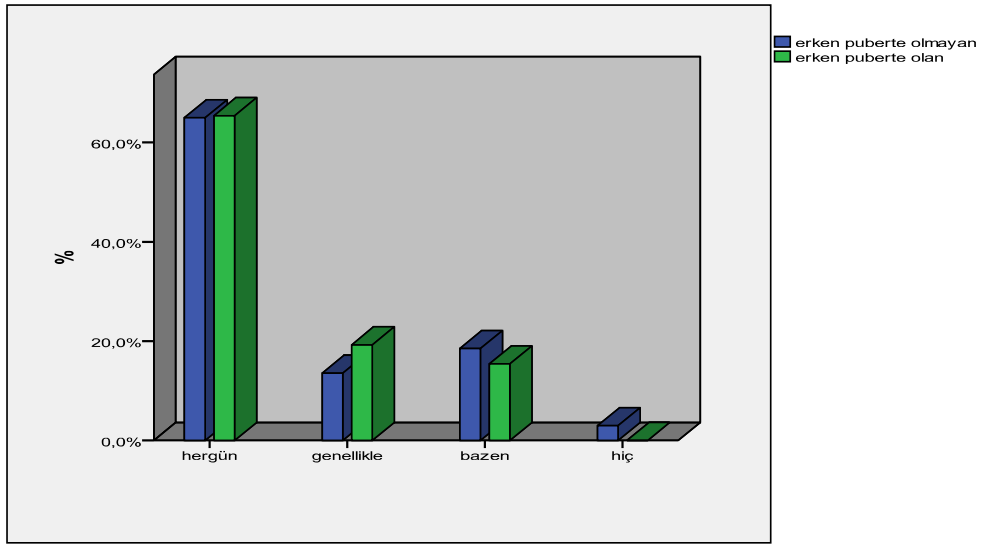
**Grafik 5:** Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında anne eğitim düzeylerinin karşılaştırılması

Erken puberte tanısı alan çocukların annesi çalışan 1 (%3.8) kişi; ev hanımı 25 (%96.2) kişi; erken puberte tanısı almayan çocukların annesi çalışan 170 (%12.9) kişi; ev hanımı 1146 (%87.2) kişi idi. Sonuç olarak annenin çalışması ile erken puberte arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0.734$ ), (Grafik 6).



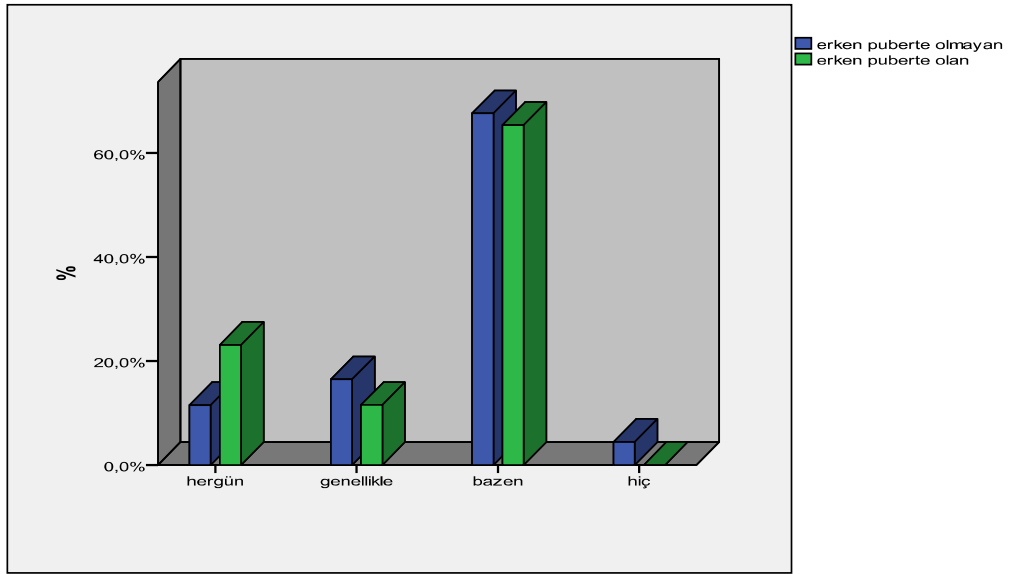
**Grafik 6:** Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında annelerin işte çalışma durumlarının karşılaştırılması

Erken puberte tanısı alan çocuklar içinde sabah kahvaltısı yapmayan hiç yoktu; her gün 17 (%65.4) kişi; genellikle 5 (%19.2) kişi; bazen 4 (%15.4) kişi; Erken puberte tanısı almayan çocuklar içinde sabah kahvaltısı hiç yapmayan 39 (%3) kişi; her gün 854 (%64.8) kişi; genellikle 178 (%13.5) kişi; bazen 245 (%18.6) kişi idi. Sabah kahvaltısı alışkanlıkları ile erken puberte arasında istatistiksel ilişki saptanmadı (  $p= 0.819$ ), (Grafik 7).



**Grafik 7:** Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında kahvaltı alışkanlığının karşılaştırılması

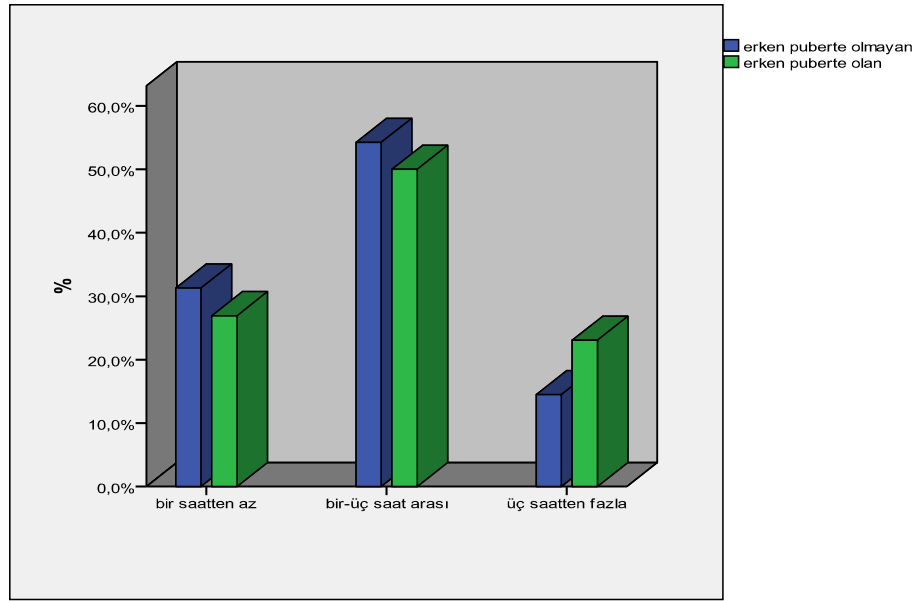
Erken puberte tanısı alan çocuklardan bakkaldan meşrubat, cips, şekerleme ve bisküvi tüketimi hiç yapmayan yoktu; her gün 6 (%23.1) kişi; genellikle 3 (%11.5) kişi; bazen 17 (%65.4) kişi vardı; Erken puberte tanısı almayan çocukların bakkaldan meşrubat, cips, şekerleme ve bisküvi tüketimi hiç yapmayan 58 (%4.4) kişi; her gün 151 (%11.5) kişi; genellikle 220 (%16.7) kişi; bazen 887 (%67.4) kişi idi. Sonuç olarak bakkal yiyeceklerinin tüketimi ile erken puberte arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (  $p= 0.212$ ), (Grafik 8).



**Grafik 8:** Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında bakkaldan alışveriş yapma alışkanlıklarının karşılaştırılması

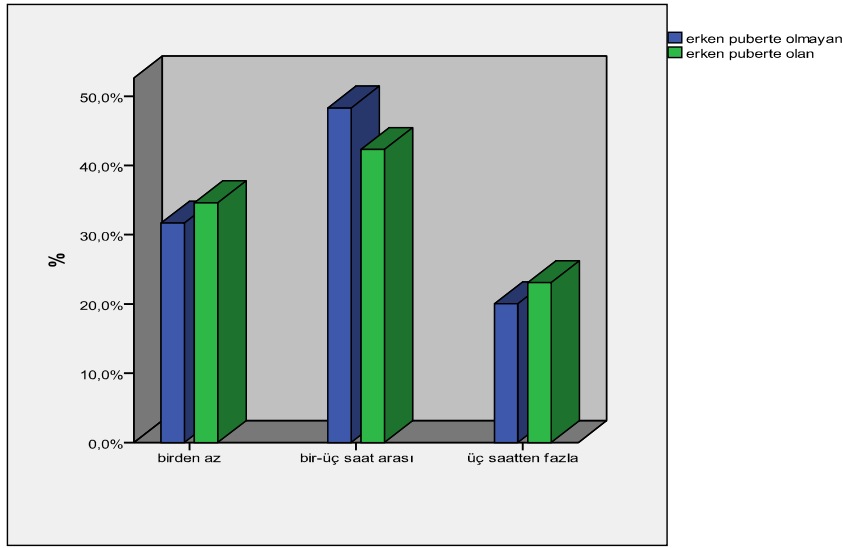


Erken puberte tanısı alan çocukların televizyon ve bilgisayar başında günde toplam geçirdikleri süre bir saatten az olan 7 (%26.9) kişi; bir-üç saat arası 13 (%50) kişi; üç saatten fazla 6 (%23.1) kişi idi. Erken puberte tanısı almayan çocukların televizyon ve bilgisayar başında günde toplam geçirdikleri süre bir saatten az olan 411 (%31.2) kişi; bir-üç saat arası 715 (%54.3) kişi; üç saatten fazla 190 (%14.4) kişi idi. Televizyonve bilgisayar başında geçirilen süre ile erken puberte arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (  $p= 0.462$ ), (Grafik 9).



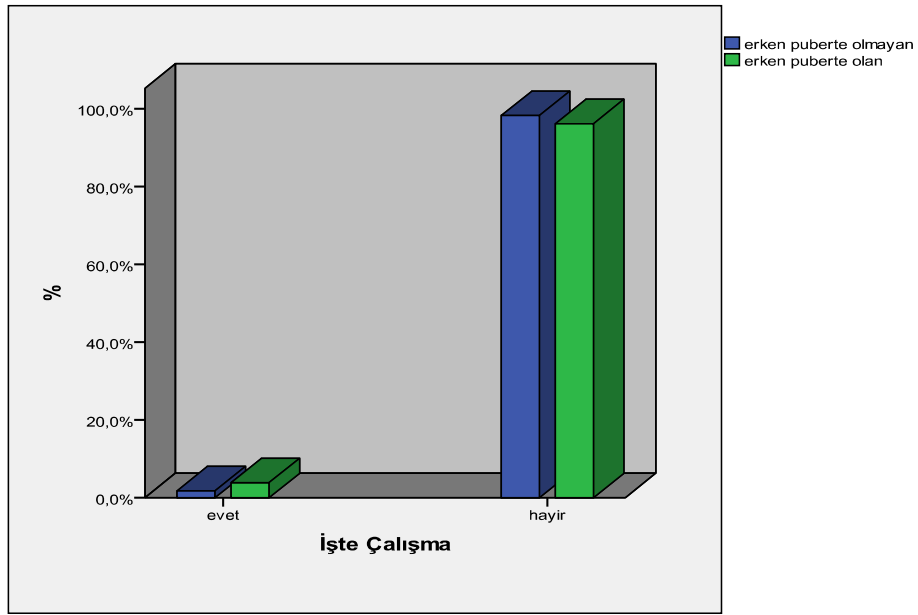
**Grafik 9:** Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında televizyon ve bilgisayar ile geçirilen zamanın karşılaştırılması

Erken puberte tanısı alan çocukların en az bir saat terletecek düzeyde oyun oynama ve spora ayrılan vakit haftada birden az olan 9 (%34.6) kişi; bir-üç kere 11 (%42.3) kişi; üç kereden fazla 6 (%23.1) kişi idi. Erken puberte tanısı almayan çocukların en az bir saat terletecek düzeyde oyun oynama ve spora ayrılan vakit haftada birden az olan 416 (%31.6) kişi; bir-üç kere 637 (%48.4) kişi; üç kereden fazla 263 (%20.0) kişi idi. Sonuç olarak egzersiz alışkanlıkları ile erken puberte arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (  $p= 0.937$ ), (Grafik 10).



**Grafik 10:** Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında oyun veya spor ile geçirilen zaman

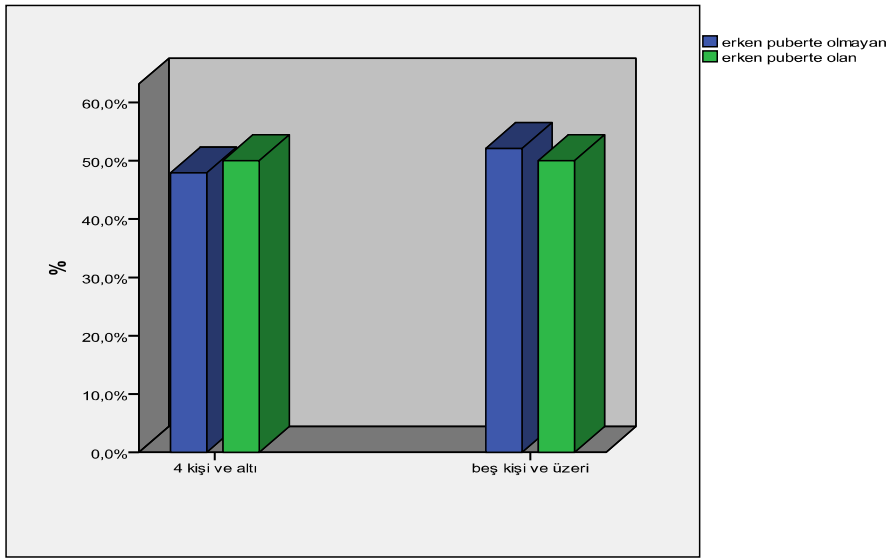
Erken puberte tanısı alan çocukların yaz tatilinde veya diğer zamanlarda herhangi bir işte çalışan 1 (%3.8) kişi; çalışmayan 25 (%96.2) kişi; erken puberte tanısı almayan çocukların yaz tatilinde veya diğer zamanlarda herhangi bir işte çalışan 23 (%1.7) kişi; çalışmayan 1293 (% 98.3) kişi idi. Çocukların yaz tatilinde veya diğer zamanlarda herhangi bir işte çalışması ile erken puberte arasında anlamlı ilişki saptanmadı (  $p=0.424$ ), (Grafik 11).



**Grafik 11:** Çocukların işte çalışma durumlarının erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında karşılaştırılması

Erken puberte tanısı alan çocuklarda, evde yaşayan kişi sayısı 4 kişi ve altı olan 13 (%50) kişi, 5 kişi ve üzeri olan 13 (%50) kişi iken; erken puberte tanısı almayan çocuklarda, evde yaşayan kişi sayısı 4 kişi ve altı olan 629 (%47.9) kişi, 5 kişi ve üzeri olan 684 (%52.1) kişi idi, (p=0.832).

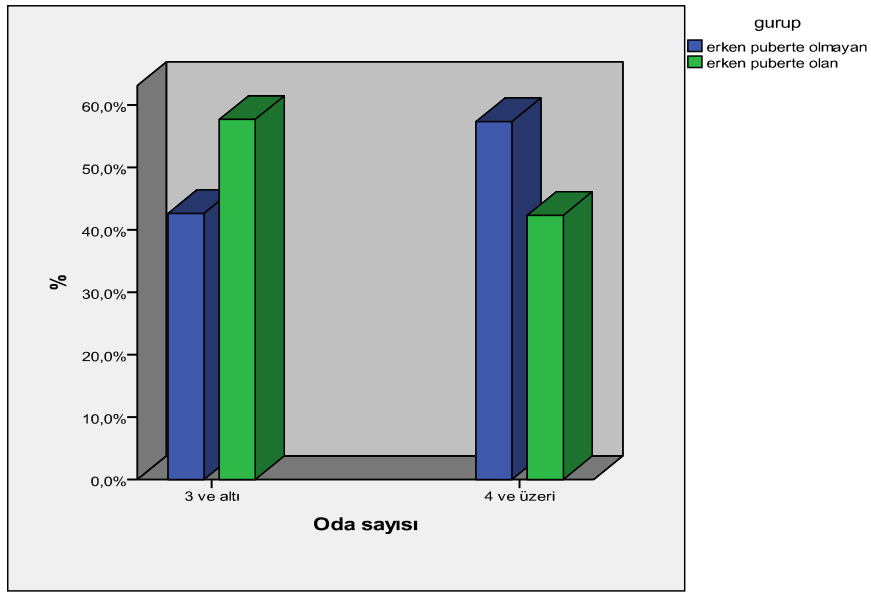
Erken puberte tanısı alan ve erken puberte tanısı almayan çocukların evde yaşayan kişi sayısı sırası ile ortalama 4.5 (3–11); 5 (2–18) bulundu (p= 0.08), (Grafik 12).



**Grafik 12:** Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında evde yaşayan kişi sayısının karşılaştırılması

Erken puberte tanısı alan çocukların evde oda sayıları 3 ve altı olan 15 (%57.7) kişi, 4 ve üzeri olan 11 (%42.3) kişi iken; erken puberte tanısı almayanların oda sayısı 3 ve altı olan 560 (%42.7) kişi, 4 ve üzeri olan 753 (%57.3) kişi idi (p=0.125).

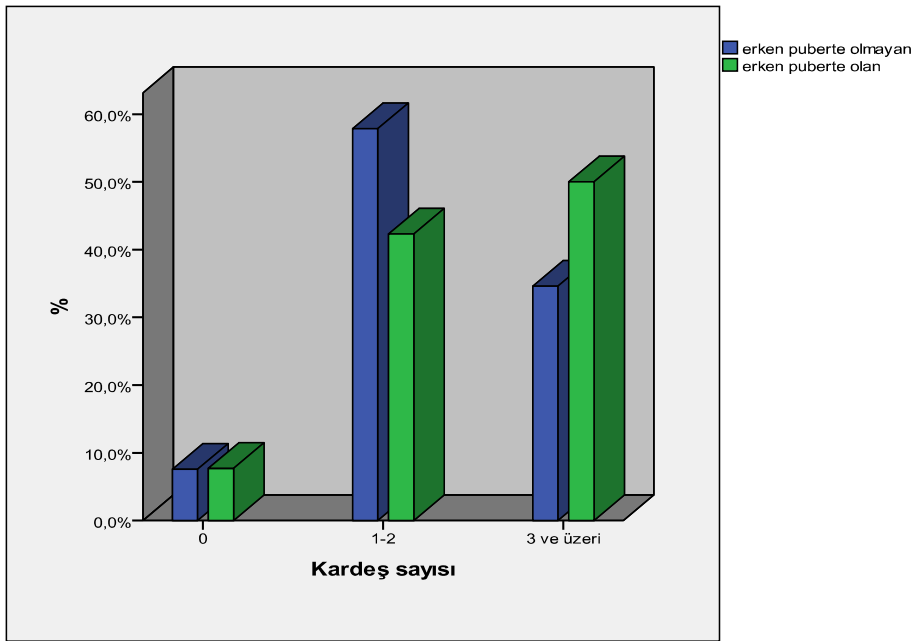
Erken puberte tanısı alan ve erken puberte tanısı almayan çocukların sırası ile oda sayısı ortancası 3(2-5) ve 4(1-12) bulundu (p=0.226), (Grafik 13).



**Grafik 13:** Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında ev oda sayılarının karşılaştırılması

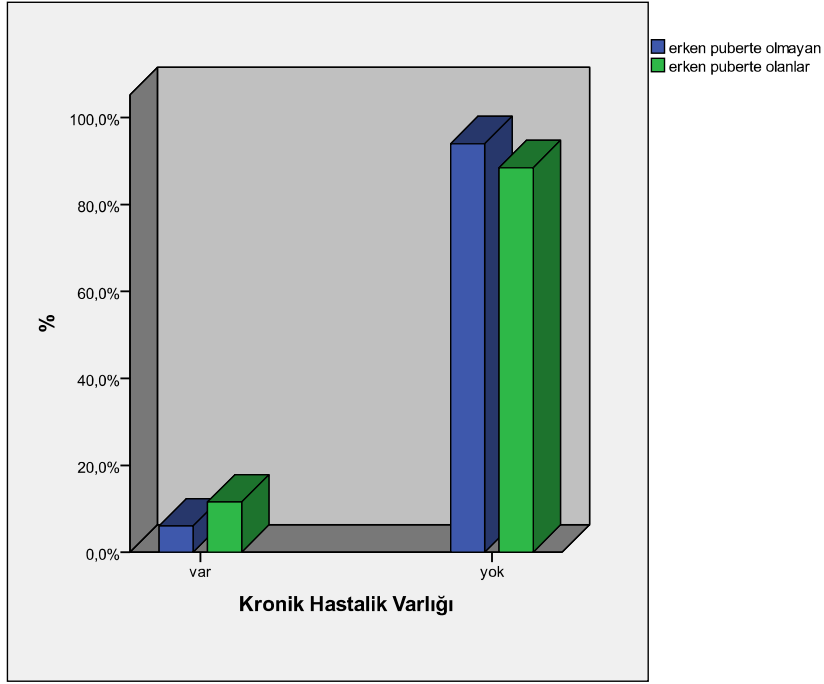
Erken puberte tanısı alan çocuklarda, kardeşi olmayan 2 kişi (% 7.7), kardeş sayısı 1–2 olan 11 (%42.3) kişi, kardeş sayısı 3 ve üzeri olan 13 (%50) kişi iken; erken puberte tanısı almayanlarda kardeşi olmayan 99 (% 7.6) kişi, kardeş sayısı 1–2 olan 757 (% 57.8) kişi, kardeş sayısı 3 ve üzeri olan 453 (% 34.6) kişi idi (p= 0.247).

Kardeş sayısı erken puberte tanısı alan çocukların, erken puberte tanısı almayanlara göre sırası ile ortalama 2.5 (0–12) ve 2 (0–11) bulundu (p=0.03), (Grafik 14).



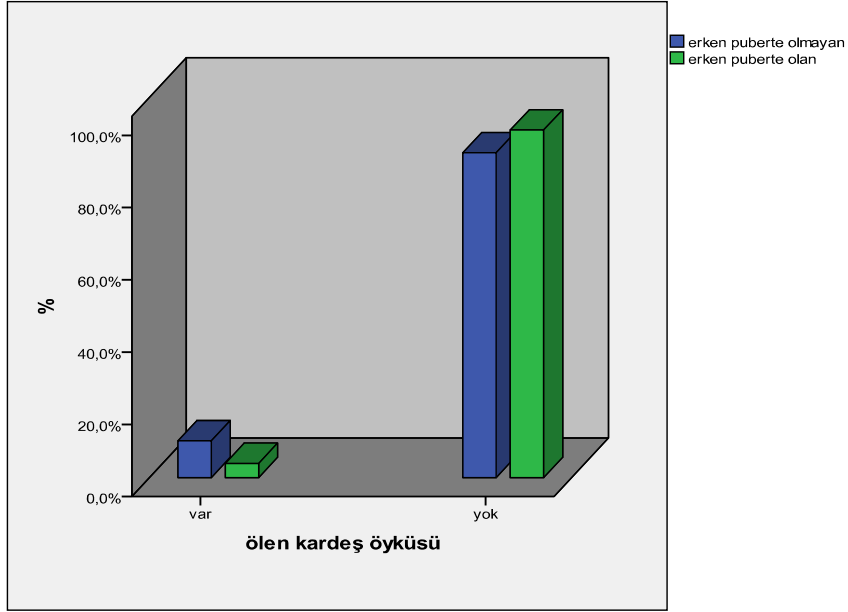
**Grafik 14:** Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında kardeş sayılarının karşılaştırılması

Erken puberte tanısı alan çocukların sürekli bir hastalığı nedeniyle tedavi alan 3 (%11.5) kişi; tedavi almayan 23 (%88.5) kişi; erken puberte tanısı almayan çocukların sürekli bir hastalığı nedeniyle tedavi alan 79 (%6) kişi; tedavi almayan 1237 (% 94) kişi idi. Çocukların sürekli bir hastalığı nedeniyle tedavi alması ile erken puberte arasında anlamlı ilişki saptanmadı (  $p= 0.243$ ), (Grafik 15).



**Grafik 15:** Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında çocuklarda kronik hastalık varlığının karşılaştırılması

Erken puberte tanısı alan çocukların ailesinde ölen kardeş öyküsü olan 1 (%3.8) kişi; ölen kardeş öyküsü olmayan 25 (%96.2) kişi; erken puberte tanısı almayan çocukların ailesinde ölen kardeş öyküsü olan 136 (%10.3) kişi; ölen kardeş öyküsü olmayan 1180 (%89.6) kişi idi. Çocukların ailesinde ölen kardeş öyküsü olması ile erken puberte arasında anlamlı ilişki saptanmadı (  $p= 0.551$ ), (Grafik 16).



**Grafik 16:** Erken puberte tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında ölen kardeş öyküsünün karşılaştırılması



## 5. TARTIŞMA

Pubertenin değerlendirilmesi, pubertal hastalıkların erken tanı ve tedavisi için önemlidir (1). Bu araştırma ile okul taramasında puberte muayenesi yapılarak Düzce ilinde erken puberte sıklığı belirlenmesine, erken puberte olanlarda nedenin bulunmasına ve sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılmasına çalışılmıştır. Toplumumuzda erken puberte prevalansı ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamız epidemiyolojik veri olarak erken puberte sıklığı hakkında önemli bilgi sağlaması açısından Türk çocuklarında bu alanda yapılmış olan nadir çalışmalardan biridir.

Puberte bize büyüme ve hormonal işlevler hakkında bilgi sağlar (43). Her çocuğun puberteye giriş yaşı farklıdır. Puberte cinsel olgunlaşma ve fiziksel değişikliklerin yaşandığı ortalama 3–4 yıl süren erişkinliğe geçiş dönemidir. Genellikle kızlarda 8–13 yaş, erkeklerde 9–14 yaş arasında başlar (4).

Uluslararası literatürde erken puberte prevalans çalışmaları az sayıda olmakla birlikte geniş zamanlı ve boylamsal çalışmalar önemli veri kaynağı oluşturmaktadır. Erken puberte prevalansı İspanya'da yapılan çalışmada 19/100000 bulunmuştur (kızlarda 37; erkeklerde 0.46) (44). İspanya çalışması gözlemsel olup 2008–2010 yılları arasında pediatri endokrin polikliniklerine başvuran 8 yaş altı kız, 9 yaş altı erkek çocuklarda yapılmıştır. Danimarka'da yapılan toplum çalışmasında puberte prevalansı kızlarda % 0.2, erkeklerde ise yaklaşık % 0.05 olarak bulunmuştur. Danimarka çalışması 1993–2001 yılları arasında geçen epidemiyolojik bir çalışmadır. Bunların yarısı GEP, diğerleri erken telarş, erken adrenarş ve erkence puberte'dir (45). Bu oran Belçika ve İngiltere'de bir yılda 5/100000' den 1/10000'e kadar değişmekte olup prevalans ve insidans verileri açık değildir (45). Gerçek erken puberte insidansı 1/5000–1/10000 arasında olduğunu bildiren çalışma da vardır (46). Rosenfield ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı NHANES III çalışmasında oranlar daha yüksek bulunmuştur (42). Bu çalışma da Amerika Birleşik Devletleri'nde 1988–1994 yılları arasında yapılan 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Taraması verileri kullanılmıştır. Genel toplumda ve beyaz ırkta kız cinsiyetinde 8 yaş altı erken puberte bulgularının görülme oranı % 5'in altındadır;

siyahlarda ve Meksika kökenli Amerikalı kızlarda sıklık % 12, % 19 bulunmuştur. Genel toplum dikkate alındığında obezitesi olmayan 8 yaşından küçük kız çocuklarda pubarş görülme sıklığı % 3, 10 yaş altı obezitesi olmayan erkek çocuklarda % 2'den düşük olduğu bildirilmiştir (42).

Literatür taramamızda Türk çocuklarında erken puberte sıklığı ile ilgili olarak yalnız Manisa'da ilkokula giden 6–11 yaş arasında 803 çocuk üzerinde yapılan çalışmaya ulaşabildik. Bu çalışmada da erken puberte prevalansı %10 bulunmuştur. Yazarlar buldukları yüksek oranı çalışmalarının epidemiyolojik bir tarama olmasına, uzun süre izlem içermemesine ve tanının fizik muayene bulguları ile belirlenmiş olmasına bağlamışlardır (47). 2183 çocukta yaptığımız çalışmamızda ise 8 yaş altı kızlar ve 9 yaş altı erkekler dikkate alınmıştır ve prevalans % 1,37'dir. Bizim çalışmamızda puberte prevalansı yüksek bulunmuştur. Uluslararası çalışmalar uzun zaman dilimini içeren çalışmalardır ve toplum taraması değil hastane kayıtlarından elde edilen verilerdir. Hastaneye başvurmeyen olgular göz ardı edilmiş olabilir. Manisa'da yapılan çalışma ile karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki örneklem sayısı daha geniş tutulmuştur. Ayrıca Manisa çalışmasındaki çocukların yaş aralıkları bizim çalışmamıza göre yüksek tutulmuştur. Yaş aralığının yüksek tutulması puberte prevalansının yüksek çıkması ile ilişkili olabilir. Tüm bu veriler farklı toplumlarda puberte prevalansının değişiklik arz ettiğini göstermektedir.

Cinsiyetin erken puberte sıklığını etkileyen faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir ve kızlarda erkeklerden 10–11 kat daha fazla görüldüğünü raporlayan yazılar mevcuttur (45,48). Bizim çalışmamızda kızlarda erkeklere göre erken puberte görülme sıklığı yaklaşık 2 kat olarak gözlenmiştir (erkeklerde %1.0; kızlarda %2.03). Manisa çalışmasında ise bu oran kızlarda % 10.9 ve erkeklerde %9.2 olarak birbirine yakın bulunmuştur (47).

Çalışmamızda erken puberte bulguları olan 16 (%2) kız ve 14 (%1) erkek çocuk tespit edildi. Erken puberte tanısı alan kız çocukların yaş ortancası 7.6 ( 6.8–8.2) iken; erken puberte tanısı almayan çocukların yaş ortancası 7.2 (5.7–8.0) idi. Erken puberte

tanısı alan erkek çocukların yaş ortancası 8.3 (6.5–8.9 ) iken; erken puberte tanısı olmayan erkek çocukların yaş ortancası 7.7 (6.6–9.0) idi.

Okul taraması ile saptanan olguların 20'si GEP, 5'i erken pubarş, 1'i telarş varyant, 2'si erken telarş, 1'i erkence puberte, 1'i nonklasik KAH tanılarını aldı. Tüm olguların poliklinik takipleri devam etmektedir. GEP tanılı 5 olguya GnRH analogu tedavisi başlandı.

Kız olguların Tanner evrelemesine göre meme evre 2 ve üzeri olan 12 ( % 1.5) kişi, pubarş olan 4 ( % 0.5) kişi vardı. Meme evre 2 ve üzeri olup pubarş eşlik eden ve etmeyen 12 olgunun tanıları incelendiğinde; 1 olgu erken telarş, 1 olgu erken telarş veya GEP, 1 olgu erkence puberte, 1 olgu telarş varyant, 2 olgu tetkikleri tamamlanamadığı için olası GEP, 1 olgu GEP ve ALL, 5 olgu GEP tanısı aldı (Tablo 12).

Kız olgular içinde bazal LH düzeyi yüksek olduğu için GEP tanısı konulan 2 olgu, LH-RH uyarı testi ile uyarılı LH düzeyi yüksek olduğu için GEP tanısı konulan 3 olgu, bazal LH testi yapılamayan 3 olgu vardı. GEP tanılı 5 olguya GnRH analogu ile tedavi başlandı.

Kızlarda erken puberte çoğunlukla organik sebeplere dayandırılmamaktadır. Organik etiyoloji yüzdesi yaklaşık %10–20'dir (84). Erken puberte tanılı 11 kız olguda organik sebep bulunamadığından idiyopatik olarak değerlendirildi.

Olgu 1 ALL için kemoterapi tedavisi almıştı. ALL'de kullanılan sitotoksik kemoterapötik ajanların HHG ekseninde düzensizliklere sebep olduğu, erken veya geç puberteye yol açabileceği bildirilmiştir (90). Bizim olgumuzda da HHG ekseninin kemoterapötiklere bağlı dalgalanması erken puberte gelişimine yol açmış olabilir.

Erken pubarş tanısı alan 4 kız olgu incelendiğinde, bir olguda organik patoloji bulunamadı. Artmış viseral yağ oranının sebep olduğu artmış insülin miktarının bir dizi mekanizma üzerinden seks steroidlerinin miktarı ve etkinliğini artırarak özellikle kızlarda erken puberteye sebep olduğu bilinmektedir (69). Üç olgumuz fazla tartılı ve obezdi. Kafa travması ve kompanse hipotiroidinin her ikisi de erken pubarş etyolojisinde

yer almaktadır (20, 31, 86). Bir olgu'da kafa travması hikayesi ve kompanse hipotiroidi eşlik ediyordu. Erken pubarş olguları içinde bir kız, bir erkek iki olgu'da ciddi kafa travması öyküsü eşlik ediyordu. Kafa travmasının buradaki etkisi de doyma bozukluğu ve insülin direnci üzerinden olabilir.

Erkek olgular içinde Tanner evrelemesine göre testis hacmi 4 ml ve üzeri olan 12 (% 0.86) kişi, testis hacmi 4 ml'nin altı ve pubarş olan 2 (% 0.1) kişi vardı. Testis hacmi 4 ml ve üzeri olup pubarş eşlik eden ve etmeyen 12 olgunun tanıları incelendiğinde; 8 olgu GEP, 1 olgu GEP ve NF-1, 1olgu tetkikleri tamamlanamadığı için olası GEP, 2 olgu GEP ve/veya yapısal testis büyüklüğü olarak tanı aldı.

İdiyopatik GEP farklı klinik seyirler gösterebilir. Türkiye'de yapılan bir tez çalışmasında kızlarda GEP klinik seyrine göre ilerleyici ve/veya hızlı ilerleyen, yavaş ilerleyen ve ilerleyici olmayan şeklinde sınıflandırılmıştır (52). Bizim çalışmamızda erken puberte tanı 10 erkek olguyu yaklaşık 1-1.5 yıl sonra kızlarda yapılan puberte temposu ile ilgili klinik seyrin sınıflamasına benzer şekilde tekrar değerlendirdiğimiz de 4 olgu da yavaş ilerleyici, 6 olgu da hızlı ilerleyici klinik seyir gözlemledik (Tablo 13).

Erkek olgular içinde bazal LH düzeyi yüksek olduğu için GEP tanısı konulan 4 olgu, LH-RH uyarı testi ile uyarılı LH düzeyi yüksek olduğu için GEP tanısı konulan 2 olgu, LH-RH uyarı testi yapılamayan 2 olgu vardı. LH-RH uyarı testi ile uyarılı LH yanıtı prepubertal düzeyde olan 3 olgunun testisleri pubertal boyuttaydı ancak ilerlemesi çok yavaştı ve kız çocuklarındaki telarş varyant gibi GEP klinik seyrinin yavaş ilerleyici olduğunu gözlemledik (Tablo 13).

Aile öyküsü olan ve altıdan fazla cafe au lait lekeleri bulunan erken puberteli bir olgu Nörofibromatozis 1 (NF-1) olarak değerlendirilmiştir. NF-1 olgularında optik yolak tümörlerine ikincil erken puberte gelişimi olduğu bilinmektedir. Optik yolak tümörü olmadan bu hastalarda erken puberte gelişimi olduğunu bildiren yazarlar olmasına karşın bu hastalarda altta yatan bir tümör olmadan erken puberte gelişme oranının normal toplumdan farklı olmadığını savunan yazarlar da mevcuttur (82, 83). Bizim hastamızda MR görüntülemelerinde tümör oluşumuna rastlanmamıştı. Literatür bilgisi ışığında değerlendirdiğimizde bu olguda iki hastalık rastlantısal olarak bir araya

gelmiş olabilir. Ancak aksi de savunulduğundan konunun aydınlatılması için daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Dört olguda kompanse hipotiroidi dışında erken puberteyi açıklayacak başka organik bir neden saptanmamıştır. Hipotiroidinin  $\alpha$  subünit benzerliği sebebiyle gonadotropin reseptörlerini aktive ederek erken puberteye sebep olabileceğine dair görüşler mevcuttur (20, 31). Toplumda hipotiroidi prevalansı yüksek olduğu için iki hastalık rastlantısal olarak bir araya gelmiş olabilir veya erken pubertenin nedeni olabilir.

Erkeklerde erken puberte etiyolojisinin yaklaşık % 65' ini idiyopatik puberte oluşturmaktadır (84). GEP tanılı 7 erkek çocuğun etiyolojisinde organik bir neden saptanmadı ve bu olgular idiyopatik olarak değerlendirildi.

Nonklasik KAH ve kafa travmasının erken pubarş etiyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir (85, 86). Yalnızca pubarş evre 2 ve üzeri olan 2 olgunun tanıları incelendiğinde; bir olgu nonklasik KAH tanısı alırken, diğer olgunun kafa travması ile başlayan epilepsi öyküsü vardı ve bu ikinci olguda ACTH uyarı testi ile nonklasik KAH tanısından uzaklaşıldı.

Pubertal zamanlama üzerine genetik faktörlerin, etnik özelliklerin ve beslenme durumunun etkili olduğu gösterilmiştir (11, 15, 17). Özellikle İspanya' da yapılan çalışmada göçmenlerde gözlenen erken puberte sıklığının yerli çocuklara göre 25 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (45). Bu bulgu beslenme değişiklikleri, sosyoekonomik şartların iyileşmesi, sağlık ve hijyen koşullarının düzelmesi, kentleşmede artışın sonucu olarak puberte başlama yaşında erkene kayma tezini güçlendirmektedir (32, 49, 50, 51, 53, 54). Pubertede seks steroidlerinin artışı kemik kitlesinde sebep olduğu artışla paralel olarak hızlı boy uzamasına neden olmaktadır (57, 58). Bizim çalışmamızda da erken puberteli çocukların boy ortalamaları erken puberte izlenmeyen çocuklara göre daha fazladır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan çocuklarda fazla tartı ve obeziteye yatkınlık olduğu bulunmuş, fazla tartılı ve obez beyaz kızların erken yaşta puberteye ve

pubertenin farklı evrelerine girdikleri tespit edilmiştir (32, 59–61). Bir diğer çalışmada da 2–8 yaş arası kızlarda VKİ' nin bir birim artmasına karşılık puberte başlama yaşında 0.7 yıl azalma tespit edilmiştir (62). Daha birçok çalışmada VKİ ile erken puberte arasındaki ilişkinin varlığına değinilmiştir (49, 61, 63–66 ). Vücut yağ oranı ve pubertal zamanlama arasındaki olası bağlantı, periferik dokular ve hipotalamus arasındaki endokrin faktörler nedeni ile olmaktadır (67, 68). Visceral yağ oranındaki artış beraberinde insülin rezistansını getirmektedir. Buna yanıt olarak hiperinsülinemi gelişmektedir. İnsülin hormonu ise adrenal bez ve gonadlar üzerinden androjen yapımını, yağ dokusu üzerinden aromataz enzimini artırarak ve karaciğer üzerinden seks hormon bağlayıcı globulin miktarını azaltarak seks steroidlerinin miktarında ve etkinliğinde artışa sebep olmaktadır (69). Leptin ve ghrelin'in erken puberte oluşumunda rol oynadığı da düşünülmektedir (67). Hollanda'da göçmen çocuklarla yerli olanların karşılaştırıldığı bir çalışmada göçmen çocukların VKİ'lerinin fazla ve menarş yaşlarının ise düşük olduğu saptanmıştır (70). Farklı etnik kökene sahip veya göçmen olguların yer aldığı iki çalışmada yerlilere göre kız çocuklarında yüksek VKİ ile birlikte yüksek erken puberte oranı tespit edilmiştir (50, 71). Bir diğer prospektif çalışmada vücut yağ oranı fazla olan kız çocuklarında 9 yaş civarı erken meme gelişimi tespit edilmiştir (72). Çalışmalar özellikle kız çocuklarda fazla tartı veya obezite ile erken puberte arasında ilişki bulunduğunu göstermiştir. Çalışmalarda erkeklerde, kızlarda olduğu gibi artmış VKİ ile erken puberte arasında net bir ilişki bulunmamıştır (73–76 ). Yapılan iki çalışmada da artmış VKİ' nin erkeklerde puberte başlangıç yaşını geciktirdiği söylenmiştir (64, 77). Bu oranların bu kadar farklı olmasını Kaplowitz ve arkadaşları toplumların farklılığına bağlamıştır (61).

Çalışmamızda GEP tanılı 6 erkek olgu obez, 1 erkek olgu fazla tartılı, erken pubarş tanılı 1 erkek olgu fazla tartılı bulundu. Tüm kız olgulardan 5 olgu obez, 6 olgu fazla tartılı bulundu. Obez kız olguların 3'ü erken pubarş tanılı guruptandı.

Bizim çalışmamızda 8 yaş altı kızlar dikkate alınmıştır ve erken puberte izlenen kızların VKİ ve vücut ağırlıkları ortalamaları diğer çocuklardan daha yüksek bulunmuştur (Tablo 16). Bu sonuç literatür bilgisi ile paralellik göstermektedir. Ancak erkek çocuklarda erken pubertal bulguları olanlarda diğerlerine göre VKİ ve vücut

ağırlığı artmış bulundu (tablo 17). Elde ettiğimiz bu sonuç literatür bilgisinden farklı bulundu.

Ahmed ML ve arkadaşları (69) erkeklerde yapılan puberte değerlendirmesinin subjektif olduğunu ifade etmektedirler. Erken puberte tespit ettiğimiz çocuklarda optimal şartlarda yaptığımız ikinci muayene sonucunda 91 çocuktan 55'inin elenerek geriye kalan 30 çocuğun puberte bulguları teyit edildi. İkinci muayeneleri sadece tez sorumlusu tarafından değerlendirildi. Böylece okul taraması koşullarında birden fazla kişinin puberte muayenesi sırasında oluşan yanılgılar giderildi. Diğer çalışmalarda Tanner genital evreleme değerlendirmesi kullanılmış olup bu evrelendirme daha subjektiftir. Bizim çalışmamızda da evreleme için testis hacmi ölçümü kullanılmış olup bu yöntem daha objektif olarak kabul edilmektedir. Pubertenin erken aşamalarında testis boyutundaki gerilemelerle oluşabilecek minimal ölçüm değişiklikleri geçici farklılıklara yol açmış olabilir. Testis boyutundaki gerilemeler ancak longitudinal izlemde anlaşılabilir. Diğer çalışmalardaki farklı sonuçların, çalışmamızdaki sonuçlar üzerine muhtemel etkisini değerlendirmek amacıyla ilk muayene sonuçlarını dikkate alarak erken pubertal bulguları olan 91 ve olmayan 2092 çocuğu karşılaştırdığımız analizde erken puberteli kız çocuklarda yine VKİ ve vücut ağırlığı yüksek çıkmıştır. Ancak erkeklerde sonuç değişmiştir ve erken puberteli erkek çocuklarda VKİ ve vücut ağırlığı ortalamalarındaki istatistiksel analizdeki anlamlı yükseklik kaybolmuştur. Yukarıda değindiğimiz çalışmalardaki bu değişkenliğin, erkek çocuklar için verilen sonuçları etkileme ihtimali akılda tutulmalıdır. Objektifliği arttıran ikinci muayene sonuçlarını dikkate aldığımızda, erkek çocuklarında artmış VKİ ve vücut ağırlığının erken puberte ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Obez çocuklarda telarş ve lipomastiyi birbirinden ayırmak güç olabilir. Lipomasti yumuşak ve düz iken, telarş daha sert ve düzensizdir (35). Meme gelişiminin erken döneminde testis boyutlarında olduğu gibi gerilemeler de görülmektedir. İkinci muayenesinde kız çocuklarından 4'ü lipomasti, 8'i meme evre 1 olarak değerlendirilerek çalışmadan çıkarıldı. Erken telarş bulunan 8 çocuğun meme büyümesinin gerilemesi veya değerlendirme hatası olasıdır. Ancak çalışmamızda prematür telarşın sıklığının az

çıkması dikkate alınır, elenen olguların prematür telarş olup, ikinci muayenede gerileme dönemine raslanmış olması büyük olasılıktır.

Doğum kilosu ile puberteye girme yaşı arasındaki ilişki tartışmalıdır (91–94). Doğumda kısa ve/veya zayıf olan çocukların puberteye daha erken girdikleri bildirilmiştir (92,93). Aksine Nordynska-Sobczak ve arkadaşları (94) ise doğum kilosu ile puberte başlama zamanı ve menarş yaşı arasında ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. Lienhardt ve arkadaşlarının (91) yaptıkları çalışmada intrauterin gelişme geriliği olan erkek çocuklarında gecikmiş puberte gözlenmiştir.

Intrauterin gelişme geriliğine sebep olan faktörlerin pubertal fonksiyonlarını da etkileyen mekanizmalarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (88). GEP olan üç olgumuzda ve erken pubarş tanısı alan bir olguda SGA öyküsü bulunmaktaydı. GEP tanılı erkek çocukların ikisi prematüre ikiz kardeş, biri ikiz eşi idi. Çoğul gebeliklerle erken pubertenin ilişkili olabileceğini bildiren literatürde 1990 yılında Rassmussen P'nin bildirdiği bir ikiz erkek olgu dışında bilgiye rastlamadık (89).

SED ile erken puberte arasında ilişki saptamayan çalışmalar da olmuştur (55). Manisa'da yapılan çalışmada da erken puberteli çocuklarda anne eğitim düzeyinin ve çalışan anne sıklığının yüksek olduğu gösterilmiş ve her iki durum yüksek sosyoekonomik düzeyin göstergesi olarak kabul edilmiştir (47). Denizli'de yapılan tez çalışmasında SED ile erken puberte arasında ilişki bulunmamıştır (56). Bizim çalışmamızda tabakalı örnekleme yapıldığı için her üç guruba ait sosyoekonomik düzeyde çocuk sayıları birbirine yakındı. Erkek ve kız çocuklar ayrı değerlendirildiğinde ise düşük SED' de olan erkek çocuk yoktu, orta ve yüksek SED oranı bu erken puberte tanılı grupta daha yüksekti. Erken puberteli erkek çocuklarda elde edilen sonuçlar literatürle daha uyumlu bulundu. SED ve yaşam kalitesi hakkında daha iyi bilgi alabilmek için ankete evdeki oda sayısı, kardeş sayısı, ölen kardeş öyküsü, çocukların yaz tatilinde veya diğer zamanlarda herhangi bir işte çalıştırılma durumları, anne ve babanın eğitim düzeyleri, baba mesleği, annenin çalışıp çalışmadığı konuları ile ilgili sorular eklendi. Kardeş sayısı ve baba mesleği parametreleri dışında kalan diğer parametrelerde erken puberte tanısı konulan ve konulmayan gruplar arasında istatistiksel



anlamlılığa ulaşan bir ilişki saptanmadı. Manisa’da yapılan çalışmada erken pubertenin, anne eğitimi yüksek olan çocuklarda ve çalışan anne çocuklarında daha sık görüldüğü belirtilmiştir (47). Bizim çalışmamızda çalışan anne oranının (%13) diğer çalışmaya göre düşük olması (%18) bu farkı ortaya çıkarmak için yeterli olmamış olabilir. Ancak erken puberte tanılı grupta baba mesleği devlet memuru veya özel sektörde memur olma daha fazla iken işsiz olan daha azınlıkta olması istatistiksel analizin anlamlı olmasını açıklamaktadır. Aynı şekilde erken puberte tanısı alan grupta kardeş sayısının az olması yönünde istatistiksel analiz anlamlı bulundu. Bu iki durum SED yüksek ve orta olan guruplarda erken pubertenin daha sık olabileceğini destekliyordu.

Beslenme, egzersiz, kronik hastalıkları içeren anket soruları ve çevresel koşullar ile puberte başlama yaşı arasındaki ilişki saptanmadı. Puberte başlama yaşı ile kronik hastalık, egzersiz arasındaki ilişkinin araştırılması için yeterli sayıda olguya ulaşılması gerektiğini düşündürdü.

Çocukların beslenme alışkanlıklarını yansıttığını düşündüğümüz kahvaltı alışkanlığı, cips ve benzeri hazır yiyeceklerle karşılaşma sıklığı (bakkaldan alışveriş yapma sıklığı) erken puberte tanısı olan ve olmayanlar arasında farklılık göstermemiştir. Her iki grupta çocukların yaklaşık %65’i her gün kahvaltı ediyordu ve yaklaşık % 66’sı hazır yiyecekleri nadiren tüketiyorlardı. Bu durum genel olarak beslenme koşullarında bilinçlenme olduğunu düşündürmektedir.

Egzersiz ve profesyonel spor aktivitelerinin puberte üzerine yaptığı etkiyi değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Ağır veya ritmik egzersiz yapan çocuklarda pubertenin geciktiğini belirten yayınlar vardır (54, 78–80). Egzersizin erkeklerde puberte yaşı üzerine etkisi olmadığını söyleyenler de vardır (81). Çalışmamızda profesyonel olarak sporla ilgilenen çocuk yoktu. Çocukların günlük aktivite düzeylerini değerlendirmek amacıyla kullandığımız ölçütlerde de (televizyon ve bilgisayar başında geçirilen zaman, atlet değişecek kadar oynadıkları günlük oyun aktivite sayısı) erken puberteli olan ve olmayan çocuklar arasında fark bulunmamıştır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Düzce ilinde yaptığımız okul taramasında erken puberte prevalansı 9 yaş altı erkek çocuklarda %1, 8 yaş altı kız çocuklarda %2, genel toplumda ise %1,37 bulunmuştur. Yurt dışı verilerine göre bizim toplumumuzda puberte prevalansı daha yüksektir.

Okul taraması ile saptanan olguların 20'si GEP, 5'i erken pubarş, 1'i telarş varyant, 2'si erken telarş, 1'i erkence puberte, 1'i nonklasik KAH tanılarını aldı. GEP tanılı 5 olguya GnRH analogu tedavisi başlandı.

Erken puberte olgularını özelliklerine göre incelediğimizde, 25 olguda erken puberte etiyojisi bulunamadı, 2 olguda kafa travması, 1 olguda ALL ve kemoterapi, 1 olguda NF-1, 1 olguda nonklasik KAH tanıları konuldu.

Diğer taraftan erken pubertenin olası nedenleri arasında, 19 olguda fazla tartı ve obezite; 5 olguda kompanse hipotiroidi, 4 olguda SGA öyküsü; 3 erkek olguda çoğul gebelik bulunmaktaydı.

Düşük sosyoekonomik düzey okullarda okuyan erkek çocuklarda erken puberteye rastlanmamıştır. Kardeş sayısı, baba mesleği ve yüksek sosyoekonomik düzey ile erken puberte arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Erken puberte ile beslenme alışkanlıkları, fizik aktivite, anne ve babanın eğitim durumu ve annenin çalışıyor olması ile ilişki bulunmamıştır.

Erken puberteli çocukların VKİ, vücut ağırlıkları ve boyları toplumdaki diğer normal gelişim gösteren çocuklara göre yüksek bulunmuştur.

Tespit edilen bu olguların sağlık taramaları yapılmıyaydı puberte sorunları aileleri tarafından hiç anlaşılmayabilir veya fark edildiğinde geç kalınmış olabilirdi. Sonuç olarak bu çalışma ile toplum sağlığı açısından okul taramalarının erken teşhis ve tedavideki önemi bir kez daha vurgulanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Lee PA, Houk P. Puberty and its disorders. Ed: Lifshitz F, Pediatric Endocrinology. pp. 273–290, Informa Healthcare Inc, New York, USA, 2007.
2. Büyükgebiz A Puberte ve Puberte Bozuklukları Ed: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Temel Pediatri: Güneş Kitabevi 2010: 1218-1222.
3. Büyükgebiz A. Puberte. In: Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M (eds). Endokrinoloji El Kitabı. İzmir: Güven Kitabevi, 2007: 135–148.
4. Darendeliler F. Normal Puberte, Seyir ve Klinik Değerlendirme. : V. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Sempozyumu, Novotek, İstanbul 26-27 Haziran 2007: 10-19.
5. Bradshaw KD, Quiqley CA. Disorders of pubertal development. In : Jameson JL, ed. Principles of Molecular Medicine. Totowa, NJ: Humana Press ; 1998 : 569 - 580.
6. Garibaldi L. Disorders of pubertal development. Ed: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, Nelson Textbook of Pediatrics. Pp. 2309- 2311, Saunders Company, Philadelphia, USA, 2008.
7. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of Puberty in primates. Endocrine Rev 2001; 22(1):111-151.
8. Öcal G. Normal Pubertede HHG Eksen Aktivasyonu. : V. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Sempozyumu, Novotek, İstanbul 26–27 Haziran 2007: 8–9.
9. Styne DM. , Brook C, Hindmarsh PC, The physiology of puberty, Brook's Clinical Pediatric Endocrinology 4th edition Oxford: Blackwell Science 2001: 140-164.
10. Gluckman PD and Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. Trends in Endocrinology and Metabolism 2006;17:7–12.
11. Palmert MR, Boepple PA, Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. J Clin Endocrinol. Metab.2001; 86: 2364–68
12. Acerini CL, Hughes IA. Endocrine disrupting chemicals: a new and emerging public health problem? Arch Dis Child 2006;91(8): 633–41.

13. Mitsushima D, Hei DL, Terasawa E. Gamma-amino butiric acid is an inhibitory neurotransmitter restricting the release of luteinizing hormone releasing hormone before the onset of puberty. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:
14. 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(5): 668–693.
15. Nipurama K and Bradshaw KD. Disorders of development: Precocious Puberty *Semin Reprod Med* 2003; 21:4.
16. Bundak R. Normal büyüme. Ed: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, *Pediatric Endocrinoloji*. s. 39–64, *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara, 2003.
17. Marshall WA, Taner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44:291-303.
18. Marshall WA, Taner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45:13-23.
19. Öcal G. Pubertal Fizyoloji. Ed: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, *Pediatric Endocrinoloji*. s. 137–153, *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara, 2003.
20. Öcal G. Erken Puberte. Ed: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, *Pediatric Endocrinoloji*. s. 155–188, *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara, 2003.
21. Bundak R, Darendeliler F, Günöz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Puberty and Pubertal growth in healthy Turkish girls: No evidence for secular trend. *J Clin Res Ped Endocrinol* 2008, 1:8–14.
22. Ersoy B, Balkan C, Günay T, Onag A, Egemen A. Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Human Dev* 2004; 76; 115–125.
23. Bundak R, Darendeliler F, Günöz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Analysis of puberty and pubertal growth in healthy boys. *Eur J Pesiatri* 2007; 166: 595–600.

24. Öcal G. Erken Puberte Tanısında Kullanılan Testler. Ed: Yordam N, Alikeşifoğlu A, Bideci A, Çocuk ve Adölesanda Endokrin Testler. s. 105–113, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları-2, Ankara 2006.
25. Akata D, Puberte Bozukluklarında Radyolojik Değerlendirme. Ed: Yordam N, Alikeşifoğlu A, Bideci A, Çocuk ve Adölesanda Endokrin Testler. s. 125–132, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları-2, Ankara 2006.
26. Rosenfeld R.L. Puberty in female and disorders in girls. *Endocr.Metab North Am* 1991 ; 20: 901-18).
27. Lazar L, Pertzalan A, Weintrob N, Phillip M, Kauli R. Sexual precocity in boys: Accelerated versus slowly progressive puberty gonadotropin-suppressive therapy and final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4127–4132.
28. Lazar L, Kauli R, PertzalanA, Phillip M.Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2090–94).
29. Kaplowitz PB, MD, PhD, Professor of Pediatrics, George Washington University School of medicine and Health Sciences ; Chief of Endocrinology, Children's National Medical Center Contributor Information and Disclosures; Precocious Puberty Updated: Mar 29, 2010.
30. Bereket A. Santral erken pubertede tanı ve tedavide karşılaşılan sorunlar: V. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Sempozyumu, Novotek, İstanbul 26-27 Haziran 2007: 25-35.
31. Alikeşifoğlu A. Periferik erken pubertede tanı ve tedavi; V. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Sempozyumu, Novotek, İstanbul 26-27 Haziran 2007: 36-40.
32. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997; 99(4): 505–512.
33. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C,Brauner R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 289–294.

34. Ojeda SR, Heger SH: New thought on female precocious puberty. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14; 245–256.
35. Kurtoğlu S. Prematür Telarş ve Varyantları V. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Sempozyumu, Novotek, İstanbul 26-27 Haziran 2007: 41-58
36. Darcan Ş. Prematür pubarşın pediatriye önemi V. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Sempozyum, Novotek, İstanbul 26–27 Haziran 2007: 59–61
37. Ong KK, Potau N, Petry CJ, et al. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2647-2651
38. O.Neyzi, A.Furman, R.Bundak, H.Günöz, F.Darendeliler, F.Baş. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr* 2006;95: 1635–41.
39. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. Ed. 2. Stanford, Stanford University Pres, 1966; 185
40. Brook C. , Clayton P. , Brown R. ,Normal and anormal puberty, *Brook’s Clinical Pediatric Endocrinology* 5 th edition Blackwell Publishing 2005; 183–201
41. Robert J Ferry Jr, MD, Chief, Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Le Bonheur Children’s Hospital; eMedicine Pediatric’s General Medicine; Precocious Pseudopuberty Update 2009
42. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 2009;123(1): 84–8.
43. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, HimesJH, Ryan AS. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics*. 2002;110(5): 911–919.
44. Soriano-Guille’n L, Corripio R, Labarta J.I, Canete R, Castro-Feijóo L, Espino R and Argente J, Central Precocious in Children Living in Spain: Incidence, Prevalance, and Influence of Adoption and Immigration *J Clin Endocrinol Metab*, September 2010, 95(9):4305–4313

45. 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.
46. Partsch CJ, Sippell WG Treatment of central precocious puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002; 16: 165–89.
47. Dr. Gönülal D Manisa Bölgesinde Erken Puberte Sıklığının Belirlenmesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık tezi. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa 2007
48. Cesario SK, Hughes LA. Precocious puberty: a comprehensive review of literature *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2007; 36: 263–74.
49. Muinich Keizer SM, Mul D. Trends in pubertal development in Europe. *Hum Reprod* 2001;7(3): 287–291.
50. Karlberg J. Secular trends in pubertal development. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 2:19–30.
51. Delemarre-van de Waal HA. Secular trend of timing of puberty. *Endocr Dev*. 2005;8: 1–14.
52. Dr. Balanlı E Puberte Prekoksda Leuprolide Asetat Tedavisinin Final Boya Etkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009
53. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med*. 1982 29;306 (17): 1033–1035.
54. Delemarre van de Waal HA. Environmental factors influencing growth and pubertal development. *Environ Health Perspect*. 1993; 101 Suppl 2: 39–44.
55. Lindgren G. Pubertal stages 1980 of Stockholm schoolchildren. *Acta Paediatr*. 1996; 85(11): 1365–1367.
56. Dr. Kurt F Denizli İlinde İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Puberte Evrelerinin Yaşlara Göre Dağılımı ve Puberteyi Etkileyen Faktörler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık tezi, Pamukale Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006
57. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, Plomteux G, Bourguignon JP. Sexual precocity after 89 immigration

- from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 2001;16(5):1020–6.
58. Himes JH. Examining the evidence for recent secular changes in the timing of puberty in US children in light of increases in the prevalence of obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254–255:13–21.
  59. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, et al. Overweight prevalence and trends for children and adolescents. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995; 149: 1085–1091
  60. Styne DM. Childhood and adolescent obesity: prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 823–854
  61. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001; 108:347–353
  62. He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res.* 2001; 49: 244–251
  63. 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(4 Pt 1): 844–850.
  64. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics.* 2002;110(5): 903–910.
  65. Wattigney WA, Srinivasan SR, Chen W, Greenlund KJ, Berenson GS. Secular trend of earlier onset of menarche with increasing obesity in black and white girls: the Bogalusa Heart Study. *Ethn Dis.* 1999;9(2):181–189.
  66. Adair LS, Gordon-Larsen P. Maturation timing and overweight prevalence in US adolescent girls. *Am J Public Health.* 2001;91(4): 642–644.
  67. Bourguignon JP. Control of the onset of puberty. In: Pescovitz OH, Eugster EA, *Pediatric Endocrinology: mechanisms, manifestations, and management.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 285–298.
  68. Bettendorf M, de Zegher F, Albers N, Hart CS, Kaplan SL, Grumbach MM. Acute N-methyl-D,L-aspartate administration stimulates the luteinizing hormone releasing hormone pulse generator in the ovine fetus. *Horm Res.*1999;51(1): 25–30.



69. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2009; 20(5):237–42
70. Fredriks AM, van Buuren S, Jeurissen SE, Dekker FW, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Height, weight, body mass index and pubertal development references for children of Moroccan origin in The Netherlands. *Acta Paediatr.* 2004;93(6): 817–824.
71. Wong WW, Copeland KC, Hergenroeder AC, Hill RB, Stuff JE, Ellis KJ. Serum concentrations of insulin, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding proteins are different between white and African American girls. *J Paediatr.* 1999;135(3): 296–300.
72. Davison KK, Susman EJ, Birch LL. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1): 815-821.
73. Karpati AM, Rubin CH, Kieszak SM, Marcus M, Troiano RP. Stature and pubertal stage assessment in American boys: the 1988–1994 Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Adolesc Health.* 2002;30(3):20–212
74. Juul, A. et al. (2007) Age at voice break in Danish boys: effects of prepubertal body mass index and secular trend. *Int. J. Androl.* 30, 537–542
75. Laron, Z. Is obesity associated with early sexual maturation? *Pediatrics* 2004;113: 171–172
76. Juul, A. et al. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int. J. Androl.* 2006; 29: 247–255
77. Vizmanos, B. and Marti-Henneberg, C. Puberty begins with a characteristic subcutaneous body fat mass in each sex. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2000;54: 203–208
78. MacConnie SE, Barkan A, Lampman RM, Schork MA, Beitins IZ. Decreased hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion in male marathon runners. *N Engl J Med.* 1986 14;315(7): 411–417.
79. Georgopoulos N, Markou K, Theodoropoulou A, Paraskevopoulou P, Varaki L, Kazantzi Z, Leglise M, Vagenakis AG. Growth and pubertal development in elite female rhythmic gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4525–4530.

80. Roemmich JN, Richmond RJ, Rogol AD. Consequences of sport training during puberty. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(9):708–715.
81. Gurd B, Klentrou P. Physical and pubertal development in young male gymnasts. *J Appl Physiol*. 2003; 95(3): 1011–1015.
82. Virdis R, Street ME, Bandello MA, Tripodi C, Donadio A, Villani AR, Cagozzi L, Garavelli L, Bernasconi S. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003; 16:289–92.
83. López-Pisón J, Cuadrado-Martín M, Boldova-Aguar MC, Muñoz-Mellado A, Cabrerizo de Diago R, Peña-Segura JL. [Neurofibromatosis in children. Our experience]. *Rev Neurol*. 2003 Nov 1-15;37(9):820-5.
84. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod* 2004; 10(2):135-47
85. Moran C. Nonclassic adrenal hyperplasia *Fertil Steril*. 2006; 86: 3.
86. Kaulfers AM, Backeljauw PF, Reifschneider K, Blum S, Michaud L, Weiss M, Rose SR. Endocrine dysfunction following traumatic brain injury in children. *J. Pediatr*. 2010; 157(6):894-9.
87. Alves CH, Kuperman H, Dichtchekian V, Damiani D, Della Manna T, Cristófani LM, Odone Filho V, Setian N. Growth and puberty after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004; 59(2):67–70.
88. M.M. van Weissenbruch, H.A. Early Influences on the Tempo of Puberty *Horm Res* 2006;65:105–111 (DOI: 10.1159/000091514)
89. Rasmussen P. Precocious puberty in a monozygous twin: report of case. *ASDC J Dent Child*. 1990; 57(2):142–6.
90. Alves CH, Kuperman H, Dichtchekian V, Damiani D, Della Manna T, Cristófani LM, Odone Filho V, Setian N. Growth and puberty after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004; 59(2): 67–70
91. Lienhardt A, Carel JC, Preux PM, Coutant R, Chaussain JL. Amplitude of pubertal growth in short stature children with intrauterine growth retardation. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 2: 88–94.

92. Ibanez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000; 106(5):72.
93. Adair LS. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics*. 2001; 107(4):59.
94. Nordynska-Sobczak M, Malecka-Tendera E, Klimek K, Lewin-Kowalik J. Influence of birth weight on pubertal development of fourteen years old children. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2000;6(2):101–108.

## 8.EKLER

### EK1. Sosyodemografi anketi

Adı soyadı

Okul adı

Sınıf, şube

1) Baba yaşı

2) Baba eğitimi

a) okur-yazar değil b) ilkokul mezunu c) ortaokul mezunu d) lise mezunu  
e) yüksekokul mezunu d) okur-yazar ancak hiç okul bitirmemiş

3) Baba işi

a) işçi b) devlet veya özel sektörde memur c) esnaf d) serbest  
meslek e) işsiz f) diğer (belirtin)

4) Anne yaşı

5) Anne eğitimi

a) okur-yazar değil b) ilkokul mezunu c) ortaokul mezunu d) lise mezunu  
e) yüksekokul mezunu d) okur-yazar ancak hiç okul bitirmemiş

6) Anne

a) çalışıyor b) ev hanımı

7) Evde yaşayan birey sayısı

8) Evin oda sayısı

9) Kardeş sayısı

10) Ölen kardeşi var mı ?

a) Evet b) Hayır

11) Çocuğunuz sabah kahvaltısı yapıyor mu?

a) her gün b) genellikle c) bazen d) hiç

12) Bakkaldan meşrubat, cips, şekerleme ve bisküvi tüketimi var mı?

a) her gün b) genellikle c) bazen d) hiç

13) Televizyon ve bilgisayar başında günde toplam ne kadar süre geçiriyor?

a) bir saatten az b) bir-üç saat arası c) üç saatten fazla

14) Haftada kaç kez en az bir saat terletecek düzeyde oyun oynama ve spora vakit ayırıyor ?

a) birden az b) bir-üç arası c) üçten fazla

15) Çocuğunuz yaz tatilinde veya diğer zamanlarda herhangi bir işte çalışıyor mu?

a) Evet b) hayır

16) Çocuğunuz sürekli bir hastalığı nedeniyle gördüğü bir tedavi var mı?

a) Evet b) hayır

