

Pubertal dönem ve sorunları

Pubertal period and its problems

Nihal Hatipoğlu¹

Özet

Puberte ikincil cinsiyet özelliklerinin görüldüğü gelişim sürecidir. Adolesan terimi psiko-sosyal ve biyolojik olayları içeren olgunlaşmayı tanımlar. Puberteyi başlatan nöro-endokrin ve genetik faktörler hala tam bilinmemektedir. Pubertedeki en belirgin değişiklik boy artışı, pubertenin ilk bulgusu ise genellikle kızlarda meme büyümesi, erkeklerde testis boyutunun artmasıdır. Pek çok vücut yapısı ve sisteminde boyut, şekil, kompozisyon, fonksiyon gelişimini içeren değişiklikler genellikle üç –dört yılda tamamlanır. Erken ergenlik ve puberte gecikmesi gibi zamanlama problemleri olabilir. Pubertal olgunlaşma sırasındaki anemi, jinekomasti, akne, skolyoz vs gibi bazı durumlar hasta ve ailesi tarafından anormal olarak kabul edilebilmektedir.

Anahtar sözcükler: Adolesan, pubertal değişimler, erken puberte, gecikmiş puberte.

Summary

Puberty is the stage of development during which secondary sexual characteristics appear. The terms of the adolescence is used for several types of maturation, including psychosocial and biologic. The neuro-endocrin and genetics factors controlling the onset of puberty remain unknown. The first sign of puberty is breast development in most girls and an increase in the size of the testicles in most boys, while the most visible changes during puberty are growth of the stature. The physical changes including major differences of size, shape, composition, and function develop in many body structures and systems often take three or four years to complete. There may be some timing problems of the pubertal development such as precocious puberty and delayed puberty. Additionally, some events of the pubertal maturation as anemia, gynecomastia, acne, scoliosis etc. may be assumed as abnormal by the patient and family. This article, mention normal and abnormal pubertal development and pubertal problems.

Key words: Adolescent, pubertal changes, early puberty, late puberty.

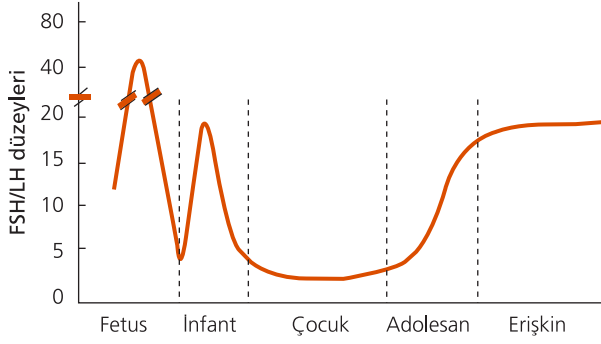
Ergenlik fiziksel değişiklikleri kapsayan 3-5 yıllık bir periyod iken adolesans; biyolojik, ruhsal ve psiko-sosyal değişiklikleri kapsayan 10-15 yıllık bir süreçtir.^[1-3] Puberte boyunca görülen en belirgin değişiklikler boy uzamasında sıçrama ve ikincil cinsel karakterlerin gelişimidir. Aynı zamanda vücut kompozisyonu, fertilitate yeteneği (erkeklerde spermatogenez, kızlarda ovülasyon), nöro-endokrin eksen, kemik boyut ve mineralizasyonu ve kalp ve damarlar gibi pek çok vücut sisteminde belirgin değişiklikler olur. Örneğin; kalp-damar sisteminin aerobik gücü, rezervi artar, puberte boyunca elektrokardiyografik değişiklikler ve kan basıncı değişiklikleri ortaya çıkar.^[1-3]

Pubertenin Başlaması

In utero dönemin kızlarda 22-25., erkeklerde 34-38. haftalarında gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımı doruğa çıkar. Doğuma doğru ise seks steroidlerinin negatif geri-denetimi ile gonadotropinler azalır.

Doğumu izleyen ilk ay içinde plasental seks steroidlerinin aniden kesilmesi ve geri-denetim dengesinin bozulmasıyla folikül stimulan hormon ve luteinizan hormon (FSH-LH) yükselir, LH salınımı pulsatil kalıptadır. Bu döneme “yenidoğanın mini pubertesi” denir. Daha sonraki prepübertal dönemde GnRH pulse uyarıcısı uykudadır. Gonadotropin düzeyleri baskılanmıştır (Şekil 1).^[4-8]

¹⁾Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Doç. Dr., Kayseri



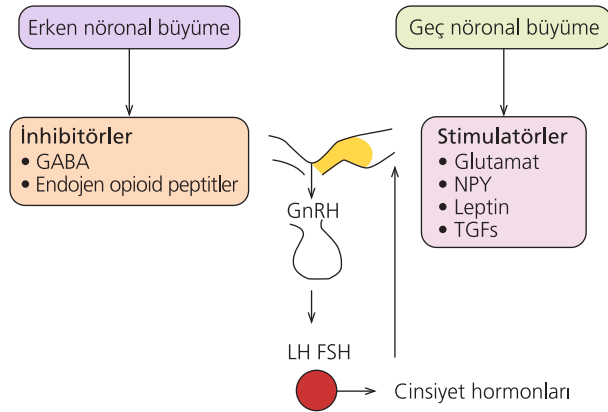
Şekil 1. Gonadotropinlerin doğum öncesi ve sonrasındaki salgılanma kalıbı.

Prepubertal dönemin baskın hormonu FSH iken puberte başlangıcında öncelikle geceleyin LH salgısı ve biyoaktivitesi artar. Erkeklerde LH ile birlikte testosteron, kızlarda ise sabahleyin östradiol artar. Pubertenin evreleri ile LH salınımının sıklık ve amplitüdü artar, salgı gündüz ve geceye yayılır. Pubertedeki gündüz-gece ritmi erişkinde kaybolur.^[5-10] Pubertenin başlaması, henüz tam olarak anlaşılammış karmaşık nöro-endokrin mekanizmalarla denetlenir. Puberte başlangıcında gonadotropik hormonlara karşı negatif geri-denetim duyarlılığı ve inhibitör sistemin GnRH nöronlar üzerindeki etkinliği azalır, uyarıcı sistemlerin etkinliği artar (Şekil 2).^[5-10]

GnRH pulse uyarıcısını harekete geçiren sinyalin niteliği henüz bilinmemektedir. Ancak başlangıcı takvim yaşından ziyade biyolojik yaşla ilişkilidir. Biyolojik yaş, epifiz gelişimi; kemik yaşı ile değerlendirilebilir: Sesamoid kemiğin görüldüğü kızlarda 11, erkeklerde 13-13.5 yaş fizyolojik pubertenin başlangıcı kabul edilir (Resim 1).^[2]

Vücut Yağı ve Leptinin Rolü

Leptin, GnRH pulse uyarıcısına puberteyi başlatmak ve sürdürmek için gerekli kritik enerji yedeğini bildiren



Şekil 2. GnRH pulse uyarıcısının iç denetiminin olası elemanları.

Resim 1. Sol el bilek grafisinde sesamoid kemik (ok) görüntüsü.



hormondur;^[11] yağ dokusunda üretilir, yoğunluğu vücut yağ miktarı ile orantılıdır. Leptinin pubertedeki rolü fare ve ratlarda leptin yetersizliğinde pubertal gelişimin yetersizliği, leptin uygulamasıyla pubertenin başlamasıyla gösterilmiştir.^[12] Kızlarda daha yüksek serum leptin yoğunluğu vücut yağı artışı ve pubertenin daha erken başlamasıyla ilişkilidir serumda leptinin 1ng/ml artışı menarşi bir ay, yağ dokusunun 1 kg artışı menarşi 13 gün kadar erkene kaydırmaktadır.^[13]

Genetik Etkiler

Menarş yaşına etki eden ortak genetik değişkenler gösterilmiştir. 17.438 kişiye genom analizi yapılan iki prospektif kohortta, 6q21 ve 9q31.2 kromozom bölgeleri menarş yaşından sorumlu bulunmuştur.^[14] 6q21 bölgesindeki LIN288 geni, ortalama menarş yaşı değişikliklerinin önemli bir göstergesidir.^[15] Bu bölgedeki değişiklikler her iki cinsten pubertenin erkene kayması ve yetişkin boyunun kısa kalmasıyla ilişkili bulunmuştur.^[15] Benzer şekilde FTO (fat mass and obesity associated gene) ve NEGF1 (neural growth regulator 1) genleri çocukluk çağı obezitesi ve menarş yaşının erken olmasıyla ilişkili bulunmuştur.^[16,17]

GRP54 yeni keşfedilen, pubertenin başlangıcında önemli rol oynadığı düşünülen bir gendir.^[18] Ligandı kisspeptin cinsiyet hormonlarının uyardığı GnRH salınımının negatif geri-bildirimini denetler. GPR54'de fonksiyon kaybettiği mutasyon otozomal resesif idiopatik hipogonadotropik hipogonadizme neden olur, fonksiyon artıran mutasyonlar ise santral puberte prekoksun bir formuyla ilişkilidir.^[18,19]

Tablo 1. Kızlarda Tanner'e göre meme gelişimi ve pubik kıllanma

Meme gelişimi evreleri	
Evre 1:	Memeler henüz büyümeye başlamamıştır.
Evre 2:	Areola ve papilla ufak bir yumru yaparak belirginleşmiş ve areola çapı artmıştır.
Evre 3:	Meme büyümüş, areola çapı daha fazla genişlemiştir. Areola ve meme konturları birbirinden ayrı değil.
Evre 4:	Areola ve papilla büyümüş olan meme kitlesi üzerinde ikinci bir kabarıklığa neden olmuştur.
Evre 5:	Meme erişkin büyüklüğünde olup, areola geri çekilip meme kitlesi ile birleşmiş ve papilla dışı doğru belirginleşmiştir.
Pubik kıllanma	
Evre 1:	Pubik kıllanma başlamamış.
Evre 2:	Labia majora veya mons veneriste, seyrek, az pigmente, ince, düz veya hafif kıvrımlı kıllanma.
Evre 3:	Kıllar daha koyu renkte, daha kalın ve kıvrımlıdır. Mons veneriste daha geniş bir alana yayılmıştır.
Evre 4:	Kıllanma n-mons venerisi tamamen kaplamış ve uyluk iç yüzeyine yayılmıştır.
Evre 5:	Erişkin özelliklerin kıllanma mevcuttur.

Tanımlamalar

Adrenarş

Adrenal bezlerin pubertesi olarak adlandırılır, tipik olarak pubertenin başlangıcından \approx 2 yıl önce, 6-8 yaşları arasında görülür.^[2,3] Puberteyi başlatan mekanizma aydınlatılmadığı gibi adrenarşı da neyin başlattığı bilinme-

Tablo 2. Erkeklerde Tanner evrelemesine göre genital değişikliklerin sınıflaması

Genital organlarda büyüme	
Evre 1:	Penis, skrotum ve testislerde henüz büyüme başlamamıştır.
Evre 2:	Skrotum ve testislerde büyüme başlamış, skrotum derisi pembeleşip kalınlaşmıştır. Peniste büyüme yoktur veya minimaldir.
Evre 3:	Skrotum ve testislerdeki büyüme daha belirgindir. Peniste boyda uzama şeklinde büyüme başlamıştır.
Evre 4:	Skrotum derisi renginde koyulaşma başlamıştır. Testislerde büyüme sürmektedir, penis uzamasının yanında çap artışı da başlamıştır.
Evre 5:	Erişkin boyutları ve şeklinde büyüme gözlenir.
Pubik kıllanma	
Evre 1:	Pubik kıllanma başlamamıştır.
Evre 2:	Penis kaidesinde seyrek, az pigmente, ince, düz veya hafif kıvrımlı kıllanma.
Evre 3:	Kıllar daha koyu renkte, daha kalın ve kıvrımlıdır. Penis kaidesinden çevreye doğru daha geniş bir alana yayılmıştır.
Evre 4:	Kıllanma erişkin tipe yakın bir alanda koyu, kalın ve kıvrımlı şekildedir. Koltuk altı kıllanması, sakal ve bıyık oluşumu da başlamıştır.
Evre 5:	Erişkin özelliklerin kıllanma mevcuttur.

mektedir. Ancak böbreküstü kaynaklı dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) artışı başlancın biyokimyasal göstergesidir. Adrenarş başlarken boy eğrisinde hafif bir sıçrama dikkati çeker.

Gonadarş

Pituiter FSH ve LH'un uyarıcı etkisiyle gonadların aktivasyonudur.

Pubarş

Pubik kıllanmanın başlamasıdır.

Telarş

Meme dokusunun büyümeye başlamasıdır.

Menarş

İlk adet döngüsünün başladığı yaştır.^[2,3]

Pubertal Değişiklikler

Puberte öngörülebilir olaylar serisini ve ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişim sıralamasını içeren birkaç şekilde sınıflanmıştır. Evrelemede en sık Marshall ve Tanner sıralaması kullanılır, değişikliklerin sıralaması genellikle "Tanner evrelemesi" ya da "seksüel olgunlaşma aralığı" olarak adlandırılır. Tanner evreleri kızlarda meme değişimi, her iki cinste pubik kıllanma ve erkek genital-yasındaki değişiklikleri içeren ikincil cinsel karakterlerin gelişimini sınıflandırır. İlk evre prepubertal ve son evre yetişkin gelişimini tanımlayan 5 evreden oluşur (Tablo 1 ve 2), (Resim 1 ve 2).^[20,21]

Puberte boyunca beklenen fizyolojik değişikliklerin detayları aşağıda tartışılmıştır.

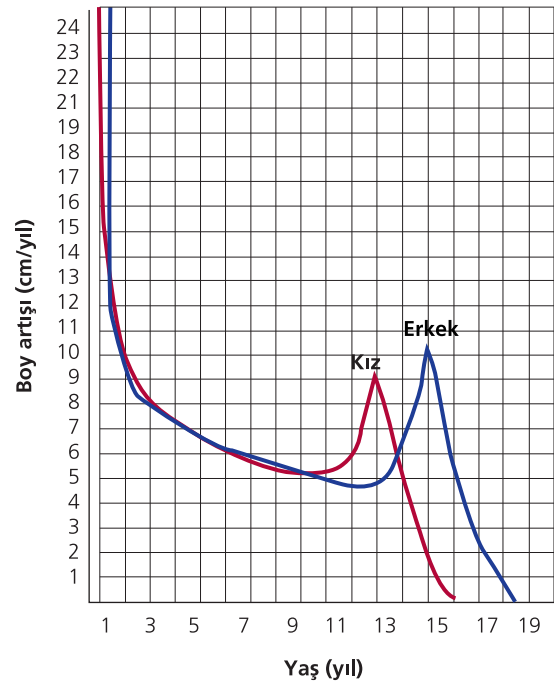
Doruk Büyüme Hızı

Yetişkin boyunun yaklaşık %17-18'i puberte esnasında kazanılır.^[22] Pubertal boy sıçramasında cinsiyet hormonları ve bu hormonların uyardığı büyüme hormonu salınımı önemli rol oynar. Pubertal boy artışında östrojen büyüme hormonunu uyararak hızlandırıcı, epifizleri kapatmakla da sonlandırıcı olarak iki fazlı etki yapar. Boy artışı aksiyel (gövde) ve ekstremitelerin uzamasına bağlıdır.^[23] Ekstremiteler gövdeden önce uzar, ekstremitelerinde önce uçları sonra bedene yakın bölümleri uzar, böylece erken pubertedeki adolesanın el ve ayakları daha büyüktür. Gövde uzaması ekstremitelerin uzamasından yaklaşık bir yıl sonra gelişir. Bununla birlikte geç pubertede büyüme atağı öncelikle gövdede olur.^[23] Puberte öncesinde her iki cinsin büyüme eğrisi benzerdir. 6-8 yaşlarında adrenarş ile ilişkili olarak hafif bir boy sıçraması gözlenir. Büyüme atağının zamanlaması (doruk büyüme hızı) cin-

siyete göre değişir; kızlarda erkeklerden yaklaşık 2 yıl önce gelişir (Şekil 3).^[24] Kızlarda doruk büyüme hızı menarşdan önce ortalama 0.5 yılda olur.^[25] Tanner evrelerine göre kızlarda doruk büyüme hızı erken evrede; 2. evrede olup yaklaşık 9 cm/yıl, erkeklerde ise 3. evre'de olup 10 cm/yıla çıkar. Uzamadaki hızlanma kızlarda daha erken başlamakla birlikte erkeklere göre daha erken dönemde sonlanır. Erkeklerde ve kadınlarda ortalama yetişkin boy farkı doruk büyüme hızının zamanlamasındaki farklılığın sonucudur. Tüm puberte boyunca kızlarda toplam 25 cm, erkeklerde ise 28 cm boy kazanımı olur.^[26] Büyüme değerlendirilmesinde, klinisyenin mevsimsel değişiklikten ziyade tüm yıla bakması doğrudur, mevsimsel pikler bireysel farklılıklar gösterebilirse de, tipik olarak baharda büyüme daha hızlıdır.^[27] Türk çocuklarında doruk büyüme hızı kızlarda meme gelişimi evre 2-3 arasında, 11.3±1.5 yaşta görülür ve yıllık ortalama 8.5±1.0 cm'dir. Erkeklerde testis volumü 11.1±2 iken doruk büyüme başlar, bu 13.7±0.7 yaşa karşılık gelir ve uzama hızı 10.1±1.6 cm/yıl'dır (Tablo 3).^[28,29]

Pubertal Olaylar ve Kemik Büyümesi İlişkisi

Pubertal olaylar, doruk büyüme hızı ve kemik mineralizasyonu arasında çok önemli ilişkiler vardır. Total vücut kalsiyumunun kızlarda yaklaşık yarısı, erkeklerde 1/2-1/3'ü puberte boyunca yerine konulur. Puberte sonuna kadar erkekler kızların vücut kalsiyumundan yaklaşık %50 daha fazlasına sahiptirler. Kızlarda, longitudinal bir çalışmada, doruk kemik mineral içeriğinin menarş yaşında ve doruk büyüme hızından sonraki 9-12. ayda oluştuğu gösterilmiştir. Bir diğer longitudinal çalışmada kemik mineral içeriğinden önce kemik genişliğinin arttığı gözlenmiştir. Kızlarda menarşdan 12 ay önce ve sonraki değişikliklerin çoğu erkeklerden daha erken ortaya çıkmaktadır.^[30,31] Kemik büyüme ve mineralizasyonun zamanlamasındaki bu ayırımı, adolesanlarda kırık riskini artırabilir. Dahası femur ve vertebralarda daha sonra geli-



Şekil 3. Erkek ve kızlarda doruk büyüme hızı.^[24]

şen osteoporoz riski pubertede kemik depolanmasını etkileyen faktörlere ve zamanlamaları ile ilişkilidir.^[32,33]

Ağırlık Değişiklikleri

Cinsiyet, pubertal matürasyon evresi ve zamanlaması ile ilişkilidir. Erişkin ağırlığının %50'si adolesansta kazanılır. Kızlarda boy atılımından 6 ay sonra (12.5 yaşta) 8.5 kg/yıl ağırlık artar. Erkeklerde boy atılımı ile (14 yaş) 9 kg/yıl ağırlık artışı görülür. Pubertal matürasyon boyunca görülen ağırlık değişiklikleri, özellikle vücut yağ oranı ve kas oranını arasındaki cinsiyet spesifik vücut kompozisyonu değişikliklerini yansıtır. Vücut yağının bir göstergesi olarak cilt kıvrım kalınlığı erken pubertede erkeklerde azalır fakat özellikle kızlarda doruk büyüme hızından sonra artar.^[34] Adolesan kızlarda kolların üst kısmı,

Tablo 3. Türk kız ve erkek çocuklarında ergenlik özellikleri

Kızlar		Erkekler	
Meme dokusu (yaş)	10.1±1.0	Testis=4 ml (yaş)	11.6±1.2
Pubis kıllanması (yaş)	11.0±1.0	Pubis kıllanması (yaş)	12.3±0.9
Koltuk altı kıllanma (yaş)	11.6±1.0	Koltuk altı kıllanma (yaş)	13.1±1.0
Menarş (yaş)	12.2±0.9	Sakal (yaş)	14.5±1.0
Meme 2 – Meme 5 (yıl)	1.7±0.5	Testis 4 ml-25 ml (yıl)	3.4±0.7
Meme 2- Menarş	1.8±0.6	Ergenlik süresi (yıl)	4.9± 0.6
Meme 2- Erişkin boy	4.9 ±1.2		

baldır ve sırtın üst kısmı boyunca daha fazla olmak üzere yağ dokusu daha fazla artar. Cinsiyetler arasındaki bu yağ dokusu farklılığı puberte boyunca artarak sürer. 16 yaş-tan önce adolesanlarda body mass index'in (BMI) yıllık artışı primer olarak yağ-kas kitle değişikliği ile belirlenirken 16 yaştan sonra kızlarda yağ kitlesi artışı olduğu için BMI artışı daha fazladır.^[35] Pubertal durum ve ağırlık değişimini irdeleyen çalışmalarda 12 yaşa ulaşmadan önce menarş gelişen kızlarda, kilo ve BMI'daki artışının daha belirgin olduğu görülmüştür. Ayrıca erken maturasyon görülen kızlar geç maturasyona ulaşanlarla karşılaştırıldığında obezite riski daha fazla bulunmuştur.^[36,37] Kızlardaki bulguların tersine erkeklerde obezite puberte başlamanın gecikmesi ile ilişkili bulunmuştur. Amerika'da yapılan longitudinal bir çalışmada erkeklerde 11.5 yaşta, BMI eğrisi en yüksekte olanların (yaklaşık en yüksek quartile) en düşük BMI eğrisine sahip olanlara göre prepubertal olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur.^[38]

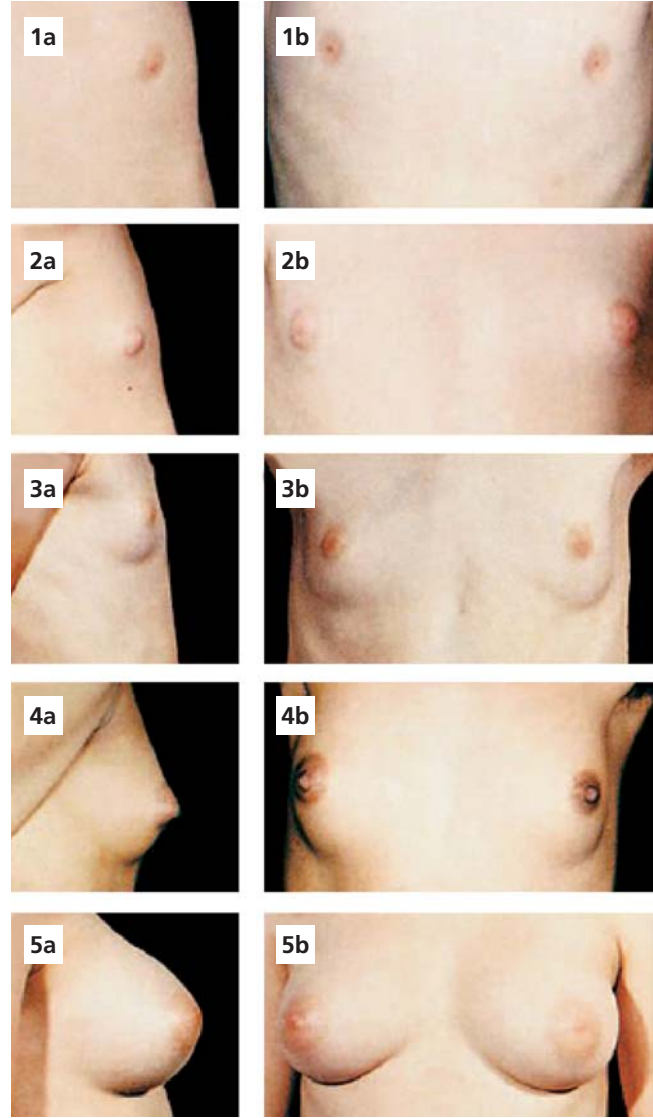
Pubertal Matürasyonun Fizyolojisi

Olgunlaşmanın zamanlama, sıralama ya da temposu bazı bireysel farklılıklar gösterir. Bununla birlikte adolesanların çoğu pubertal matürasyonda belli bir yolu izlerler.

Kızlar

Pubertenin tipik başlangıç bulgusu ve devamı vücut morfolojisi ve kompozisyonu ile oldukça ilişkilidir. Örneğin pubertenin başlangıç bulgusu olarak meme gelişimi olan kızlarda hem menarş yaşı daha erkendir hem de puberte boyunca ve yetişkin dönemde BMI daha fazladır.^[39] Kızlarda puberte başlama yaşı ortalama 10 yaş (8-13 yaş) civarındadır ve çoğunda en erken ikincil seks karakteri meme/areolar gelişmedir (telarş) (Resim 2). Çok az bir kısmında başlangıç bulgusu pübik kıllanmadır. Tanner evre 1 ve 5 arasındaki ortalama süre 5 yıldır. Puberte başladıktan ortalama 2.6 yıl sonra menarş görülür (Şekil 4). Meme büyümesi over kaynaklı östrojenin, pübik kıllanma ise sürrenal androjenlerin etkisindedir. Olguların bir kısmında meme büyümesi tek taraflı başlar ve 6 ay içinde diğer meme gelişimi de eklenir. Asimetri uzun sürmüşse ya da çok belirgin ise travmatik zedelenme, lokal östrojen duyarlılığı araştırılmalıdır. Meme gelişimi yaklaşık 4 yılda tamamlanır.^[2,3] Pübik kıllanma meme büyümesinden yaklaşık 6 ay sonra başlar ve evre 2'den evre 5'e yaklaşık 2.5 yılda ulaşır. Aksiller kıllanma 12.5-13 yaşında başlar, yaklaşık 15 ayda yetişkin dağılımı kazanır (Şekil 4).^[2,3,40]

Vücutta değişen yağ dağılımıyla mons ve labialar belirginleşir, klitoris hafif büyür. Vajinal derinlik artar, vulva ve vajen nemli bir özellik kazanır. Vajinal mukozanın



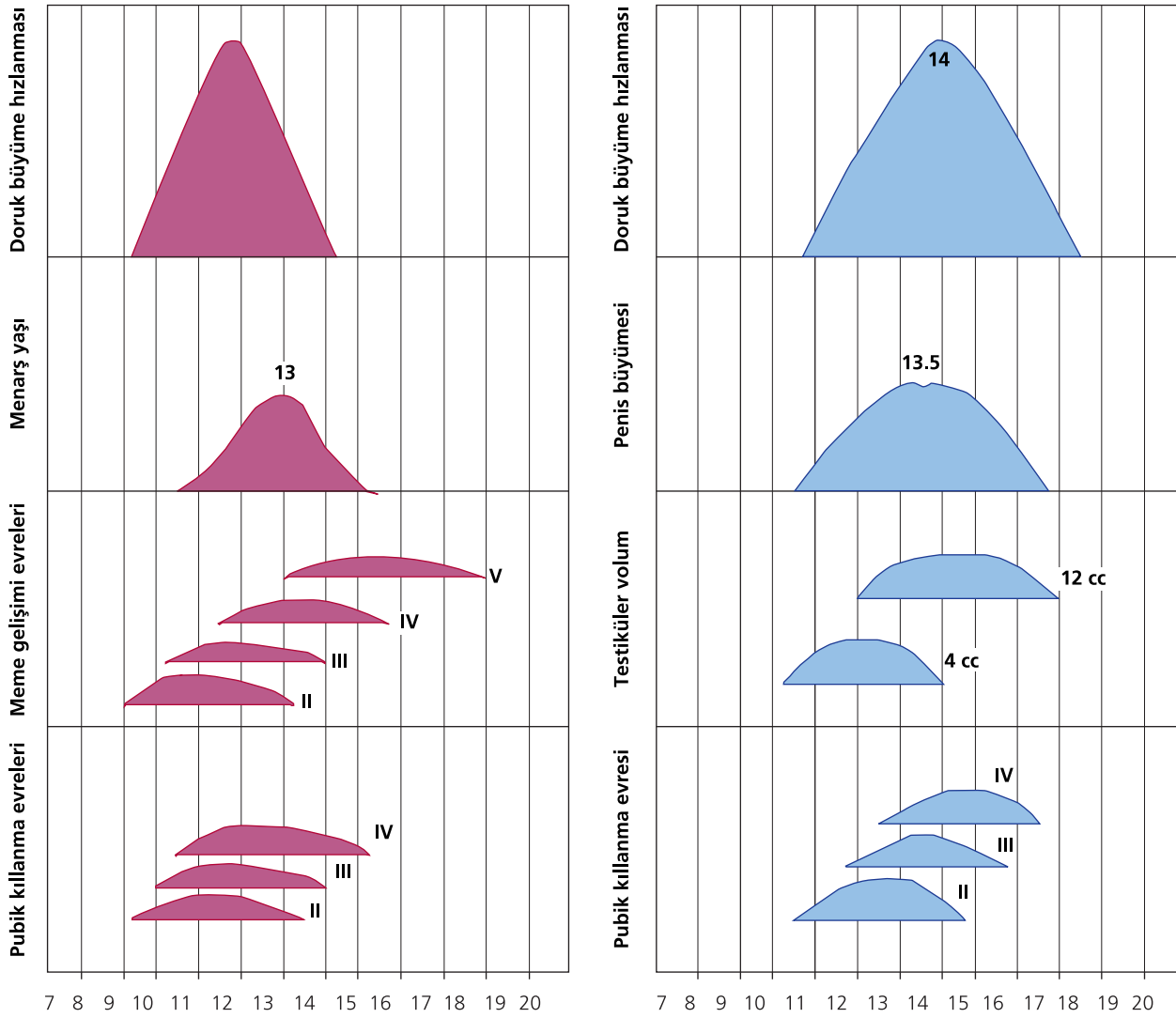
Resim 2. Tanner evrelemesine göre meme gelişimi.

renge parlak kırmızıdan pembeye dönüşür. Menarşdan yaklaşık 1 yıl önce vajinal florada oluşan laktobasillerin etkisiyle ortam pH'sı asidleşir. Beyaz renkli, dökülen epitel ve mukus hücrelerini içeren fizyolojik akıntı oluşur. Periyodik vajinal kanama meme tomurcuklanmasından yaklaşık 2 yıl sonra, boy sıçramasını izler. Ortalama menarş 12.5-13 yaşları arasındadır, 10 yaşından önce menarş görülmesi erken, 16 yaştan sonra görülmemesi ise gecikme olarak değerlendirilir.

Türk kız çocuklarında ergenlik 10.1 (7.8-12.9) yaşında başlar. Türk kız çocuklarında ergenlik özelliklerinin yaş dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.^[27]

Erkekler

Erkek matürasyonunun en erken bulgusu ortalama 6 ay süren testis hacmi artışıdır. Hemen hemen erkeklerin tü-



Şekil 4. Kızlarda ve erkeklerde pubertal maturasyonun seyri.^[25]

münde penis büyümesi ve kasık kıllanması görülmeden testis hacmi artar.^[38,39] Testisin hacmi 3 ml, uzun çapı 2.5 cm'yi aştığında puberte başlamış demektir. Bu nedenle erkek erken pubertesini değerlendirirken sadece kasık kıllanmasının dikkate alınması yanlış tanı ve gereksiz testlere neden olabilir. Testis hacmi Prader orşimetresi ile değerlendirilir. Bu, hacmi 1'den 35 ml'ye kadar uzanan sıralı, plastik elipsoid yapılı bir ölçüm aletidir (Resim 4). Penis boyunun artışı testis hacminin artışından yaklaşık 12-18 ay sonra başlar. Pubertenin 3. evresinde penis boy ve çapındaki artış belirginlik kazanır. Penis uzunluğu pubik ramustan glansın en ucuna kadar olan mesafedir; suprapübik yağ dokusu iyice geriye itirilerek ve penis gerilerek ölçülür. Ortalama gerdirilmiş penis boyu uzunluğu bir yaşta yaklaşık 4cm (± 1.5 cm) dir ve çocukluk çağının sonuna kadar kademeli olarak ortalama 6.2 cm'e ulaşır. Sonra geç puberteye kadar

hızla 12 cm'e kadar uzar.^[41] Bu ölçümler pubertenin takibinde genellikle kullanılmazlar (Şekil 4). Pubik kıllanma genital gelişimden hemen sonra başlar. Klinik problemlerden eksojen veya endojen androjen maruziyeti, testis hacminin pubik kıllanmaya uygun olup-olmadığı dikkate alınarak ayırt edilebilir. İdrarda sperm görülmesi ve gece sperm boşalması doruk büyüme hızına ulaşılmışından kısa süre sonra meydana gelir, pek çok görüşe göre bu bulgular menarşe eşdeğerdir. Spermatogenez yaklaşık 13.5 yaşında başlar. Yetişkin düzeyde yoğunluk ve motiliteye kemik yaşı 17 olduğunda ulaşırsa da daha öncesinde de fertilité mümkündür.^[40-42] Erkeklerde ses kalınlaşması ses tellerinin uzaması, larinks ve krikoid kıkırdağın gelişmesi ile ilgilidir. Ses kalınlaşması 13.9 yaşta başlar, pubertenin 3-4. evrelerinde tamamlanır. Çene ve burun belirginleşir. Yüz kıllanması dudak köşeleri ve zigomatik çıkıntudan 15 yaş civarın-



Şekil 4. Kızlarda ve erkeklerde pubertal maturasyonun seyri.^[25]

da başlar.^[40-42] Türk erkek çocuklarında ergenliğe girme yaşı ortalama 11.6 (9.7-13.0)'dır. Diğer ergenlik bulgularının ortalama yaşları **Tablo 4'**de verilmiştir.^[29]

Pubertenin Zamanlaması ile İlişkili Sorunlar

Pubertenin Erkene Kayması

Pubertenin başlaması ve menarş ile ilgili yüzyılın değişikliklerine aşağıda değinilmiştir. Avrupa'da yaklaşık 150 yılda menarş yaşında erkene kayma: 3 yıl/100 yıl = 3.6 ay/10yıl olarak saptanmış son 50 yılda erkene kaymanın 1ay/10 yıl gibi görece yavaşladığı tespit edilmiştir (43). ABD'de menarş yaşında erkene kayma 30 yılda 0.34 yıl, farklı ülkelerde ise 10 yılda 0.12-0.22 yıl ve $\pm 0.03 \pm 0.14$ yıllık kaymalar saptanmıştır.^[44,45] 1997'de Pediatric Research in Office Settings Network, Amerika'daki 17.000'den fazla sağlıklı genç kızın pubertal gelişim zamanlamasını belirlemiştir.^[45] En erken puberte bulguları önceden belirlenenden farklı bir şekilde daha erken yaş-

Tablo 4. Erken ergenlik nedenleri^[47]

Gerçek erken ergenlik (komplet-Santral)

- Yapısal (erkene kaymış puberte)
- İdiyopatik (sporadik, ailevi)
- Organik: kranial tümörler, hipotalamik hamartom, anoksik ensefalopati, postenfeksiyöz, granulomatöz lezyonlar, yapısal anomaliler, nörokranöz sendromlar, postravmatik, hipotiroidi, kafa ışınlaması, dismorfik sendromlar, nonketotik hiperglisinemi

Yalancı erken ergenlik (inkomplet-periferik erken puberte)

- Konjenital adrenal hiperplazi
- McCune-Albright sendromu
- Testotoksikoz
- Over kistleri
- Primer hipotiroidi (Van Wyk-Grumbach sendromu)
- Tümörler: gonadal tümörler, koryokarsinoma, hepatoma, teratoma, santral sinir sistemi disgerminoma ve koryoepitelioma....
- Dışarıdan östrojen veya androjen alımı
- İdiyopatik

Kombine erken ergenlik

Normal variant puberte

- Premature telarş
- Premature pubarş
- Premature menarş

ta gözlenmiş ve zamanlamada belirgin irksal farklılıklar bulunmuştur. Amerika'da beyaz kızlarda 7 yaşından, siyah kızlarda ise 6 yaşından önce meme gelişimi veya pü-bik kıllanma, erkeklerde ise 9 yaşından önce ikincil cinsel gelişim bulgularının görülmesinin, puberte prekoks olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.^[46]

Erken Ergenlik

Pubertenin, o toplumun standartından -2.5 SD önce başlamasıdır. Genel anlamda; kızlarda 8 yaş, erkeklerde ise 9 yaşından önceki püberte bulguları erken ergenlik olarak tanımlanır.



Resim 4. Prader orşimetresi.

Erken ergenlik nedenleri **Tablo 4'**de verilmiştir.^[2,3,47] Gerçek erken ergenlikte; hipotalamo-pituiter gonadal eksen (HPGA) aktivedir. Sıklığı 1/5.000-1.000 olup, kızlarda daha sıktır. Genellikle neden saptanamaz, altta yatan organik patoloji olasılığı erkek çocuklarda daha fazladır. Yalancı erken ergenlikte; HPG ekseninde aktivasyon yokken başka bir kaynaktan salınan cinsiyet hormonlarının etkisi ile puberte bulguları görülür. Salınan hormon, cinsiyet ile aynı yönde bulgulara neden oluyorsa "izoseksüel yalancı erken puberte", karşı cins özelliklerinin ortaya çıkmasına neden oluyorsa "heteroseksüel yalancı erken puberte" denir.^[47] Tanı amacıyla fizik muayeneden sonra ilk yapılacak değerlendirme sol el bilek grafisinden kemik yaşı tayinidir. Tipik olarak santral erken pubertede kemik yaşı takvim yaşından ileridir. Laboratuvar değerlendirmesinde gonadotropik hormonlar ve gerekirse GnRH uyarı testi yapılır. Normalde gonadotropinler prepubertal dönemde düşükken özellikle ICMA yöntemiyle ölçülen LH'nın 0.3 IU/L'yi geçmesi hormonal değişikliğin başladığının kanıtı olarak kabul edilir. Pelvik ultrasonografi ile gonadların matürasyonuna göre puberte evresi belirlenip, kitle olup olmadığı değerlendirilebilir. Tedaviye karar vermede kemik yaşı/boy yaşı değerlendirmesi, ailesel hedef boyu ile mevcut kemik yaşına göre hesaplanan tahmini erişkin boy arasındaki fark ve pubertal bulguların ilerleme hızı önemlidir. Tedavide, genellikle GnRH agonisti leuprolid asetat uygulanır. Kronik kullanımda hipofizdeki LHRH reseptörlerini daha aşağı bir düzeye ayarlayarak etki gösterir. Tedaviye kızlar için 11-12, erkekler için ise 12-13 yaş gibi normal puberte başlama yaşına kadar devam edilir. Yalancı puberte prekoksta tedavi altta yatan nedene yöneliktir.^[48]

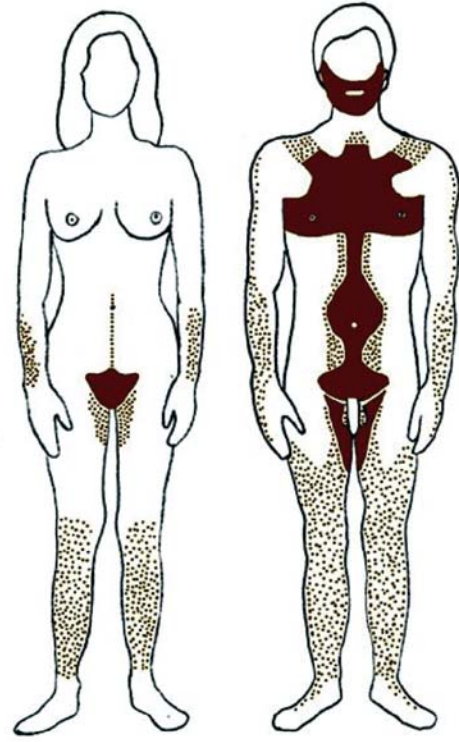
Normal Varyant Püberte

Prematür Telarş (izole Erken Meme Gelişimi)

Prepubertal dönemde başka püberte bulgusu olmaksızın tek ya da iki taraflı meme büyümesidir. Kızlarda görülen en sık erken olgunlaşma formudur (sıklığı 21/100.000). İlk 2 yaşta görülme oranı çok yüksekken 4. yaşa doğru giderek azalır (**Resim 5**). Meme büyümesinin aylık flüktüasyonu tanıyı destekleyici bir bulgudur ve olguların 1/3'ünde puberte bulguları ilerleyebilir. Prematüre telarşda beden gelişmesinin hızlanması, erişkin final boyunun etkilenmesi, pubik, aksiller kıllanmanın eklenmesi beklenmez. Böyle çocuklarda kemik yaşı değerlendirmesi kronolojik yaşa göre 2 standart deviasyon içindeyse ileri tetkik yapılmaksızın izlenmesi önerilir.^[49,50]

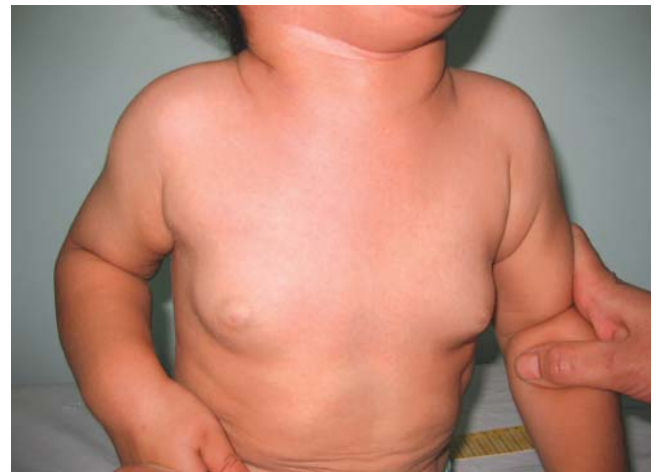
Prematür Adrenarş (Prematür Pubarş)

Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce aksiller kıllanma ile birlikte ya da tek başına pubik kıllanmadır. Diğer



Şekil 5. Erkek ve kadınlarda androjene duyarlı bölgeler.

puberte bulguları eşlik etmez ancak ancak başlangıçta geçici bir büyüme hızlanması görülebilir. Yine buna bağlı olarak kemik yaşında minimal ilerleme görülebilmekle birlikte erişkin final boyunda bir kayıp söz konusu değildir.^[2,3] Prematür adrenarşın ayırıcı tanısında hiperandrojenizme neden olan non-klasik konjenital adrenal hiperplazi, adrenal ya da over kaynaklı tümör yer alır. Ayırım için bazal ve uyarılı 17-hidroksiprogesteron düzeyi, DHEA-S, androstenedion ve testosteron düzeylerine bakılabilir.



Resim 5. Prematür telarş görüntüsü (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Arşivinden).

Tablo 5. Kız ve erkek çocuklarında gecikmiş puberte kriterleri

Kızlarda
Meme gelişiminin 13.4 yaşta başlamaması
Cinsel gelişme derecesinin;
II'den III'e → 1 yılda
III'den IV'e → 2.2 yılda
IV'den V'e → 6.8 yılda geçmemesi
Meme gelişimi başlamasından itibaren 5 yıl içinde menarş görülmemesi
Erkeklerde
Testis büyümesinin 13.7 yaşta henüz başlamaması
Cinsel gelişme derecesinin;
II'den III'e → 2.2 yılda
III'den IV'e → 1.6 yılda
IV'den V'e → 1.9 yılda geçmemesi
17.1 yaşında cinsel gelişiminin V. evreye ulaşmaması

Tablo 6. Gecikmiş puberte nedenleri^[57]

Gonadotropin eksikliği
Hipotalamo-hipofizer aks fonksiyonunda bozulma veya gecikme
• Konstitusyonel puberte gecikmesi
• Kronik hastalıklar
• İlaç alışkanlığı
• Aşırı egzersiz
• Morbid obezite
• Malnutrisyon
• Psikolojik sorunlar
• Endokrinopatiler (diyabet, hipotiroidi...vs)
Organik Hipotalamo-hipofizer defektler
• Doğumsal nedenler:
- Hipofizer gelişim defektleri
- Orta hat defektleri (yanık damak, septo-optik displazi)
- Hipotalamik disfonksiyon sendromları (Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl...vs)
- Kallman sendromu
- İzole FSH veya LH eksiklikleri
• Edinsel nedenler:
- Travma, tümör, cerrahi, hidrosefali, radyoterapi, granülokoz hastalıklar vs.
Gonad yetersizliğine bağlı hipergonadotropizm
Doğumsal (genetik hastalık ya da sendromlar)
• Klinefelter sendromu
• Turner sendromu
• Gonadotropin direnci
• Androjen sentez defekti
• Komplet ya da parsiyel androjen duyarsızlığı
Edinsel nedenler
• Otoimmün, kemoterapi, radyoterapi, enfeksiyon, travma, cerrahi, torsiyon...

İzole prematür adrenarş normalin varyantı selim bir durum kabul edilmekle birlikte olguların bir kısmında özellikle de SGA doğanlarda ileriki yıllarda obezite, insülin direnci, polikistik over sendromu, dislipidemi, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık olduğu bilinmektedir. Hastalar özellikle bu riskli durumlar açısından izlenmelidir.^[51,52]

Prematür Menarş

Kız çocuklarında diğer cinsel özellikler gelişmeden bir veya birkaç kez ortaya çıkan ve periyodisite gösteren vajinal kanama olmasıdır. Böyle durumlarda kanamaya neden olabilecek vulvovajinit, tümörler, üretral prolapsus, travma, yabancı cisim ve cinsel istismar dikkatlice araştırılmalıdır. Takiplerde kanamanın düzeni, diğer puberte bulgularının eşlik edip etmediği değerlendirilmelidir. Olguların %25'inde altta yatan bir neden bulunmaz. Bu çocuklar ileride menarş, fertilitte ve menstrüasyon açısından problem yaşamazlar.^[52-55]

Gecikmiş Puberte

Genellikle kızlarda 13 yaşında meme büyümesinin başlamaması, 16 yaşında menarşın olmaması, erkeklerde 14 yaşında testis boyutlarının artmaması pubertal gecikme olarak tanımlanır. Pubertal duraklama, başlamış pubertenin ilerlememesidir. Kızda meme gelişiminden itibaren 5 yıl içinde menarşın olmaması, erkekte pubertal bulguları izleyen 4.5-5 yıl içinde genital gelişme tamamlanmamışsa düşünülmalıdır.^[2,3,20,22] Kız ve erkek çocuklarda gecikmiş puberte ölçütleri **Tablo 5**'te, bu durumun olası nedenleri **Tablo 6**'da verilmiştir.^[57]

Konstitüsyonel (Yapısal) Puberte Gecikmesi

Erkeklerde puberte gecikmesinin en sık nedenidir. Gelişimin normal bir varyantı olarak kabul edilir. Kendiliğinden düzelen geçici bir durumdur, genellikle ailede benzer öykü bulunur. Bu çocukların boyları genellikle 2.-3. yaştan itibaren 5. persentil eğrisine yerleşir, puberteye girmeleri gecikir, bu gecikmeden dolayı boyları 3.persentilin altına iner. Ancak gecikmeli olarak puberteye girdikten sonra boy sıçraması yapıp ailesel hedef boyun biraz altına ulaşmaktadırlar. Kemik yaşları takvim yaşından geri ancak boy yaşı ile uyumludur. Tanı ölçütleri; kalp-damar, böbrek, sindirim, sinir, kas-iskelet ve endokrin sistemlerle ilgili belirti ve bulgu olmaması, yetersiz veya dengesiz beslenme öyküsü bulunmaması, fizik muayenede cinsel organlar, kulaç mesafesi, üst/alt oranları dahil normal olması (antropometrik ölçümler ve cinsel gelişiminin yaşa göre geri olması dışında), kemik yaşının takvim yaşına göre 1-4 yıl arasında geri olması, yıllık lineer büyüme hızının ortalama 5 cm (en az 3.75 cm) ol-

ması, tam kan sayımı, sedimantasyon, idrar, sella grafisi ve tiroid hormonlarının normal bulunması, aynı cinsiyet- teki aile bireylerinde %60'ında gecikmiş adolesans öykü- süsüdür. Tanı için altta yatabilecek diğer nedenler ekarte edilmelidir. Tedavide düşük doz cinsiyet hormonları ve- rilerek pübertenin başlaması tetiklenebilir.^[58-60]

Adolesan Dönemde Uzun Boyluluk

Genellikle boy kısalığı şikâyeti ile başvuru daha fazla olmakla birlikte nadiren uzun boyluluk da polikliniğe baş- vuru sebebi olabilir. Boyun cinsiyet ve yaşa göre belirlen- miş toplum standartlarını 2 SD aşması uzun boyluluk ola- rak tanımlanır. En sık neden ailesel olarak normalin var- yantı ya da yapısal boy uzunluğudur. Ayırıcı tanıda düşü- nülmesi gereken diğer durumlar Tablo 7'de verilmiştir. Yapısal olarak boy uzunluğu olan adolesan akranlarıyla ay- nı boyda olmamaktan mutsuz olabilir. Yapısal uzun boylu- luktaki tipik olarak muayene ve laboratuvar bulguları nor- maldir.^[61] Diğer olası nedenler; Klinefelter sendromu (47,XXY sendromu): erkeklerde sıklığı 1/500-1.000'dir. Boy uzunluğu dışında, hafif mental gerilik, jinekomasti, küçük ve sert testisler saptanır. Marfan sendromu, otozo- mal dominant bağ dokusu hastalığıdır. Boy uzunluğuna araknodaktili, göz, kalp anomalileri eşlik edebilir.^[63] Ekzo- jen obezite, Boy uzamasında hızlanma ve erken matüras- yona bağlı olarak çocuk ve adolesanlardaki en sık boy uzunluğu sebebidir. Kemik matürasyonu erken olduğu için yaşlılarından uzundurlar ancak epifizler erken kapan- dığı için normal erişkin boyuna ulaşırlar.^[64] Erken ve ge- çikmiş ergenlik, Çocukluk çağında erken ergenlik puber- tal doruk boy hızlanmasını taklit ettiği için boy yaşlıların- dan uzundur. Ancak ergenlik tamamlandıktan sonra uza- ma şansları kalmadığından erişkin boyları kısa kalır. Ge- cikmiş puberte ise genellikle boy kısalığı sebebi olmasına rağmen pübortal evreye girmeleri geciktiği için erişkin dö- nemde boy uzamasında hızlanma görülebilir.^[61]

Pubertede Sık Karşılaşılan Diğer Sorunlar

Pubertal matürasyondaki bazı normal gelişmeler has- ta ve yakınları tarafından anormal olarak kabul edilebilir. Bu sorunlara aşağıda kısaca değinilmiştir.

Anemi

Hızlı büyümenin olduğu bu dönemde besin ihtiyacı artar. Ancak yine gerek dışarıda bağımsız olma gereksini- minden dolayı gerekse özellikle kızlarda kilo alma korku- suyla sağlıklı beslenme fazladır. Bu durum yetersiz de- mir alınımına neden olur ve demir eksikliği anemisi gö- rülme insidansını artırır. Hemoglobin ve serum ferritin yoğunlukları cinsiyet ve pübortal evrelere göre değişir.

Cinsiyet farklılıklarının nedeninin androjenlerin etkisi gibi biyolojik farklılıklar ve buna ek olarak menstrüel ka- namaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Disfonksiyonel uterus kanamaları demir desteği gerektirebilir.^[65,66]

Akne

Pilosebace biriminde androjen uyarısı sebace bezin ge- nişlemesine ve sebum üretiminin artmasına neden olur. İçi keratinoid, lipid ve bakteri ile dolu folliküller yüz, göğüs, sırt ve deltoid bölgede yerleşirler ve siyah nokta şeklinde görülürler. Komedon adı verilen bu lezyonlar adolesanla- rın %80'inde görülür. Kanalın tıkanması ve enfekte olma- sıyla da papüler veya püstüler akneler oluşur. İnflamasyon devam ederse nodülo-kistik akne halini alır. Kızlarda menstrüasyon dönemlerinde akne sayı ve miktarı artabilir. Şiddetli kistik akne olgularında; klitoromegali, hirsutizm, ses kalınlaşması gibi androjen artışı bulguları sorgulanma-

Tablo 7. Fazla büyüme ayırıcı tanısı^[61]

Fetal fazla büyüme

- Maternal diabetes mellitus
- Serebral jigantizm (Sotos sendromu)
- Weaver sendromu
- Beckwith-Wiedemann sendromu
- IGF-2 fazlalığı ile giden diğer sendromlar

Çocukluk çağında uzun boyluluğa neden olan postnatal fazla büyüme

- Ailevi (yapısal) uzun boyluluk
- Serebral jigantizm
- Beckwith-Wiedemann sendromu
- Ekzojen obezite
- GH salınım fazlalığı (pitüiter jigantizm)
- McCune-Albright sendromu ya da GH salınım fazlalığı ile giden multi- ple endokrin neoplazmlar
- Puberte prekoks
- Marfan sendromu
- Klinefelter sendromu (XXY)
- Weaver sendromu
- Fragile X sendromu
- Homosistinüri
- XYY
- Hipertiroidizm

Yetişkin dönemde uzun boyluluğa neden olan postnatal fazla büyüme

- Familial (yapısal) uzun boyluluk
- Androjen ya da östrojen eksikliği / östrojen direnci (erkeklerde)
- Testiküler feminizasyon
- GH salınım fazlalığı
- Marfan Sendromu
- Klinefelter sendromu
- XYY

lı ve adrenal androjen düzeylerine bakılmalıdır. Kongenital adrenal hiperplazinin non-klasik formu bu şekilde karışımıza gelebilir. Tedavide; cildin su ve sabunla temizliği- nin sağlanması, benzoil peroksit jeller, retinoik asit deriverleri, topikal antibiyotikler önerilebilir.^[67,68]

Psikolojik Değişiklikler

Puberte döneminde meydana gelen hızlı biyolojik değişiklikler, cinsel olgunlaşma, büyüme ve güç kazanma adolesanı bağımsız davranışa ve karşı cinse yöneltir. Bu kimlik kazanma döneminde; ana-babadan koparak bağımsız, farklı bir kimlik arama çabası zaman zaman kimlik bunalımına neden olur. Bu dönemde marjinal gruplara katılma, madde bağımlılığı, sigara ve alkol bağımlılığı, şiddet ve depresyona eğilim görülür.

Adolesanstan önce depresyonda cinsiyet farkı yokken, adolesans döneminde depresyon prevalansı kızlarda erkeklerin 2 katını aşar. Depresyona bağlı intiharlar adolesanlarda en önemli ölüm nedenlerindedir. Pübertal ilerlemede, erkeklerin kendilik algıları ve moodları daha pozitifdir, kızlar daha belirgin olarak fiziksel görünümülerinden memnun değillerdiler.^[69]

Pubertal gelişim, zamanı ve mevcut kronolojik yaş arasında uyum olmadığında negatif etki yapabilir. Örneğin, erken gelişen kızın kendine saygısı ve kişisel memnuniyeti daha geç ya da zamanında olgunlaşanlara göre büyük ölçüde azalır.^[70] Geniş kesitsel bir çalışmada, erken olgunlaşan kızlar ve geç olgunlaşan erkeklerin daha fazla psikopatolojik sorunları olduğu gösterilmiştir. Erken olgunlaşan kızlar davranış bozukluğu ve intihar eğilimini muhtemelen yaşam boyunca daha fazla yaşarlar, geç olgunlaşan erkeklerde içe kapanma ve başkalarına duygusal bağlanma davranışı daha fazladır;^[71] gerilimlere yol açabilir.

Jinekolojik Sorunlar

Normal adet döngüsü ortalama 28 (22-40) günde bir, 3-5 (2-7) gün sürer, ortalama 40 (25-70 ml) kanama görülür. Siklus sıklığının 21 günden az olması polimenore, 45 günden seyrek olması oligomenore, ardışık 3 aydan uzun süre kanama olmaması sekonder amenore, kanamanın azlığı hipomenore, fazlalığı hipermenore olarak adlandırılır.

HPG eksenindeki matürasyonla ilişkili olarak adet düzensizlikleri erken adolesansta sıktır. Ovülatuar sikluslar menarşın ileri yaşlarına doğru görülmeye başlar. Menarş 13 yaşından sonra görüldüğünde yaklaşık yarısında 4.5 yıl içinde düzenli olarak ovülasyon olacaktır.^[72]

Disfonksiyonel Uterus Kanaması (DUK)

Fazla, uzun süreli ve/veya düzensiz endometriyal kanamadır. Adolesanlarda anovulasyon DUK nedenlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur. Endometriyumun proliferasyonundan sorumlu olan östrojen, sekretuar fazdan sorum-

lu olan progesteron ile dengelenemez. Sonunda hiperplastik endometriyal tabaka kan desteği alamayınca üst kısmından parsiyel dökülmeye başlar. Spiral arterler sıkışmaz ve sızıntı şeklinde kanama uzun süre devam eder.

Kanama düzensizliği ile başvuran adolesanda ayırıcı tanıda mutlaka; kanama diyatezi, yabancı cisim ve lokal lezyonların varlığı araştırılmalıdır.

Tedavide; eğer anemi meydana geldiyse demir desteği sağlanır ve normal menstrüel siklustaki hormonal dengeyi taklit etmek için östrojen ve progesteron ya da sadece progesteronlu preparatlar verilir.

Dismenore

Adolesan kızların 2/3'sinden fazlasında, menstrüasyon öncesinde ya da ilk günlerinde görülen uterus kramplarına bağlı karın ağrısıdır. Tedavide prostaglandin sentez inhibitörleri (naproksen gibi) önerilebilir.^[73]

Premenstrüel Sendrom

Siklusun ikinci yarısında başlayan ve menstrüasyonun başlamasıyla yatışan bulgulardır. Bitkinlik, baş ağrısı, irritabilite ve mood değişikliği, memelerde dolgunluk hissi ve hassasiyet vardır.^[74-76]

Meme Problemleri

Pubertenin başlangıcında meme asimetrisi görülebilir fakat ilerleyen dönemlerde iki meme arasındaki bu boyut farkı kaybolur.

Miyopi

Miyopi insidansında en büyük artış pübertede, gözün eksenel çapının büyümesi sonucu gerçekleşir.^[77]

Yeme Bozuklukları

Anoreksia Nervoza

Genellikle kızlarda (K/E oranı: 10-20/1) görülür ve 13-14 ve 17-18 yaşları olmak üzere iki dönemde pik yaparlar. Nedeni tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, genetik temel üzerinde psikolojik ve sosyo-kültürel faktörler suçlanmaktadır. Tanı ölçütleri; obez olmaktan çok korkma ve bu korkunun kilo kaybına rağmen sürmesi, kendi ya da başka birinin vücut ölçülerini derlendirmede bozukluk, vücut ağırlığını normalin alt sınırında bile sürdürmeyi reddetme, başka bir nedenle açıklanamayan primer ya da sekonder amenoredir. Hastalığın klinik ve laboratuvar bozuklukları kilo almaya başlayınca normale döner. Tedavinin psikiyatri, endokrin, kadın doğum uzmanı, beslenme uzmanı ve aile terapistinden oluşan multi-disipliner bir ekip tarafından düzenlenmesi önerilir. %10 mortalite riski vardır.^[57,78-80]

Bulimia Nervosa

Kişilerin kendilik algıları anoreksik ataklar dışında normaldir ve anoreksia nervozadan daha yaygın görülür. Tanı ölçütleri; iki saatten az sürede çok fazla yiyecek tüketme şeklinde yeme krizleri, kriz sırasında yemek yemeyi durduramama korkusu, krizler arasında dengelemek için düzenli olarak kusma, laksatif alımı ya da aç kalma, üç aylık periyoda en az haftada iki kez yeme krizinin varlığıdır.^[57,81]

Bunların dışında kalan meme problemleri, jinekoma, kas iskelet sistemi ve ortopedik sorunlar ilgili bölgelerde anlatılmaktadır.

Kaynaklar

1. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:1-14.
2. Styne DM. The physiology of puberty. In: Brook CG, Hindmarsh PC, editors. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. London: Blackwell Science Ltd.; 2001. p. 140-164.
3. Rosenfeld R. Puberty in female and its disorder. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 530-609.
4. Veldhuis JD. Neuroendocrine mechanisms mediating awakening of the human gonadotropic axis in puberty. *Pediatr Nephrol* 1996;10:304-17.
5. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res* 2002;57:2-14.
6. Reyes-Fuentes A, Veldhuis JD. Neuroendocrine physiology of the normal male gonadal axis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:93-124.
7. South SA, Yankov VI, Evans WS. Normal reproductive neuroendocrinology in the female. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:1-28.
8. Reiter EO. Neuroendocrine control processes. Pubertal onset and progression. *J Adolesc Health Care* 1987;8:479-91.
9. Delemarre-van de Waal HA. Regulation of puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:1-12.
10. Blaustein JD. The Year in Neuroendocrinology. *Mol Endocrinol* 2010;24:252-60.
11. Roemmich JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:749-64.
12. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382:250-2.
13. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3239-45.
14. He C, Kraft P, Chen C, et al. Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat Genet* 2009;41:724-8.
15. Sulem P, Gudbjartsson DF, Rafnar T, et al. Genome-wide association study identifies sequence variants on 6q21 associated with age at menarche. *Nat Genet* 2009;41:734-8.
16. Lappalainen S, Voutilainen R, Utriainen P, Laakso M, Jääskeläinen J. Genetic variation of FTO and TCF7L2 in premature adrenarche. *Metabolism* 2009;58:1263-9.
17. Ebling FJ, Wood RI, Karsch FJ, et al. Metabolic interfaces between growth and reproduction. III. Central mechanisms controlling pulsatile luteinizing hormone secretion in the nutritionally growth-limited female lamb. *Endocrinology* 1990;126:2719-27.
18. Seminara SB, Crowley WF Jr. Kisspeptin and GPR54: discovery of a novel pathway in reproduction. *J Neuroendocrinol* 2008;20:727-31.
19. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:709-15.
20. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
21. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23.
22. Abbassi V. Growth and normal puberty. *Pediatrics* 1998;102:507-11.
23. Bass S, Delmas PD, Pearce G, et al. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. *J Clin Invest* 1999;104:795-804.
24. Tanner JM. *Growth at Adolescence*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publishers; 1962.
25. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics; no. 314. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2000.
26. Tanner JM: Growth and endocrinology of the adolescent. In Gardner LI [ed]: *Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescents*, p 14. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1975.
27. Ebling FJ. Photoperiodic regulation of puberty in seasonal species. *Mol Cell Endocrinol* 2010;324:95-101.
28. Bundak R, Darendeliler F, Günöz H, Baş F, Saka N, Neyzi O. Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2008;1:8-14.
29. Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Analysis of puberty and pubertal growth in healthy boys. *Eur J Pediatr* 2007;166:595-600.
30. Magarey AM, Boulton TJ, Chatterton BE, et al. Bone growth from 11 to 17 years: relationship to growth, gender and changes with pubertal status including timing of menarche. *Acta Paediatr* 1999;88:139-46.
31. Bass S, Delmas PD, Pearce G, et al. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. *J Clin Invest* 1999;104:795-804.
32. Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R. The influence of pubertal timing on bone mass acquisition: a predetermined trajectory detectable five years before menarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3424-31.
33. Gasser T, Ziegler P, Kneip A, et al. The dynamics of growth of weight, circumferences and skinfolds in distance, velocity and acceleration. *Ann Hum Biol* 1993;20:239-59.
34. Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, et al. Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics* 2001;107:344-50.
35. Sharma K, Talwar I, Sharma N. Age at menarche in relation to adult body size and physique. *Ann Hum Biol* 1988;15:431-4.
36. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001;108:347-53.
37. Lee JM, Kaciroti N, Appugliese D, et al. Body mass index and timing of pubertal initiation in boys. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:139-44.
38. Biro FM, Lucky AW, Simbart LA, et al. Pubertal maturation in girls and the relationship to anthropometric changes: pathways through puberty. *J Pediatr* 2003;142:643-6.
39. Susman EJ, Houts RM, Steinberg L, et al. Longitudinal development of secondary sexual characteristics in girls and boys between ages 9 1/2 and 15 1/2 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:166-73.
40. Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Pubertal staging in boys. *J Pediatr* 1995;127:100-2.
41. Baker HW, Burger HG, de Kretser DM, et al. Changes in the pituitary-testicular system with age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976;5:349-72.
42. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003;24:668-93.
43. Anderson SE, Must A. Interpreting the continued decline in the average age at menarche: results from two nationally representative surveys of U.S. girls studied 10 years apart. *J Pediatr* 2005;147:753-60.
44. Anderson SE, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. *Pediatrics* 2003;111:844-50.

45. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997;99: 505-12.
46. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics* 1999;104:936-41.
47. Öcal G, Erken Puberte. Günöz H, Öcal G, Yordan N, Kurtoğlu S, editors. In: *Pedatrik Endokrinoloji. Pedatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği*. Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p. 155-88.
48. Briggs N: Disorders of puberty. In Brook CG, Hindmarsh PC, editors. *Clinical Pediatric Endocrinology* 4th ed. London: Blackwell Science; 2001. p. 165-79.
49. Stanhope R, Brook CC. Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation? *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;123:481-6.
50. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Mucicchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995;126:11-4.
51. Ibáñez L, Potau N, De Zegher F. Endocrinology and metabolism after premature pubarche in girls. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:73-7.
52. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000;21:671-96.
53. Heller ME, Dewhurst J, Grant DB. Premature menarche without other evidence of precocious puberty. *Arch Dis Child* 1979;54:472-5.
54. Zarzycki J, Pawlikowska-Haddal A, Hilczer M, Domagalska-Nalewajek H. Premature menarche--a legend or a defined clinical syndrome. *Endokrynol Pol* 1992;43:475-9.
55. Saggese G, Ghirri P, Del Vecchio A, Papini A, Pardi D. Gonadotropin pulsatile secretion in girls with premature menarche. *Horm Res* 1990;33:5-10.
56. Frisch RE, Revelle R, Cook S. Components of weight at menarche and the initiation of the adolescent growth spurt in girls: estimated total water, lean body weight and fat. *Hum Biol* 1973;45:469-83.
57. Büyükgebiz A, Böber E. Gecikmiş puberte ve diğer pubertal sorunlar. Günöz H, Öcal G, Yordan N, Kurtoğlu S, editors. *Pedatrik Endokrinoloji. Pedatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği* Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p. 189-213.
58. De Luca F, Argente J, Cavallo L, et al; International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:953-7.
59. Argente J. Diagnosis of late puberty. *Horm Res* 1999;51:95-100.
60. Hirano T. Constitutional delay of growth and puberty in male. *Nippon Rinsbo* 1997;55:2952-7.
61. Rosenfeld RG, Pinchas C. Disorders of growth hormone/Insulin-like growth factos secretion and action. In: Sperling MA, editors. *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Co; 2008. p. 255-334.
62. Alpert BS. Tall stature. *Pediatr Rev* 1998;19:303-5.
63. Pavlica T, Bozic-Krstic V, Rakic R. Relationship between adult stature, BMI and WHR in Backa and Banat. *Antropol Anz* 2010;68:31-41.
64. Verge CF, Mowat D. Overgrowth. *Arch Dis Child* 2010;95:458-63.
65. Daniel WA Jr. Hematocrit: maturity relationship in adolescence. *Pediatrics* 1973;52:388-94.
66. Bergström E, Hernell O, Lönnerdal B, Persson LA. Sex differences in iron stores of adolescents: what is normal? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20: 215-24.
67. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, et al. Acne vulgaris in early adolescent boys. Correlations with pubertal maturation and age. *Arch Dermatol* 1991; 127:210-6.
68. Lucky AW, Biro FM, Simbart LA, et al. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr* 1997;130:30-9.
69. Brown KM, McMahon RP, Biro FM, et al. Changes in self-esteem in black and white girls between the ages of 9 and 14 years. The NHLBI Growth and Health Study. *J Adolesc Health* 1998;23:7-19.
70. Striegel-Moore RH, McMahon RP, Biro FM, et al. Exploring the relationship between timing of menarche and eating disorder symptoms in Black and White adolescent girls. *Int J Eat Disord* 2001;30:421-33.
71. Graber JA, Lewinsohn PM, Seeley JR, Brooks-Gunn J. Is psychopathology associated with the timing of pubertal development? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1997;36:1768-76.
72. Jenkins RR. Special health problems during adolescence. In: Brehman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000. p. 553-88.
73. LaCour DE, Long DN, Perlman SE. Dysfunctional uterine bleeding in adolescent females associated with endocrine causes and medical conditions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23:62-70.
74. Burt VK, Stein K. Epidemiology of depression throughout the female life cycle. *J Clin Psychiatr* 2002;63:9-15.
75. Silberstein SD. Sex hormones and headache. *Rev Neurol (Paris)* 2000;156: 4S30-41.
76. Pariser SF. Women and mood disorders. Menarche to menopause. *Ann Clin Psychiatr* 1993;5:249-54.
77. Angle J, Wissmann DA. Age, reading, and myopia. *Am J Optom Physiol Opt* 1978;55:302-8.
78. Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:163-78.
79. Muñoz MT, Argente J. New concepts in anorexia nervosa. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:473-80.
80. Muñoz MT, Argente J. Anorexia nervosa in female adolescents: endocrine and bone mineral density disturbances. *Eur J Endocrinol* 2002;147:275-86.
81. Smith MS. Anorexia nervosa and bulimia. *J Fam Pract* 1984;18:757.

Geliş tarihi: 23.02.2012

Kabul tarihi: 16.05.2012

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Doç. Dr. Nihal Hatipoğlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri

Tel: (0505) 578 05 37

e-posta: nihalhatipoglu@yahoo.com