



T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROF.DR.SEVGİ MİR

TARIMDA KULLANILAN PESTİSİTLERİN

ERKEN ERGENLİK GELİŞİMİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

PEDİATRİK ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA BİLİM DALI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

UZM.DR.SAMİM ÖZEN

TEZ YÖNETİCİSİ: PROF.DR.ŞÜKRAN DARCAN

İZMİR 2009

İÇİNDEKİLER:

GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2- 21
Ergenlik Fizyolojisi.....	2-4
Ergenliğin başlama yaşı: yüzyılın eğilimi.....	4
Erken Ergenlik.....	4-5
Santral Gerçek Erken Ergenlik (Gonadotropin bağımlı).....	6-7
Gerçek EE'e yol açabilen başlıca organik patolojiler.....	7
Kombine(sekonder) erken ergenlik.....	7
Periferik/Yalancı Erken Ergenlik (Gonadotropin bağımsız).....	7-8
Normal varyant puberte.....	8-12
Erken Telarş.....	8-11
Erken Pubarş.....	12
Endokrin bozucuların ergenlik üzerine olan etkisi.....	12-21
Endokrin Bozucular.....	12-16
Endokrin bozucular - ergenlik ve hayvanlardaki deneyim.....	16-17
Endokrin bozucular - ergenlik ve insan çalışmaları.....	18-21
GEREÇ ve YÖNTEM	22-25
BULGULAR	26-31
TARTIŞMA	32-39
SONUÇLAR	40-41
KAYNAKLAR	42-53
ÖZET	54-55
ABSTRACT	56-57
EKLER	EK 1-4

GİRİŞ ve AMAÇ:

Erken ergenlik (EE), kız çocuklarında 8, erkek çocuklarında 9 yaşından önce sekonder cins karakterlerin ortaya çıkmasıdır. Özellikle kız çocuklarının sorunu olan EE, epifizlerin erken kapanması sonucu boy kısalığına, erken olgunlaşma nedeni ile psikososyal sorunlara yol açabilir. Diğer taraftan uzun süreli östrojen ile karşılaşma erişkin yaşamda meme kanseri için risk unsuru oluşturmaktadır. Son zamanlardaki çalışmalar çocuklarda ergenlik başlama yaşının giderek erkene kaydığını göstermektedir. Ergenlikteki bu erkene kaymanın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, endokrin ve çevresel etkenlerin karmaşık bir ilişkisi sonucu olduğu görüşü yaygındır. Dünyada sanayileşmenin artması ile çevresel kirleticiler hızla ve yoğun bir şekilde artmıştır. Bu çevresel kirleticilerin bir kısmı endokrin sistem üzerine etkili doğal veya sentetik kimyasallardır. Endokrin sistem üzerine kötü etkileri olan bu kimyasallar endokrin bozucular (EB) olarak adlandırılır. EB, etkilerini ilgili hormon reseptörlerine bağlanarak, hücre sinyal yollarını etkileyerek, santral sinir sistemi nöroendokrin sistemini doğrudan etkileyerek, hormon sentezini baskılayarak ya da ilgili organ üzerine toksik etki yaparak gösterirler. İnsanlarda pubertal gelişimi etkileyen bazı EB tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları fitoöstrojenler, topikal ve doğal östrojenler, pestisitler, endüstriyel kimyasallar ve ftalatdır. EB'in EE'e neden olabileceği ilk kez 1990'lı yılların başında fark edilmiştir. Bu dönemden sonra EB'in ergenliğin başlaması ve sürdürülmesi üzerine etkisinin olduğu gösteren birçok hayvan ve insan çalışmaları yapılmış ve hatta bazı kimyasalların kullanılması bu nedenle yasaklanmıştır.

Bu çalışmada; tarım ve sanayi bölgesinde yaşayan ve okul taraması ile erken ergenlik saptanan kız çocuklarında östrojenik etkileri olduğu düşünülen endokrin bozucuların etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER:

1.Ergenlik Fizyolojisi

Ergenlik, sekonder cinsel özelliklerin kazanıldığı, büyümenin hızlandığı, vücut yapısında ve davranışlarda değişikliklerin olduğu, çocukluk döneminden erişkinliğe geçiş dönemidir. Bu dönem oldukça karmaşık nöroendokrin, çevresel ve genetik etkenler tarafından kontrol edilir. Pubertenin başlaması için hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) ekseninde yapısal ve moleküler yeniden yapılanma söz konusudur. Bu başlangıcı sağlayan etkenler halen tam olarak aydınlatılamamakla birlikte birçok nokta çözümlenmiştir(1-3). Ergenliğin başlatılması çevresel ve genetik faktörler ile denetlenmektedir. Bu güne kadar ergenlik sorunları ile ilgili 20'den fazla tek gen mutasyonu saptanmıştır. Bunlardan en iyi bilineni gonadotropin salgılatıcı hormonu (GnRH) oluşturan nöronların, primitif olfaktör plaktan mediyal bazal hipotalamusa göçünü sağlayan X kromozomunda yer alan (Xp 22,3) KAL-1 genidir. Bu genin mutasyonunda hipo/anosmi ile birlikte hipogonadotropik hipogonadizm görülür(4,5). Nöroglial ağda transkripsiyon genleri; GnRH salınımı ile ilgili genler (özellikle KiSS1/GPR54 sinyal sistemi) pubertal sistemin kuruluşu, etkinleşmesi ve tüm yaşam boyunca fonksiyonları açısından önem gösterir(6). HHG eksenini fetal yaşamda etkinleştir, yenidoğan döneminde mini puberte olarak adlandırılan hormon düzeylerinin pubertal düzeylerde olduğu aktif bir dönemden geçer, daha sonra çocukluk döneminde baskılı tutulup, puberte döneminde yeniden bir aktivasyona uğrar. Mini puberte gonad olgunlaşmasının tamamlanması, erkeklerde prenatal başlayan beyin virilizasyonunun sürdürülmesinde etkili olan bir süreçtir (1,2).

Ergenlik GnRH nöronlarında aktivite artması ile başlar. Çocukluk döneminde GnRH nöronları üzerindeki baskılayıcı etkiler güçlü, uyarıcı etkiler zayıftır. Santral baskının sonlanmasında ve yeniden aktivasyonda, nöroendokrin ve genetik denetim önemli rol üstlenir (1-3,5-9). Pubertal aktivasyon, transsinaptik iletimdeki değişimleri ve uyarıcı aminoasitleri içeren glial hücre-nöron sinyal yolundaki olgunlaşmayı ve aktivasyonu

gerektirmektedir. GnRH salgılanmasını kontrol eden ağın transkripsiyon faktörleri; Oct2 (Oktomer bağımlı promotor 2), TTF1 (Tiroid transkripsiyon faktör 1), EAP1 (Ökaryotik ribozom biogenezis protein) dir. GnRH sistemindeki sinaptik yapıda cinse göre farklılıklar gözlenmekte, dişilerde daha fazla sinaptik bağlantının olduğu dikkati çekmektedir. Bu durum kızlarda HHG ekseninin erkeklere göre daha kolay aktive olabildesini açıklayabilir (4,5).

Ergenliğin başlatılmasında birçok gen rol oynayabilir. Son yıllarda G proteini ile birleşen Reseptör 54 (GPR54, kromozom 19p13,3) ve onun endojen ligandı olan kisseptini kodlayan KiSS1 geni (kromozom 1q32) üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmıştır. KiSS1/GPR54 sistemi, normal GnRH fizyolojisinde ve pubertenin başlamasında temel rol oynamaktadır. KiSS1 geni hipotalamusta kisseptin proteininin sentezini sağlar. Bu protein GPR54 reseptörü ile bağlanır ve puberte başlatılır (6). KiSS1 nöronları Nörokinin B içeren nöronlardır. TAC3 geni Nörokinin B'yi, TAC3R geni ise Nörokinin B reseptörünü kodlar ve KiSS sisteminin aktive eder. KiSS1/GPR54 sistemindeki aktive edici mutasyonlar, idiyopatik gerçek erken ergenlik (EE) ile inaktif edici mutasyonlar ise normosmik hipogonadotropik hipogonadizm ile sonuçlanır (10). Cins steroidleri ve leptin GnRH nöronlarında KiSS1/GPR54 sistemi üzerinden pulsatil GnRH salınımı için gerekli sinyali oluşturmaktadır. Leptin yağ kütlesi ve enerji depoları hakkında bilgilendirme görevi üstlenmekte, arkuat nükleusta KiSS1 transkripsiyonunu uyarmaktadır. KiSS1 ekspresyonu çeşitli gelişimsel, metabolik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Bu sistemin çevresel faktörlerden etkilenmesi çevresel endokrin bozucuların pubertal sistem üzerine olan olumsuz etkilerini de açıklayabilir (4-6).

Ergenliğin başladığını gösteren ilk bulgular kızlarda meme tomurcuklanması (Meme evre 2-M2, erkeklerde testis büyüklüklerinin artmasıdır (>4 ml veya >2.5 cm - genital evre 2-G2). Puberte Tanner evrelerine göre değerlendirilir (şekil 1). Bu gelişmeler kızlarda ortalama 10, erkeklerde ise ortalama 12 yaşında başlar. Ergenliğin başlama yaşı üzerine ırk, etnik özellik, yaşam şartları, yüzyılın eğilimi gibi çeşitli faktörlerin etkileri vardır. Yukarıda belirtilen genetik etkenler dişında prenatal ve postnatal beslenmenin ergenlik başlaması üzerine etkisi olabilir. İntrauterin büyüme geriliğinde erken adrenarş,

pubarş ve erken ergenlik olabilir. Postnatal beslenme ve yağ dokusu ile ergenlik arasındaki ilişkiler tartışmalı olmakla birlikte hafif-orta derecede obezite de ergenliğin erkene kaydığı bilinmektedir. Ağır fiziksel egzersiz yapanlarda yağ dokusu da az ise ergenlik gecikebilir. Kronik hastalıklar, araya giren fiziksel ve psikososyal sorunlar ergenliğin başlamasını etkileyebilir. Çevresel endokrin bozucularda östrojenik etki göstererek ergenliğin erken başlamasına yol açabilir (1-3).

Biyokimyasal olarak da klinik bulgulardan önce luteinleştirici hormon (LH), follikül uyarıcı hormon (FSH), östrodiol düzeylerinin yükselmesi belirleyicidir. Kemik olgunlaşmasını gösteren el bilek grafisi ve over, uterus boyutlarını ölçen ultrasonografi pubertenin laboratuvar kanıtları olarak kullanılabilir (1-3) .

2.Ergenliğin başlama yaşı: yüzyılın eğilimi

Yaşam koşullarının iyileşmeye başlaması ile ergenlik başlama yaşının erkene kaydığı bilinmektedir. Genel olarak 19. ve 20. Yüzyıl ortası aralarında her 10 yıl başına menarş yaşı yaklaşık 0,3 yıl erkene kaymıştır. Günümüzde yapılan çalışmalarda batı ülkelerindeki menarş yaşındaki erkene kayma durmuş gibi gözükmele birlikte gelişmekte olan ülkelerde halen erkene kayma devam etmektedir. Batı toplumlarında ve Amerika Birleşik Devletlerin menarş yaşında erkene kayma durmakla birlikte de meme tomurcuklanmasındaki erkene kayma devam etmektedir. Menarş yaşının değişmeden meme tomurcuklanmasının erkene kaymasının daha çok çevresel etkenler nedeniyle olabileceği düşünülmektedir (11-15).

3.Erken Ergenlik

Erken ergenlik (EE), Tanner evrelemesine göre değerlendirilen sekonder cinsel karakterlerin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından başlaması olarak tanımlanır. Diğer bir tanımlamaya göre ise; puberte bulgularının normalde olması beklenen ortanca yaştan 2,5 standart sapma daha erken bir yaşta kalıcı ve ilerleyici özellikte başlamasıdır. EE, sekonder cinsel özelliklerin yaş için beklenenden erken gelişmesi, hızlı kemik olgunlaşması, tahmin edilen hedef boyda gerileme, vücut yağ dağılımının değişimi ve

psikososyal değişiklikleri kapsar (1-3,13,16-18). Yapılan klasik yaş sınırı dışında yapılan bazı çalışmalarda puberte başlangıç yaşının kızlarda 7,7, erkeklerde de 7,6 yaş kadar erken olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bu konuda halen bir görüş birliği olamamakla birlikte 7-8 yaş arası gri bölge olarak adlandırılabilir. Bu yaş aralığında kızlarda puberte başlangıcının olması "erken normal puberte", "hızlı ilerleyen telarş varyantı", "erkene kaymış puberte" gibi terimlerle adlandırılmaktadır (16-18).

Daha çok kız çocuklarının hastalığı olan EE, psikososyal sorunlar, boy kısalığı, erişkin yaşamda artmış meme kanseri riski gibi önemli sorunlara neden olabilir. Bu nedenle erken tanınması ve gerektiğinde tedavisi gereklidir (1-3,16-18).

EE tanısı, erken sekonder cinsel özelliklerin saptanması, hızlanmış vücut büyümesi ve kemik yaşı ilerlemesi yanında gonadotropinler ve/veya cins steroidlerinin artmış düzeyleri ile konur. Kemik yaşı ilerlemesi yada hızlanmış vücut büyümesi olmayan tek başına meme gelişimi olan olgular izole erken telarş adlandırılır. Bu olgular normalin bir varyantı kabul edilse izleyen dönemde gerçek EE geliştirebilirler (1-3,17-19).

Danimarka'da yapılan bir toplum çalışmasında EE kızlarda %0,2, erkeklerde ise %0,01-0,02 saptanmıştır. Bu çalışmada saptanan olguların yarısı gerçek erken puberte olarak bulunmuştur. Erken ergenliğin tanımına göre değerlendirildiğinde ise, EE puberte bulgularının ortanca yaştan -2,5 standart sapmada görülmesi ise; beklenen sıklık %0,6 olmalıdır. Bu aradaki fark hastaların yeteri kadar saptanmamasına bağlı olabilir (20).

Erken ergenlik, gonadotropin bağımlı (santral/gerçek) erken ergenlik veya gonadotropin bağımsız (periferal/yalancı) erken ergenlik olarak sınıflandırılabilir. Gonadotropin bağımlı EE de fizyolojik pubertede olduğu gibi HHG aksı aktive duruma gelmiştir. Gonadotropin bağımsız puberte ise HHG aksı baskılıdır ve EE gonadotropin salgılanmasına bağlı değildir. Bu grup EE, endojen ve/veya eksojen cins steroidlerine bağlıdır(1-3,17-19). Tablo 1'de EE'in sınıflandırılması gösterilmiştir (17) .

Santral Gerçek Erken Ergenlik (Gonadotropin bağımlı)

Gonadotropin bağımlı EE'de HHG eksen fonksiyonel ya da organik bir nedenden dolayı erken olgunlaşmıştır. Gerçek EE'de GnRH nöronları üzerindeki santral baskılayıcı sistemlerin etkinliğini yitirmesi ve uyarıcı sistemlerin ön plana çıkması sonucu oluşur. Yaklaşık sıklığı 1/5000 ile 1/10000 arasında bildirilen santral EE, kızlarda erkeklere göre 10-23 kat fazla görülür. Kızlarda %85-90 oranında idiyopatik olarak görülür. Erkeklerde ise bu oran %50'dir(1-3, 16-19).

Tanı için klinik bulguların yanında HHG eksenin aktivasyonunu gösteren laboratuvar desteği olması gereklidir. Tanıda gonad steroidleri (kızlarda östrodiol, erkeklerde testosteron) ve gonadotropin düzeyleri ölçülmelidir. Gerçek EE olan çocukların gonad steroidleri ulaşılan puberte evresine ve kemik yaşına uygunluk gösterir. Erkeklerde sabah testosteron düzeyinin 20 ng/mL, kızlarda da östrodiol (E2) düzeyinin 12 pg/mL üzerine çıkması puberte lehinedir (21-23). Bazal luteinleştirici hormon (LH) düzeyi immunoflorometrik assay (IRMA) ile $\geq 0,6$ mIU/mL ve immunokemiluminometrik assay (ICMA) ile $\geq 0,3$ mIU/mL ise pubertal kabul edilir. Ancak bu bazal değerlerin ergenlik öncesi düzeylerde olması tanıyı dışlatmaz (24). Kesin tanı için GnRH uyarısına LH ve follikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyleri değerlendirilir. Test için sabah damar içi yolla 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (maksimum 100 μg) LHRH uygulanır ve 20-30 dakika ara ile 2 kez LH ve FSH için örnekler alınır. Uyarıya LH baskın yanıt santral EE için tanı koydurucudur. Kızlarda uyarılmış LH düzeyi IFMA ile >6 mIU/mL ve ICMA ile >5 mIU/mL ise pubertal kabul edilir. Bu testte uyarılmış FSH düzeylerinden çok LH/FSH oranı önemlidir. Santral EE' de LH/FSH >1 'dir. Bu oran kızlarda IFMA ile $>0,3$ olarak kabul edilir. İzole erken telarşlı olgularda ise FSH baskın yanıt elde edilir (23-27).

EE olgularında izole erken telarşlı olgulardan farklı olarak kemik yaşı en az 1 yıl kadar ileridir. Ultrasonografi aracılığı ile uterus ve overlerin boyutlarının ölçümleri gerçek ergenlik ile izole erken telarşlı arasında ayırıcı tanıda kullanılabilir (28,29). Bu konuda yapılmış geniş kapsamlı bir çalışmada uterus volümünün 2 cc'yi (duyarlılık %88,8, özgüllük %89,4), uterus transvers çapının 1,5 cm'yi (duyarlılık %68, özgüllük %100),

uterus boyunun 3,4 cm'yi (duyarlılık %80,2, özgüllük %57,8), fundusun 0,8 cm'yi (duyarlılık %80,2, özgüllük %57,8), endometrium kalınlığının 2mm'yi (duyarlılık %57,8, özgüllük %57,8), over uzunluğunun 2,3 cm'yi (duyarlılık %66,6, özgüllük %85,7) geçmesi gerçek EE lehine yorumlanmıştır. Aynı çalışmada pik LH düzeyinin 5 mIU/L üzerinde olması (duyarlılık %62, özgüllük %93,7) ve kemik yaşının standart sapma değerinin +1 üzerinde olması (duyarlılık %73,3, özgüllük %81,8) gerçek EE'i gösteren laboratuvar bulguları olarak bildirilmiştir (30).

Gerçek EE'e yol açabilen başlıca organik patolojiler:

Başta hipotalamik hamartomlar olmak üzere, hipofiz tümörleri ve kistleri, astrositom, kiazmatik-hipotalamik gliomlar, granülamatöz lezyonlar, beyinde genel disfonksiyona yol açan nedenler (kranial ışınlama, travmalar), malformasyonlar (hidrosefali, nöral tüp defektleri, septo-optik displazi), ensefalit, menenjit sekelleri gerçek santral EE'e yol açabilir (1-3,16-18).

Kombine (sekonder) erken ergenlik:

Yeteri kadar ve zamanında tedavi edilememiş McCune-Albright Sendromu, konjenital adrenal hiperplazi gibi periferik erken puberte nedeni olan bazı hastalıklarda uzun süreli endojen cins steroidlerinin uyarısı sonucu sekonder olarak daha sonradan santral EE gelişebilir. Bu olgularda da HHG aksın aktifleştğini gösteren klinik ve laboratuvar bulguları saptanır (1-3,16-18).

Periferik/Yalancı Erken Ergenlik (Gonadotropin bağımsız)

Kız olgularda en yaygın periferik EE nedeni fonksiyonel over kistleridir. Bu kistler östrojen üretimi nedeniyle erken vajinal kanamaya (izole erken menarş) da yol açabilirler. Bu olgular ultrasonografi ile kistin görülmesi ve tek başına östrodiol yüksekliği olması ise kolayca tanınabilir. Kistler genelde kendiliğinden kaybolur ve östrodiol düzeyleri geriler. Ancak bazı olgularda tekrarlama eğilimi gösterdiklerinden izlenmeleri gerekir (16-18).

Granüloza-teka hücrelerinden köken alan kistler ya da tümörler de periferik EE'e yol açabilirler. Bu olgularda kist ya da tümör follikül kistlerine göre çok daha büyüktür ve olguda östrodiol düzeyleri çok yüksektir (16-19).

McCune-Albright Sendromu; klasik olarak vücutta sütlü-kahve renkli lekeler, poliostotik fibröz displazi ve periferik EE üçlüsü ile tanınır. Gonodatropinlerin post reseptör sinyal proteini olan G-proteini ile ilgili aktive edici mutasyonlara bağlı oluşur. Tekrarlayan follikül kistleri ve vajinal kanamaları olan olgularda da göz önünde tutulmalıdır. Bu durum sendromun eksik bir tipi olabilir. McCune-Albright Sendromunda diğer endokrin organ hiperfonksiyonları (hipertiroidi, Cushing sendromu, akromegali ve hipofosfatemik rikets) gözlenebilir (18).

LH reseptör aktive edici mutasyonu ile karakterize familial testotoksikozis, erkeklerde görülen nadir bir periferik EE nedenidir. Nadir görülen Leydig hücreli tümörler de periferik EE'e yol açar (17).

Adrenal kaynaklı nedenlerden konjenital adrenal hiperplazi en sık periferik EE nedenidir. Adrenal tümörlerin de periferik EE yapabileceği akılda tutulmalıdır (1-3,17).

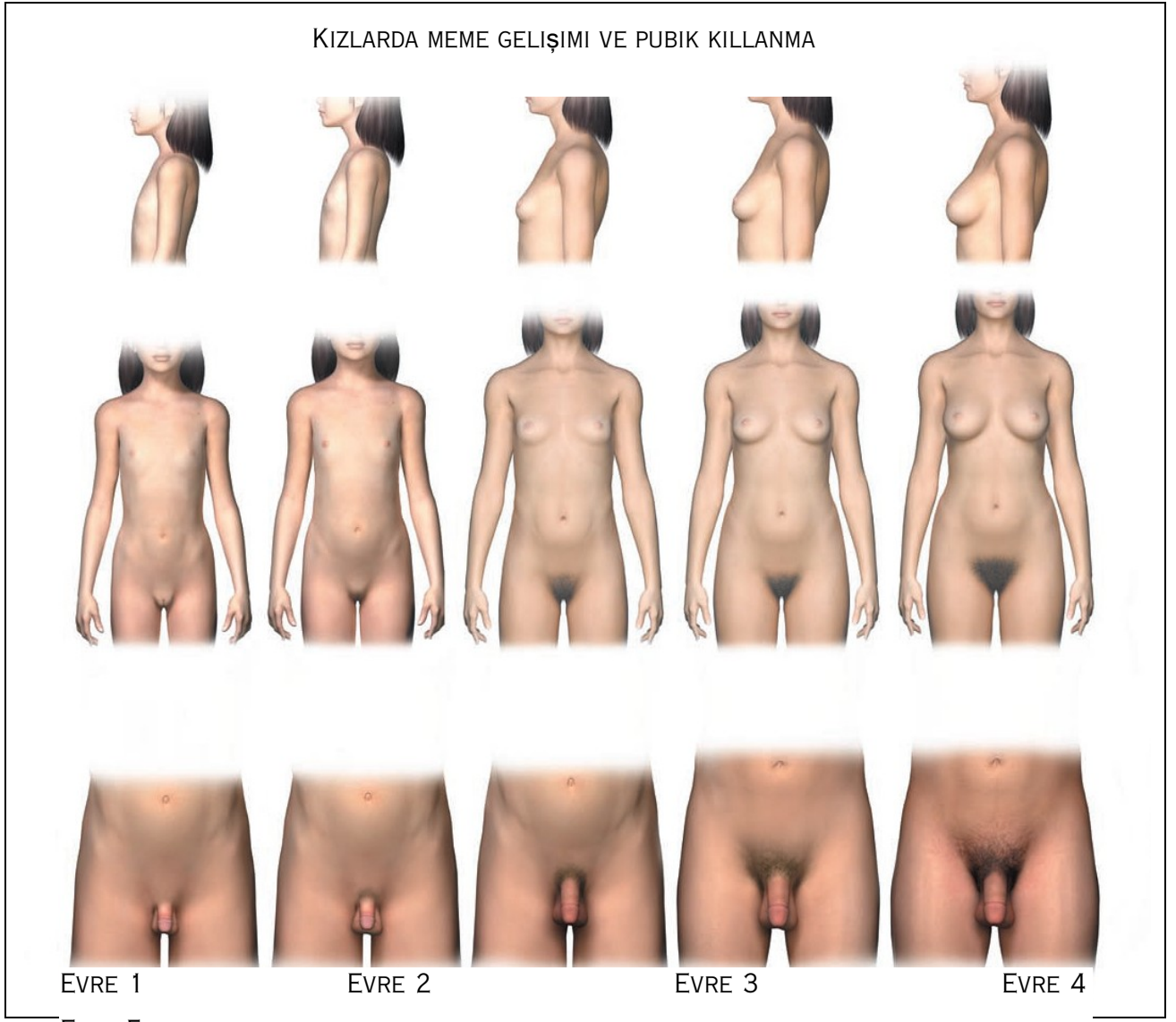
Primer hipotiroidi de yüksek olan tiroid uyarıcı hormon düzeylerine bağlı FSH reseptör aktivite artışı nedeniyle kızlarda erken meme gelişimi, erkeklerde de testis büyümesi gözlenebilir. Ancak bu olgularda hızlanmış vücut büyümesi gözlenmez. Hipotiroidi tedavisi ile pubertal bulgular geriler (1-3).

Normal varyant puberte

Erken Telarş (ET):

ET, klasik olarak 2 yaşın altında ergenliğin diğer bulguları olmadan tek ya da iki taraflı, kendiliğinden gerileyebilen izole meme gelişimidir. Kızlarda tanımlanan erken cinsel olgunlaşma formları arasında en sık görülenidir ve insidansı 100.000'de 21 olarak bulunmuştur. Görülme sıklığı yaşamın ilk 2 yılında sık iken 4 yaşından sonra azalır. Üç

Şekil 1. Kız ve erkek çocuklarda pubertenin Tanner evrelemesi (Kaynak 16'dan



Şekil 1. Kızlarda ve erkeklerde Tanner puberte evrelemesi

Tablo 1. Erken Ergenlik Etiyolojik Sınıflama

1. Santral Gerçek Erken Ergenlik (Gonadotropin bağımlı)

a) İdiyopatik

b) Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri

c) Diğer Merkezi Sinir Sistemi Patolojileri

- Apse, ensefalit, travma
- Hidrosefali, Araknoid kist
- Kranial radyoterapi
- Kemoterapi

d) Kombine(sekonder) Erken Ergenlik

- McCune-Albright Sendromu, Konjenital Adrenal Hiperplazi

2. Periferik/Yalancı Erken Ergenlik (Gonadotropin bağımsız)

a) Gonadal

- McCune-Albright Sendromu
- Familial Testotoksikozis
- Ovaryan Tümörler-Kistler
- Leydig Hücreli Tümörler

b) Adrenal

- Konjenital Adrenal Hiperplazi
- Adrenal adenom/karsinom

c) İnsan Koryonik Gonadotropin Salgılayan Tümörler

d) Diğerleri

- Primer Hipotiroidi

3. Normal Varyant Puberte

A) Erken Telarş

B) Erken Pubarş

yaşından sonra görülen olguların önemli bir kısmını telarş varyantı olarak adlandırılan klasik olmayan ET oluşturmaktadır (17,18,31,32).

ET'li olgularda somatik gelişimde hızlanma, sonuç boyun olumsuz etkilenmesi ve tabloya pubik ve aksiller kıllanması eklenmesi söz konusu değildir. Nadir bazı olgularda özellikle 3 yaş üstünde overlerdeki kistlerin patlaması sonucu östrojen çekilme kanaması olabilir. Bu kanamalar siklik değildir. Birçok araştırmacı ET'ın HHG eksenindeki erken olgunlaşmanın hafif formu, hızlı ilerleyen gerçek EE'in ise ağır formu olduğu görüşündedir. Özellikle atipik gidiş gösterebilen klasik olmayan ET varyantında (3 yaşından sonra görülen) genelde meme büyümesi kendiliğinden gerilememekte, direngen kalmakta ve yavaş ilerleyiş ile gerçek EE'e ilerleyebilmektedir. Genel olarak olguların üçte biri geriler, üçte biri sabit kalırken kalanı ilerleme gösterir (18,31-33).

ET'ın fizyopatolojik mekanizması tam açıklık kazanmamış olsa da çeşitli olasılıklar ileri sürülmüştür. Meme dokusunun östrojen karşı duyarlılığın artmış olması, HHG ekseninde FSH'in ön planda olduğu geçici kısmi aktivasyon, overdeki follikül kistlerinden geçici östrojen salınımı, adrenal kaynaklı ön maddelerden östrojen oluşumu, besinlerin östrojenle bulaşması, çevresel endokrin kirleticilerden östrojen benzeri etkileri olan kimyasallar ile karşılaşma, eksojen östrojen alımı gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Ultrasensitif yöntemler ile ölçülen östrodiol düzeylerinin normallere göre daha yüksek düzeylerde bulunması, etiyolojide doku duyarlılığının artmasından çok östrojen salınımı ya da dışarıdan alımın etken olduğunu düşündürmektedir (22,31).

Erken meme gelişimi gösteren kızlarda ultrasensitif yöntemler ile östrojen düzeyleri ölçülmeli, LHRH uyarısına LH, FSH yanıtları denetlenmeli, pelvik ultrasonografide uterus ve over boyutları, endometrium ekojenitesi değerlendirilmeli, kemik yaşının takvim yaşına oranı hesaplanmalıdır. ET'lı olgularda GnRH uyarısına FSH baskın yanıt alınırken, yavaş ilerleyen gerçek EE'de LH ve FSH yanıtları birbirine yakın pubertal düzeylerde bulunur. Hızlı ilerleyen gerçek EE'de ise LH baskın yanıt alınır. ET'li olgularda kemik yaşı ileri değildir ve over ile uterus boyutları prepubertaldir (17,18,31,33).

Erken Pubarş (EP):

EP, kızlarda 8, erkeklerde 9 yaştan önce pubertenin diğer bulguları olmaksızın pubik ve/veya aksiller kıllanmanın ortaya çıkmasıdır. Pubertal gelişim sürecinde normal adrenarş, sürrenal androjen olan dihidroepiandrostenedion (DHEA) ve onun sülfat formu; dihidroepiandrostenedion sülfatın (DHEA/S) programlanmış artmasıdır. Adrenarşın en tipik belirleyicisi serum DHEA/S düzeyinin 40 µg/dl üstüne çıkmasıdır. Buna adrenal bezin pubertesi de denir (17,18,34-36).

Adrenal ve gonadal puberte birbirinden bağımsızdır. Ancak adrenal androjenler HHG ekseninin aktivasyonuna neden olabilir (34-36).

EP'in hiperandrojenizme yol açan diğer nedenlerden (geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, polikistik over sendromu, androjen salgılayan tümörler gibi...) ayırıcı tanısı yapılmalı, hiperandrojenik bulguların (hirsutizm, akne, ses kalınlaşması, kliteromegali) olup olmadığı denetlenmelidir. Ayrıca bu olgularda insülin direnci, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve IGF-1 bağlayan protein-1 düzeyleri araştırılmalı, izlemde metabolik sendrom, polikistik over gelişebileceği akılda tutulmalıdır (34-36).

4. Endokrin bozucuların ergenlik üzerine olan etkisi:

Endokrin Bozucular (EB):

Son yıllarda yapılan çalışmalar kız çocuklarında menarş yaşı değişmemekle birlikte, ergenliğin başlama yaşının önceki yıllara göre yaklaşık 1-2 yıl erkene kaydığını göstermektedir. Ergenliğin erken başlamasındaki tetiği çeken mekanizma halen net değildir. Ancak, bu durumun genetik, hormonal ve çevresel etkenlerin karmaşık bir ilişkisinden ortaya çıktığı düşünülmektedir. Çevresel etkenlerden endokrin bozucu kimyasallar son zamanlarda yoğun olarak suçlanmaktadır (37-42).

EB, doğal ya da sentetik olabilen çevresel kimyasallardır. Tablo 2'de başlıca endokrin bozucular gösterilmiştir. EB, uzun süreli olarak çevrede birikirler ve insan vücuduna su, hava, gıda kaynakları, çalışma alanları ve ev ortamında kullanılan eşyalar aracılığı ile

alınır. Ek olarak EB'in anneden fetüse plasenta aracılığı ile bebeğe de anne sütü aracılığı ile geçtiği gösterilmiştir (37-41).

EB, endokrin sistem üzerine etkilerini daha çok hormon benzeri özellikleri sayesinde agonist ya da antagonist yolla gösterirler. EB, etki mekanizmaları ya da fonksiyonlarına göre sınıflandırılabilirler. Ergenlik üzerine etkilerini östrojenik, antiöstrojenik, androjenik, antiandrojenik ve doğrudan GnRH sistemi üzerine etki ile gösterirler. Bu kimyasallar,

Tablo 2. Başlıca endokrin bozucular.

Fitoöstrojenler	Daidezein, Geniestein, Formononetin, Biokanin-A, Prunetin, Pratensein, Glisetein, Ekuol, Desmetilangolestin, Enterolakton, Enterodiol, Matairesinol, Zearalanon
Organohalojenler	Dioksinler, Furanlar, Poliklorinebifeniller, Hekzaklorobenzen, Pentaklorofenol
Pestisitler	Diklorodifeniltriokretan(DDT), Metoksiklor, Endosulfan, 2,4-diklorofenoksi asetik asit, Alaklor, Aldikarb, Amitrol, Atrazin, Benomil, Dibromokloropropan, Karbaril, Klordan, Etilparation, Heptaklor, Kepon, Ketakanazol, Lindan, Metomil, Metoksiklor, Permetrin, Malation, Trifluralin, Vinklozolin,
Fitalatlar	Di-etilheksil fitalat, Butilbenzil fitalat, Di-n butil fitalat, Di-heksil fitalat, Di-propil fitalat, Diklorheksil fitalat, Dietil fitalat
Ağır metaller	Arsenik, Kadmiyum, Uranyum, Kurşun, Civa
İlaçlar	Oral kontraseptifler, Dietilstilbestrol, Simetidin
Endüstriyel ürünler	Bisfenol A, Polibromine bifeniller

östrojenik etkilerini östrojen reseptörlerine direkt olarak bağlanarak, aromataz aktivitesini arttırarak, östrojene olan duyarlılığı arttırarak ya da GnRH sistemi üzerinden dolaylı olarak endojen östrojen üretimini arttırmak yolları ile gösterebilirler. Bu yolla

sonuçta EE'e yol açabilirler. Antiöstrojenik ve androjenik etkilerini daha çok aromataz enzim aktivitesinin inhibisyonu ve steroidojenik enzim üretim sistemi ile gösterirler. Antiandrojenik etkilerini ise testiküler steroidogenezisi baskılamaları ve androjen reseptör blokajı yolu ile yaparlar. Sonuçta EB, etki türlerine göre erken ergenlik, gecikmiş ergenlik, cinsel farklılaşma bozuklukları oluşturabilirler (37,40-47). Tablo 3'de EB'in etkilerine göre sınıflandırılması verilmiştir (40).

Tablo 3. Bazı endokrin bozucuların etki türlerine göre sınıflandırılması.

Etki Türü	
Östrojenik	Diklorodifeniltrikloretan (DDT) ve metabolitleri Metoksiklor Metopren Fitoöstrojenler (yüksek konsantrasyonda) Poliklorine bifeniller(PCBs) Bisfenol A Endosulfan Dioksinler
Antiöstrojenik	Fitoöstrojenler (düşük konsantrasyonda)
Androjenik	Testosteron Trembolen asetat
Antiandrojenik	Fitalatlar Diklorodifenildikloroetilen (DDE) Vincosolin

Doğal Endokrin Bozucular:

Bu gruptan en iyi bilineni fitoöstrojenlerdir ve vücutta üretilen östrojene göre oldukça zayıf etkilidirler. Günlük hayatta sık olarak tüketilen besinlerde (havuç, sarımsak, elma,

kahve, vişne, maydanoz, kuru baklagiller..) bulunurlar. Fitoöstrojenler yoğun ve bol miktarda alındıklarında östrojenik, düşük konsantrasyonlarda ise antiöstrojenik etki gösterirler (40,43,45).

Sentetik Endokrin Bozucular:

Günlük yaşamda, sanayide, tarımda kullanılan birçok ürünün içinde bulunan EB'in en iyi ve eski bilineni güçlü östrojenik etkisi olan dietilstilbestrol (DES)'dur. İlk defa 1938 yılında üretilen ve tüm dünyada gebelik toksemisi, erken doğum tehdidi gibi nedenlerde yaygın olarak kullanılan bu maddeye maruz kalan annelerde meme kanseri sıklığının 2 kat arttığı saptanmıştır. Bu annelerin kız bebeklerinde ise serviks kanseri, germ hücreli over kanseri, serviko-vajinal displazi, vajinal "clear-cell" adenokarsinomanın arttığı ve bu etkilerin östrojenik etkilerinden olduğu kanıtlanmıştır. Bu kimyasalın kullanımı yasaklanmıştır (48).

Tarımda kullanılan pestisitler, fungusitler, herbisitler, günlük yaşamda sık kullanılan temizlik maddeleri, kozmetik ürün içerikleri, boyalar, plastik maddeler ve çözücüler gibi birçok kimyasalın endokrin bozucu olma ihtimali vardır. Bu maddelerin çoğu vücut tarafından yıkılıp zararsız hale getirilmeleri zor olduğu ve genelde yağ dokusunda birikmeleri nedeniyle vücutta uzun süre kalıp zararlı etkide bulunabilirler (40-47). EB'a yaşamın hangi döneminde maruz kalındığı zararlı etkileri açısından önem taşır. Örneğin intrauterin yaşamda bir dioksin olan 2,3,7,8-tetraklorobenzo-p-dioksin(TCDD) ile karşılaşılan erkek kemirgen hayvanların iç ve dış genital organlarının maskülinizasyonunda, testislerin inmesinde, androjen üretiminde ve spermatogenezde sorunlar yaşandığı saptanmıştır. Ancak TCDD ile postnatal karşılaşmada sadece spermatogenez, somatik ve genital büyümenin olumsuz etkilendiği bildirilmiştir. EB'ın oluşturacağı olumsuz etkide, karşılaşılan doz ve karşılaşma süresi de ortaya çıkacak sonuçlar için önem taşır. Etkilenme süresi ve dozu arttıkça ortaya çıkacak olumsuz etkiler daha şiddetli olabilmektedir (37,47,49).

EB, her zaman aynı etkiye neden olmamaktadır. Örneğin fitoöstrojenler yüksek dozda östrojenik etki gösterirken düşük dozda antiöstrojenik etki yaparlar (37,43).

EE'de EB'in rolü konusunda hayvanlar ve insanlar üzerine yapılmış çalışmalar vardır. EB'in östrojenik etki yaparak erken ergenlik bulguları oluşturmaları, östrojenik etki, antiandrojenik etki, GnRH üretimini arttırma yolu ile olabilir (37,40-47).

Endokrin bozucular - ergenlik ve hayvanlardaki deneyim:

EB'in ilk fark edilmesi ve önem kazanması hayvanlardan elde edilen deneyimler sayesinde olmuştur. Bu konuda bildirilen bazı çalışmalar vardır. 1980'li yıllarda Florida Lake Appoka gölüne bir tesis tarafından yoğun miktarda DDT ve dikofol ile kaza sonucu bulaştırıldıktan sonra gölde yaşayan erkek timsahların daha küçük falluslarının olduğu, serum testosteron seviyelerinin düştüğü, anormal gonad yapılarının olduğu ve eş zamanlı serum DDT seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır (50). Dişi ratlara gebelik ve emzirme döneminde östrojenik etkili olduğu düşünülen metoksiklor isimli pestisit verilmesi ile, dişi yavrularında çok erken yaşta vajinal açılmanın ve puberte bulgularının olduğu gözlenmiştir. (51). Benzer şekilde dişi farelerde Bisfenol A (BPA), geniestin, resvetarol, zearalenone veya DES'in prenatal ciltaltı enjeksiyonları ile hızlanmış ve erken vajinal açılma saptanmış bu kimyasalların östrojenik etkileri kanıtlanmıştır (52,53). Anne sütü beslenme kesildikten sonra metoksiklor yada 17 beta östrodiol verilen dişi farelerde de erken vajinal açılma gözlenmiştir. Markey CM ve ark. (54) da prenatal olarak karşılaşılan BPA'nın dişi farelerin meme dokusunda erken gelişmeye ve yapılanmaya ayrıca da endojen östrojene duyarlılığın artmaya neden olduğu göstermişlerdir. Yapılan çalışmalarda antiandrojenik ve östrojenik etkili bir ajan olan metoksiklor ve antiandrojenik vinklozolin uygulanan erkek farelerde gecikmiş ergenlik, dişi farelerde erken ergenlik gösterilmiştir (55).

Dioksinler, çevresel bir kimyasallardır. Bir dioksin türü olan TCDD, etkisini aril hidrokarbon reseptörlerine bağlanıp gen ekspresyon değişikliklerine yol açarak östrojenik etki yada antiandrojenik etki gösterir. Kemiricilerde bu maddenin düşük dozları ile inutero karşılaşma durumunda bile dişilerde üreme sistemi anomalileri ve erken ergenlik bulguları, erkeklerde ise gecikmiş ergenlik saptanmıştır (43-47,56-58). Aril hidrokarbon reseptörlerine bağlanarak aynı etkiyi gösterebilen diğer kimyasallardan PCBs,

polibrominedifenil eter gibi sanayi ürünleri ve bir pestisit olan metopren sayılabilir (37,43-47).

Bazı çevresel kimyasallar ise santral sinir sistemi/HHG eksenini etkileyerek nöroendokrin fonksiyonları bozabilir. Thiram, molinat, metam sodyum, klordimeform, amitraz, tirazol, diklorasetik asit, atrazin, propazine, simazine, metanol, linuron gibi pestisitler bu gruba örnektir (37). Ratlarda atrazin ile yapılan bir çalışmada atrazinin LH ve prolaktin düzeylerini baskılayarak puberte gecikmesine yol açtığı gösterilmiştir (59-61). Perinatal olarak BPA'ya maruz bırakılan farelerde rostral preoptik periventriküler alandaki nöronlarda tirozin hidroksilazı baskılayarak östrojen geri bildirimini arttırdığı ve erken ergenlik olduğu gözlenmiştir (62). Yine Kembra LH ve ark. (63) yaptığı çalışmada prenatal BPA maruz bırakılan ratlarda erken ergenlik saptanmıştır.

EB'in bazılarında P450 steroidojenik enzimler (steroid 17,20 liyaz, aromataz) ile yarışmacı inhibisyon yolu ile endojen hormon sentezini (testosteron, 17 beta östradiol, adrenal steroidler gibi) inhibe ederek puberteyi etkilerler (37). İmidazol grubu fungusidlerden olan ketokonazole ve fadrozole peripubertal dönemde karşılaşma ile puberte gecikmesi gözlenmiştir (64). Yine prokloraz isimli pestisit aromataz ve 17,20 liyazı baskılayarak östrojen ve androjen sentezini inhibe eder (65,66).

Endokrin bozucular – ergenlik ve insan çalışmaları:

Çevresel kimyasal kirleticilerden DDT/DDE, PCBs, polibromine bifeniller (PBB), heksakloronbenzen, endosulfan, dioksinler, ağır metaller, fitalatların insanlarda puberteyi etkilediğini gösteren çalışmalar vardır (37-47).

Bu konuda 2000 yılında Blanck HM ve ark. (67,68) Michigan eyaletinde endüstriyel kaza sonucu çevrenin PBB ile kirlendiği bölgede, hamile kadınların serumlarındaki PBB düzeyleri ile kız çocuklarının puberte zamanlarını, menarş yaşlarını ve anne sütü ile beslenenler ile beslenmeyenler arasında fark olup olmadığını araştırmıştır. Kız çocuklarında intrauterin yüksek konsantrasyonda (>7 PPP) PBB karşılaşması olanlar ile hiç karşılaşma olmayan (<1 ppm) karşılaştırıldığında, yüksek konsantrasyonda karşılaşanlar da 1 yıl kadar daha erken menarş gözlenmiş. Yine yüksek konsantrasyonda karşılaşp anne sütü alan ile almayan grup karşılaştırılmasında ise anne sütü alan grupta daha erken pubik kıllanma gözlenmiş. Bu çalışmada meme gelişimi açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir. Gladen ve ark.'ın (69) çalışmasında ise bu pestisitlere intrauterin dönemde yüksek dozda karşılaşma ile kızlarda erken meme gelişimi ve erken pubik kıllanma arasında ilişki bulunmuştur.

Östrojenik etkisi kanıtlanmış DDT ve onun metaboliti olan DDE ile ilgili çocuklardaki pubertal gelişimi üzerine etkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Eskiden çok yaygın bir pestisit olan DDT ve metabolitlerinin tarımda kullanımı bu kötü etkileri anlaşıldıktan sonra dünyada birçok ülkede yasaklanmıştır. Türkiye'de de 1985 yılından beri kullanımı yasaktır. Vasilu ve ark. (70) yaptıkları çalışmada intrauterin dönemde DDT/DDE ile yüksek miktarda karşılaşan kızlarda anlamlı şekilde menarşın 1 yıl erken gözlendiğini saptamışlardır. Krestevsa-Konstantinova ve ark. (71) Belçika'ya dışarıdan göç edenlerin kızlarında Belçika yerlilerine göre 80 kat fazla EE saptamışlar ve yapılan çalışmalarda dışarıdan göç eden kız çocuklarının serumlarında anlamlı şekilde yüksek DDE bulunmuştur. Çin'de tekstil işçilerinde yapılan bir çalışmada ise serum DDT/DDE konsantrasyonları ile erken menarş yaşı arasında ilişki bulunmuştur (72)

Metoksiklor, günümüzde tarımda pestisit olarak yaygın kullanılan organoklorin grubu kimyasaldır. Erkek sıçanlarda yapılmış çalışmalarda östrojenik etkisi nedeni ile sıçanların üreme davranış ve fonksiyonlarını bozduğu kanıtlanmıştır (73). Bu pestisit ile ilgili insanlarda yapılmış çalışma yoktur.

Tarımda yaygın kullanılan pestisitlerden olan endosulfan ve türevlerinin de antiandrojenik ve östrojenik olduğu düşünülmektedir (37-44). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda endosulfanın östrojenik etki gösterdiği ve FSH, LH ve testosteron seviyelerini baskıladığı bulunmuştur (74,75). Hindistan'da yapılan bir çalışmada endosulfan maruziyeti ile erkeklerde LH'nın yükseldiği, testosteron seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır (75).

PCB maruziyeti ile puberte etkilenmesini araştıran çalışmalar da vardır. Östrojenik etkisi olduğu düşünülen bu madde grubunun birçok alt tipi vardır (37-45). Yapılan bazı çalışmalarda PCB ile intrauterin ve/veya postnatal karşılaşma ile ergenlik başlama yaşı ve menarş zamanı ile ilişki saptanmaz iken PCB alt gruplarından 52,70, 101, +90 ve 187 grupları maruz kalan kızlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha erken menarş gözlemlendiği bildirilmiştir (76,77).

Dioksinler klorlu (klor günlük kullanımdaki birçok madde içinde ağartıcı olarak kullanılır) atık maddelerin yakılması, plastik ürünlerin sıcak ile teması (plastik bardak, tabaklarda sıcak yiyecek servisi, mikrodalga kullanımı gibi) sonucu ortaya çıkan maddelerdir. İnsanlara yoğun miktarlardaki bulaşma ancak endüstriyel kazalarda olur. Bunun dışında günlük kullanılan birçok maddenin (plastik bardak, tabak, oyuncak, klorla ağartılmış temizlik ürünleri, kağıtlar gibi) ısı ile teması yoluyla az miktarda insanlara geçebilir. Bunun dışında toprağa, bitkilere ve sulara karışması ve buradan hayvanlar tarafından alınması nedeni ve yağ dokusunda uzun süreli birikme özellikleri ile hayvan etlerinden yada sütlerinden insana bulaşabilir (37-47). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda östrojenik etki ve erken ergenlik ile ilişkisi saptanmış olan bu toksik madde hakkında insanlarda yapılmış iki çalışma vardır. Den Hond ve ark. (78) Belçika'da yaptığı çalışmada dioksin benzeri aktivitesi olan madde ile karşılaşmış erkeklerde testis hacimlerinde azalma saptanmış ancak puberte gelişiminde değişiklik gözlenmemiştir, kızlarda ise meme gelişiminin tamamlanmasında gecikmenin olduğu, menarş yaşı ve pubik kıllanmanın değişmediğini saptamışlardır. Warner ve ark (79) ise İtalya'da yaptıkları çalışmada postnatal ve 5 yaşından önce bir dioksin olan TCDD'ye maruz kalan kız çocuklarında

menarş yaşının değişmediğini saptamışlardır. Ancak bu çocuklarının annelerinin hiçbirinin hamilelikte ya da öncesinde bu maddeye maruz kalmadıkları bildirilmiştir.

Colon ve ark. (80) Porto Rikoda erken telarşlı 31 kızda yaptıkları çalışmada kontrollere göre anlamlı oranda yüksek fitalat esterleri saptamışlardır. Plastik maddelerin yumuşatılmasında ve bazı kozmetiklerde katkı maddesi olarak kullanılması nedeni ile plastik oyuncaklar, saç spreyi, deodorant, şampuan, oje ve parfümlerde fitalatlar bulunabilmekte ve kolaylıkla insan vücuduna alınabilmektedir (37-47). Östrojenik ve antiandrojenik özellik taşıyan bu maddelerin kullanımı birçok Avrupa ülkesinde yasaklanmıştır.

Çevresel kirleticilerden biri olan kurşun ağır metalinin de puberteyi etkilediği saptanmıştır. Amerika'da yapılmış çalışmada yüksek kan kurşun düzeyi olan kızlarda menarşın ve pubik kıllanmanın geciktiği saptanmıştır (81). Selevan SG ve ark. (82) yaptığı benzer bir çalışmada da 2186 kızı içeren çalışmada yüksek kan kurşun düzeyi olanlarda pubertenin geciktiğini saptamışlardır

Polikarbon plastik maddelerde (biberonlar gibi) yoğun miktarda bulunan BPA'nın teratojen ve kanserojen özelliklerinin yanında östrojenik etkili olması nedeni ile erken ergenliğe yol açabileceği düşünülmektedir. Hayvanlarda BPA ile yapılmış çok sayıda çalışma olmasına rağmen insan çalışmaları yeterli değildir. Yapılmış bazı çalışmalarda BPA'ya erken yaşlarda karşılaşma ile meme kanseri sıklığının arttığı ileri sürülmüştür (83).

EB'in endokrin fonksiyonları bozabilmesi için maruz kalınan doz, süre ve yaş kadar karşılaşma zamanında büyük önem taşıdığı unutulmamalıdır. Ayrıca tek kimyasal madde, çeşitli mekanizmalar ile birden çok endokrin sistem bozukluğu yapabilmektedir. Bugüne kadar çeşitli EB'in puberte gelişimi üzerine yapılmış çok sayıda çalışma olmasına rağmen, daha birçok kimyasalın pubertal gelişime potansiyel zararlı etkileri olabilir. Bu konuda toplum kaynaklı ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

GEREÇ ve YÖNTEM:

Çalışma topluluğu olarak seracılığa dayalı tarımın ve sanayinin yoğun olduğu İzmir ili Menderes ilçesindeki 4-8 yaş arası kız çocukları seçildi (Grup 1). Çalışma için Ege

Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (Onay tarihi ve no: 10.3.2008/07-12/2) ve İzmir İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden izin alındıktan (Onay tarihi ve no: 26.11.2008/93276) sonra Menderes İlçesindeki şehir merkezi ve köylerdeki tüm ilköğretim okulları olmak üzere toplam 29 okul örnek seçimi için kullanıldı.

Ailelere çocuklarının muayenesi için 2 hafta önceden yapılacak muayene hakkında bilgilendirme ve izin için mektup gönderildi. İmzalı izni olan ailelerin kız çocuklarında aynı pediatrik endokrinoloji uzmanları tarafından inspeksiyon ve palpasyonla Tanner evreleme sistemine göre puberte muayenesi yapıldı. Yirmi dokuz okulda ailesi izin veren toplam 1042 kız çocuğunun puberte açısından muayenesi yapıldı. Binkırkiki kız çocuğunun 94'ünde (%9.02) erken meme gelişimi saptandı ve bu olguların ailelerine bilgilendirme mektubu yazılarak hastaneye ileri tetkik ve gerekirse tedavi için çağrıldı.

Hastaneye gelmeyi ve çalışmaya katılmayı kabul eden 45 kız çocuk çalışmaya alındı. Bu olguların antropometrik ölçümleri ve tekrar puberte muayenesi yapıldıktan sonra, kemik yaşı belirlenmesinde kullanılmak üzere sol el bilek grafisi, over ve uterus boyutları için pelvik ultrasonografi, sabah bazal LH, FSH, E2 serum düzeyleri ve LHRH testi uygulandı. Testler ile gerçek erken puberte ayırıcı tanısı yapıldı.

Kemik yaşı belirlenmesi Greulich-Pyle kemik yaşı atlasına göre aynı pediatrik endokrinoloji yan dal uzmanlık öğrencisi ve uzmanları tarafından yapıldı.

Olguların ultrasonografik olarak puberte bulgusu olup olmadığını saptamak için aynı radyolog tarafından aynı cihazla (Siemens Sonoline G20 - Japonya) mesane dolu iken over ve uterus ölçümleri yapıldı. Ultrasonografik olarak overlerin 3 boyutu ölçülüp toplam volümleri hesaplandı. Over boyutlarından en uzun eksenini 2.5 cm yada 1 cm³ hacmi geçen overe sahip olan olgular pubertal kabul edildi. Uterus boyutları da 3 ekseninde ölçüldü ve endometriyum ekojenitesine bakıldı. Uterus uzun aksı 3.4 cm geçen yada endometrium ekosu 2 mm'yi geçen olgular pubertal kabul edildi.

Bazal FSH, LH, E2 ve LHRH ile uyarılmış FSH,LH düzeyleri serum örneğinde elektrokemilüminesans immünassay (ECLIA) yöntemi ile Roche Diagnostic GmbH

(Almanya) kitleri kullanılarak Modular Analytics E170- Roche Diagnostic GmbH (Almanya) cihazında ölçüldü. Bu kitlerde ölçüm aralıkları LH ve FSH için 0.01-200 mIU/ml, E2 için 5.0-4300 pg/ml olarak verilmiştir. Bazal LH değeri > 0.6 mIU/ml olanlar gerçek EE kabul edildi. Bazal E2 düzeyleri 12 pg/ml üzeri değerleri yaş grubuna göre yüksek kabul edildi. LHRH testi sabah bazal hormon değerleri alındıktan sonra 100 mcg/m² (maksimum 100 mcg) LHRH damar içi uygulandı ve 30 ve 60.dakikalarda FSH ve LH için kan alındı. Uyarılmış LH düzeyi 5 mIU/ml üzeri olanlar gerçek EE kabul edildi. LHRH'ya FSH baskın yanıt alınanlar yada LH uyarısı 5 mIU/ml ve altında olanlar izole erken telarş olarak yorumlandı.

Olgularda EB'in çalışılması için LHRH testi öncesi her hastadan serum örnekleri ayrıldı.

Ayrıca EB'in yağ dokusunda analizi için izin veren hastalardan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzman doktor tarafından lokal anestezi ile göbek bölgesinden enjektör yardımı ile yağ dokusu aspirasyonu yapıldı.

Kontrol hasta grubu olarak İzmir şehir merkezinde yaşayan ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin ve Metabolizma polikliniğine EE nedeni ile başvuran aynı yaş grubundaki 16 hasta çalışmaya alındı (Grup 2). Bu hastalara da aynı işlemler uygulandı.

Sağlıklı kontrol grubu olarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Polikliniklerine başvuran herhangi bir kronik hastalığı ve ergenlik bulgusu olmayan 4–8 yaş arası kız çocukları seçildi (Kontrol grubu). Toplam 33 kız çocuğundan sadece serum örnekleri EB'in çalışılması için alındı.

Tüm serum ve yağ dokusu örnekleri çalışılincaya kadar -80 °C'de saklandı.

Menderes bölgesinde tarımda yoğun kullanılan pestisitleri belirlemek için İzmir Tarım İl Müdürlüğü ve Menderes ilçesi tarım ilacı satıcıları ile görüşüldü. Bu bölgede kullanılan pestisitlerden östrojen benzeri etkisi bilinenler çalışma için seçildi (Ek 1).

Çalışma grupları ve kontrol grubunda pestisit olarak endosulfan 1 (endosulfan alfa), endosulfan 2 (endosulfan beta), endosulfan sülfat, metoksiklor, vinklozolin ve DDT metabolitlerinden 4,4' - DDT, 2,4' - DDT ve 4,4' - DDE çalışıldı.

Serum ve yağ dokusu pestisit ölçümleri Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma Uygulama Merkezi'nde (ARGEFAR) yapıldı.

Serum örneklerinde pestisitler gaz kromatografi kütle spektrometrisi (GC-MS) yöntemi ile Shimadzu GC MS QP-2010 Plus (Japonya) cihazında çalışıldı. Kolon olarak; Restek CL Pesticides2 (20 m, 0.18 mm i.d., 014 µm film thickness) kullanıldı. Kolon sıcaklığı başlangıçta 120 °C' den 45 °C/dk ile sıcaklık 200 °C' ye çıkarıldı. Ardından 15 °C/dk ile 230 °C, son olarak da 30 °C/dk ile 300 °C' ye çıkarıldı ve 3 dk beklendi. Çalışma için 1 ml serum cam tüpe alınarak 9 ml tip-1 su eklendi. SPE kartuşlar manifoldta dizildi. Sırasıyla 5 ml Methanol, 5 ml MTBE ve 3 ml tip-1 su kartuştan geçirildi. Ardından serum örneği SPE kartuşa yüklendi. Örnek akış hızı 6-8 ml/dk olarak ayarlandı. Örneğin geçirilmesinin ardından kartuş 3 ml tip-1 su ile yıkadı ve 10-15 dk. vakum altında kurutuldu. Altta toplanan ekstrakt atılarak manifoldta temiz cam tüp konuldu. 5 ml MTBE ile toplama yapıldı. Toplanan ekstrakt 40 °C banyo ısısında azot altında kuruluğa kadar uçurulduktan sonra tüpe 1 ml n-Hexane ilave edilip vorteks ile karıştırıldı. 0,45 µm PTFE filtreden süzülerek vialle alındı ve GC- MS sistemine enjeksiyon yapıldı.

Yağ dokusunda pestisitler aynı cihazla çalışıldı. Kolon olarak; Restek CL Pesticides2 (20 m, 0.18 mm i.d., 014 µm film thickness) kullanıldı. Isı programı için; kolon sıcaklığı başlangıçta 120 °C' den 45 °C/dk ile sıcaklık 200 °C' ye çıkarıldı. Ardından 15 °C/dk ile 230 °C, son olarak da 30 °C/dk ile 300 °C' ye çıkarıldı ve 3 dk beklendi. Çalışma için 0,5g yağ dokusu tartılıp homojenize edildikten sonra üzerine 1 ml konsantre sülfirik asit eklenip ve tüpün ağzı sıkıca kapatıldı ve 30 sn karıştırıldı. Daha sonra 4 X 2 ml petrol eteri ile ekstrakte edildi ve ekstrakta 500 mg sodyum sülfat eklendi ve vorteks ile karıştırıp, santrifüj edildi. Böylece eter fazına geçen yağ diğer dokulardan ve sodyum sülfattan ayrıldı. Eter ekstraktı cam balona alınarak rotaevaporatörde kuruluğa kadar uçuruldu. Daha sonra bu yağ üzerine 2 X 4 ml petrol eteri eklendi ve karıştırılarak

santrifüj tûpüne alındı. Bu eluent azot gazı altında kuruluğa kadar uçuruldu ve n-hexane ile 1 ml'ye tamamlanarak viallenip GC MSD sistemine enjeksiyon yapıldı.

Sonuçların istatıksel değerlendirilmesi SPSS 17.0 programında, gruplar arası değerlendirme için tek yönlü varyans analizi, alt grup analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. p değeri 0.05 altı değerler anlamlı kabul edildi.

Çalışma için kaynak Ege Üniversitesi Rektörlüğü'nden 09-TIP-18 no'lu proje ile sağlandı.

BULGULAR

Okul taraması ile değerlendirilen grupta (grup 1, n=45) 8 yaşından önce meme gelişimi %9.02 (94/1042) gibi oldukça yüksek saptandı. Bu grubun yaşları 4.8 ile 8.0 yıl arasında ve ortalama 6.71 ± 0.84 yaş idi. Vücut ölçümlerinin değerlendirilmesinde ağırlık ortalama standart sapma skoru (SDS): 1.34 ± 1.51 , boy ortalama SDS: 0.71 ± 1.02 , vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama SDS: 1.03 ± 1.18 idi. Olguların 15'i (%33.3) Menderes şehir merkezinde, 30'u (%66.7) kırsal kesimde yaşıyordu. Tarımla uğraşan aile sayısı 22 (%48,9) idi. Bu 22 ailenin ise 12'si (%26,7) seracılık ile uğraşıyor idi. Çalışma grubunun ailesinin geçim kaynakları çiftçilikten sonra %31,1 (n=14) ile işçilik (şoför, belediye işçisi, inşaat işçisi gibi) %11.1 (n=5) ile de sanayi işçiliği (tekstil, mobilya, otomotiv sanayi gibi) gelmekte idi.

İzmir ili şehir merkezinde yaşayan ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin ve Metabolizma polikliniğine EE nedeni ile başvuran ve İzmir merkezde yaşayan, toplam 16 kız hastadan oluşmakta idi (grup 2). Bu grubun yaşları 4,1 ile 8,0 arasında ve ortalama: 7.33 ± 1.01 yaş idi. Grup 2 olgularının ağırlık, boy ve VKİ SDS leri sırası ile 1.11 ± 0.95 , 0.83 ± 0.68 , $0,86 \pm 1.19$ idi ve ailelerin hiçbiri tarımla uğraşmıyordu.

Sağlıklı gruptaki (Kontrol grubu, n=33) olguların ise yaşları 4,0 ile 8,0 arasında ve ortalama $6,25 \pm 1,32$ yaş idi. Bu olguların ağırlık, boy ve VKİ SDS' leri sırası ile -0.27 ± 0.71 , -0.18 ± 0.75 , -0.11 ± 0.74 idi. Tablo 4'de olguların yaş, ağırlık, boy ve VKİ dağılımları gösterilmiştir.

Şehir merkezinde yaşayan ve EE nedeni ile izlenen gruptaki (grup 2) olguların yaşları kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı daha büyüktü ($p < 0.05$). Diğer gruplar arası ise yaş açısından anlamlı fark saptanmadı.

Grup 1 ve 2 arasında ağırlık, boy, VKİ SDS açısından fark yok iken kontrol grubuna göre bu iki grupta da ağırlık, boy, VKİ SDS'leri daha yüksek idi ($p < 0.05$).

Tablo 4. Olguların yaş ortalaması, ağırlık, boy ve VKİ ölçümlerinin SDS ortalaması

	Grup 1 (n=45)	Grup 2 (n=16)	Kontrol (n=33)
Yaş (SD)	6,71± 0.84	7,33 ± 1,01 ¹	6,25 ± 1,32
Ağırlık SDS (SD)	1,34 ± 1,51 ²	1,11 ± 0,95 ²	— 0,27 ± 0,71
Boy SDS (SD)	0,71 ± 1,02 ²	0,83 ± 0,68 ²	— 0,18 ± 0,75
VKİ SDS (SD)	1,03 ± 1,18 ²	0,86 ± 1,19 ²	—0,11 ± 0,74

¹ = Grup 2'in yaşları kontrol grubuna daha büyük (p<0,05).

²= Grup 1 ve 2'in ağırlık, boy, VKİ SDS'leri kontrol grubuna göre daha yüksek (p<0,05).

Menderes bölgesindeki erken meme gelişimi saptanan 45 olgunun (grup 1) 5'inde (%11,1) santral/gerçek EE saptandı, İzmir merkezde yaşayan toplam 16 hastanın (grup 2) ise 4'ü izole ET, 12'si (%75) santral/gerçek EE idi, Bu iki grupta gerçek EE ve izole ET ayırımı için yapılan kemik yaşı-takvim yaşı arasındaki fark, bazal LH, FSH, bazal E2, LHRH testinde en yüksek LH, FSH değeri, LH/FSH oranı, uterus endometrium kalınlıkları, uterus ve overlerin uzun aksları ölçümleri ve toplam hacimleri tablo 5 'de gösterilmiştir, Grup 2'deki olgularda kemik yaşı-takvim yaşı farkı, bazal LH, E2, FSH, LHRH uyarısına en yüksek LH yanıtı, LH/FSH oranı, uterus uzun aksı ölçümü grup 1'e göre anlamlı derecede yüksek saptandı (tablo 5).

Tablo 5. Menderes ilçesi hasta grubu (grup 1) ile şehir merkezi hasta grubunun (grup 2) laboratuvar verileri.

	Grup 1(n=45)	Grup 2 (n=16)	p
KY-TY farkı	0,53 ± 0,91	1,7 ± 1,06	0,001
Bazal LH (mIU/ml)	0,19 ± 0,33	0,66 ± 1,27	0,013
Bazal FSH (mIU/ml)	1,85 ± 1,31	2,93 ± 2,2	0,057
Bazal E2 (pg/ml)	9,25 ± 4,99	15,75 ± 11,84	0,054
En yüksek LH (mIU/ml)	3,63 ± 3,65	14,80 ± 15,1	0,01
En yüksek FSH (mIU/ml)	14,33 ± 6,96	12,73 ± 6,04	0,62
LH/FSH oranı	0,20 ± 0,22	1,16 ± 1,14	0,000
Uterus uzun aksı (mm)	28,33 ± 6,34	36,43 ± 6,95	0,000
Uterus hacmi (cm ³)	1,10 ± 0,46	1,98 ± 0,66	0,68
Endometrium kalınlığı (mm)	0,9 ± 1,01	2,62 ± 2,28	0,09
Sağ over uzun aksı(mm)	21,28 ± 5,37	21,75 ± 7,04	0,79
Sağ over hacmi (cm ³)	1,07 ± 0,60	1,42 ± 0,43	0,12
Sol over uzun aksı (mm)	20,52 ± 5,63	21,01 ± 9,55	0,96
Sol over hacmi (cm ³)	0,98 ± 0,97	1,23 ± 0,51	0,12

Grup 1'deki ailesi seracılıkla uğraşan kız çocukları (12/45, %26,7), seracılıkla uğraşmayanlar ile karşılaştırıldığında; ağırlık, boy, VKİ SDS'leri, kemik yaşı-takvim yaşı farkı, bazal ve uyarılmış hormon değerleri, ultrason ölçümleri arasında herhangi bir fark saptanmadı (p>0,05).

Menderes ilçesi şehir merkezinde yaşayanlarda ağırlık SDS'si 1,82±1,32 iken, köyde yaşayanlarda ağırlık SDS'si 1,10 ± 1,57 idi, Şehirde yaşayanların ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı derecede köyde yaşayanlara göre daha yüksek saptandı (p<0,05), VKİ SDS'leri ise şehir merkezi ve köyde yaşayanlarda sırası ile 1,14 ± 1,27, 0,88 ± 1,17 idi. Şehir merkezindeki olguların köyde yaşayanlara göre daha yüksek VKİ SDS'ne sahip olma eğiliminde olsalar da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Tablo 6. Santral EE ile izole ET saptanan olguların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

	Santral EE (n=17)	İzole ET (n=44)	p
Yaş	7,31 ± 0,96	6,70 ± 0,86	0,02
Ağırlık SDS	1,49 ± 0,82	1,20 ± 1,55	0,48
Boy SDS	0,97 ± 0,60	0,65 ± 1,03	0,23
VKİ SDS	1,19 ± 0,93	0,84 ± 1,26	0,30
KY-TY farkı	1,78 ± 0,97	0,49 ± 0,89	0,000
Bazal LH (mIU/ml)	0,70 ± 1,23	0,16 ± 0,30	0,01
Bazal FSH (mIU/ml)	2,88 ± 2,18	1,84 ± 1,30	0,30
Bazal E2 (pg/ml)	16,58 ± 11,14	8,74 ± 4,71	0,000
En yüksek LH (mIU/ml)	15,15 ± 14,09	2,88 ± 1,69	0,000
En yüksek FSH (mIU/ml)	15,01 ± 6,93	13,58 ± 6,81	0,02
LH/FSH oranı	1,16 ± 1,08	0,17 ± 0,83	0,000
Uterus uzun aksı (mm)	37,97 ± 5,00	27,48 ± 5,93	0,000
Uterus hacmi (cm ³)	1,80 ± 0,60	1,04 ± 0,45	0,000
Endometrium kalınlığı (mm)	2,60 ± 1,77	0,72 ± 0,86	0,000
Sağ over uzun aksı(mm)	22,35 ± 7,34	20,85 ± 5,38	0,23
Sağ over hacmi (cm ³)	1,30 ± 0,40	1,10 ± 0,64	0,83
Sol over uzun aksı (mm)	23,71 ± 8,96	19,47 ± 5,97	0,05
Sol over hacmi (cm ³)	1,13 ± 0,48	1,02 ± 0,62	0,68

Santral EE ile izole ET olguları karşılaştırıldığında; santral EE'i olan olguların yaşları daha büyük iken, ağırlık, boy, VKİ SDS'leri arasında fark yok idi, Kemik yaşı- takvim yaşı

farkı, bazal LH, bazal E2, LHRH uyarısına en yüksek LH ve FSH, uterus uzun aksı, uterus hacmi ve endometrium kalınlığı santral EE olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (Tablo 6).

Bu çalışmada, 3 gruptaki olguların hiç birisinde endosulfan 1, endosulfan 2 (endosulfan beta), endosulfan sülfat, metoksiklor, vinklozolin, 4,4' – DDT ve 2,4' – DDT serum ve yağ örneklerinde saptanmadı, Ancak 4,4' DDE kontrol grubundaki 33 olgunun 9'unda (%26) serumda 0,005 ile 0,01 mg/L arası değerlerde, ortama $0,006 \pm 0,016$ mg/L saptandı, Yine grup 1 hastalardan santral EE saptanan ve seracılıkla uğraşan ailesi olan 1 olguda serum 4,4' - DDE düzeyi 0,07 mg/L saptandı, Bu değerler eser miktarlar olarak bilinmektedir.

Aileleri izin veren olgulardan aspirasyon yöntemi ile cilt altı bölgeden yağ dokusu alındı, Grup 1 olgularından 2, grup 2 olgularından da 3 olgudan yağ dokusu alınabildi. Yağ dokusundaki pestisit ölçümünde olguların hiçbirinde serum örneklerine benzer şekilde endosulfan 1, endosulfan 2 (endosulfan beta), endosulfan sülfat, metoksiklor, vinklozolin, 4,4' – DDT ve 2,4' – DDT yağ örneklerinde saptanmadı. Ancak yağ dokusu örneklerinde de 0,02-0,328 mg/kg yağ dokusu arası değerlerde ortalama $0,129 \pm 0,134$ mg/kg yağ dokusu 4,4' – DDE saptandı. Kontrol grubundan yağ dokusu elde edilememesi nedeniyle sağlıklı olgular ile karşılaştırma yapılamadı.

Erken meme gelişimi olup serum yada yağ dokusunda 4,4' – DDE saptananlar (n=6) ile saptanmayanlar (n= 55) karşılaştırıldığında; 4,4' – DDE saptanan grupta bazal LH, uyarılmış en yüksek LH ve FSH, uterus uzun aksı, her iki overin uzun aksı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (tablo 7).

Tablo 7. Erken meme gelişimi olup serum yada yağ dokusunda 4,4' – DDE saptanan olguların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

	4,4' DDE (+) (n=6)	4,4' DDE (-) (n=55)	p
Yaş	7,48 ± 0,56	6,48 ± 0,94	0,09
Ağırlık SDS	1,62 ± 1,03	1,24 ± 1,42	0,53
Boy SDS	0,77 ± 0,49	0,74 ± 0,98	0,93
VKİ SDS	1,47 ± 1,07	0,88 ± 1,19	0,25
KY-TY farkı	1,62 ± 1,22	0,75 ± 1,03	0,06
Bazal LH (mIU/ml)	0,93 ± 1,39	0,25 ± 0,01	0,03
Bazal FSH (mIU/ml)	2,47 ± 1,52	2,10 ± 1,68	0,61
Bazal E2 (pg/ml)	10 ± 6,13	11,10 ± 8,19	0,73
En yüksek LH (mIU/ml)	14,91 ± 14,09	5,6 ± 4,5	0,02
En yüksek FSH (mIU/ml)	16,20 ± 3,57	13,65 ± 6,98	0,02
LH/FSH oranı	1,16 ± 1,08	0,17 ± 0,83	0,37
Uterus uzun aksı (mm)	37,50 ± 5,04	29,80 ± 7,27	0,01
Uterus hacmi (cm ³)	2,20 ± 2,19	1,13 ± 0,55	0,20
Endometrium kalınlığı (mm)	2,60 ± 1,77	0,95 ± 1,09	0,05
Sağ over uzun aksı (mm)	27,2 ± 2,77	20,87 ± 5,87	0,02
Sağ over hacmi (cm ³)	0,95 ± 0,37	1,12 ± 0,63	0,58
Sol over uzun aksı (mm)	28,2 ± 5,32	19,81 ± 6,80	0,01
Sol over hacmi (cm ³)	1,12 ± 0,60	1,02 ± 0,60	0,76

TARTIŞMA

Ülkelerin gelişmişlik düzeyi ve sanayileşme arttıkça özellikle kız çocuklarında ergenliğin başlama yaşının erkene kaydığı dikkati çekmiştir (11,12,18,37). Bu konuda Amerika'da

yapılan toplum çalışmalarında son 30 yılda menarş yaşının 0,34 yıl geri kaydığı saptanmıştır (84). Bogalusa kalp çalışmasında Amerika'da 1978–1979 yıllarında kızlarda menarş yaşı ortalama 12,3 yaş iken 1992–1994 yıllarında 11,4 yaş olarak bulunmuştur (85). Güney Kore'de 1920'li yıllarda menarş yaşı 16,8 yaş iken 1980'lerin sonunda 12,7 yaş olarak bulunmuş ve her 10 yılbaşına 0,64 yıl erkene kayma saptanmıştır (86). İsveç'te de 1956–1974 yılları arasında ergenlik başlama yaşının erkeklerde 0,5 yıl, kızlarda ise 0,4 yıl erkene kaydığı bildirilmiştir (87). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde menarş yaşı açısından bu erkene kayma belirgin şekilde devam ettiği halde gelişmiş ülkelerde ise erkene kaymanın durduğu gözlenmektedir (Şekil 2) (13). Buna rağmen bu ülkelerde de meme tomurcuklanmasının başlangıcında erkene kayma devam etmektedir. Bundan dolayı kız çocuklarının ergenlikte geçirdiği süre artmaktadır. Bu durum daha çok çevresel etkenler ile açıklanabilir. Çevresel etkenlerden östrojenik etki gösteren kimyasallar EE'in önemli nedenlerinden olabilirler (13,40-43).

Çalışmamızda şehir merkezinde yaşayan ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin ve Metabolizma polikliniğine başvuran EE'i olan olguların (grup 2) yaşları sağlıklı kontrol grubunda daha fazla fark olmak üzere Menderes ilçesinde tarama ile saptanan olgulara göre de daha büyük saptandı (tablo 4). Bu aradaki farkın tarama ile saptanan olguların daha erken saptanabilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Grup 1 ile grup 2 klinik ve laboratuvar açısından karşılaştırıldığında; grup 2' de olguların çoğunluğu santral EE iken, grup 1'de ise ET idi. Ancak aradaki bu fark grup 1 olgularının tarama ile erken dönemde saptanmış olmasından kaynaklanabilir. Bu yaş grubunda ET saptanan olguların yaklaşık 1/3'nün izlemde santral EE döndüğü bilinmektedir (31-33). Bu nedenle grup 1 olgularının da endokrinoloji polikliniğinden santral EE gelişimi açısından izlemleri devam etmektedir.

Santral EE ile izole ET'ı olan olguların karşılaştırılmasında bizim çalışmamızda bu iki klinik tablonun ayırıcı tanısında, kemik yaşı- takvim yaşı farkı, bazal LH, bazal E2, uyarılmış LH, LH/FSH oranı, uterus uzun aksı, uterus hacmi, endometrium kalınlığı

kullanılabileceği literatür ile uyumlu şekilde gösterildi. Ancak, literatürden farklı olarak over boyutları ve hacimleri açısından iki grup arasında fark yoktu (tablo 6), (21-29).

EB'in EE'e yol açabileceği hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. Bugüne kadar hayvanlarda yapılan çalışmalarda; EB'dan estradiol (64), DES (88), BPA (89,90), metoksiklorun (51,88,93)'un EE'e yol açtıkları gösterilmiştir. İnsanlarda ise EE'e yol açtığı gösterilen çevresel EB'dan bazıları da PBB (67,68), DDT ve metabolitlerinden DDE (70-72), PCBs(69,77), fitalatlar(80) dır. Bu çalışmada östrojenik etkileri daha önceden laboratuvar ortamı yada hayvan deneyleri ile gösterilmiş olan, endosulfan 1 (endosulfan alfa), endosulfan 2 (endosulfan beta), endosulfan sülfat (91,92), metoksiklor (51,88,93), vinklozolin (94) ve DDT ve metabolitlerinden 4,4' - DDT, 2,4' - DDT ve 4,4' - DDE (70-72) isimli çevresel EB'in erken ergenlikteki rolü çalışılmıştır. Belirtilen kimyasalların tümü tarımda yaygın olarak kullanılan pestisitlerdir. Bu pestisitlerden DDT ve DDE dışındakiler Menderes ilçesindeki tarımla uğraşan insanlar tarafından halen yoğun olarak kullanılmaktadır. DDT ve DDE ise 1985 yılından beri ülkemizde kullanımı yasak olmasına rağmen bölgedeki çiftçiler tarafından ucuz ve etkili olması nedeni ile son 4-5 yıla kadar kullanıldığı bölgedeki tarım ilacı satıcıları ve çiftçileri tarafından bildirilmiştir. DDT izomerleri ve metabolitleri toprak, su kaynakları ve insan vücudunda uzun süre birikip, kalabilmesi nedeni ile halen zararlı etkilerini gösterebilirler.

Bölgede seracılık yaygın bir tarım uygulamasıdır (%26,7). Seracılık, kapalı ortam tarım uygulaması olması nedeni ile ürünlerin ve insanların pestisitler ile daha yoğun karşılaşmasına ve bulaşmasına neden olabilir. Çalışmamızda seçilen östrojenik etki gösterebilen bu kimyasalların EE gelişimi üzerine etkisini gösteren yeterli insan çalışması yoktur.

çocuklarında seracılıkla uğraşmayanlara göre klinik ve laboratuvar açısından herhangi bir fark saptanmadı.

DDT ve metabolitlerinin EE'e yol açtığı insan çalışmasında daha önceden gösterilmiştir, Krstevska-Konstantinova M, ve ark. (71) Belçika'ya gelişmekte olan ülkelerden göç eden ailelerin kız çocuklarında 80 kat fazla santral EE saptamışlardır. Etiyolojik olarak araştırmalarının sonucunda da bu kızlarda Belçika yerlisi kızlara göre serum p,p' DDE (4,4' DDE) düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise serumda sağlıklı kontrol grubunda 9 kız olguda ve Menderes ilçesinde seracılıkla uğraşan ailenin santral EE saptanan 1 kızında eser miktarlarda 4,4' DDE saptandı. Yağ dokusunda ise erken meme gelişimi olan şehir merkezinde yaşayan 3, Menderes'de yaşayan 2 olguda düşük miktarlarda saptandı. Ancak kontrol grubundan yağ dokusu elde edilemediği için sağlıklı olgular ile karşılaştırma yapılamadı. Bu olguların hiçbirisinin ailesi seracılıkla uğraşmaz iken sadece 1 olgunun ailesi çiftçi idi. Erken meme gelişimi olan, serum yada yağ dokularında 4,4' DDE saptanan olgular ile saptanmayan olgular karşılaştırıldığında, 4,4' DDE saptanan grupta bazal LH, uyarılmış en yüksek LH ve FSH, uterus uzun aksı, her iki overin uzun aksı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (tablo 7). Bu veriler santral EE'i işaret eden bulgulardır. Bizim çalışmamızda yağ dokusu alınabilen hasta sayısının az olması nedeni bu kimyasalın EE'ile ilişkisi olduğu kesin olarak söylenemez. Bu konuda daha çok hasta sayısı ve sağlıklı kontrolleri içeren çalışmalar yapılmalıdır. İnsan sağlığı için toksik ve kullanımı yasaklanmış olan bu kimyasalın uzun yıllar doğada ve insan vücudunda özellikle yağ dokusunda birikici olması nedeni ile bizim çalışmamızda bazı olgularda eser miktarda saptanmış olabilir. 1985 yılından beri kullanımı yasak olan ve son 4-5 yıldır da bölgede kullanılmayan bu pestisit ile intrauterin dönemde karşılaşma sonucu çocukların yağ dokusunda birikebilir. 4,4' DDE, bu özelliği ile de perinatal dönemde oluşturduğu etki ve uzun yıllar vücutta birikmesi nedeni ile EE oluşturmuş olabilir. Bu konuda perinatal dönemi de kapsayan çalışmalara gereksinim vardır.

Endosulfan sınıfı pestisitlerin hayvanlarda yapılan çalışmalarında östrojen benzeri etki gösterebileceği gösterilmiştir (91,92). Ancak insanlarda bu pestisitlerin EE'deki rolünü

araştıran çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda Menderes ilçesinde tarımda yaygın olarak kullanılan endosulfan sınıfından endosulfan 1, endosulfan 2, endosulfan sülfat isimli pestisitlerin EE ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda, olgu ve kontrol grubundaki örneklerin hiç birisinde bu pestisitlere rastlanmamıştır. Ancak bu grup pestisitlerin doğada ve insan vücudunda uzun süreli birikim özellikleri, DDT ve metabolitleri kadar belirgin değildir (96). Bu çalışmanın yapıldığı aylarda (Ocak-Nisan ayları arası) bölgede endosulfan grubu pestisitlerin çok yoğun kullanılmaması ve bu pestisitlerin birikim özelliklerinin az olması nedeni ile bizim çalışmamızda saptanamamış olabilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Metoksiklor, DDT yerine kullanıma girmiş klorlandırılmış hidrokarbonlu pestisitlerdendir. Yağ dokusunda birikimleri çok az olduğu için tercih edilmektedir. Hayvan çalışmalarında DDT ve metabolitlerine benzer şekilde östrojenik etkileri gösterilmiş olan bu pestisit ile ilgili insanlarda EE üzerine etkisini gösteren çalışma yoktur (51,88,93). Bizim çalışmamızda olguların hiçbirisinde metoksiklora rastlanmamıştır. Bu pestisit yağ dokusunda birikim özelliği olamaması ve suda eriyebilirlik özelliği nedeni ile idrar aracılığı ile atılabilmesinden dolayı vücutta uzun süre birikmeyebilir. Pestisit bu özelliği nedeni ile çalışmamızda saptanamamış olabilir.

Vinklozolin, daha çok antiandrojenik etkisi erkek hayvanlarda gösterilmiştir (94). Tarımda yaygın olarak kullanılan bu kimyasalın östrojenik etkisi kesin olmamakla birlikte, antiandrojenik etki ve östrojen reseptör alfa üzerinden östrojen benzeri etki gösterebileceği bildirilmektedir (97). Bizim çalışmamızda vinklozolin ile erken ergenlik arası bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda, serum ve yağ dokularında bakılan pestisitlerin bu bölgede EE'e neden olmadığı söylenebilir. Ancak, EB'in insanlarda patoloji oluşturmasında, vücuda alınma dozu yanında, kimyasalla karşılaşma zamanı, süresi, sıklığı, kimyasalın doğada ve vücutta birikim özelliği gibi birçok faktör etkilidir. Bazı kimyasallar erişkin yaşamda alındıklarında herhangi bir sorun oluşturmaz iken gelişmekte olan organizma üzerine daha fazla etki gösterebilirler. Birçok çalışmada EB'a prenatal karşılaşmanın postnatal

karşılaşmaya göre çok daha ciddi sorunlar oluşturabileceği gösterilmiştir (37-45). Bizim çalışmamızda pestisitler ile EE arasında bir ilişki bulunmamıştır. Deneysel hayvan çalışmalarında EE bulguları yapıcı etkileri gösterilen bu kimyasalların insan vücudunda etkileri farklı olabilir. Bu pestisitler ile karşılaşma zamanı, aralığı, süresi, dozu Menderes bölgesi kız çocuklarında EE oluşturmaya neden olacak kadar olmamış olabilir.

Çalışmamızda Menderes bölgesinde erken meme gelişimi olan kız çocuk oranı oldukça yüksek saptanmıştır (%9,02). Literatürde ise erken meme gelişimi yaklaşık olarak %0,2 ile %0,6 arasında verilmiştir (20,31-33). Ancak erken ergenlik gelişiminin bazı ırklarda, yağ dokusu fazla olanlarda, evlatlık edinilmiş çocuklarda ve başka ülkeye göç edenlerde normal popülasyona göre daha sık gözlemlendiği bilinmektedir(98-99). Rosenfield RL ve ark.(100) yaptıkları çalışmada VKİ yüksek olanlarda 8 yaşında %12,3 meme gelişimi, %2,1 pubik kıllanma saptamışlardır. Yine bu çalışmada hispanik olmayan zenciler ve Meksika kökenli Amerikanlarda da 8 yaşında %12,1-%19,2 arasında erken meme gelişimi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da erken meme gelişimi olan grup 1 ve 2 de sağlıklı kontrollere göre VKİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. Çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde VKİ artışı ile EE arası ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Kaplowitz PB ve ark. (101) yaptıkları toplum çalışmasında 6-9 yaş arası kız çocuklarında ergenlik bulgularının ortaya çıkmasının VKİ yüksek olanlarda, VKİ normal olanlara göre anlamlı derecede erken olduğunu saptamışlardır. Yine başka bir geniş tabanlı toplum çalışmasında 25 yıllık dönem içinde VKİ'ndeki artışa paralel olarak kız çocuklarında menarş yaşının erkene kaydığı bulunmuştur (102). Kuzey İtalya'da 6-13 yaş arası 3500 kız çocuğunda yapılan çalışmamada da yine VKİ yüksek olanlarda Tanner evrelemesine göre meme gelişiminin daha erken yaşlarda olduğu bulunmuştur (103).

Vücut yağ dokusu artışı ile EE'in nedensel ilişkisi konusunda halen görüş birliği olamamakla birlikte bu konuda yapılmış çalışmalar vardır. Bazı araştırmacılara göre de erken ergenliğin VKİ artışının bir nedeni olabileceği öne sürülmüştür. Özellikle artan östrojen düzeylerinin yağ içeriği fazla yüksek kalorili beslenmeye neden olarak vücut yağ dokusunu arttırabileceği bildirilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda erken yaşlarda fazla

beslenen çocukların vücut programlanmasının değişimi ile EE geliştirebileceği düşünülmektedir (104).

VKİ artışı ile EE ilişkisini açıklamak için öne sürülen mekanizmalardan ikisi de leptin yüksekliği ve insülin direnci mekanizmalarıdır. Leptin, yağ dokusundan kaynaklanan bir hormondur ve normal ergenlik gelişim süreci için gereklidir. Çalışmalarda yağ dokusu normalden az olan kız çocuklarında leptin düzeylerinin düşüklüğü ile beraber gecikmiş puberte saptanmıştır (105,106). Longitudünel çalışmalarda kızlarda leptin düzeyinin 7 yaşında artmaya başlayıp 15 yaşa kadar puberte döneminde artışın devam ettiği gösterilmiştir (107,108). Matkovic V ve ark. (109) tarafından yapılan çalışmada ise 12 ng/ml üzerindeki yüksek leptin düzeylerinde her 1 ng/ml'lik leptin düzey artışının menarş yaşını 1 ay erkene kaydırıldığını saptamışlardır. Santral EE'i olan hastalarda yapılan 2 ayrı çalışmada ise VKİ eşit kontrollere göre serum leptin düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (110,111). VKİ yüksek olan olgularda EE arttığı ve leptin düzeylerinin yüksek olduğu kesindir, Ancak leptinin EE'e neden olduğu konusu halen tartışmalıdır. Bu konuda ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Birçok çalışmada obezite ve insülin direncinin özellikle erken adrenarş patogenezinde rol oynadığı ve ileri yıllarda polikistik over sendromu gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Ancak obeziteden ayrı olarak tek başına insülin direncinin ergenliğin başlamasında rol oynayıp oynamadığı kesin değildir (112,113). Bu konuda yapılan bir çalışmada ergenlik öncesi zenci kızlarda aynı yaş ve VKİ'ne sahip beyaz kızlara göre açlık insülin düzeyleri ve hiperglisemik klemp testinde ilk faz insülin düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada zenci kızlarda ergenliğin daha erken başlaması ve daha sık EE görülmesinin nedenin hiperinsülinemi olabileceği bildirilmiştir (114). Bizim çalışmamızda da EE olan olguların ağırlıkları ve VKİ'leri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Ancak çalışmamızda leptin ve insülin düzeyleri çalışılmamıştır, Bu konuda ayrıntılı ve ileri araştırmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda polikliniğimizden izlenen olguların başvuru anındaki yaşları sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Yine bu gruptaki olguların başvuru anındaki yaşları tarama ile saptanan olgulara göre

daha yüksek olma eğiliminde idi. Tarama ile EE olgularının daha erken saptanması bu farkı oluşturabilir. EE'li olan olguların erken tanınması ve gerekirse tedavisi psikososyal sorunlar, boy kısalığı, artmış kanser gelişimi gibi riskleri azaltabilir.

2. Santral EE ile izole ET'lı olguların ayırıcı tanısında klinik yanında kemik yaşı-takvim yaşı farkı, bazal LH, bazal E2, uyarılmış LH, LH/FSH oranı, uterus uzun aksı, uterus hacmi, endometrium kalınlığı kullanılabilir.
3. EE saptanan olguların ağırlık ve VKİ'leri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptandı. EE'li oluşturan mekanizmalar vücut yağ dağılımını ve enerji dengesini etkileyerek obeziteye neden olabileceği gibi, obezitede artan leptin düzeyleri ve insülin direnci gibi mekanizmalar da EE'den sorumlu olabilir. Bu konuda ileri çalışmalara gereksinim vardır,
4. Tarama saptanan gruptaki (grup 1) olguların %11'i santral/gerçek EE iken, şehir merkezi grubundakilerin (grup 2) %75'i santral/gerçek EE idi. Laboratuvar verileri de gruplar içinde klinik tabloya uygun idi. Aradaki bu fark, EE olgularının tarama ile sadece ilk başta meme gelişimi aşamasında saptanmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu olguların izlemde santral/gerçek EE'e dönüşebilecekleri bilinmektedir. İzole ET'lı olan olgular bu açıdan izlenmelidir.
5. Daha önceki çalışmalarda östrojenik etkili oldukları gösterilen endosulfan türevleri, metoksiklor, vinklozolin, DDT ve DDE türevlerinin EE ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır. Ancak bazı olguların serumlarında ve yağ dokularında 4,4' DDE isimli pestisit düşük miktarlarda da olsa saptanmıştır. Çalışmamızda 4,4' DDE saptanan olgularda bazal LH, uyarılmış en yüksek LH ve FSH, uterus uzun aksı, her iki overin uzun aksı daha yüksek saptandı, Bu bulgular 4,4' DDE'nin EE'e neden olabileceğini düşündürmektedir. Herhangi bir kimyasalın insan vücudunda patoloji oluşturabilmesi için alındığı doz yanında alınma zamanı, sıklığı, vücutta birikip birikmediği önemlidir. Bu konuda daha ayrıntılı çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovic S. Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA, ed. Pediatric endocrinology, third edition, Philadelphia: Saunders, Elsevier. 2008;530-609.

2. Dattani M, Hindmarsh P. Normal and abnormal puberty. In: Brook C, Clayton P, Brown R, ed. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, Massachusetts, USA, Blackwell Publishing 2005;182-210.
3. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric endocrinology*, fifth edition. Newyork: Informa Healthcare 2007; 273-303.
4. Herbison AE. Genetics of puberty. *Horm Res.* 2007; 68 (suppl 5):75-79.
5. Villanueva C, de Roux N. Biological mechanisms and genes involved in puberty. *Rev Prat.* 2008; 58: 1305-1309.
6. Dungan HM, Gottsch ML, Zeng H, Gragerov A, Bergmann JE, Vassilatis DK. The role of kisspeptin-GPR54 signaling in the tonic regulation and surge release of gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone. *J Neurosci.* 2007; 27:12088-12095.
7. Ebling FCP. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction.* 2005; 129: 675-683.
8. Plant TM, Barker-Gibb ML. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. *Human Reproduction Update.* 2004;10: 67-77.
9. Terasa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev.* 2001; 22:111-151.
10. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, Yalin AS, Kotan LD, Porter KM et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet.* 2009; 41:354-358.
11. [Karlberg J](#). Secular trends in pubertal development. *Horm Res.* 2002;57 (suppl 2): 19-30.

12. Herman-Giddens ME. Puberty is starting earlier in the 21st century. In: Pescovitz OH, Walvoord EC, ed. When puberty is precocious: scientific and clinical aspects, New Jersey: Humanapress 2007; 105-136.
13. 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; 24:668-693.
14. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE et al. [National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children.](#) *Pediatrics.* 2002; 110: 911-919.
15. Roelants M, Hauspie R, Hoppenbrouwers K. [References for growth and pubertal development from birth to 21 years in Flanders, Belgium.](#) *Ann Hum Biol.* 2009; 7:1-15.
16. Carel JC, Leger J. Precocious puberty. *The New England Journal of Medicine.* 2008; 358:2366-2377.
17. Berberoglu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Ped Endo.* 2009; 1:164-174.
18. Öçal G. Erken puberte. Günöz H, Öçal G, Yordam N, Kurtoğlu S, ed. *Pediatric Endokrinoloji, birinci basım.* Kayseri, 2003; 155-188.
19. Traggiai C, Stanhope R. [Disorders of pubertal development.](#) *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003; 17: 41-56.
20. Teilman 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: 1323-1328.

21. Ikegami S, Moriwake T, Tanaka H, Inoue M, Kubo T, Suzuki S, An ultrasensitive assay revealed age-related changes in serum oestradiol at low concentrations in both sexes from infancy to puberty. *Clin Endocrinol.* 2001; 55:789-795.
22. Klein KO, Mericq V, Brown-Dawson JM, Larmore KA, Cabezas P, Cortinez A. Estrogen levels in girls with premature thelarche compared with normal prepubertal girls as determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Pediatr.* 1999; 134:190-192.
23. Öçal G. Erken puberte tanısında kullanılan testler. Yordam N, Alikışıfoğlu A, Bideci A, ed. *Çocuk ve Adölesanlarda Endokrin Testler*, Ankara 2006;105-113.
24. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotrophin cocentrations in evaluation of precocious puberty. *J Pediatr.* 1995; 127:47-52.
25. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assesment of basal and gonadotrophin-releasing hormone-stimulated gonadotrophins by immunochemiluminometric and immunofluometric assay in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:1424-1429.
26. Cavallo A, Richards GE, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotrophin-releasing hormone test for precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 42:641-646.
27. Cavallo A, Zhou XH. LHRH test in the assessment of puberty in normal children *Horm Res.* 1994;41:10-15.
28. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differantiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32: 819-827.
29. Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Moretto M, Domenico K, Becker E et al. Ovarian and uterin findings in pelvic sonography. Comprasion between prepubertal

- girls, girls with isolated thelarche and girls with central precocious puberty. *J Ultrasound Med.* 2002; 21: 1237-1246.
30. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche, *Eur J Endocrinol.* 2006;154:891-898.
 31. Stanhope R, Premature thelarche: clinical follow-up and indication for treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 1:827- 830.
 32. Codner E, Roman R. Premature thelarche from phenotype to genotype. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008; 5:760-765.
 33. Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child,* 1989;64:1170-1176.
 34. Auchus RJ, Rainey WE, [Adrenarche - physiology, biochemistry and human disease.](#) *Clin Endocrinol.* 2004; 60:288-296.
 35. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. [Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease?](#) *Endocr Rev.* 2000; 21:671-696.
 36. Ibanez L, Diaz R, Lopez-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009; 10: 63-76.
 37. Louis GM, Gray E, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics.* 2008; 121:192-207.
 38. McLachlan JA, Simpson E, Martin M. Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006; 20: 63-75.
 39. Schoeters G, Den Hond E, Dhooge W, van Larebeke N, Leijs M. [Endocrine disruptors and abnormalities of pubertal development.](#) *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008; 102:168-175.

40. Nebesio TD, Pescovitz OH, The rol of endocrine disruptors in pubertal development. In: Pescovitz OH, Walvoord EC, ed. When puberty is precocious: scientific and clinical aspects. New Jersey: Humanapress 2007;425-119.
41. [Jacobson-Dickman E](#), [Lee MM](#). The influence of endocrine disruptors on pubertal timing. [Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes](#). 2009;16:25-30.
42. [Den Hond E](#), [Schoeters G](#). Endocrine disrupters and human puberty. [Int J Androl](#). 2006;29:264-271.
43. Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans--a review. [Med Sci Monit](#). 2009; 15:137-145.
44. Massart F, Parrino R, Seppia P, Federico G, Saggese G. How do environmental estrogen disruptors induce precocious puberty? [Minerva Pediatr](#) 2006; 58 : 247-254.
45. Ediz Y. Endokrin bozucular. [Güncel Pediatri](#) 2008; 6: 76-82.
46. Abaci A, Demir K, Bober E, Buyukgebiz A. Endocrin disruptors-with special emphasis on sexual development. [Pediatric Endocrinology Reviews](#). 2009; 6:464-475.
47. Kandarakis ED, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS; Soto AM, Zooler RT, Gore AC. Endocrin-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. [Endocrine Reviews](#). 2009; 30:293-342.
48. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. [Ann Intern Med](#). 1995; 122:778-788.
49. Ishihara K, Warita K, Tanida T, Sugawara T, Kitagawa H, Hoshi N. [Does paternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin \(TCDD\) affect the sex ratio of offspring?](#) [J Vet Med Sci](#). 2007; 69:347-352.
50. [Semenza JC](#), [Tolbert PE](#), [Rubin CH](#), [Guillette LJ Jr](#), [Jackson RJ](#). Reproductive toxins and alligator abnormalities at Lake Apopka, Florida. [Environ Health Perspect](#). 1997 ;105:1030-1032.

51. Gray LE Jr, A dose-response analysis of metoxychlor-induced alterations of reproductive system development and function in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1989;12:92-108.
52. Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T. Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reprod Toxicol*. 2002 ;16:117-122.
53. Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, Tsubura A. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod Toxicol*. 2004;18:803-811.
54. Markey CM, Luque EH, Munoz De Toro M, Sonnenschein C, Soto AM. In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod*. 2001; 65:1215-1223.
55. Ashby J, Lefevre PA. The peripubertal male rat assay as an alternative to the Hershberger castrated male rat assay for the detection of anti-androgens, oestrogens and metabolic modulators. *J Appl Toxicol*. 2000; 20:35-47.
56. Roman BL, Peterson RE. In utero and lactational exposure of the male rat to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin impairs prostate development. 1. Effects on gene expression. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1998; 150:240-253.
57. Gray LE, Wolf C, Mann P, Ostby JS. In utero exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997; 146:237-244.
58. Gray LE, Ostby JS, Kelce WR. A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male Long Evans Hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997; 146:11-20.
59. Stoker TE, Laws SC, Guidici DL, Cooper RL The effect of atrazine on puberty in male wistar rats: an evaluation in the protocol for the assessment of pubertal development and thyroid function. *Toxicol Sci*. 2000; 58:50-59.

60. Laws SC, Ferrell JM, Stoker TE, Schmid J, Cooper RL. The effects of atrazine on female wistar rats: an evaluation of the protocol for assessing pubertal development and thyroid function. *Toxicol Sci.* 2000; 58:366-376.
61. Powers Fraites MJ, Cooper RL, Buckalew A, Jayaraman S, Mills L, Laws SC. Characterization of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Response to Atrazine and Metabolites in the Female Rat. *Toxicol Sci.* 2009 ; 26: [Epub ahead of print].
62. Rubin BS, Lenkowski JR, Schaeberle CM, Vandenberg LN, Ronsheim PM, Soto AM. Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low, environmentally relevant levels of bisphenol A. *Endocrinology.* 2006; 147:3681-3691.
63. Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, vom Saal FS. Exposure to Bisphenol A advances puberty. *Nature* 1999; 401: 763-764.
64. Marty MS, Crissman JW, Carney EW. Evaluation of the EDSTAC female pubertal assay in CD rats using 17beta-estradiol, steroid biosynthesis inhibitors, and a thyroid inhibitor. *Toxicol Sci.* 1999; 52:269-277.
65. Blystone CR, Furr J, Lambright CS, Howdeshell KL, Ryan BC, Wilson VS, Leblanc GA, Gray LE Jr. Prochloraz inhibits testosterone production at dosages below those that affect androgen-dependent organ weights or the onset of puberty in the male Sprague Dawley rat. *Toxicol Sci.* 2007; 97:65-74.
66. Laier P, Metzdorff SB, Borch J, Hagen ML, Hass U, Christiansen S, Axelstad M, Kledal T, Dalgaard M, McKinnell C, Brokken LJ, Vinggaard AM. Mechanisms of action underlying the antiandrogenic effects of the fungicide prochloraz. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006 ;213:160-171.
67. Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, Rubin C, Henderson AK, Hertzberg VS, Zhang RH, Cameron L. Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiology.* 2000; 11:641-647.

68. Blanck HM, Marcus M, Hertzberg V, Tolbert PE, Rubin C, Henderson AK, Zhang RH. [Determinants of polybrominated biphenyl serum decay among women in the Michigan PBB cohort.](#) *Environ Health Perspect.* 2000; 108:147-152.
69. Gladen BC, Ragan NB, Rogan WJ. [Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene.](#) *J Pediatr.* 2000;136: 490-496.
70. Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Hum Reprod.* 2004; 19:1506-1512.
71. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod.* 2001; 16:1020-1026.
72. Ouyang F, Perry MJ, Venners SA, Chen C, Wang B, Yang F, Fang Z, Zang T, Wang L, Xu X, Wang X. [Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length.](#) *Occup Environ Med.* 2005; 62:878-884.
73. Gray LE Jr, Ostby J, Cooper RL, Kelce WR. The estrogenic and antiandrogenic pesticide methoxychlor alters the reproductive tract and behavior without affecting pituitary size or LH and prolactin secretion in male rats. *Toxicol Ind Health.* 1999 ; 15:37-47.
74. Wade MG, Desaulniers D, Leingartner K, Foster WG. Interaction between endosulphan and dieldrin on estrogen-mediated processes in vitro and in vivo. *Reprod Toxicol* 1997;11:791-798.
75. Singh SK, Pandley RS. Effect of sub-chronic endosulphan exposures on plasma gonadotrophins, testosterone, testicular testosterone and enzymes of androgen biosynthesis in rat. *Indian J Exp Biol* 1990;28:953-956.
76. Yang CY, Yu ML, Guo HR, Lai TJ, Hsu CC, Lambert G, Guo YL. The endocrine and reproductive function of the female Yucheng adolescents prenatally exposed to PCBs/PCDFs. *Chemosphere.* 2005; 61:355-360.

77. Denham M, Schell LM, Deane G, Gallo MV, Ravenscroft J, DeCaprio AP; Akwesasne Task Force on the Environment. Relationship of lead, mercury, mirex, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and polychlorinated biphenyls to timing of menarche among Akwesasne Mohawk girls. *Pediatrics*. 2005; 115:127-134.
78. Den Hond E, Roels HA, Hoppenbrouwers K, Nawrot T, Thijs L, Vandermeulen C, et al. [Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited.](#) *Environ Health Perspect*. 2002;110:771-776.
79. Warner M, Samuels S, Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham L, Patterson DG Jr, et al. [Serum dioxin concentrations and age at menarche.](#) *Environ Health Perspect*. 2004;112:1289-1292.
80. Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*. 2000; 108:895-900.
81. Wu T, Buck GM, Mendola P. Blood lead levels and sexual maturation in US girls: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Environ Health Perspect*. 2003; 111:737-741.
82. Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *N Engl J Med*. 2003;348:1527-1536.
83. Soto AM, Vandenberg LN, Maffini MV. Does Breast Cancer Start in the Womb *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102:125-133.
84. 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; 147:753-760.

85. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. [Relation of age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study.](#) *Pediatrics.* 2002;110:e43.
86. Hwang JY, Shin C, Frongillo EA, Shin KR, Jo I. Secular trend in age at menarche for South Korean women born between 1920 and 1986: the Ansan Study. *Ann Hum Biol.* 2003; 30:434-442.
87. Liu YX, Wikland KA, Karlberg J. New reference for the age at childhood onset of growth and secular trend in the timing of puberty in Swedish. *Acta Paediatr.* 2000; 89:637-643.
88. Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, Lasley BL, Natarajan K, Tarantal AF. Effects of exogenous estrogenic agents on pubertal growth and reproductive system maturation in female rhesus monkeys. *Toxicol Sci.* 2003; 74:103-113.
89. Markey CM, Luque EH, Munoz De Toro M, Sonnenschein C, Soto AM. In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod.* 2001; 65:1215-1223.
90. Munoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, et al. [Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice.](#) *Endocrinology.* 2005; 146:4138-4147.
91. [Presibella KM, Kita DH, Carneiro CB, Andrade AJ, Dalsenter PR.](#) Reproductive evaluation of two pesticides combined (deltamethrin and endosulfan) in female rats. *Reprod Toxicol.* 2005; 20:95-101.
92. [Varayoud J, Monje L, Bernhardt T, Munoz-de-Toro M, Luque EH, Ramos JG.](#) Endosulfan modulates estrogen-dependent genes like a non-uterotrophic dose of 17beta-estradiol. *Reprod Toxicol.* 2008; 26:138-145.
93. Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Takahashi N, Hirose M. Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life. *Toxicology.* 2003;192:149-170.

94. Blystone CR, Lambright CS, Cardon MC, Furr J, Rider CV, Hartig PC, Wilson VS, Gray LE Jr. Cumulative and antagonistic effects of a mixture of the antiandrogens vinclozolin and iprodione in the pubertal male rat. *Toxicol Sci.* 2009; 111:179-188.
95. Wohlfahrt -Veje CV, Andersen HR, Jensen TK, Grandjean P, Skakkebaek NE et al. Prenatal pesticide exposure is associated with long term effects on endocrin function in children. Poster. *Hormon Research.* 2009; 72 (supp 3): 428-429.
96. Ünal G, Gürkan MO. İnektisitler: kimyasal yapıları, toksikolojileri ve ekotoksikolojileri. Ankara 2001; 3-159.
97. Khurana S, Ranmal S, Ben-Jonathan N. Exposure of newborn male and female rats to environmental estrogens: delayed and sustained hyperprolactinemia and alterations in estrogen receptor expression. *Endocrinology.* 2000; 141: 4512-4517.
98. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics.* 2006; 118:391-399.
99. Mul D, Oostdijk W, Drop SL. Early puberty in adopted children. *Horm Res.* 2002;57:1-9.
100. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 2009; 123:84-88.
101. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001; 108:347-353.
102. Anderson SE, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influence age menarche: results from two nationally representative surveys of US girls 25 years apart. *Pediatrics* 2003; 111: 844-850.
103. Castellino N, Bellone S, Rapa A. Puberty onset in Northern Italy: a random sample 3597 Italian children . *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 589-594.

104. Kaplowitz P. BMI and onset of puberty. In: Pescovitz OH, Walvoord EC, ed. When puberty is precocious: scientific and clinical aspects. New Jersey: Humanapress, 2007;137-150.
105. Mann DR, Plant TM. Leptin and pubertal development. *Semin Reprod Med.* 2002;20:93-102.
106. Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and the hypothalamic-pituitary regulation of the gonadotropin-gonadal axis. *Pituitary.* 2001;4:87-92.
107. Ahmed ML, Ong KLL, Morel DJ. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:899-905.
108. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S. Plasma leptin levels healthy children and adolescent: dependence on body mass index, body fat mass, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2904 -2910.
109. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3239-3245.
110. Palmert MR, Radovic S, Boeplle PA. Leptin levels in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2260-2265.
111. Heger S, Partsch CJ, Peter M, Blum WF, Kiess W, Sippell WG. Serum leptin levels in patient with progressive central precocious puberty. *Pediatr Res.* 1999; 46:71-75.
112. Saenger P, Dimartino-Nardi J. Premature adrenarche. *J Endocrinol Invest.* 2001; 24: 724-733.
113. Ibanez L, Potau N, Chacon P, Pascnal C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardio-vaskuler risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia.* 1998; 4: 1057-1063.
114. Arslanian S, Suprasongsin C, Janosky J. Insulin secretion and sensitivity in black vs white prepubertal healthy children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 1923-1927.

ÖZET

Erken ergenlik (EE), kız çocuklarında 8, erkek çocuklarında 9 yaşından önce sekonder cins karakterlerin ortaya çıkmasıdır. Özellikle kız çocuklarının sorunu olan EE, uzun süreli östrojen ile karşılaşma sonucu nedeni ile meme kanseri, epifizlerin erken kapanması sonucu ile boy kısalığı, erken gelişim nedeni ile psikososyal sorunlar gibi önemli sonuçlara yol açabilir. Son zamanlardaki çalışmalar çocuklarda ergenlik başlama yaşının giderek erkene kaydığını göstermektedir. Ergenlikteki bu erkene kaymanın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, endokrin ve çevresel etkenlerin karmaşık bir ilişkisi sonucu olduğu görüşü yaygındır. Çevresel nedenlerden endokrin bozucular olarak adlandırılan kimyasallar östrojen benzeri etki göstererek EE'e neden olabilir. Tarımda kullanılan pestisitler endokrin bozucuların önemli bir kısmını oluşturan kimyasallardır. Bu çalışmada tarım ve seracılığın yaygın olduğu İzmir ili Menderes bölgesinde tarama ile saptanan ve İzmir ili şehir merkezinde yaşayıp polikliniğimize başvuran erken meme gelişimi olan olgularda pestisitlerin erken ergenlik üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Kontrol grubu olarak herhangi bir ergenlik bulgusu olmayan kız olgular alınmıştır. Erken meme gelişimi saptanan olgular ve sağlıklı kontrol grubunda serum ve yağ dokusunda östrojenik etkileri daha önceden deneysel olarak gösterilmiş olan endosulfan 1 (endosulfan alfa), endosulfan 2 (endosulfan beta), endosulfan sülfat, metoksiklor, vinklozolin ve diklorodifeniltriokretan (DDT) metabolitlerinden 4,4' - DDT, 2,4' - DDT ve 4,4' - diklorodifenildikloroetilen (DDE) isimli pestisitler gaz kromatografi kütle spektrometrisi (GC-MS) yöntemi ile çalışıldı. Menderes bölgesinde erken meme gelişimi literatüre göre oldukça yüksek saptandı (%9.02). Olgular ve kontrol gruplarının hiçbirisinde çalışılan pestisitlere anlamlı miktarda rastlanmadı. Bazı olgularda eser miktarda 4,4' - DDE saptandı. Ancak bu kimyasalın düşük miktarları ile erken meme gelişimi arasında ilişki bulunmadı. Erken meme gelişimi olan olguların ağırlık ve vücut kitle indeksleri sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptandı. Obezite, insülin direnci, leptin yüksekliği gibi nedenler erken ergenlikte tetiği çeken mekanizmalar

olabileceği gibi, başka nedenler ile erken ergenlik gelişen olgularda da obezite, insulin direnci gelişebilir. Bu konuda ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: erken ergenlik, çevresel endokrin bozucular, pestisitler.

ABSTRACT

Precocious puberty (PP) is onset of characteristics of secondary sex before age 8 in girls and age 9 in boys. PP can cause several problems. Rapid bone maturation can cause to early epiphyseal closure and can result in short adult stature. PP can cause to the breast cancer because of prolonged exposure of estrogen, early appearance of these signs can be resulted with psychosocial problems in some children. In recent studies have been reported that the onset of puberty is seen earlier than in the past. Although, the early onset of timing the puberty is not clear, there are some data demonstrating that genetic, environmental and endocrine factors play role in this condition. As an example to environmental factors endocrine disruptors have similar effectivity with estrogen and can be caused to PP. Pesticides which used in agriculture as an important part of these chemicals. In this study, we aimed to determine the effectivity of pesticides on PP. We choose our sample from two city; Menderes which is a suburban area the most people worked on greenhouses and agriculture, Izmir which is an urban city where our outpatient clinic has been located. We screened all the patients who had early breast development in Menderes, and who presented to our outpatient clinic with the same complaint. Our control group was selected from the patients who does not have early signs of puberty. In both group blood serum and adipose tissue levels of some pesticides such as endosulphan 1 (endosulphan alfa), endosulphan 2 (endosulphan beta), endosulphan sulfate, methoxychlor, vinclozolin ve dichlorodiphenyltrichloroethane's (DDT) metabolites 4,4' - DDT, 2,4' - DDT and 4,4' - Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) were screened by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) which has been shown that in previously published experimental studies that they have estrogenic activity. We found that early breast development in Menderes area was higher than literature(9.02%). No significant amount of pesticide was detected in study groups. In some subjects trace amount of 4,4' - DDE was determined. However, no relationship was found between 4,4' - DDE and early breast

development. The body weight and BMI's in early breast development group was significantly higher than controls. Although, some factors such as insuline resistance, obesity and increased leptine level may be the trigger mechanisms of PP, based on some other reasons PP can be seen and as a result of it obesity as well as insuline resistance may be developed. Further studies are needed to clarify those questions.

Keywords : precocious puberty, environmental endocrine disruptors, pesticides