

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Prematüre Telaarlı Çocukların Besin Tüketim Durumları  
ve İştah ile ilgili Parametrelerin Değerlendirmesi**

**Uzm. Dyt. Negin ALMASI**

**Beslenme ve Diyetetik Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA  
2022**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Prematüre Telaarlı Çocukların Besin Tüketim Durumları  
ve İştah ile ilgili Parametrelerin Değerlendirmesi**

**Uzm. Dyt. Negin ALMASI**

**Beslenme ve Diyetetik Programı  
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi. Mehmet FİSUNOĞLU**

**ANKARA  
2022**

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PREMATÜRE TELARŞLI ÇOCUKLARIN BESİN TÜKETİM DURUMLARI VE İŞTAHLA  
İLGİLİ PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Öğrenci: Negin ALMASI

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet FİSUNOĞLU

Bu tez çalışması 30.12.2021 tarihinde jürimiz tarafından "Beslenme ve Diyetetik Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Prof. Dr. Nevin ŞANLIER*  
*Ankara Medipol Üniversitesi*

Üye: *Prof. Dr. Gülberk UÇAR*  
*Hacettepe Üniversitesi*

Üye: *Prof. Dr. Neslişah RAKICIOĞLU*  
*Hacettepe Üniversitesi*

Üye: *Prof. Dr. Gül KIZILTAN*  
*Başkent Üniversitesi*

Üye: *Doç. Dr. Alev KESER*  
*Ankara Üniversitesi*

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

26 Ocak 2022

*Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN*  
Enstitü Müdürü

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

Negin ALMASI

<sup>1</sup>“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ay aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.  
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Dr. Öğr. Üyesi. Mehmet FİSUNOğLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Uzm. Dyt. Negin ALMASI

## TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın planlanmasında ve yürütülmesinde bana destek olan Sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet FİSUNOĞLU'ya,

Araştırmanın planlama aşamasından son aşamasına kadar katkılarından dolayı tez izleme komitesinde yer alan Sayın Prof. Dr. GÜL KIZILTAN ve Prof. Dr. Gülberk UÇAR'a,

Çalışma süresince desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Nevra KOÇ'a,

Araştırmanın Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü'nde yapılmasını sağlayan Sayın Doç. Dr. Seyit Ahmet UÇAKTÜRK'e

Araştırmaya kontrol grubu alınmasında yardımcı olan Ankara Şehir hastanesi Pediatri uzmanlarından Uzm. Dr. Duygu İSKENDER MAZMAN ve Uzm. Dr. Fadime YÜKSEL'e,

İstatistiksel değerlendirmelerde yardımcı olan Öğr. Görevlisi Dr. Hatice YAĞMUR ZENGİN'e,

Son olarak, yaşamımın her aşamasında olduğu gibi çalışmam boyunca da kendilerini hep yanımda hissetmemi sağlayarak bana güç veren, maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen canım anneme, canım babama ve canım kardeşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Negin ALMASI

Ankara, 2022

## ÖZET

**Almasi, N. Prematüre Telaarşlı Çocukların Besin Tüketim Durumları ve İştah ile ilgili Bazı Peptid Seviyelerinin Değerlendirmesi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2022.**

Ergenliğin zamanlanması erken yaşlara kayması son yıllarda daha sık görülen ve önemli halk sağlığı, klinik ve sosyal sonuçlar içeren bir durumdur. Bu çalışmanın amacı, erken puberte tanısı almış çocuklarda beslenme durumunun belirlenerek, ergenliğin başlamasında rol oynadığı düşünülen iştah ile ilgili peptid seviyelerinin tespit edilmesidir. Çalışmaya, 4-8 yaş arasında prematüre telarş (PT) tanısı alan 44 kız çocuk ile 33 yaş uyumlu sağlıklı kız çocuğu dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan çocukların sosyodemografik özellikleri, fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıkları durumlarını belirlemek için yüz yüze görüşme yöntemiyle anket uygulanmıştır. Besin tüketim durumlarını saptamak için 24 saatlik besin tüketim kaydı ve besin tüketim sıklığı alınmıştır. Çocukların antropometrik ölçümleri ve biyoelektrik impedans analizi ölçülmüş ve kan örnekleri toplanmıştır. Çalışma sonunda; PT grubunun vücut ağırlığı, boy uzunluğu, beden kütle indeksi, vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, yağsız vücut kütle indeksi, üst orta kol çevresi ve bazal metabolik hızı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). PT grubunun günlük süt ve süt ürünleri tüketimleri ile yağ tüketimleri fazla bulunmuştur ( $p<0.05$ ). PT grubu bireylerinin diyetle günlük aldıkları enerji (kcal), karbonhidrat, protein ve yağ miktarları kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Serum leptin ( $p<0.001$ ), nesfatin ( $p=0.001$ ) ve orkesin A ( $p<0.001$ ) düzeyleri PT grubu bireylerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Her iki grubun serum ghrelin düzeyleri benzer bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak bu çalışmada enerji alımındaki artış ve obezitenin PT patogenezi ve pubertal gelişimi üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, leptine benzer şekilde, nesfatin-1 ve oreksin A düzeylerinin puberte başlangıcı üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektedir. Beslenmenin puberte ile ilişkisinin daha iyi anlaşabilmesi için daha fazla prospektif ve geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Buna ek olarak, nesfatin-1 ve oreksin A düzeyleri ile puberte başlangıç yaşı arasındaki ilişkinin incelenmesi için daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Erken Puberte, Diyet, Leptin, Nesfatin-1, Oreksin A



## ABSTRACT

**Almasi, N. Evaluation of Nutritional Status and Appetite-Related Parameters in Girls Diagnosed with Premature Thelarche. Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences Nutrition and Dietetics Programme, Doctorate Thesis, Ankara, 2022.** In recent years, the decline in the average age of puberty has important public health, clinical, and social implications. The aim of the present study is to determine the nutritional status and appetite-related peptides in girls diagnosed with premature thelarche. Forty-four girls aged 4- 8 years who were diagnosed with premature thelarche (PT) and thirty-three age-matched healthy controls were included in the study. The participant's general characteristics, physical activity, and eating habits were asked by using a questionnaire. Dietary intake of participants were assessed using a 24-hour recall and food frequency questionnaire. Anthropometric measurements and bioelectrical impedance analysis of the participants were taken and blood samples were collected. At the end of the study; It was determined that the PT group more often tended to purchase food from school canteen ( $p < 0.05$ ). Bodyweight, height, body mass index, body fat mass, lean body mass, lean body mass index, upper mid-arm circumference, and basal metabolic rate of PT group was higher than control group ( $p < 0.05$ ). Daily consumption of dairy and fat group were significantly higher in PT group ( $p < 0.05$ ). Daily intake of energy (kcal), carbohydrate, protein, and fat were statistically higher in the PT group compared with the control group ( $p < 0.01$ ). Serum leptin ( $p < 0.001$ ), nesfatin-1 ( $p = 0.001$ ), and orexin A ( $p < 0.001$ ) levels were significantly higher in PT and group. However, there were no differences between the groups for serum ghrelin levels ( $p > 0.05$ ). The results of this study indicate that excessive dietary energy intake and obesity are likely to effect on PT pathogenesis and pubertal development. Furthermore, our findings suggest that nesafatin-1 and orexin A levels may have a similar effect of leptin in the initiation of puberty. For clarifying the role of nutrition on puberty further prospective and large-scale studies are needed. Also, future studies are recommended to examine the relationship between nesfatin-1 and orexin A levels with the age of onset of puberty.

**Key words:** Early puberty, Diet, Leptin, Nesfatin-1, Orexin A

**İÇİNDEKİLER**

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
<b>1. GİRİŞ</b>	1
1.1. Kurumsal Yaklaşımlar	1
1.2. Amaç ve Varsayımlar	4
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	5
2.1. Puberteye Genel Bakış	5
2.2. Puberte Zamanlamasının Fizyolojisi	6
2.3. Pubertedeki Fiziksel Değişikler	7
2.3.1. Kızlarda İkincil Cins Özelliklerinin Gelişimi	7
2.3.2. Puberte Yaşı	10
2.4. Erken Puberte	11
2.4.1. Erken Puberte Sınıflaması	12
2.4.1.1. Santral Erken Puberte	13
2.4.1.2. Periferik Erken Puberte	13
2.4.1.3. Kombine (Santral Ve Periferik) Erken Puberte	14
2.4.1.4. Normal Variant Puberte	14
2.4.1.4.1. Prematür Telarş	14
2.4.1.4.2. Prematür Pubarş (Adrenarş)	15
2.4.1.4.3. Prematür Menarş	16
2.5. Puberte Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler	16
2.5.1.1. Genetik Faktörler	16
2.5.2. Yaşam Tarzı Ve Çevresel Faktörler	17

2.5.2.1. Beslenme	17
2.5.2.1.1. Enerji Alımı	17
2.5.2.1.2. Protein	18
2.5.2.1.3. Yağ	19
2.5.2.1.4. Karbonhidrat	19
2.5.2.1.5. Diyet Lifi	20
2.5.2.2. Fiziksel Aktivite	20
2.5.2.3. Endokrin Bozucular	21
2.5.2.4. Diğer Çevresel Faktörler	22
2.5.3. Obezite Ve Adipozite	22
2.5.3.1. Obezitenin Puberte Zamanlanması Üzerindeki etki Mekanizması	24
2.5.4. Puberte Zamanlamasında İştah İle İlgili Hormonların Potansiyel Rolü	26
2.5.4.1. İnsüline Benzer Büyüme Faktörü-1	26
2.5.4.2. İnsülin	27
2.5.4.3. Leptin	28
2.5.4.4. Ghrelin	31
2.5.4.5. Nesfatin-1	32
2.5.4.6. Oreksin A	33
<b>3. BİREYLER ve Yöntemler</b>	35
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı, Örneklem Seçimi	35
3.2. Araştırmanın Genel Planı	36
3.3. Verilerin Toplanması Ve Değerlendirilmesi	36
3.3.1. Fizik Muayene	36
3.3.2. Anket Formunun İçeriği	37
3.3.3. Antropometrik Ölçümler, Vücut Bileşimi ve Deri Kıvrım Kalınlığı	38
3.3.4. Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi	39
3.3.5. Besin Tüketim Durumlarının Saptanması ve Değerlendirilmesi	40
3.3.6. Kan Örneklerinin Toplanması ve İştah İle İlgili Peptidlerin Analizleri	40
3.3.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	41
<b>4. BULGULAR</b>	42
4.1. Bireylerin Genel Özellikleri	42
4.2. Bireylerin Günlük Fiziksel Aktivite Alışkanlıkları ve Beslenme Alışkanlıkları	43

4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Vücut Bileşimleri ve BMH	47
4.4. Bireylerin Günlük Enerji ve Besin Ögesi Alımları	50
4.5. Bireylerin Serum Leptin, Ghrelin, Nesfatin-1 ve Oreksin A Düzeyleri	66
4.6. Prematüre Telarş Gelişimine Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi	66
<b>5. TARTIŞMA</b>	70
5.1. Bireylerin Genel Özellikleri	70
5.2. Bireylerin Günlük Fiziksel Aktivite ve Beslenme Alışkanlıklar	72
5.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Vücut Bileşimleri	78
5.4. Bireylerin Günlük Enerji, Besin Ögesi ve Besin Grubu Alımları	82
5.4.1. Bireylerin Günlük Enerji ve Besin Ögesi Alımları	82
5.4.2. Bireylerin Günlük Besin Grubu Alımları	89
5.5. Bireylerin Serum Leptin, Ghrelin, Nesfatin-1 ve Oreksin A Düzeyleri	93
<b>6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER</b>	97
6.1. Sonuçlar	97
6.2. Öneriler	101
<b>7. KAYNAKLAR</b>	103
<b>8. EKLER</b>	124
EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni	124
EK-2: Aydınlatılmış Onam Formu	126
EK-3: Çalışmada Kullanılan Anket Formu	128
EK-4: 24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı Formu	131
EK-5: Besin Tüketim Sıklığı	132
EK-6: Orijinallik Raporu	135
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	137

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>AS</b>	Androstenedion
<b>β</b>	Beta
<b>BEBİS</b>	Beslenme Bilgi Sistemleri
<b>BİA</b>	Biyoelektrik İmpedans Analizi
<b>BKİ</b>	Beden Kütle İndeksi
<b>BMH</b>	Bazal Metabolizma Hızı
<b>cm</b>	Santimetre
<b>ÇDYA</b>	Çoklu Doymamış Yağ Asiti
<b>DHEA</b>	Dehidroepiandrostenedion
<b>DHEA-S</b>	Dehidroepiandrostenedion sülfat
<b>dL</b>	Desilitre
<b>DYA</b>	Doymuş Yağ Asidi
<b>E</b>	Ösrojen
<b>FSH</b>	Folikül Stimüle Edici Hormon
<b>g</b>	Gram
<b>GA</b>	Güven Aralığı
<b>GH</b>	Büyüme Hormonu
<b>GnRH</b>	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
<b>HHG</b>	Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal
<b>IU</b>	Uluslararası Ünite
<b>IGF1</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>IQR</b>	Çeyrek Arası Aralığı
<b>kg</b>	Kilogram
<b>kcal</b>	Kilokalori
<b>LDL</b>	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>LH</b>	Luteinize Edici Hormon
<b>m<sup>2</sup></b>	Metre Kare
<b>mcg</b>	Mikrogram

<b>mg</b>	Miligram
<b>mm</b>	Milimetr
<b>ml</b>	Mililitre
<b>ng</b>	Nanogram
<b>NHANES</b>	Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması
<b>NPY</b>	Nöropeptit-Y
<b>NUCB2</b>	Nucleobindin-2
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PCOS</b>	Polikistik Over Sendromu
<b>pg</b>	Pikogram
<b>PT</b>	Prematüre Telarş
<b>SD</b>	Standart Sapma
<b>SHGB</b>	Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
<b>TÜBER</b>	Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi
<b>TDYA</b>	Tekli Doymamış Yağ Asiti
<b>TL</b>	Türk Lirası
<b>TSH</b>	Troit Stimüle Hormon
<b>T</b>	Testosteron
<b>ÜOKÇ</b>	Üst Orta Kol Çevresi
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Puberteye kadar hipotalamik-hipofiz eksenin gelişimi	7
2.2. Kızlarda Tanner evreleri	9
2.3. Obez kızlarda erken pubertal başlangıcın patofizyolojisi	26
2.4. İnsülinin puberte zamanlamasının üzerinde etki mekanizması	28
2.5. Leptinin pubertal başlangıç için permesif bir faktör olarak etkisi	30

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> Kızlarda Tanner evrelemesine göre meme gelişim evreleri	8
<b>2.2.</b> Kızlarda Tanner evrelemesine göre pubik kıllanma evreleri	8
<b>4.1.</b> Bireylerin genel özelliklerine göre dağılımları	42
<b>4.2.</b> Bireylerin günlük fiziksel aktivite alışkanlıkları	43
<b>4.3.</b> Bireylerin ev içi aktivite durumları	44
<b>4.4.</b> Bireylerin beslenme alışkanlıklarının dağılımı	46
<b>4.5.</b> Bireylerin dışarıda yemek tüketim durumu	47
<b>4.6.</b> Bireylerin antropometrik ölçümleri ve vücut bileşimleri ve BMH değerleri	49
<b>4.7.</b> Bireylerin vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve BKİ Z-skoru dağılımları	50
<b>4.8.</b> Bireylerin 24 saatlik besin tüketim kaydına göre günlük besin gruplarının tüketim miktarlarının değerleri	51
<b>4.9.</b> Bireylerin 24 saatlik besin tüketim kaydına göre enerji ve makro besin değerleri	53
<b>4.10.</b> Bireylerin 24 saatlik besin tüketim kaydına göre mikro besin ögesi alımlarının değerleri	54
<b>4.11.</b> Bireylerin 24 saatlik besin tüketim kaydına göre enerji ve besin öğeleri karşılama yüzdelerinin	56
<b>4.12.</b> Bireylerin besin tüketim sıklıklarına ilişkin bilgilerin dağılımı	58
<b>4.13.</b> Bireylerin serum leptin, ghrelin ve nesfatin-1 ve oreksin düzeylerinin değerleri	66
<b>4.14.</b> PT gelişimine etki edebilecek bazı değişkenlerin risk oranı değerleri	67
<b>4.15.</b> PT gelişiminde besin gruplarının risk oranı değerleri	68
<b>4.16.</b> PT gelişiminde iştah ile ilgili peptidlerin risk oranı değerleri	68
<b>4.17.</b> Çok Kategorili Lojistik Regresyon Analizi	69



## 1. GİRİŞ

### 1.1. Kurumsal Yaklaşımlar

Puberte, belirli bir süreç içerisinde gerçekleşen yetişkinliğe geçiş olarak tanımlanmaktadır. Puberte dönemi, gelişimsel açıdan birçok fiziksel ve psikososyal değişimi kapsamaktadır. Bu değişiklikler beden ölçüsünü, şeklini ve bileşimini etkilemekte, üreme organlarının olgunlaşmasını ve ikincil cinsiyet özelliklerinin kazanılmasını sağlamaktadır (1). Kızlarda meme gelişimi (telarş) pubertenin en erken bulgusu, ve ilk menstrüasyonun başlangıcı (menarş) puberte gelişiminin en son evresi olarak tanımlanmaktadır (2). Erken puberte, ikincil cinsiyet karakterlerinin toplum ortalamasına göre erken gelişimi ile tanımlanan klinik bir durumdur. Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce puberte ile ilgili herhangi bir bulgunun başlaması erken puberte olarak değerlendirilmektedir. Pubertenin başlangıcında genetik özelliklere ek olarak, beslenme durumu, beden kütle indeksi (BKİ), vücut kompozisyonu, stres ve çevresel faktörlerin etkisi olduğu bildirilmiştir (3).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, birçok ülkede, çocuklarda ikincil cinsel özelliklerin daha erken gelişimi rapor edilmiştir (4). Ergenliğin zamanlamasının bir takım sağlık sonuçlarının olması, bu durumu halk sağlığı açısından önemli kılar. Erken ergenlik; ergenin alkol, sigara, uyuşturucu kullanımı, erken cinsellik, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, genç yaşta hamilelik, agresif davranış ve zayıf akademik performans ile ilişkilendirilmiştir. Prospektif araştırmalarda, erken ergenlik başlangıcı ile meme ve endometriyal kanserler, obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı mortalite arasında ilişkiler bulunmuştur (1). Nüfus temelli çalışmalar, ergenlik zamanlamasına sosyoekonomik koşullar, psikolojik faktörler, çevresel toksik maddeler, fiziksel aktivite ve beslenme maruziyeti ile ilgili değişkenlikler ile ilişkilendirmiştir. Bu çevresel etkilerden, besinsel faktörler en çok etkileyen faktörler arasındadır (5, 6).

Çocukluk döneminde beslenme durumunun pubertal gelişim üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu ve puberte zamanlamasını %25.0'e kadar etkileyebileceği bildirilmektedir. Puberte öncesi kızların vücut yağ dağılımı belli bir seviyeye (% 16.0–23.0 arası değerlere) ulaştığında pubertal gelişim sinyallerinin başlayabileceği

düşünülmektedir (7). Çocukluk döneminde vücut ağırlığındaki hızlı artış ve obezitenin erken yaştaki ergenlik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1). Obezite, kız çocuklarında ergenliğin başlangıcını hızlandırırken, erkek çocuklarda ergenliğin başlamasını ertelemektedir (8). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, pubertenin bir göstergesi olan meme gelişim evresinin 2. düzeye ulaşma medyan yaşı, siyahi Amerikalılar, İspanyol, Hispanik ve Asyalı katılımcılar için sırasıyla 8.8, 9.3, 9.7 ve 9.7 yıl olarak belirtilmiştir. Bu çalışmalarda, ergenlik zamanlaması ile BKİ ve vücut yağ yüzdesi arasında güçlü ilişkiler saptanmıştır. Ayrıca, işlenmiş ve yüksek yağlı besinlerin aşırı tüketilmesinin erken puberte nedeni olabileceği öne sürülmektedir (9-11). Çalışmalarda hayvansal besinlerin alımı ile erken puberte ve bitkisel protein alımı ile gecikmiş menarş ilişkilendirilmiştir (12-14). Ancak çocukluk dönemindeki yağ, karbonhidrat ve mikro besinlerin alımı ile erken puberte gelişimini inceleyen çalışmaların sonuçları tutarsızdır (1, 15).

Enerji metabolizmasını düzenleyen hormonların çeşitli üreme olayları üzerinde farklı etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Enerji metabolizması, beslenme durumu ve üreme fizyolojisi arasındaki yakın ilişki nedeniyle, metabolizma ve beslenme durumundaki bozukluklar veya değişiklikler (obezite, yetersiz beslenme, anoreksiya nervoza vb.) doğurganlık için gerekli olan gonadotropinler ve gonadal hormonların ilişkilerini etkileyebilmektedir. Örneğin, vücut ağırlığı ve yağ dokusunun artışı, menstrüel paterni ve fertilitate potansiyelini önemli ölçüde engelleyebilmektedir/bozabilmektedir (7). Metabolik durumu ve enerji deposunu merkezi sinir sistemine ileten periferik ve merkezi regülatörler de ergenliğin başlangıcında önemli rol oynamaktadır (16). Mevcut veriler, özellikle leptin ve ghrelinin, enerji homeostazısı ve üremeyi birbirine bağlayan endokrin parakrin medyatörleri olarak çalışabileceğini düşündürmektedir (7).

Leptin, Ob geni tarafından üretilen ve esas olarak subkütan ve viseral düzeyde bulunan beyaz (veya sarı) adipoz doku tarafından salgılanmaktadır (17). Leptin, enerji homeostazisi ve adipozitenin anahtar düzenleyicisidir. Besin alımını baskılamak ve enerji tüketimini arttırmak için hipotalamik çekirdekler üzerinde doğrudan etki göstermektedir (18). Leptin metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme gibi birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadır. Son zamanlarda leptin hormonu ve üreme

ilişkinin inceleyen araştırmalar ilgi çeken konular arasında yer almıştır (19). Leptinin vücut yağ düzeyi, adiposit-hipotalamik iletişim üzerindeki rolü ve hipotalamik düzenleyici merkezlere yakınlığı bir yandan hayvan çalışmaları ve klinik gözlemler ile diğer yandan, leptinin GnRH sekresyonunu başlatılması ve üreme ekseninin olgunlaşmasında anahtar roller oynadığına işaret etmektedir. Leptin düzeylerinin artışı, hipotalamik-hipofiz-gonadal aksın aktivasyonuna katkıda bulunabilmekte ve bunun ardından artmış seks steroid üretimine ve daha sonra da GH-insülin benzeri büyüme faktörü I ekseninin aktivasyonuna neden olabilmektedir. Bu yüzden serum leptin düzeyinin artması, puberte başlangıcı için erken bir sinyal olabilmektedir (7). Hayvanlarda ve insanlarda yapılan gözlemsel çalışmalar, leptinin ergenliği tetikleme ve kontrol etmede önemli rol oynadığını göstermiştir, ancak ilgili mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır (20-22).

Ghrelin, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde görev alan bir peptittir. Ghrelin; büyüme hormonu salgılanması (GH), besin alımı, enerji dengesi, yağ dokusu gibi endokrin veya endokrin olmayan fonksiyonları düzenlemektedir (9). Son çalışmalar ghrelinin üreme fonksiyonunda da rolü olduğunu öne sürmektedir (23, 24). Ghrelin besin ve enerji alımını düzenlediği için ergenliğin başlamasında etkisi olduğu düşünülmektedir (7). Ghrelin, GH salgı uyarıcı reseptörünün (GHS-R) endojen ligandıdır. Ghrelin ve büyüme hormonunu salgılayan hormon (GHRH) birlikte, sinerjik olarak GH seviyelerini artırır. Ghrelin iştahı uyarır ve vücut ağırlığı kazanımına yol açabilecek pozitif bir enerji dengesi yaratır. Ek olarak, ghrelin, pubertal öncesi dönemde GnRH sekresyonunu azaltmaktadır (18). Hayvanlarda ve insanlarda ghrelinin gonadotropin sekresyonunun inhibisyonunda rol oynadığı bildirilmiştir (25).

Nesfatin-1, insan ve ratlarda, özellikle hipotalamus, yağ dokusu, pankreas, gastrik mukoza ve beyinde eksprese edilen, nükleobindin2 (NUCB2) proteininden türeyen nörohormon veya bir tokluk molekülü olarak tanımlanmaktadır. Nesfatin-1'in besin alımını baskıladığı ve anoreksijenik etkisiyle iştah üzerinde negatif bir etki yarattığı gösterilmiştir. Buna ek olarak nesfatin-1 düzeyi ile vücut toplam yağ düzeyinin arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır. Obez bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada nesfatin-1 seviyesi arttıkça vücut yağ yüzdesinin azaldığı ve düşük

nesfatin-1 düzeyine sahip obez bireylerde karbonhidrat, protein ve enerji alımının anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (26). Enerji homeostazisi ve onun ile ilgili vücut fonksiyonlarının kontrolündeki çok yönlü eylemlerinden dolayı, son deneysel çalışmalar ergenlik dönemini başlatan ve üreme işlevini sürdüren merkezi ağlarda, NUCB2 / nesfatin-1'in olası bir rolü olduğu gösterilmiştir (27).

Oreksin hem besin alımı hem de uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde rol oynayan bir nöropeptiddir. Oreksin nöronları beynin değişik bölgelerinde ekspresyonda ve bununla bağlantılı olarak uyku düzeni, besin alımı, enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon ve sıvı homeostazisi ile ilişkilendirilmektedir. Bunlara ek olarak üreme sistemi ve insülin, leptin, katekolaminler gibi bazı hormonların salınımında düzenleyici rolü olduğu düşünülmektedir (28). Yüksek oreksin seviyelerinin, yiyecek alımının artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (29). Oreksin A davranışsal olarak doygunluk hissini azaltarak, yiyecek alımını arttırmaktadır (28). Oreksinler, özellikle de oreksin A'nın üreme fonksiyonunu modüle etmek için hipotalamik-hipofiz-gonadal (HHG) eksenine etki ederek plazma LH salınımını arttırdığını ve böylece östrojen ve progesteron düzeylerini etkilediği düşünülmektedir (28, 29).

## **1.2. Amaç ve Varsayım**

Bu çalışmanın amacı; 4-8 yaş arası prematüre telarşlı çocuklarda beslenme durumu ve iştah ile ilgili peptid seviyelerinin belirlenmesi ve yaş kontrollü sağlıklı çocuklar ile karşılaştırarak beslenme ve iştah ile ilgili peptidlerin erken pubertedeki etkisini incelemektir.

Bu çalışmanın köken aldığı temel hipotezler;

1. Erken puberteye giren kızların besin tüketim durumları sağlıklı kontrollerden farklıdır.
2. Erken puberte çocukların iştah ile ilgili peptid düzeyleri kontrol grubu ile farklıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Puberteye Genel Bakış

Puberte cinsel olgunlaşma ve doğurganlığın kazanıldığı kritik bir süreçtir. Puberte dönemindeki fiziksel, psikolojik, davranışsal ve hormonal değişiklikler bir dizi moleküler ve fizyolojik olaydan kaynaklanmaktadır (30). Pubertedeki önemli fiziksel değişiklikler; ikincil cinsiyet özelliklerin belirginleşmesi, vücut yağ dağılımının değişimi, iskelet gelişiminde hızlanma, kızlarda ovulasyonun ve erkeklerde spermatogenezin başlamasıdır. Puberteyi kontrol eden nöroendokrin ve genetik faktörlerin mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalar pubertal süreçte, etnik ve genetik faktörler kadar beslenme ve kimyasal kirleticilerin de bulunduğu çevresel nedenlere maruziyetin önemini vurgulamaktadır (31). Birçok araştırmada genetik faktörlerin puberte zamanlamasına katkısı olduğunu bildirmiş ve zamanlamadaki değişkenliğin %50-80'inin genetik faktörler ile açıklanabileceği göstermiştir (32, 33).

Kızlarda puberte, hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) ekseninin aktivasyonu sonucunda gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salgısı ile gerçekleşmektedir. GnRH salınımı, lüteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormonu (FSH) salgılamak için primer gonadotropinleri uyarmaktadır. LH ve FSH salgılanması steroidogenez ve gametogenezin indüklemesi ile ergenliğin karakteristik değişikliklerine neden olmaktadır (34). Kızlarda FSH ovaryan folliküllerin büyümesini uyarır ve östradiol üretimini artırır (30). Normal pubertal gelişim süreci seyrini gösterebilmesi için sağlam bir HHG eksen gereklidir. Bu ekseninde meydana gelecek herhangi bir bozulma, üremeye ilgili hormonal fonksiyonlarda geçici veya kalıcı bozukluklara yol açabilmektedir (30).

Puberte ile ilgili fiziksel değişiklikler kızlarda telarş, meme gelişiminin başlangıcı; pubarş, genital bölümündeki kıllarının görünümü; menarş, adet başlangıcıdır (1).

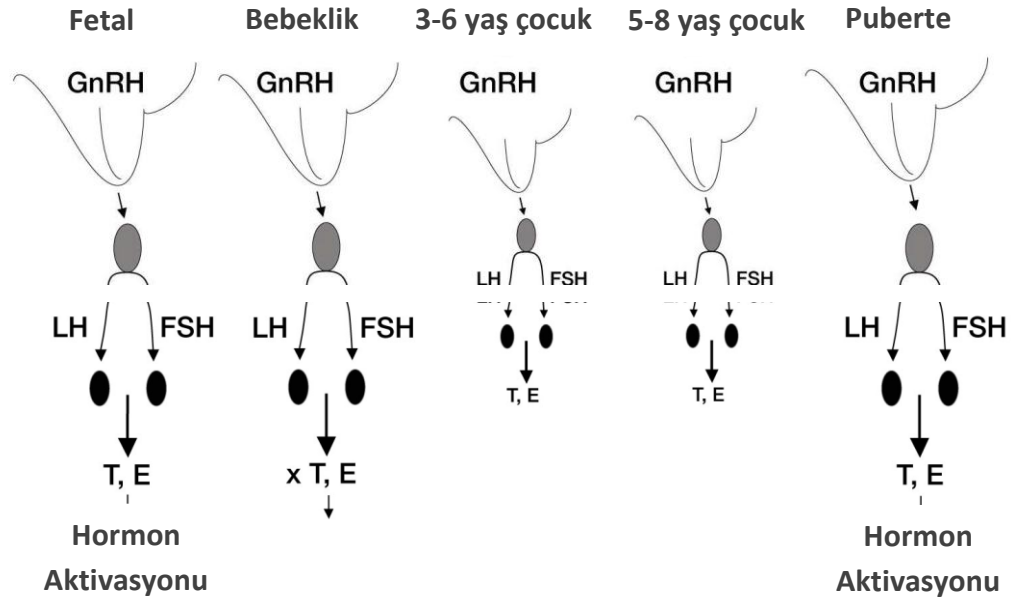
## 2.2. Puberte Zamanlamasının Fizyolojisi

Pubertenin başlaması, ilerlemesi ve tamamlanması kompleks nöroendokrin mekanizmalarla kontrol edilmektedir. Yenidoğan döneminde HHG eksenini aktivasyonu ile gerçekleşen mini puberte, çocukluk döneminde tam olarak anlaşılmayan mekanizmalarla inaktif hale gelir ve puberte başlangıcında uyarıcı sistemlerin ön plana çıkması ile yeniden aktifleşir. Aslında HHG eksenindeki aktivite yeni kazanılan bir fonksiyon olmayıp mevcut fonksiyonun yeniden reaktif olmasıdır (31).

Gebeliğin 6.haftasında fetüsün burun boşluğunda GnRH nöronları ortaya çıkmaktadır. Gebeliğin 10. haftasında hipotalamusun arkuat nükleus bölgesine göç eden nöronlar pulsatil GnRH salgılamaya başlar. Hipotalamik-hipofiz eksenini aktivitesi hızla artar ve 20.haftada LH ve FSH yumurtalık gelişimine katkıda bulunabilecek seviyelere ulaşır. Doğumda gonad hormonları ve gonadotropinler her iki cinsten de pubertal düzeydedir (mini puberte) ve yaklaşık bir yaşında en üst seviyelerine ulaşır. 2-3 yaşından sonra LH ve FSH seviyeleri düşer ve yaklaşık orta çocukluğa kadar hipotalamik-hipofiz ekseninin aktivitesi duraksar (Şekil 2.1) (34).

Juvenil faz olarak kabul edilen 4-9 yaşları arasında gonad hormonlarının oluşturduğu negatif geri denetim ve santral inhibitör mekanizmalarla, GnRH nöronal sistem büyük ölçüde baskı altında tutulmaktadır. Juvenil fazın duraksamasını sağlayan faktörler puberte başlangıç zamanını ve GnRH salınımının artışına neden olan faktörler ise puberte zamanlamasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (35). Puberte başlangıcının primer merkezi beyindir. Puberte başlangıcında gonad hormonlarına karşı negatif uyarı azalırken, en çok önem taşıyan değişimlerden biri GnRH nöronları üzerinde inhibitör sistemlerin etkinliğinin azalması ve uyarıcı sistemlerin etkin duruma gelmesidir (36-38). Puberte başlangıcında GnRH önce geceleri, daha sonra da gün boyu artış göstermektedir (35,39).

Gelişim aşamasında olan eksen, hormonal aktiviteyi artırır ve dışsal fiziksel değişikliklerin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Bu hormonal ve fiziksel değişimin yanı sıra cinsel dimorfizmin belirlenmesi için Tanner evrelemesi kullanılmaktadır (Tablo 2.1).



**Şekil 2.1.** Puberteye kadar hipotalamik-hipofiz eksenin gelişimi (35).

GnRH: Gonadotropin salgılayan hormon; LH: Lüteinize edici hormon; FSH: Folikül uyarıcı hormon;

T: Testosteron; E: Östrojen

## 2.3. Pubertedeki Fiziksel Değişikler

### 2.3.1. Kızlarda İkincil Cins Özelliklerinin Gelişimi

#### Terminoloji:

1. **Gonadarş** : Puberte sırasında Pituitar FSH ve LH'un uyarıcı etkisiyle gonadların aktivasyonu, gonadarş olarak tanımlanır.
2. **Telarş** : Meme gelişimidir.
3. **Pubarş** : Pubik kıllanmanın gelişimidir.
4. **Adrenarş** : Adrenal bezin pubertesidir.
5. **Menarş** : İlk adet döngüsünün başlamasıdır.

Pubertenin en sık başlangıç şekli telarştır. Ancak kızların %20'sinde pubarşı izleyen telarş görülebilir (36, 37). Kızlarda, meme gelişimi ve pubik kıllanma için 1-5 arası değişen ayrı ölçekler kullanan Tanner evrelemesi ergenliğin klinik değerlendirmesi için en yaygın kullanılan yöntemdir (Şekil 2.2) (38).

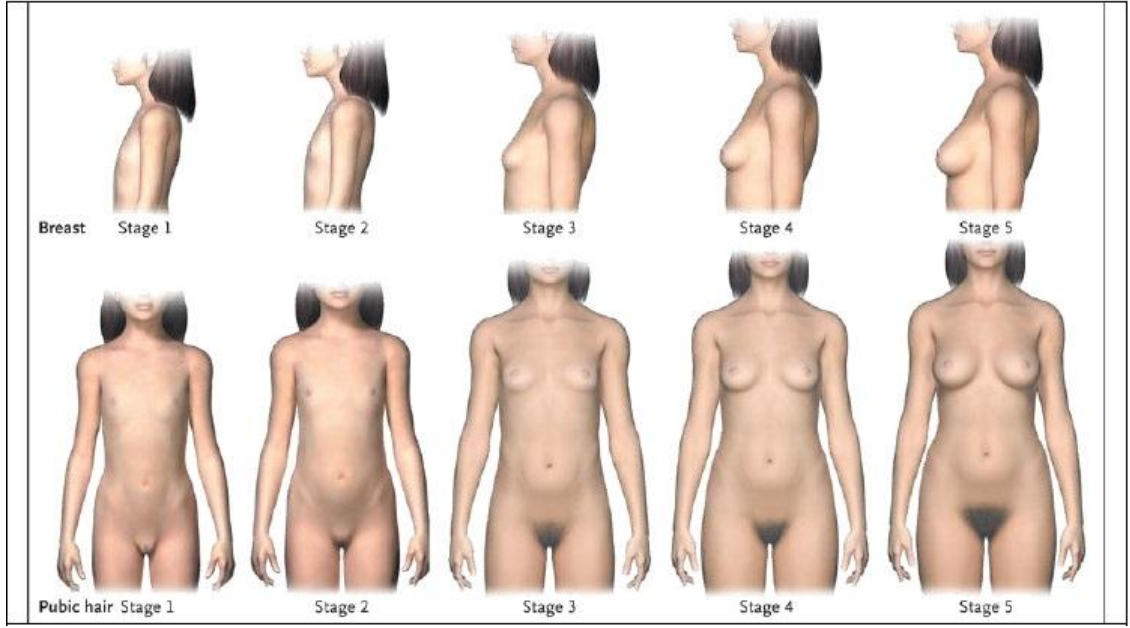
**Tablo 2.1.** Kızlarda Tanner evrelemesine göre meme gelişim evreleri (39)

<b>Evre 1</b>	Memeler henüz büyümeye başlamıştır.
<b>Evre 2</b>	Areola ve papillanın ufak bir yumru oluşturacak şekilde kabarması ve areola çapında artma görülür.
<b>Evre 3</b>	Göğüs büyümüş, areola çapı daha fazla genişlemiştir. Areola ve meme konturları birbirinden ayrı değildir.
<b>Evre 4</b>	Areola ve papilla daha fazla büyümüş olan meme üzerinde kabarak ikincil bir kitle oluşturmuştur.
<b>Evre 5</b>	Meme erişkin büyüklüğünde olup, areola geri çekilip meme kitlesine kaynamış ve papilla dışa doğru kabarmıştır.

**Tablo 2.2.** Kızlarda Tanner evrelemesine göre pubik kıllanma evreleri (39)

<b>Evre 1</b>	Pubik kıllanma henüz başlamamıştır
<b>Evre 2</b>	Labia major boyunca ve mons pubiste seyrek, az pigmente, ince, düz veya hafif kıvrımlı kıllardan oluşan kıllanma vardır
<b>Evre 3</b>	Kıllar daha kalın, pigmente, kıvrık ve sık olmak üzere, mons pubiste daha geniş bir alana yayılmıştır.
<b>Evre 4</b>	Kıllanma mons pubisi tamamen kaplamış ve uyluk iç yüzeylerine uzanmıştır
<b>Evre 5</b>	Erişkin özelliklerinde kıllanma mevcuttur.





**Şekil 2.2.** Kızlarda Tanner evreleri

Puberte sırasında kızlarda meme dokusunun gelişimi GnRH salınımına bağlı olarak hipofizde gonadotrop hücrelerden LH ve FSH salınımı ile gerçekleşir. LH ve FSH gonadlarda kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak gonad olgunlaşmasını ve cins steroidlerinin özellikle östradiol salınımını uyarır. Serum östradiol düzeyindeki artış ise meme dokusunda büyümeye neden olur ve meme dokusu palpe edilir hale gelir (31).

Tanner evre 1 puberte öncesi dönemini temsil etmektedir. Tanner evre 2'de çoğunlukla kızlarda pubertenin ilk bulgusu olan meme dokusunun gelişimi ve hızlı lineer büyüme görülmektedir (38). Boy uzamasındaki hızlanmanın yanı sıra vücut ağırlığında ve vücut yağ oranında da artış gözlenir. Meme gelişiminin başlamasından ortalama 2 yıl sonra menarş görülür. Tanner evre 4'ün sonuna yakın, östradiol üretiminin yaklaşık bir yıllık artışından sonra, menarş başlar (40). Tam bu noktada, hipotalamik-hipofiz eksenindeki negatif geri-denetim estradiolün salgılanmasını baskılar ve böylece östrojen seviyelerinde döngüsel artışa ve menstrüasyona neden olur (41). Menarş yaşı iskelet gelişimi ve lineer büyüme ile orantılıdır. Menarş öncesi östrojene fazla maruziyet, menarş sonrası boy uzamasının 4 cm'den daha az olmasına yol açar. Ortalama olarak menarş sonrası kızlarda boy uzaması 4-6 cm arasında değişir. Erken yaşta menstruasyon, erişkin yaşta kısa boyla karakterizedir. Puberte ortalama

olarak 4-6 yıllık bir süreçte tamamlanır ve her tanner evresi 12-15 ay kadar sürmektedir (37).

Puberte döneminde gonad tarafından östradiol üretimindeki artışa paralel olarak, adrenal bezler androjen salgılamaya başlar (34). Adrenarşın başlangıcı yavaş ve ilerleyicidir. Adrenarş, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin olgunlaşması, çocukluk döneminde adrenal androjenlerden dehidroepiandrostenedion (DHEA), dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEA-S) ve androstenedion (AS) düzeylerindeki artışla karakterizedir (30). Bu artış hem kızlarda hem de erkeklerde pubik kıllanma, akne oluşumu, vücut kokusu ve büyüme hızının artışına neden olur (34). Kızlarda androjen salınımının diğer bir kaynağı overlerdir (30). Pubik kıllanması genellikle Tanner evre 2 sırasında başlar. Her ne kadar adrenal bez tarafından androjen üretimi ve yumurtalık tarafından östradiol üretimi aynı anda ortaya çıksa da, bunlar bağımsız olarak düzenlenmiş süreçlerdir (34).

### 2.3.2. Puberte Yaşı

Puberte başlangıç yaşı genetik özellikler, beslenme durumu, obezite, stres ve çevresel faktörlerin etkisiyle değişebilmektedir. Kayıtlara göre kızlarda ortalama puberte başlangıç yaşı; beyaz ırkta 8.0, siyah ırkta 6.6 ve Meksika-Amerikalı kızlarda 6.0 yaşdır. Meme gelişiminin ortalama başlangıç yaşı; beyaz ırkta 10.4, siyah ırkta 9.5, Meksika-Amerikalı kızlarda 9.8 yaş olduğu gösterilmiştir. Pubertenin Tanner evre 5 olarak tamamlanma yaşı ise; beyaz ırk için 15.2, siyah ırk için 13.5 ve Meksika-Amerikalılar için 14.7 yaş olarak saptanmıştır (30). Son 20 yılda, telarş başlangıç yaşının menarş yaşından daha fazla azaldığı görülmüştür. 1980'lerden önce, ABD'deki ortalama telarş yaşı 11 olarak saptanmıştır. Ancak 1988-1994 yılları arasında yapılan Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışmasında, telarş yaşının ortalamasının 10 yaşın altına düştüğü belirlenmiştir(34).

Türk çocuklarında puberte süreci ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı sınırlıdır. 1955-1960 yılları arasında İstanbul'da doğmuş, yüksek sosyoekonomik düzeye sahip kız çocuklarında ortalama puberte başlangıç yaşı; meme gelişimi için  $9.8 \pm 1.3$  yaş, menarş yaşı için  $12.4 \pm 0.1$  yaş olarak saptanmıştır (42). 1975-1980 yıllarını kapsayan benzer bir çalışmadaki veriler önceki bulgulardan anlamlı bir farklılık göstermemiştir

(43). Ancak son yıllarda Türkiyede yapılan çalışmalarda, telarş başlangıç yaşının ortalaması 6 yaş olarak gösterilmiştir (16, 44, 45).

#### **2.4. Erken Puberte**

Erken puberte, sekonder cinsiyet karakterlerinin toplum ortalamasına göre 2.5 standart sapma önce başlamasıdır. Genel olarak ikincil seks karakterlerinin Tanner evre 2 olarak kızlarda 8, erkeklerde 9 yaştan önce görülmesi erken puberte olarak değerlendirilmektedir.

Bir diğer ölçüt de kızlarda 9 yaşından önce menarşın görülmesidir. Erken puberte kızlarda erkeklere göre 4-10 kat fazla görülmektedir. Olguların 2/3'ünde veya daha fazlasında erken pubertenin neden başladığına dair herhangi bir neden bulunmamaktadır (46).

Özellikle kızlarda 7-8 yaş arasında başlayan meme gelişimi gri bölge olarak tanımlanmakta ve hızlanmış puberte, erken normal puberte, hızlı ilerleyici telarş varyantı gibi isimlerle adlandırılmaktadır. Bu tanımlar birbirine benzer klinik durumları yansıtmaktadır. Kızların büyük bir kısmı tedavi ihtiyacı göstermeyen, hedef boyları ile uyumlu erişkin boylara ulaşmaktadır. Kızlarda erken puberte prematür telarş ile gerçek erken puberte arasında değişen klinik yelpazededir (47).

Erken puberte önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu durum adölesan dönemde erken cinsel davranış ile birlikte, alkol, sigara ve uyuşturucu kullanımının başlamasına, cinsel yolla bulaşan hastalıklara, genç yaşta gebeliklere, vücut memnuniyetsizliğine, yeme davranış bozukluklarına ve depresyona kadar uzanan bir takım fizyolojik ve psikolojik sorunlara yol açtığı bildirilmiştir. Erken puberteye giren bireylerin yetişkinlikte ise meme ve endometriyal kanserler, obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere çeşitli sağlık risklerini daha fazla taşıdıkları belirtilemektedir (1, 48). Yirmi altı epidemiyolojik çalışmanın meta analizinde menarş yaşının her 1 yıl artışı meme kanser riskinin % 9.0 azalttığını göstermektedir (49). Başka bir çalışma, menarş yaşındaki her 1 yıl gecikmenin toplam mortaliteyi % 2.4- 4.5 azalttığını bildirmektedir (12).

### 2.4.1. Erken Puberte Sınıflaması

Erken puberte değerlendirilmesindeki ilk adım, pubertenin gonadotropin sekresyonuna bağımlı veya bağımsız olarak sınıflandırılmasıdır. Gonadotropin bağımlı erken puberte hipotalamo-hipofizer ekseninin erken aktivasyonu yoluyla ikincil cinsiyet karakterlerinin erken gelişimidir. Cinsiyete özgü karakterlerin erken gelişimi gonadotropin sekresyonundan bağımsız, seks steroid üretimine bağımlı ise “*gonadotropin bağımsız erken puberte*” olarak sınıflandırılır. Başka bir deyişle; santral (gerçek) erken pubertede HHG eksenini aktiftir. Buna karşın periferik (yalancı) erken pubertede HHG aktivasyonu yoktur (50). Erken puberte sınıflaması ve nedenleri aşağıda belirtilmiştir.

➤ **Santral (gonadotropin bağımlı, gerçek) erken puberte:**

- Yapısal (erkene kaymış puberte)
- İdiyopatik (sporadik, ailesel)
- Organik: kranial tümörler, hipotalamik hamartom, anoksik ensefalopati, postenfeksiyöz, granulomatöz lezyonlar, yapısal anomaliler, nörokutanöz sendromlar, post travmatik, hipotiroidi, kafa ışınlanması, dismorfik sendromlar, nonketotik hiperglisinemi

➤ **Periferik (gonadotropin bağımsız, yalancı) erken puberte:**

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

➤ **Kombine (santral ve periferik) erken puberte**

➤ **Normal variant puberte**

- Premature telarş
- Premature pubarş

- Premature menarş (51)

#### **2.4.1.1.Santral (gonadotropin bağımlı, gerçek) erken puberte**

Santral erken pubertede; HHG eksenini aktiftir. İnsidansı 1/5.000-10.000 olup, kız çocuklarda erkek çocuklara göre daha sık görülmektedir. Nedeni genellikle saptanamakla birlikte, altta yatan organik lezyon olasılığı erkek çocuklarda daha fazladır. Santral erken puberte kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma şeklinde görülür. Başlangıç yaşı erkendir, ancak puberte normal fizyolojisinde ilerler. Bu hastalar yaş için artmış uzama hızı, ileri kemik yaşı ve hızlı büyüme gibi özelliklere sahiptirler (30).

Kozmetik ürünler, besinler ve kimyasal bazı insektisidler HHG eksenini bozabilmekte ve erken puberteye neden olabilmektedir. Çevresel faktörler, endokrin bozucular diye adlandırılan, hormonları taklit eden maddeler östrojen benzeri ya da endojen östrojen salınımına neden olan etkileriyle erken puberteye yol açabilmektedirler (52). Birçok çalışmada, çocukluk çağında görülen şişmanlığın kızlarda erken menarşa yol açabileceği gösterilmiştir. Hazır yiyeceklerin tüketiminin artışı, fiziksel aktivitede azalma ve televizyon seyretme süresinin uzaması obeziteye neden olabilecek durumlardandır (47, 53). Son yıllarda puberte başlama yaşının erkene kayması, puberte başlama zamanı ile ilgili faktörlerin anlaşılması için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir (30).

#### **2.4.1.2. Periferik (Gonadotropin Bağımsız, Yalancı) Erken Puberte**

Periferik erken pubertede; HHG ekseninde aktivasyon yok iken gonad, adrenal bez veya eksojen kaynaklı cinsiyet hormonların fazla salınımına bağlı olarak puberte bulguları görülmektedir (30). Salınan hormon, cinsiyet ile aynı yönde bulgulara neden oluyorsa “izoseksüel yalancı erken puberte”, karşı cins özelliklerinin ortaya çıkmasına neden oluyorsa “heteroseksüel yalancı erken puberte” adlandırılmaktadır (51). İzoseksüel veya heteroseksüel olmasına göre de etiyoloji değişmektedir. Periferik erken pubertede FSH ve LH seviyeleri prepubertal düzeye baskılanmakta ve GnRH uyarısıyla FSH ve LH seviyelerinde artış gözlenmemektedir (30).

### **2.4.1.3.Kombine (santral ve periferik) erken puberte**

Uzun süre yüksek düzeyde seks hormonlarına maruz kalındığında, somatik gelişimde hızlanma ve kemik yaşında ilerleme saptanır. Bunun sonucu olarak, pubertenin başlangıcı erkene kayar ve HHG eksenini takvim yaşından ziyade somatik gelişim yaşına göre olgunlaşır. Tedavisiz kalan tüm periferik yalancı erken puberte olguları santral erken pubertenin eklenmesiyle komplike olabilir. Gerçek erken puberte başlangıcı, somatik gelişiminin derecesi ile bağlantılıdır. Genellikle kemik yaşı 10-13 iken gerçek erken puberte kendiliğinden başlar. Ancak bazı hastalarda yalancı erken puberte tedavisi başlangıcını takiben 1 ay içinde de görülebilir. Bu puberte tipi kalıcıdır ve tedavi gerektirir (47).

### **2.4.1.4.Normal variant puberte**

#### **2.4.1.4.1. Prematür Telarş**

Prepubertal dönemde başka puberte bulguları (hızlandırılmış büyüme hızı, gelişmiş kemik olgunlaşması, aksiller ve pubik kıllanması) olmaksızın 8 yaşından önce tek ya da iki taraflı meme gelişimidir. Kızlarda en sık görülen erken olgunlaşma formudur. Prematür telarş (PT) tipik olarak ilk 2 yaşta görülme oranı çok yüksekken, 2-3 yaşlarında spontan gerileyebilen bir durumdur. Ancak 2-3 yaşından sonra geliştiği takdirde, olguların 1/3'ünde puberte bulguları ilerleyebilir (51, 54). HHG ekseninin geçici aktivasyonu, over folikül kistlerinden geçici östrojen salgılanması, adrenal öncülerden östrojenlerin yapımında artış olası mekanizmalar olarak gösterilmiştir (55). PT'nin başlanmasındaki fizyolojik neden, HHG ekseninin idiyopatik olarak aktif olmasına bağlı FSH seviyesindeki atıştır. Bazal ve GnRH uyarısına FSH yanıtı artmışken, LH'da artış görülmez (47). PT tanılı olgularda pelvik ultrasonografide over mikrokisti görülme sıklığının arttığı saptanmıştır. Ancak bu artış bazal gonadotropin veya östradiol düzeyleriyle ilişkili bulunmamıştır. İleri telarş olgularında over kistleri tanımlanmıştır ve bu durumun nedeni tam olarak bilinmemektedir. FSH baskın gonadotropin uyarıları östrojen salgılayan küçük kistlerin oluşumunu uyarabilmekte, bu da PT klinik tablosuna yol açabilmektedir (30). PT tanılı kız çocuklarda kemik yaşı değerlendirmesi kronolojik yaşa göre 2 standart sapma içindeyse ileri tetkik yapılmaksızın izlenmesi önerilir (51).

#### 2.4.1.4.2. Prematür Pubarş (Adrenarş)

Prematür pubarş kızlarda 8 yaşından önce pubertenin diğer bulguları olmaksızın aksiller kıllanma ile birlikte ya da tek başına pubik kıllanmasının gelişimini ifade eder. Pubarş adrenarşın fenotipik özelliğidir. Prematür adrenarş kızlarda 8 yaşından önce adrenal korteksten salgılanan androjenin artması sonucu ortaya çıkmaktadır. DHEA, DHEA-S, AS ve testosteron düzeyleri yaşa uygun değerlere göre yüksek, ancak puberte evrelemesine göre beklenen sınırlardadır. Adrenarş ile birlikte 17,20 liyaz ve 17 alfa hidroksilaz aktivitesindeki artış sonucunda serum DHEA ve DHEA-S düzeylerinde artış gözlenir. Serumdaki DHEA-S düzeyin 40 µg/dl'nin üstüne çıkması adrenarşın biyokimyasal göstergesidir. Bazı olgularda bu artış 200 µg/dl'ye kadar yükselebilmektedir (30, 47). Prematür adrenarşın ayırt edici tanısında hiperandrojenizme neden olan non-klasik konjenital adrenal hiperplazi, adrenal ya da over kaynaklı tümör gelişimi yer alır. Ayırım için bazal ve uyarılı 17-hidroksiprogesteron düzeyi, DHEA-S, AS ve testosteron düzeylerine bakılabilir (51). Bu olgularda hem somatik büyüme hem de kemik yaşında ilerleme hızlanmıştır. Prematür adrenarşlı olgularda, puberte normal zamanında başlar ve nihai boyları genetik ile uyumludur. Ancak puberte öncesi büyüme hızında artış görülebilir. Bu durum normal pubertenin başlangıç ve ilerlemesini etkilemez ancak bazı olgularda hemen peşinden gonadarş (HHG eksenin aktivasyonu) gelişimi görülebilebilir. Bu yüzden olguların 4-6 aylık aralarla izlenmesi önerilir. İzole prematür adrenarşta kız çocuklarında pubik kıllanma genellikle labia majoraya sınırlıdır. Pubik kıllanma yavaş ilerleme gösterip pubik alana yayılabilir veya hiç yayılma olmayabilir. Bununla birlikte, aksiller kıllanma da görülebilir. Androjen artışına bağlı yetişkin tip ter kokusu, yağlı cilt ve akne gözlenebilir. Bu çocuklarda büyüme hızı ve kemik yaşı artış gösterir. Ancak bu artış normal sınırları aşmaz ve kemik yaşındaki ilerleme boy yaşı ile uyumludur (30, 47). İzole prematüre adrenarşta normalin varyantı selim bir durum kabul edilmekle birlikte olguların bir kısmında özellikle de prematüre doğan bebeklerde ileriki yıllarda obezite, insülin direnci, polikistik over sendromu, dislipidemi, metabolik sendromu ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık olduğu bilinmektedir. Bu yüzden olgularda özellikle bu riskli durumlar açısından takip edilmelidir (51).

#### **2.4.1.4.3. Prematür Menarş**

Prematür telarş ve pubarştan daha nadir görölür. Kız çocuklarında diğer cinsel özellikler gelişmeden bir veya birkaç kez ortaya çıkan ve dönemsellik gösteren vajinal kanama olmasıdır. Böyle durumlarda kanamaya neden olabilecek vulvovajinit, yabancı cisim, cinsel istismar, travma, tümörler ve üretral prolapsus gibi faktörler dikkatlice araştırılmalıdır. İzlemlerde kanamanın düzeni ve diğer puberte bulgularının eşlik edip etmediği değerlendirilmelidir. Olguların 1/4'inde altta yatan bir neden bulunamaz. Bu çocuklarda ilerde menarş, fertilitte ve menstruel sikluskar normal seyreder. Gonadotropinlerin plazma seviyeleri normaldir. Östradiol seviyeleri artmıştır. Ultrasonografisinde ovarian foliküler kistler görülebilir (51).

#### **2.5. Puberte Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler**

Puberte başlangıç yaşını genetik ve çevresel birçok faktörün yer aldığı multifaktöriyel etkenler belirlemektedir. Puberte zamanlamasında genetik etkisi kadar, çocuğun yaşadığı psikososyal ortam ile beslenme, endokrin bozucular ve kimyasal kirleticiler gibi çevresel koşullar da etkilemektedir. Bu bölümde, pubertal zamanlamasını etkileyen potansiyel genetik ve çevresel faktörler anlatılacaktır.

##### **2.5.1.1. Genetik Faktörler**

Pubertal zamanlamanın büyük ölçüde kalıtsal olduğu düşünülmektedir. Genetiğin puberte başlangıç yaşı üzerindeki etkisi, ikiz çalışmaları ile anne ve kızının ergenliğe ulaşma yaşlarının araştırıldığı çalışmalardan elde edilen bulgularla ortaya konmaya çalışılmıştır (56, 57). Puberte yaşının etnik gruplar arasında değiştiğini gösteren nüfus çalışmaları, sosyoekonomik etkilerin yanında genetik faktörlerin puberte başlama zamanında önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda hesaplanan kalıtsallık ölçüleri, pubertal zamanlamadaki varyansın %50-80'inin genetik faktörlerle açıklanabileceğini göstermektedir (32). GnRH aktivitesini düzenleyen birçok gen pubertal başlangıcı ve pubertenin seyrini düzenlemek ile pubertal zamanlamayı belirlemektedir. Genetik, pubertal bozuklukların da benzer şekilde temelini oluşturur ve spesifik genlerdeki mutasyonlar erken veya gecikmiş puberteye neden olabilmektedir (58). Genel popülasyonda, ergenlik yaşı gibi varyansı bir çan eğrisi dağılımına benzeyen bir özelliğin genetik modülasyonu, büyük



olasılıkla, çoklu genlerin toplamsal etkisinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, ergenlik zamanlamasının genetik kontrol altında olduğu ve bu kontrolün tek bir gen ile değil, birbirleriyle etkileşen hipotalamik gen ağı tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir (32).

Endüstriyel gelişmeye paralel olarak sosyo-ekonomik durum ve beslenme tarzındaki değişikliklerin de menarş yaşındaki düşüşte önemli rol oynadığı öne sürülmektedir. Bu gözlemlere göre, puberte zamanlamasında sadece genetik faktörler değil aynı zamanda epigenetik etkinin de rolü olduğunu düşünmektedir.

## **2.5.2. Yaşam Tarzı ve Çevresel Faktörler**

### **2.5.2.1. Beslenme**

Çocukluk dönemindeki beslenme durumu, pubertal gelişim üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve çocuğun beslenme durumunun puberte zamanlamasını %25'e kadar etkileyebileceği belirlenmiştir. Ayrıca, aşırı beslenme ve obezite puberte başlangıcını tetikleyebilmektedir (8).

#### **2.5.2.1.1. Enerji alımı**

Enerji dengesi, üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptir (59). Üreme, enerji gerektiren bir işlemdir. Bu doğrultuda, enerji yetersizliği ergenliği geciktirip, doğurganlığı etkileyebilir. Aynı zamanda, daha iyi beslenme durumu ve sağlık koşullarının erken menarş ile ters ilişkili olduğu düşünülmektedir. Zayıflık, yetersiz beslenme veya şişmanlık gibi durumlarda farklı periferik hormonların ve merkezi transmitterlerin üreme ekseninin özellikle de GnRH nöronlarına sinyal iletmesi ile değişimler ergenliğin metabolik kontrolünü etkileyebilmektedir (60). Uzun vadede pozitif enerji dengesizliği vücutta yağ birikimine neden olmaktadır. Bu yüzden birçok epidemiyolojik çalışma, daha fazla enerji alımının erken puberte ile ilişkili olduğu hipotezini önermektedir. Enerji alımı ile puberte arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonucu çelişkilidir. Örneğin, Kanadalı kızlar üzerinde yapılan bir çalışmada daha fazla enerji alımı ile erken menarş yaşı arasında ilişki bulunmuşken (61), başka çalışmalar enerji alımının menarşın zamanlaması veya meme gelişimi ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir (15, 62-66).

### 2.5.2.1.2. Protein

Protein alımı ile puberte başlangıcı üzerinde yapılan ilk çalışmaların sonucu belirsizdir (67, 68). Ancak hayvansal proteinler gibi spesifik protein kaynakları ile yapılan sonraki çalışmalar, bu makro besin ögesinin cinsel olgunlaşma zamanlaması üzerindeki potansiyel etkilerini göstermektedir (12, 62). Bu etkiler protein kaynaklarına göre değişebilmektedir (1). Bazı bulgular çocukluktaki hayvansal protein alımının pubertenin daha erken başlamasıyla ilişkili olabileceğini belirlemektedir (12, 62)

Yapılan çalışmalarda (69, 70), fazla miktarda hayvansal protein tüketen kız ve erkeklerde, daha erken zirve büyüme hızı, menarş yaşı ve ses değişimi olduğu saptanmıştır (40,41). Üç ile beş yaş arasında olan kızlarda 8 g/gün daha fazla hayvansal protein tüketiminin menarş yaşının 7 ay erken başlaması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (64). Amerikalı kız çocukları üzerinde yapılan başka bir çalışmada daha fazla hayvansal protein tüketen kızların düşük miktarda tüketen kızlara göre 6 ay erken menarş oldukları gözlenmiştir (71). Buna ek olarak İngiliz kızlarda hayvansal protein alımındaki bir standart sapmalık artış (1.1 g/ gün), erken menarş gelişim riskini %17 arttırmıştır (15). Gunther ve ark. (12) inek sütü ve ürünlerinden alınan proteinin erken ergenlik büyüme atakları (parlaması) ve zirve büyüme hızı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırmasından elde edilen verilere göre, Amerikalı kız çocuklarında daha fazla süt tüketiminin daha erken menarş yaşı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (72). Bununla birlikte, tüketilen et miktarının da puberte zamanlamasında da rol oynadığı bildirilmiştir. Çocukluk döneminde daha fazla et alımının daha erken menarş yaşı ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (15). Bir kohort çalışmasında, yaş ortalaması 8 olan kız çocuklarının kırmızı et tüketimi ile menarş yaşı arasında ters ilişki bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, günde en az iki kez kırmızı et tüketen kızların, haftada dörtten az kırmızı et tüketen kızlarla kıyasla, menarş olasılığı %64 artmıştır (73).

Hayvansal besinlerin, özellikle süt ürünlerinin puberte zamanlaması üzerindeki potansiyel etkileri, protein aracılı IGF-1 sekresyonunun uyarılmasına bağlanmıştır (74). Bazı bulgulara göre çocukluk döneminde bu hormonun yüksek dolaşım seviyeleri, pubertenin daha erken başlamasıyla ilişkilendirilmiştir (75, 76).

Bitkisel proteinlerin pubertal gelişimdeki rolü de araştırılmıştır. Erken pubertede hayvansal protein kaynaklarının rolünü öne süren çalışmaların aksine, çocukluk döneminde bitkisel protein kaynaklarının alımı gecikmiş puberte başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir. Bir çalışmada, 3-5 yaş arası kızlarda bir standart sapma fazla bitkisel protein alımının menarş başlangıc yaşının 10 ay ertelediği gözlenmiştir (62). Başka bir çalışmada, daha fazla bitkisel protein tüketiminin geç başlangıçlı meme gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (77). Son zamanlarda yapılan bir çalışmanın sonucuna göre 3-4 ve 5-6 yaşlarında çocukların daha fazla bitkisel protein alımı ergenlik büyüme hızı yaşı, zirve büyüme hızı yaşı, menarş veya ses değişim yaşını geciktirmiştir (12). Genel olarak, hayvansal proteinin pubertal gelişimi ilerletebileceği ve bitkisel proteinin puberte başlangıcını geciktirebileceği düşünülmektedir.

#### **2.5.2.1.3. Yağ**

Çocukluk döneminde toplam yağ alımı ile puberte başlangıcı ilişkisini belirleyen çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Çeşitli çalışmalar yağ alımının östrojen metabolizması üzerinde potansiyel bir etkiye sahip olduğunu ve ergenliğin başladığı zamanla ilişkili olabileceğini göstermiştir (78). 1-2 yaş veya 8-12 yaş arasındaki çocuklarda, toplam yağ alımı ile puberte başlangıc yaşı arasında ters ilişki bulmuştur (65). Bu konuyla ilgili kızlar üzerinde yapılan diğer birçok çalışmada ise diyet yağı ile pubertal belirteçler arasında bir ilişki saptanmamıştır (15, 66, 67, 71, 77). Öte yandan artan toplam diyet yağı tüketimi ve çoklu doymamış yağ asit alımı erken menarş yaşı ile ilişkilendirilmiştir (15, 65). Ancak doymuş yağ asitleri (64), tekli doymamış yağ asitleri (63, 79) ve hayvansal yağların menarş gecikmesi (63) ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Çalışma sonuçlarındaki tutarsızlıklar nedeni ile diyet yağının puberte üzerine etkisinin altında yatan mekanizmalar hala tam olarak açıklanamamaktadır (5).

#### **2.5.2.1.4. Karbonhidrat**

Kohort çalışmalarının sonuçlarına göre, çocukluk döneminde karbonhidrat alımı ile pubertal gelişim belirteçleri arasında bir ilişkili saptanmamıştır (66, 67, 77). Ancak prospektif bir çalışmada şekerli içecek tüketimi ile erken cinsel gelişim arasında ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin sadece şekerden kaynaklanmadığı, başta kafein olmak üzere

içerceklerin içinde bulunan diğer bileşenlerle de ilişkilendirebileceği düşünülmektedir (80). Yapılan başka bir prospektif çalışmada, 10 yaştaki kız çocuklarında kafein ve aspartam alımının erken menarş riskini arttırdığı bulunmuştur. Aynı çalışmada, fruktoz veya sükroz alımı ile ergenlik zamanlaması arasında bir ilişki bulunmamıştır (81).

#### **2.5.2.1.5. Diyet Lifi**

Diyet lifi, bir dizi potansiyel mekanizma yoluyla dolaşımdaki östrojen seviyelerinin yararlanımını azaltarak puberte gelişimini etkilebileceği öne sürülmüştür; 1) östrojen konjugatın ayrılmasını azaltarak, enterohepatik dolaşım yoluyla serbest östrojenlerin alımının azalmasına neden olmak; 2) östrojene bağlanarak dışkı östrojen atılımının artmasına neden olmak; 3) seks hormonu bağlayıcı globulinin hepatik ekspresyonunu artırarak estradiol biyoyararlanımının azalmasına neden olmak; 4) hipotalamus-hipofiz-gonad sisteminin olgunlaşması veya salgılanması üzerinde doğrudan etki yapmak (5). Konuyla ilgili yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, diyet lif alımının menarş yaşını geciktirdiği belirlenmiştir (82). Bilimsel literatür diyet lifi tüketim düzeyi ile menarş yaşı arasında çelişkili sonuçlar göstermektedir. Prospektif çalışmalar diyet lifi veya yüksek lif içeriğine sahip besinlerin alımı ile menarş yaşı arasında anlamlı ters ilişkiler olduğunu bildirmiştir (83). Ancak başka çalışmalara göre, diyet lif alımı ile menarş yaşı arasında ilişki saptanmamıştır (61, 84). Pubertal zamanlamayla lif ve lif açısından zengin diyet modellerinin ilişkisini inceleyen daha fazla çalışmaya gerek vardır.

#### **2.5.2.2. Fiziksel Aktivite**

Bir sağlık sorunu olan hareketsizliğin, puberte zamanlamasını etkilediğine dair veriler sınırlıdır. Bununla birlikte çocukluk döneminde yapılan yoğun egzersizin ergenlik gelişimini geciktirdiği gösteren araştırmalar mevcuttur (85). Profesyonel koşucularda (86, 87) ve jimnastikçilerde (88) pubertal başlangıç zamanının geciktiği gözlemlenmiştir. Kolombiya'da yapılan kesitsel bir çalışmada günde 2 saat fiziksel aktivite yapan kadınlarda menarşın geciktiği görülmüştür (89). Fiziksel aktivite, enerji tüketimini artırmakta ve vücut kompozisyonunu iyileştirebilmektedir (88). Yoğun fiziksel aktivitenin menarş yaşının gecikmesinin muhtemel nedenlerinden biri yoğun fiziksel aktivitenin vücut yağ oranını azaltmasını takip eden kan leptin seviyesinin

azalması ve bunun sonucu olarak GnRH pulsatil baskılaması olarak açıklanabilir (90). Bir başka muhtemel süreç, profesyonel sporcu çocuklarda hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninin kronik aktivasyonu sonucu glukokortikoid seviyelerinin artışının uyarılması olabilir (86, 87). Fazla miktarda glukokortikoid büyüme hormonu salgılanmasını (91) ve iskelet olgunlaşmasını (92) inhibe edebilir ve hipotalamik-hipofiz GnRH pulsatil sekresyonu baskılayabilmektedir (85). Çocuklukta orta ve şiddetli aktivitenin ergenliğin geç başlangıcı ile ilişkili olduğunu düşündüren kanıtlar ve biyolojik mekanizmalar bulunmaktadır.

### 2.5.2.3. Endokrin Bozucular

Çeşitli mekanizmalar yoluyla normal endokrin fiziyojisine müdahale ederek sağlık sorunlarına neden olan kimyasal maddelere endokrin bozucular denilmektedir (93). Endokrin bozucular hormonların üretim, salınım, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılmalarını etkileyebilmektedir (94). Bu maddelere düşük düzeyde maruz kalınması pubertal gelişimin değişimine neden olmaktadır (93). Türkiye’de yapılan bir çalışmada, endokrin bozucu kimyasalların pubertal zamanlamasının değişmesinde rol oynadığını göstermiştir (52). Endokrin bozucu maddeler plastiklerde (ör: bisfenol-A), plastikleştiricilerde (ör: ftalatlar), endüstriyel çözücülerde/ yağlayıcılarda (ör: poliklorlanmış bifeniller ve dioksinler), böcek ilaçlarında (ör: DDT), fungusitlerde (ör: vinklozolin) ve farmasötik ajanlarda (ör: dietilstilbestrol) kullanılmaktadır (95). Çalışmalardan elde edilen bilgilere göre, saç bakımı ve kozmetik ürünlerde de bulunan pestisitler ve eksojen hormonların erken ergenliğin olası nedenleri arasında yer aldığı gösterilmiştir. Aslında östrojenik özelliklere sahip çevresel kimyasallara maruz kalmak kızlarda erken telarşı oluşturabilmektedir. Çevresel kimyasallar anti-östrojen veya anti-androjen etkileri nedeniyle de ergenliği etkileyebilir. Ayrıca, çeşitli gelişim aşamalarında (gebelik dahil) endokrin bozuculara maruz kalma ergenliğin merkezi başlangıcını etkileyebilir (96, 97).

Birçok endokrin bozucunun yapısal olarak östrojene benzerliği, östrojen reseptörleri üzerinde etki yapmalarına ve pubertal zamanlamayı etkilemelerine yol açabilmektedir. Fungisitler gibi bazı kirleticiler androjen reseptörü ile de etkileşime girebilmektedirler. Endokrin bozucular aromataz enzimin aktivitesini arttırarak veya dolaylı olarak GnRH üzerindeki etkileriyle endojen östrojen üretiminde artışa yol

açarak kızlarda erken puberteye neden olabilmektedir (52). Endokrin bozucuların etkileri karmaşık olabilir ve potansiyel olarak epigenetik değişiklikleri içermektedir. Sonuç olarak, endokrin bozucuların etkileri endokrin bozucu maddelere maruz kalma yaşına, dozuna ve temas süresine bağlıdır. Bunlara ek olarak endokrin bozucuların pubertal gelişim üzerindeki varsayılan etkisinin incelenmesi için toplum temelli çalışmalara ihtiyaç vardır (52, 93).

Özetle, mevcut kanıtlar endokrin bozucu ajanların pubertal zamanlamada rol oynadığını göstermektedir. Ancak bu maruziyetin çocukluk çağı obeziteden bağımsız olarak erken puberteden ne ölçüde sorumlu olduğu henüz tam olarak belirlenememiştir (34).

#### **2.5.2.4. Diğer Çevresel Faktörler**

Aile büyüklüğü, ailenin gelir düzeyi, kentsel/ kırsal yerleşim ve ebeveyn eğitim düzeyi gibi sosyoekonomik faktörler ergenliğin başlangıcını etkileyebilen faktörler arasında gösterilmektedir. Sosyoekonomik durumu yüksek olan ailelerden gelen kızlar sosyoekonomik durumu düşük olan kızlara göre daha erken yaşta menarş görmekte (98, 99). Eğitim seviyesi yüksek ebeveynlere sahip çocuklarda erken puberte zamanlaması ile ilişkilendirilmiştir (89, 100). Biyolojik babanın yokluğu erken menarş yaşı ile ilişkili bulunmuştur (101). Kırsal bir ortamda yaşayan kızların kentsel ortamda yaşayanlardan daha geç yaşta menarş oldukları saptanmıştır (102). Çocukluk dönemindeki sosyal zorlukların fazlalığı da menarş yaşının gecikmesi ile ilişkilendirilmiştir (103). Ayrıca, psikososyal stres faktörleri (101, 104-106), akut/ kronik hastalık (107) ve savaş koşulları (108) ergenliğin gecikmiş başlangıç yaşı ile ilişkilendirilmiştir. Strese bağlı bu maruziyetler hipotalamik-hipofiz gonadal eksenini baskılayarak pubertal zamanlamayı etkilemektedir (107). Stresle ilişkili maruziyetler fiziksel aktivite düzeyi, uyku ve diyet gibi yaşam tarzı ile alakalı tercihler üzerinde etki ederek ergenlik zamanlamasını dolaylı olarak etkileyebilmektedir.

#### **2.5.3. Obezite ve Adipozite**

Aşırı enerji alımına bağlı gelişen çocukluk dönemi obezitesi son yılların önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı obezite prevalansında artış gözlenmektedir (93). Çocukluk ve ergenlik

çağı obezitesi bir takım tıbbi komplikasyonla ilişkilidir. En çok endişe verici olan ise, gelecekte ortaya çıkması muhtemel insülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemi gibi bir çok hastalığın etiyojisinde yer alan metabolik risk faktörleridir (109).

Yirminci yüzyılın ortalarında hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, çocukluk dönemindeki enerji dengesinin cinsel gelişim zamanlaması üzerinde potansiyel etkisi gösterilmiştir (110). Frisch ve ark. (85) hipotezine göre puberte başlamadan önce kritik bir vücut ağırlığı veya yağ kütlesine ulaşılması gerekmektedir (111). Son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle kızlarda puberte zamanının son 30 yılda giderek daha erken yaşa kaymasının ve aynı zaman diliminde çocuklarda artan obezitenin erken pubertenin başlıca sebebi olabileceğini düşündürmektedir (93, 112-114). Yine bazı çalışmalar pubertal zamanlamasındaki son değişikliklerin büyük ölçüde çocukluk dönemindeki aşırı ağırlık kazanımı ve obezite görülme sıklığındaki artışlarından kaynaklandığını öne sürmüştür (115-117). Puberte başlangıcının daha erken yaşlara kaymasında önemli bir etmen olarak vücut yağ kütlesindeki artış gösterilmektedir (30). Vücut ağırlığı daha yüksek olan kızlarda puberte başlangıcının zayıf olanlara göre daha erken gerçekleştiği saptanmıştır (30). Ayrıca, kızlardaki vücut yağ yüzdesi yaklaşık %17'ye ulaştığında, puberte başlangıcının tetiklenebileceği öne sürmüştür (1). Kız çocukları üzerinde yapılan çalışmalarda çocukluk dönemindeki fazla yağlanma ile erken puberte arasında tutarlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (118-121). Erken meme gelişimi olan kızların BKİ ve deri kıvrım kalınlığının aynı yaşta olan normal kızlardan daha fazla görülmüştür (122, 123). Başka bir çalışmaya göre menarş yaşı ve BKİ arasında negatif ilişki saptanmıştır (124). Aslında vücut yağ kütlesi ve BKİ persentili fazla olan kızlarda pubertal gelişimin daha hızlı ve erken olduğunu savunan çok sayıda çalışma mevcuttur (53, 93, 112-114, 125, 126). Bu veriler ilgi çekici olsa da ergenlik döneminde vücut ağırlığındaki artışın fizyolojik bir olgu olduğunu bilmek önemlidir (kızlarda normal ergenliğe BKİ ve subkutan adipozite artışı eşlik eder). Bu yüzden, herhangi bir nedene bağlı olarak erken ergenlik BKİ gibi obeziteyi tanımlayan parametrelerin fizyolojik artışına neden olabilir. Bununla birlikte, kızlarda erken çocukluk döneminde şişmanlık, ilerlemiş ergenlikle de bağlantılıdır. Örneğin, Amerikalı kızlar üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada,

yüksek BKİ'ye sahip olan 3 yaşındaki çocuklar ve BKİ artış hızı yüksek olan 3-7 yaş arasındaki çocukların daha erken ergenlik dönemine girdikleri saptanmıştır. (118).

Ayrıca, hipotalamik-hipofiz ünitesini etkileyen anormallikler hem erken ergenliği hem de erken anormal vücut ağırlığı kazanımını teşvik edebilir (127). Bazı hipotezler erken dönemde gerçekleşen birtakım olayların ve/ veya maruziyetlerin (ör: düşük doğum ağırlığı ve bunu telafi etmek için hızlı büyüme ve bebeklik dönemindeki beslenme uygulamalarının) gelecekteki olması muhtemel insülin direnci ve obezite riskini artırmanın yanı sıra, çocukları daha erken pubertal olgunlaşmaya yatkın hale getirebileceğini iddia etmektedir (114, 128, 129). Ancak bu faktörlerin gelecekteki riski nasıl "programlayabileceği" belirlenmemiştir.

Aşırı yağlanma, ergenlik zamanlamasını ve ergenlik döneminde hormonal parametrelerini de çeşitli yönlerden etkileyebilmektedir. Örneğin, kızlarda erken ergenlik daha fazla psikolojik problem, risk alma davranışı ve hatta gelecekteki meme kanseri riski ile ilişkili görünmektedir (130). Pubertal geçiş sırasındaki obezite, ergen polikistik over sendromunun (PCOS) gelişimine de neden olabilmektedir (131). Sanayileşmiş ülkelerde menarş yaşı 19. yüzyıldan beri önemli ölçüde azalmıştır ki, bu azalmanın büyük ölçüde beslenme, besin güvenliği ve genel sağlıktaki önemli gelişmelerle ilgili olduğu düşünülmektedir (53). Yeterli beslenme pubertenin normal zamanda başlanması ve pubertal gelişim temposu için önemli bir faktördür ancak aşırı beslenmeden kaynaklanan aşırı yağlanmanın bunu değiştirip değiştiremediği hala belirsizdir.

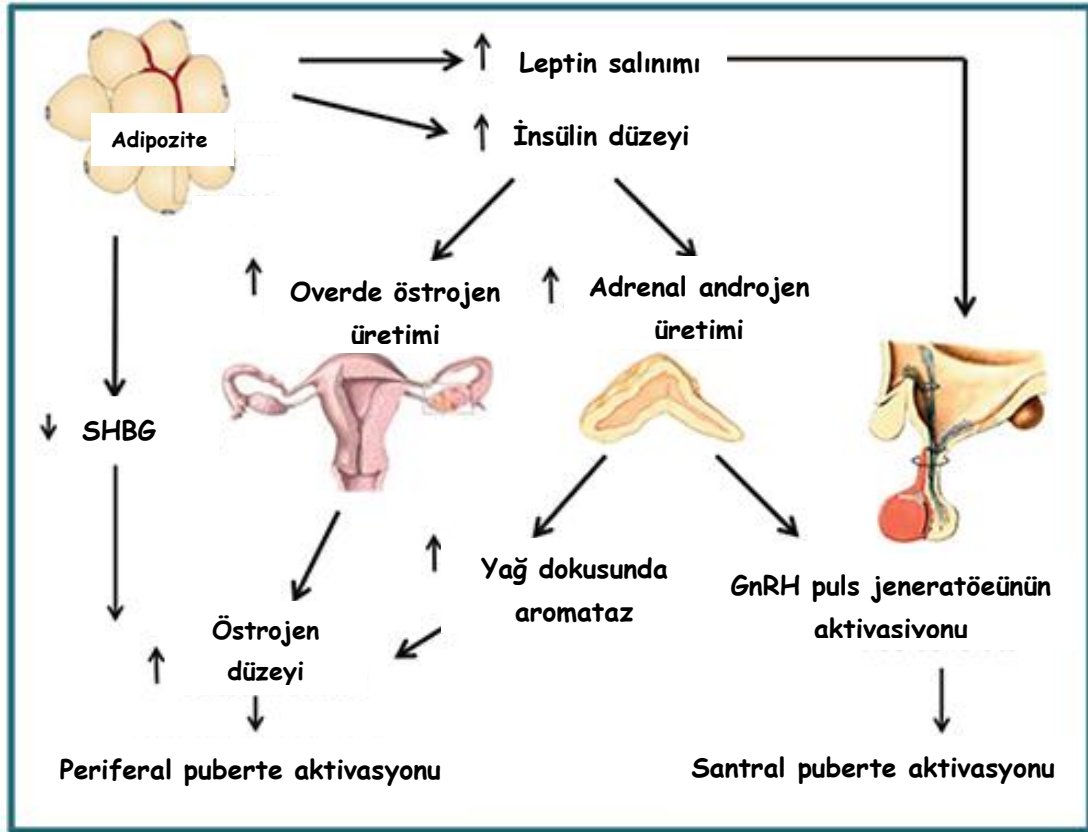
### **2.5.3.1. Obezitenin Puberte Zamanlanması Üzerindeki Etki Mekanizması**

Son zamanlarda, çocukluk çağı obezitesinin ergenlik başlangıcını ve ilerlemesini etkileyebileceği hipotezi öne sürülmüştür ve yağ dokusunun pubertal başlangıç üzerindeki etkisinin altında yatan birkaç olası mekanizma tanımlanmıştır.

Adipozitenin merkezi pubertal başlangıcının metabolik bir bekçisi olduğu ve bu nedenle muhtemelen obezite GnRH puls jeneratörünün erken aktivasyonu ve pubertenin merkezi başlangıcı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bölüm 2.4.'de de açıklandığı üzere, ergenliğin başlangıcı genellikle GnRH-gonadotropin ekseninin aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Obez kızlarda serum leptin düzeyinin artışı bir



yandan adipozite üzerinde olan etkisi, diğer yandan da gonadotropin salgılanması üzerinde etkisi puberte zamanlamasında önemli bir rol oynamaktadır. Ek olarak, prepubertal obezitede insülin kaynaklı seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri azalır ve buna bağlı olarak östradiol dahil seks steroidlerinin biyoyararlanımı artar (114, 132, 133). Bazı çalışmalar kızlarda santral pubertenin (gonadotropine bağımlı) bir ilerlemesi olmaksızın obeziteye bağlı östrojenizasyonu gerçekleştirebileceğini önermektedir. Bu hipotez yağ dokusunda aromataz ekspresyonunun artmasının bir sonucu olan adrenal androjen öncülerinden östrojen üretimi ile açıklanabilmektedir (134, 135). Son olarak, obezite ile ilişkili hiperinsülinemi veya insülin direnci gibi durumlar da ergenliğin başlamasını ve ilerlemesini desteklemektedir. Hiperinsülinemi, pubertal vücut ağırlığı kazanımı ve gelişim hızını artırır ve yumurtalık ve adrenal steroidogenezi uyarak LH seviyesini arttırmaktadır (136). Artmış androjen seviyeleri, hipotalamik hipofiz ekseninde periferik ve/ veya santral pubertal gelişimini desteklemektedir (93). Prepubertal kızlarda artan androjen konsantrasyonlarının, pubertal GnRH sekresyonundaki artışı kolaylaştırabileceği ve erken pubertal başlangıca yol açabileceği öne sürülmektedir (137). Şekil 2.3.'de bu durum gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Obez kızlarda erken pubertal başlangıcın patofizyolojisi (138)

#### 2.5.4. Puberte Zamanlamasında İştah ile İlgili Hormonların Potansiyel Rolü

##### 2.5.4.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)

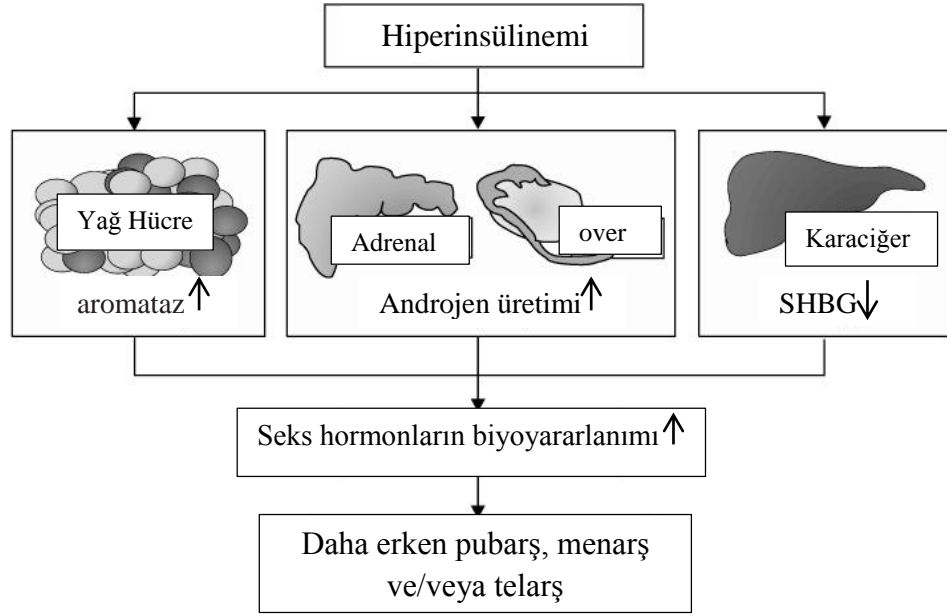
İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ekseninin pubertal zamanlamanın fizyolojisinde önemli rolü olduğuna dair kanıtlar vardır. Nadir görülen hastalıklardan dolayı IGF-1 aktivitesinin azalması gecikmiş puberte ile ilişkilendirilmiştir (139). Ayrıca IGF-1 gen polimorfizmleri daha erken yaşta menarşla ilişkilendirilmiştir (140). Son yıllarda çocuklar üzerinde yapılan bir epidemiyolojik çalışma IGF-1 düzeylerinin erken menarş için bağımsız bir gösterge olduğunu bildirmiştir (75). Kemirgenler üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarına göre IGF-1'in intraventriküler infüzyonu ergenliği tetikler iken, IGF-1 antikorları ergenliği geciktirmiştir (141, 142). İn vitro çalışmalar ise IGF-1'in GnRH ekspresyonunu arttırdığını göstermektedir

(143). IGF-1'in hipotalamus, hipofiz bezi ve / veya yumurtalıklar üzerinde etki ederek üreme eksenini uyarabildiği düşünülmektedir (144).

#### 2.5.4.2. İnsülin

Puberte döneminde, insülin duyarlılığında azalma ve kompensatuar hiperinsülinemi fizyolojik bir olaydır ve kısmen GH ve IGF1'in artışından kaynaklanmaktadır (145). İnsülin sekresyonu puberte sırasında yaklaşık %30 oranında artmaktadır (146). Açıkçası, ergenlik sürecinde insülin direnci özellikle obez kız çocuklarında artmaktadır (147-149). İnsülin direncinden kaynaklanan hiperinsülinemi de pubertal zamanlamanın düzenlenmesinde rol oynayabilmektedir (114). İnsülin direnci, IGF bağlayıcı protein-1 ve seks hormonu bağlayıcı globulini baskılayarak sırasıyla, IGF-1 ve seks steroidlerinin daha fazla biyoyararlanımına yol açmaktadır (34). Ayrıca insülin, yumurtalıktaki insülin reseptörlerine bağlanarak yumurtalıkların büyümesini ve steroidogenezi uyararak östrojen ve androjen üretimini arttırmaktadır. Diğer yandan, obez çocuklarda insülin düzeyindeki artış ile aromataz aktivitesi artmaktadır ve bu da androjenlerin östrojenlere dönüşümünün artmasına neden olmaktadır. İnsülinin birden fazla organ üzerindeki etkisiyle seks steroid seviyelerinin artması sonucu, gonadotropinden bağımsız veya gonadotropine bağımlı erken ergenlik tetiklenmektedir (150). Şekil 2.4'de bu durum gösterilmiştir.

Siyah ırk Amerikalı kızlarda daha sık görülen insülin direncinin, bu kızların beyaz ırk kızlara göre daha erken yaşlarda puberte olma nedenini açıklamaktadır (151-153). Bu kızlarda metformin uygulaması telarşi ve menarşi geciktirdiği için, hiperinsülineminin, bu popülasyonda erken pubertal gelişimde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (154, 155).



**Şekil 2.4.** İnsülinin puberte zamanlamasının üzerinde etki mekanizması (150)

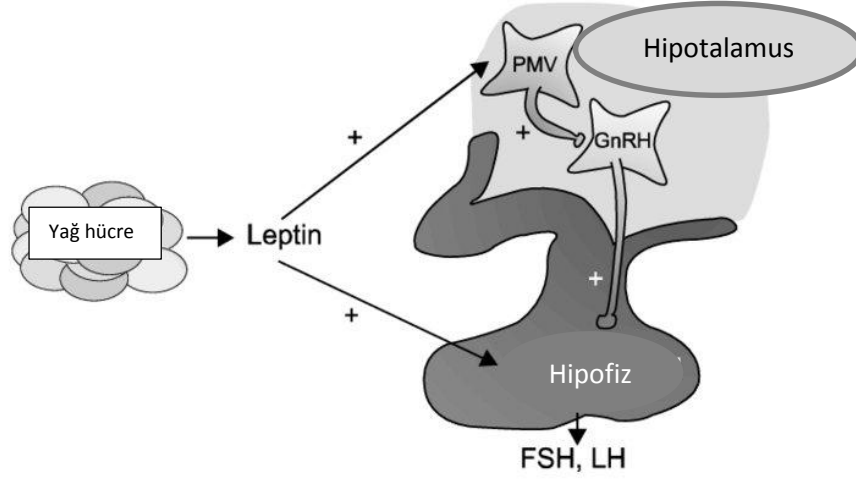
### 2.5.4.3. Leptin

1994 yılında Jeffery Friedman tarafından keşfedilen leptin, obez (ob) geni tarafından kodlanan 167 amino asitli hormonal görevleri olan bir proteindir. Leptin büyük oranda beyaz yağ dokusundan salgılanır ve beyine vücudun enerji kaynaklarına ilişkin sinyaller göndermektedir (156). Beyaz yağ dokunun adipositlerinin yanı sıra kahverengi yağ dokusunda, plasentada (cyntiotrophoblastlarda), ovaryumlarda, iskelet kaslarında, midede, meme epitelyum hücrelerinde, kemiklerde, hipofizde, karaciğerde ve ince bağırsaklarda leptin reseptörleri bulunmuş ve üretildiği saptanmıştır (157). Leptin seviyesi seksüel dimorfizm göstermekte olup, kadınlarda menopoz sonrası düşmesine rağmen genellikle erkeklere göre daha yüksek düzeyde bulunmaktadır. Subkutan yağın visseral yağa göre daha fazla leptin üretmesi nedeniyle, leptin seviyesinin kadınlarda daha yüksek olduğu düşünülmektedir (158). Son yıllarda hem hayvanlarda hem de insanlarda vücut ağırlığı ve yiyecek alımı düzenlenmesinde rol alan leptinin önemi vurgulanmaktadır (19). Leptinin temel işlevi; iştah kontrolü ile enerji dengesi ve besin alımının düzenlemesidir. Serum leptin konsantrasyonu doğrudan vücut yağ kütlesi ile ilişkilidir. Leptin adipoz dokudaki enerji depoları ile ilgili hipotalamusa sinyal gönderir ve hipotalamus üzerinde negatif geribildirim ile besin alımını azaltarak ve metabolizmayı hızlandırarak vücut yağ dokusu miktarını ve

ağırlığı kontrol etmektedir (156). Bunlara ek olarak, leptinin cinsel gelişim ve üreme, bağışıklık ve inflamatuvar yanıt gibi birçok fizyolojik olayda rol oynadığı bilinmektedir. Leptin mutasyonları olan hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm ve ergenliğin gecikmesi görülür, ki leptin tedavisi ile bu durum düzeltilir. Bu durumunun olası açıklaması; belirli düzeydeki leptin konsantrasyonuna ulaşıldığında merkezi sinir sistemi enerji depolarının pubertal gelişim süreci için yeterli olduğunu sinyali bildirir ve bu da GnRH ve gonadotropin sekresyonlarının merkezi aktivasyonuna neden olur. Leptin ayrıca GnRH, FSH, LH, adenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve GH sekresyonu üzerinde daha doğrudan uyarıcı etkilere sahip olabilir (7, 53).

Leptin, metabolik etkilerinin çoğunu merkezi sinir sisteminde ve periferik dokularda (akciğer, böbrek, karaciğer, kalp, pankreasın endokrin kısmında, adrenal bezler, uterus, ovaryum, testis, hematopoietik hücreler, iskelet kası vb.) bulunan reseptörlerle etkileşerek gösterir (159). Leptin, hipotalamusta arkuat çekirdekte (ARC'de) GnRH salınımını artırarak, HHG eksenini üzerinde direkt uyarıcı etkiye sahiptir. Leptin reseptörlerinin granuloza, teka ve intersitisyel hücreleri dâhil, ovaryum folliküler hücreleri ve Leydig hücrelerinde bulunması leptinin üreme sisteminde de önemli etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir (158). Leptin ve üreme arasındaki ilişki, ilk kez leptin eksikliği olan *ob/ob* farelerinde gösterilmiştir. Bu farelerin *ob* geni bakımından mutasyona uğradıkları için obez olmalarına ek olarak, seksüel olgunluğa erişemedikleri ve infertil oldukları da ortaya çıkmıştır. Ayrıca, üreme ve gonadotropin hormon seviyeleri de düşük bulunmuştur. Fakat leptin uygulaması ile kısırılık düzelmiş ve leptinin doğrudan üreme fonksiyonunda meydana gelen bu değişimden sorumlu olduğu saptanmıştır (160). Leptin reseptörleri ayrıca uyarıcı nörotransmitter glutamatı ekspre eden ventral preamiller nöronlarda (PMV) da ekspresyonu gerçekleşmektedir (Şekil 2.4). Leptin, PMV'yi uyararak glutamat salınımını uyarır ve bu da GnRH nöronlarını aktive etmektedir (150). Temelde leptin etkilerini arkuattaki Nöropeptit-Y (NPY) üzerinden göstermektedir (157). Genellikle, besin kısıtlaması veya insülin bağımlı diyabetes mellitus gibi durumlarda NPY ekspresyonu artmaktadır. Artan NPY nöron aktivitesi, HHG eksenini inhibe etmektedir. Böylece besin kısıtlaması veya aşırı enerji tüketimi gibi durumlarda, seksüel olgunlaşma ve üreme işlevlerini inhibe etmektedir. Bu durumun aksine yani uygun beslenme koşullarında ise, leptin

seviyesinin artışı NPY aktivitesini azaltarak GnRH ve LH-FSH üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırdığı düşünülmektedir (158).



**Şekil 2.5.** Leptinin pubertal başlangıç için permesif bir faktör olarak etkisi (150).

Vücut yağ kütesinin artışı, puberte başlangıcının daha erken yaşlara kaymasında önemli bir etmen olarak düşünülmektedir (30). İnsanda, serum leptin düzeyi ile vücut yağ oranı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Leptin hormonuyla ilgili araştırmalar ilerledikçe, pubertenin başlaması için yeterli yağ dokusunun gerekli olduğu gerçeği ortaya çıkmıştır. Normal fizyolojik süreçten önce yağ dokusunda oluşan artış, leptin salgılanmasını tetiklemekte ve pubertenin normal zamanından önce başlamasına neden olmaktadır. Vücut ağırlığı daha fazla olan kızların zayıflara göre daha erken puberteye girmeleri, vücut yağlanmasının menstruasyonun başlamasına neden olan nöroendokrin olayları başlatabileceğini düşündürmüştür (156). Çok düşük dozda leptin uygulaması kemirgenlerde hipotalamus ve hipofiz düzeyinde gonadotropin salgılanmasını uyarmaktadır (161). İnsanlarda, yüksek leptin seviyesi ile erken menarş arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (7). Leptin enjekte edilen dişi farelerde puberte belirtilerinin daha erken başlaması, leptinin üreme işlevi için ihtiyaç duyulan enerji kaynaklarının yeterli olduğu bilgisini beyine ileten bir sinyal olduğunu göstermektedir.

Açıkçası her ne kadar leptin ergenliğin başlaması için önemli bir faktör olsa da tek başına ergenliği başlatmak için yeterli görünmemektedir. Yapılan çalışmalar leptinin pubertenin tetiklenmesinden ziyade, pubertenin oluşması için gerekli metabolik bir sinyal olduğu ancak, pubertenin başlayabilmesi için tek başına yeterli olmadığını göstermiştir (156).

#### **2.5.4.4. Ghrelin**

Ghrelin, 1999 yılında Kojima ve ark. tarafından fare midesinde keşfedilmiş bir hormondur. Mide fundusundan salınan ghrelin, 28 amino asitten oluşmuş lipopeptid yapısındadır. Daha az miktarda hipotalamus, hipofiz, ince bağırsak, böbrek, pankreas, plasenta ve birçok periferik doku tarafından da üretilip dolaşıma verilmektedir. Ghrelinin bilinen ilk etkisi, vücuttaki büyüme hormon (BH) salınımını uyarması olmuştur. Ghrelin, BH salgılatıcı reseptörün (BHSR) doğal ligandıdır. Ghrelinin bu etkisinin keşfinden sonra iştah, beslenme ve enerji alımlarının düzenlenmesi üzerinde de rol oynadığı saptanmıştır. “Açlık hormonu” olarak da bilinen ghrelin iştahı artırır ve vücut ağırlığı artışına yol açabilecek pozitif bir enerji dengesi oluşmasını sağlar. Ghrelin daha çok merkezi sinir sistemine etki ederek, beslenme alışkanlığı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ghrelin, hipotalamustan NPY ve “agouti-related protein” (AgRP) salınımını uyararak besin alımının artışına ve yağ formunda enerjinin depolanmasına neden olmaktadır (157). Ayrıca, ghrelin puberte öncesi döneminde GnRH salınımını azaltmaktadır (18). Ghrelin düzeyleri beslenmenin büyüme üzerine etkisinin daha fazla olduğu ilk 2 yıl içerisinde yüksek seyretmekte, bu dönemden sonra puberte sonuna kadar düşmektedir (162).

Son yıllarda, ghrelinin üreme fonksiyonunun kontrolünde rolünün olduğu gösterilmiştir (7). Ghrelinin hipotalamik-hipofiz-gonadal (HHG) eksenine etki ederek üreme fonksiyonunun modüle edilmesinde rol oynamaktadır. Ghrelin, enerji yetersizliği durumlarında adaptif olarak artmaktadır. Bilgilere göre, insanlarda, ghrelin vücuttaki kullanabilen enerji kaynakları ile ilgili bilgileri merkezi sinir sistemine göndermektedir. Bölüm 2.5.4.3’de puberte başlangıcının enerji rezervlerinin durumuna duyarlı olduğunu ve leptinin, bu enerji depolarının puberte gelişimi için yeterli olup olmadığı konusunda bilgi vererek, nasıl izin verici bir faktör olabileceğini

belirtmiştik. Ghrelinin bir enerji yetersizliği sinyali olarak ergenlik başlangıcı ve ilerlemesi üzerindeki olası etkisi ise ratlarda eksojen ghrelin uygulaması ile araştırılmıştır. Bu çalışmalarda ghrelin konsantrasyonlarının akut yükselmesinden sonra dolaşımdaki gonadotropin seviyelerinin baskılanması ve ghrelin seviyelerinin kronik yükselmesinde pubertal olgunlaşmanın geciktiği bildirilmiştir. Yetersiz enerji durumunda adaptif olarak artan ghrelin düzeyinin Kiss 1 gen ekspresyonunu inhibe ederek puberteyi geciktirdiği düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalar ghrelinin ergenlik başlangıcının düzenlenmesinde rol alan ve insanlarda spermatogenezi, foliküler gelişimi ve yumurtalık hücresi fonksiyonlarını düzenleyebilen gonadotropin pulsatilitesi üzerinde inhibe edici etkiye sahip olduğunu göstermektedir. (163-169). Puberte boyunca ghrelin sekresyonu devamlı olarak düşmektedir ancak bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Burada cinsiyetin, düşüşü etkileyen bir faktör olduğu bilinmektedir. Puberte döneminde erkek çocuklarda kızlara göre daha fazla oranda ghrelin düşüklüğü görülmektedir (169).

#### **2.5.4.5. Nesfatin-1**

Nesfatin-1, Oh S. ve arkadaşları tarafından 2006 yılında tanımlanan, 82 amino asitten oluşan ve hipotalamusta bulunan bir polipeptiddir. Nesfatin-1, nükleobindin2 (NUCB2) proteininin proteolizi ile oluşan bir tokluk molekülüdür (170). Nesfatin-1, hipotalamustan ve beyin sapından salgılanır ve açlık durumlarında salınımı azalmaktadır. Nesfatin-1 sadece merkezi sinir sisteminde değil aynı zamanda, adipoz doku, gastrik mukoza, pankreas, karaciğer ve testis gibi periferel dokularda da salgılanmaktadır (171). Anoreksijenik hormon olarak tanımlanan nesfatin-1, leptinden bağımsız mekanizmalar ile iştahı düzenleyerek, enerji homeostazında ve metabolizmasında anahtar rol oynamaktadır. Nesfatin-1 ekspresyonu, leptinden bağımsız olmasına karşın bir başka tokluk hormonu olan alfa-melanosit uyarıcı hormon (MSH) ile ilişkilidir. MSH'nin merkezi enjeksiyonu, paraventriküler nükleusta NUCB2 gen ekspresyonunu ve nesfatin-1 ekspresyonunu artırır. Bu yüzden nesfatin-1'in besin alımının baskılanması, hipotalamusta melanokortin sinyali ile bağımlı bir mekanizmayla olduğu düşünülmektedir. Nesfatin-1'in kronik infüzyonunun, vücut ağırlığın artışı engellediği ve beyaz yağ dokusunu azalttığı bildirilmiştir (172).



Enerji dengesi ve üremenin düzenlenmesi bakımından nesfatin-1 ile ilgili olarak 2010 yılında yapılan bir çalışmada, nesfatin-1'in dişi sıçanlarda normal puberte sürecini başlatmada önemli bir rol oynadığı, düşük nesfatin-1 düzeylerinin gecikmiş puberte ile ilgili olduğu tespit edilmiştir (173). Ratlarda hipotalamik nesfatin-1 ekspresyonlarının puberteye geçiş sırasında arttığı, pubertal olgunlaşma boyunca artışın devam ettiği, bu dönemde hipotalamik nesfatin-1 total protein içeriğinin uç katına çıktığı bildirilmiştir (174). Ayrıca, ratlarda anti-NUCB2 antisens oligonükleotidinin intraserebroventriküler (ICV) enjeksiyonu hipotalamik NUCB2 seviyesini azalttığı, puberteyi geciktirdiği ve LH düzeyini azaltırken, nesfatin-1'in ICV enjeksiyonu, LH olmak üzere gonadotropinlerin serum seviyelerinde önemli bir artışa neden olmuştur (175). Özet olarak, kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar, nesfatin-1'in ergenliğin başlangıcında ve olgunlaşmasında rol oynadığı ve LH üzerindeki uyarıcı etkisi ile gonadotropik eksenini etkilediğini göstermiştir (27). Nesfatin-1'in dolaşımdaki gonadotropinler üzerine olan bu etkilerinin PT'nin patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir (174).

#### **2.5.4.6. Oreksin A**

Oreksinler (hipokretinler) 1998 yılında birbirinden bağımsız iki araştırma grubu (Lecea ve ark. ile Sakurai ve ark.) tarafından tanımlanmıştır (176). Oreksin A (33 aminoasit peptit) ve oreksin B (28 aminoasit peptit) tekli öncü polipeptit olan ve 130 amino asit içeren pre-pro oreksinden üremektedir. Pre-pro oreksin hipotalamusta ve daha az miktarda testis ve adrenal bezde bulunmaktadır. Oreksin-A ve oreksin-B merkezi sinir sisteminde bulunmasının yanı sıra, adrenal bez ve ince bağırsak gibi ekstrapotalamik bölgelerde de bulunmaktadır. Oreksin-A reseptörü (OX1) hipotalamus ve locus coeruleus ile diğer beyin bölgeleri, omuriliği ve barsaklarda ekspre edilmektedir (28). Oreksinler, insanlarda özellikle hipotalamik bölge tarafından kontrol edilen davranışlarda başta olmak üzere bazı temel işlevlerde yaygın olarak rol oynamaktadır. Oreksinlerin uyku sürecinin düzeninde, yeme-içme davranışında, enerji homeostazısında, kan basıncı ve kalp atış hızı regülasyonunda rol almakla birlikte nöroendokrin sistem üzerine ve bazı hipotalamik hormonların salınımında düzenleyici rolü olduğu bilinmektedir (176). Oreksin besin alımında bir nöromodülatör olarak tanımlanmaktadır. Beslenmenin düzenlenmesiyle ilişkili ventromedial hipotalamus,

lateral hipotalamus, perifornikal ve arkuate çekirdekte oreksinlerin bulunması, besin alımı ve enerji dengesinde oreksinin önemli rolü olduğunu göstermektedir. Oreksin A davranışsal olarak doygunluk hissini azaltarak da besin alımını arttırmaktadır (28).

Son yıllarda, oreksinlerin entegre nöroendokrin mekanizmalara bağlı endokrin ve üreme fonksiyonları üzerine rolü olduğu ortaya konulmaktadır. Daha öncede belirtildiği üzere; enerji homeostazının üreme fonksiyonlarıyla güçlü bir ilişkisi vardır. Bu yüzden, oreksinlerin de üreme işlevlerinin düzenlenmesinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Oreksinlerin memelilerde HHG eksenini ile etkileşime girerek üremeyi modüle ettiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (177, 178). Ayrıca, ekzojenik oreksinlerin üreme bozukluklarının tedavisinde gözlenen etkileri, endokrin fonksiyonlarını değiştirebileceğini göstermektedir (179). Oreksin A'nın GnRH nöronlarının ve gonadotropin salgılayan hipofiz hücrelerinin aktivitelerini etkilediği ve böylece cinsel olgunluk ve doğurganlığın düzenlenmesinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (180). Çalışmalar, oreksinlerin plazma LH salınımını arttırdığını ve artmış LH salınımının östrojen ve progesteron düzeylerini etkileyerek üreme sistemi fonksiyonunu etki ettiğini göstermektedir (28). Oreksinlerin GnRH nöronları ve gonadotropin sekresyonları üzerindeki etkileri genellikle kemirgenlerde araştırılmıştır, ancak çalışmaların sonuçları çelişkili bulunmuştur (180-182). *İn vivo* çalışmalarda, oreksin A'nın intraserebroventriküler uygulamasının etkisi; östradiol ve progesteron ile kısırlaştırılmış dişi sıçanlarda LH salınımını uyardığı, ancak kısırlaştırılmamış sıçanlarda gonadotropin salınımını engellediği belirlenmiştir. Bu nedenle, oreksin reseptörlerinin steroid düzenlemesinde rol aldığı varsayılmaktadır (183-185). Başka bir çalışmada, farelerde anti-oreksin enjeksiyonunun, LH ve prolaktin artışını inhibe ettiği bildirilmiştir (185). *İn vitro* bir çalışmada, proöstrus fazda olan sıçanlardan elde edilen hipotalamik eksplantlar, oreksin A ile inkübe edildiğinde, GnRH salımı uyarılmıştır. Ancak estrus veya metöstrus fazda elde edilen eksplantlarda bu etki gözlenmemiştir. Dişi sıçanların proöstrus fazında elde edilen hipofiz hücre kültürlerinde ise, oreksin A, LH salınımını inhibe etmiştir (183). GT1-7 hücre kültüründe ile yapılan çalışmada, oreksin A GnRH gen ekspresyonu ve sekresyonu arttırmıştır (180).

### 3. Gereç ve Yöntemler

#### 3.1. Araştırma Yeri- Zamanı- Örneklem Seçimi

Bu çalışma Şubat 2019 –Mart 2020 tarihleri arasında, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine erken meme gelişimi şikâyeti ile başvuran 4-8 yaş arasındaki 44 kız çocuğu ile Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Pediatri Polikliniğine rutin sağlık kontrolü için getirilen ve herhangi bir ilaç kullanımı olmayan yaş uyumlu 33 sağlıklı kız çocuğu ile gerçekleştirilmiştir. Erken meme gelişimi ile gelen kız çocukları PT grubunu oluştururken, rutin sağlık kontrollerine gelen çocuklar çalışmanın kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmanın laboratuvar analizleri ise Temmuz–Ağustos 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünde yapılmıştır. Araştırma gruplarının dahil etme ve dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Araştırma kapsamına alınacak çocukların dahil edilme kriterleri;

- 1-8 yaş arasında olma,
- Ailenin ve çocuğun gönüllü olması,
- Hastanenin endokrin bölümüne başvuran ve prematüre telarşlı teşhisi alma,
- Kontrol grubu için hekim tarafından teşhisi konan herhangi bir kronik hastalığın olmaması
- Ebeveynin veya çocuğun iletişim kurabilir, dil bilgisinin yeterli olması.

Araştırma kapsamına alınacak çocukların dışlama kriterleri;

- Bebekler (0-1 yaş),
- Ailenin/çocuğun gönüllü olmaması,
- Hekim tarafından teşhisi konan herhangi başka bir kronik hastalığının olması veya araştırma sonuçlarını etkileyecek bir ilaç kullanması,
- Ebeveynin veya çocuğun iletişim kurabilir olmaması, dil bilgisinin yetersiz olması

Çalışmanın örneklem büyüklüğü güç analizi ile yapılmıştır. Tip-1 hata 0,05 test gücü 0,80 iken ( $\alpha= 0.05$ ,  $1-\beta= 0,80$ ) minimal örneklem büyüklüğü (PT'li grup 30, sağlıklı grup 30) 60 çocuk olarak hesaplanmıştır. Çalışmanın gerçekleştirilmesi için

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesinden 18.02.2019 tarih ve 2019-008 sayısı ile etik olur alınmıştır. (EK-1). Çalışmaya katılmayı kabul eden kız çocuk ve veli/vasisinden aydınlatılmış onam formu (EK-2) alınmıştır.

### **3.2. Araştırmanın Genel Planı**

Kesitsel vaka kontrollü olan bu çalışma PT tanısı alan çocukların beslenme durumu ve serum leptin, ghrelin ve nesfatin-1 be oreksin A seviyelerinin sağlıklı çocuklar ile karşılaştırması amacıyla planlanmıştır.

Polikliniklere başvuran ve rutin muayenesi hekim tarafından yapılan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan gönüllü çocuklar, çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan çocukların sosyodemografik özellikleri, fiziksel aktivite durumlarını ve beslenme alışkanlıklarını belirlemek için anket formu araştırmacıyla çocuğu getiren ebeveyn veya çocuk arasında yüz yüze görüşme yöntemiyle yapılmıştır (EK3). Çocukların iştah durumunu değerlendirmek için anket formunda 10'lu likert ölçeği kullanılmıştır. Ebeveynler çocuklarının iştah durumunu “*1 iştahsız*”, “*10 çok iştahlı*” olacak şekilde subjektif olarak değerlendirmişlerdir. Besin tüketim durumlarını saptamak için 24 saatlik besin tüketim kaydı (EK4) ve besin tüketim sıklığı (EK5) alınmıştır. Vücut kompozisyonu belirlemek amacıyla çocuklara ait bazı antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi, üst orta kol çevresi ve triseps deri kıvrım kalınlığı) ve vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, vücut yağ oranı (%) gibi vücut kompartmanlarına ilişkin veriler alınmış ve anket formuna kaydedilmiştir. Çocuklar da PT tanımlaması için rutin laboratuvar tetkikler ve gerekli muayeneler uzman hekim tarafından yapılmıştır. Çalışmaya katılan çocuklarda rutinde yapılan biyokimyasal testlere ek olarak serum leptin, ghrelin ve nesfatin-1 ve oreksin A düzeylerinin ölçülmesi için ayrıca bir tüp kan alınmıştır.

### **3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi**

#### **3.3.1. Fizik Muayene**

Alışılmadık meme gelişimi şikâyeti ile endokrin polikliniğine başvuran hastalar aynı doktor tarafından muayene edilmiş ve detaylı anamnezleri alınmıştır.

Anamnezde şikayetlerin başlangıç yaşı, semptomların ilerleme hızı, hızlı boy uzamasının olup olmadığı, kullanılan ilaçlar ve anne menarş yaşı sorgulanmıştır. Vakalara PT tanısı konulurken aşağıdaki kriterler esas alınmıştır:

- 1) 8 yaşından önce izole meme gelişimi;
- 2) Kemik yaşı/ kronolojik yaş oranının  $<1.2$  olması (186);
- 3) Büyüme hızının normal olması (187);
- 4) Vajinal kanama, pubik veya aksiller kıllanma veya seksual maturasyonun diğer bulgularının olması;
- 5) FSH, LH, östradiol ve T4 ve TSH düzeyleri

Tanner meme gelişim evreleme sistemine göre (39) hastaların meme gelişimi değerlendirilmiştir. Buna paralel olarak, pediatri polikliniğine rutin sağlık kontrolü için başvuran ve PT öyküsü olmayan, herhangi bir endokrin bozukluğu olmayan veya ikincil cinsel özelliği olmayan, benzer yaştaki sağlıklı kız çocukları kontrol grubuna dahil edilmiştir.

### 3.3.2. Anket Formunun İçeriği

Araştırmaya alınan çocukların genel özelliklerine ilişkin bilgiler EK-3'te yer alan anket formu ile alınmıştır. Anket formu 4 kısımdan oluşmuştur;

- I. Çocuklara ait genel bilgileri (yaş, ebeveynin eğitim durumu, aile üye sayısı, ailenin ortalama gelir durumu, anne menarş yaşı vb.),
- II. Çocukların fiziksel aktivite düzeyi ile ilgi sorular,
- III. Çocukların beslenme alışkanlıklarına ait sorular (günlük öğün sayıları, öğün atlama durumları, yemek yeme süresi, ev dışında yemek yeme sıklığı, öğünlerde yemek yeme süresi vb),
- IV. Çocukların antropometrik ölçümleri, vücut bileşimi ve deri kıvrım kalınlığı (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi, BKİ, yağ yüzdesi, üst orta kol çevrei ve triseps deri kıvrım kalınlığı).

### 3.3.3. Antropometrik Ölçümler, Vücut Bileşimi ve Deri Kıvrım Kalınlığı

Çalışmaya katılan çocukların vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi, üst orta kol çevresi ve triseps deri kıvrım kalınlığı ölçümleri alınmış ve beden kütle indeksi hesaplanmıştır. Ayrıca biyoelektrik empedans analiz ölçümü ile çocukların vücut yağ yüzdesi ölçülmüştür.

**Vücut Ağırlığı:** Çocukların vücut ağırlığı sabitlenen dijital tartı cihazıyla az giysili ve ayakkabısız olarak, yöntemine uygun olarak ölçülmüştür (188). Yaşa göre vücut ağırlığı hesaplanmıştır.

**Boy Uzunluğu:** Boy uzunluğunun ölçümünde çocukların saç tokası ve ayakkabıları çıkartılmış, sırt düz bir yüzeye dayalı durumda, ayaklar yan yana ve baş Frankfurt düzlemde (göz üçgeni ve kulak kepçesi üstü aynı hizada) iken duvara monte edilmiş stadiometre ile ölçüm yapılmıştır (188). Yaşa göre boy uzunluğu hesaplanmıştır.

**Beden Kütle İndeksi (BKİ):** Çocukların BKİ'leri; "Vücut ağırlığı (kg) / Boy uzunluğu ( $m^2$ )" denklemi ile hesaplanmıştır.

Beslenme durumunun belirlenmesinde "Yaşa göre vücut ağırlığı (Y/A)", "Yaşa göre boy uzunluğu (Y/B)", "Yaşa göre beden kütle indeksi (Y/BKİ)" Z-Skorları hesaplanmıştır. Elde edilen veriler 5 yaş altı çocuklar için "WHO Anthro" ve 5 yaş üstü çocuklar için "WHO Anthro Plus" Programı kullanılarak değerlendirilmiştir (189, 190).

Buna göre;

- $< - 2$  SD: Çok zayıf / bodur / çok zayıf
- $\geq - 2$ SD -  $< - 1$ SD: Zayıf / bodur / zayıf
- $\geq - 1$  SD -  $< + 1$ SD: Normal
- $\geq + 1$ SD -  $< + 2$ SD: Hafif kilolu / uzun / hafif kilolu
- $\geq + 2$ SD: Şişman / çok uzun / şişman

**Bel Çevresi:** Bel çevresi en alt kaburga kemiği ile kristailiyak arası bulunup orta noktadan esnemeyen mezürle ölçülmüştür (188).

**Kalça çevresi:** Kalça çevresi ise çocuğun yan tarafında durulup en yüksek noktadan çevre ölçümü yapılarak bulunmuştur (188).

**Üst orta kol çevresi (ÜOKÇ):** ÜOKÇ ölçümü esnek olmayan fakat kıvrılabilen bir mezüra ile ölçülmüştür. ÜOKÇ'ni ölçmek için sol kol dirsekten 90 derece fleksiyona getirilmiştir. Akromion (omuz) ve olekranon (dirsek) çıkıntıları arası mesafenin tam orta noktası işaretlendikten sonra kol nötral pozisyona getirilerek mezür ile bu noktadan kolun çevresi ölçülmüştür (188).

**Triseps deri altı yağ dokusu ölçümü:** Triseps deri altı yağ dokusunu ölçmek için önce çocuğun sol kol dirsekten 90 derece bükülmüştür. Akromion ve olekranon çıkıntıları arası mesafenin tam orta noktası işaretlendikten sonra kol bedenin yan tarafında serbest bırakılırken, dirsekten epikondiller hizasından yukarı doğru işaretlenen düzeyde cilt sol elin işaret ve baş parmağı ile tutulmuştur. Kaliper ile sağ el kullanılarak işaretli yerden ölçüm yapılmıştır. Ölçüm esnasında çocuğun ayakta dik olarak durması istenmiştir (191).

**Biyoelektrik impedans analizi (BİA):** BİA ölçümü için çocukların en az 2 saat önceden besin tüketimini kesmesi, son 4 saat içerisinde kahve, su, çay gibi sıvı tüketimi olmaması ile son 24 saatte ağır fiziksel aktivite yapmaması şartları aranmıştır. Çocuğun üzerinde bulunan metaller çıkarılmış, yatar pozisyonda BIA cihazının (BodyStat 1500) elektrotları sağ metatarsal eklem ve sağ metakarpal eklem hizasına yerleştirilirken; dedektör elektrotlar sağ radius ve ulnanın distal uçları ve sağ medial ve lateral malleoli arasına yerleştirilmiştir. BodyStat 1500 multifrekans (5, 50, 100, 200 kHz) bir empedans uygulayıp vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesi (kg), yağsız kütlesi (kg), kuru yağsız kütlesi (kg), yağ kütle indeksi ve yağsız kütle indeksi ölçülmüştür (192).

### 3.3.4. Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

Çocukların beslenme alışkanlıkları; günlük öğün sayıları, öğün atlama durumları, yemek yeme süresi ve ara öğünlerde besin tercihleri ile sorgulanmıştır. Herhangi bir öğünü dışarıda tüketip tüketmedikleri, dışarıda yemek tüketim sıklığı, dışarıda en sık tüketilen yemekler incelenmiştir (EK-3).

### 3.3.5. Besin Tüketim Durumlarının Saptanması ve Değerlendirilmesi

Çocukların besin tüketim durumlarını belirlemek için çocukların ebeveynlere çocuğun son 24 saat içerisinde tükettiği tüm besin ve içecekler sorulmuştur. Cevaplar “24 saatlik Besin Tüketim Kaydı Formu” (EK-4)’na kaydedilmiştir. Ayrıca, 24 saatlik besin tüketim kaydının alınmasında besinlerin ve içeceklerin miktarını doğru belirlemek için “Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu” kullanılmıştır (193).

Yirmi dört saatlik besin tüketim kayıt formunda çocukların tükettikleri yemeklerin tarifleri ebeveynlerinden alınmış, eğer ebeveyn yemek tarifini bilmiyor ise çocukların tükettikleri yemeklerin içerikleri “Standart Yemek Tarifleri” kitabından elde edilmiştir (194). Tüketilen besinlerin enerji ve besin öğeleri değerleri “Beslenme Bilgi Sistemleri” (BEBİS 7.2) programı ile hesaplanmıştır (195). Çocukların tüketiminden elde ettiği enerji ve besin ögesi gereksinmelerinin yeterliliği her yaş grubu için “Türkiye’ye Özgü Beslenme Rehberi” (TÜBER) önerilerine göre hesaplanıp ortalaması alındıktan sonra değerlendirilmiştir (196).

Besin Tüketim Sıklığı, 24 saatlik besin tüketim kaydı ile birlikte ve elde edilen bilgileri doğrulamak ve besin tüketim örüntüsü hakkında bilgi almak amacıyla kullanılmıştır. On besin grubundan 75 besinin tüketim sıklığının sorulduğu “Besin Tüketim Sıklık Formu” (EK-5) ile çocukların besin tüketim sıklığı sorgulanmıştır. Formda yer alan besin grupları; süt ve ürünleri, et ve ürünleri, kuru baklagiller, yağlar, sebzeler, meyveler, ekmek ve tahıllar, yağ/tatlı yiyecek ve içeceklerdir. Gruplandırılmış besinlerin son 6 ay içinde tüketim miktarları (g, mL) ve sıklıkları (hiç, haftada 1-2, haftada 3-4 vb.), “Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu” kullanılarak sorulmuş ve değerlendirilmiştir (197)

### 3.3.6. Kan Örneklerinin Toplanması ve İştah İle İlgili Peptidlerin Analizleri

Çalışmada leptin, ghrelin, nesfatin-1 ve oreksin A düzeylerini belirlemek için her katılımcıdan, sabah aç karnına, hastane koşullarında 5 mL venöz kan örneği alınmıştır. Standart biyokimya tüplerine alınan kanlar soğuk zincir ile Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Araştırma Laboratuvarında getirilerek, 3500 devir/dk hızda 10 dakika santrifüj edilerek serumları



ayrılmıştır. Eppendorf tüplere toplanan serumlar analiz edilinceye kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır. Serum leptin, ghrelin, nesfatin-1 ve oreksin A düzeyleri Cloud-Clone Corp (Wuhan, Çin) firmasına ait ticari kitler, kullanım kılavuzundaki talimatlara göre kullanılarak belirlenmiştir. Çalışmada kullanılan kitler genel prensip olarak “enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA) yöntemine göre çalışmaktadırlar. Yöntem kısaca; kite özgü antijenin serum örneklerindeki antikorla oluşturacağı antijen- antikor kompleksindeki renk yoğunluğunu belirleme prensibine göre sonuç vermektedir. Enzimatik reaksiyon sonucu oluşan renk değişimi uygun dalga boyunda mikropilaya okuyucuda saptanmakta ve kit içerisinde bulunan standartlarla karşılaştırılarak, serum içindeki örneğin konsantrasyonu tayin edilebilmekte idi. Sonuçlar; leptin için ng/mL, ghrelin, nesfatin-1 ve oreksin A için pg/mL olarak oluşmaktadır.

### 3.3.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi IBM SPSS 22 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Besin tüketim kaydı ve besin tüketim sıklığı ile toplanan veriler BEBİS bilgisayar programı ile hesaplanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası aralık, alt ve üst değer) kullanılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov smirnov testi ile incelendikten sonra, normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırmasına bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. PT oluşumuna etki eden faktörleri ve risk oranlarını belirlemek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Regresyon analizlerinde test koşullarının oluşabilmesi için zayıf BKİ değerine sahip iki kişi dışlanarak, analizler 75 kişi ile yapılmıştır. Ayrıca bazı besin grupları, enerji tüketimi ve BMH gibi büyük değerlere sahip veya normal dağılmayan değişkenlerdeki 1 birimlik artışın yorumlanmasında veri kategorik olarak sınıflandırılmış ve sınıflandırma birimi ilgili tablo içinde parantez ile belirtilmiştir. Bu analizler sonucunda anlamlı bulunan sonuçlar ile çok değişkenli bir regresyon modeli kurulmuştur. Çok değişkenli regresyon modelinin uygunluğu Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel testler sonucu, p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Çalışmaya, dahil edilme kriterlerini sağlayan 77 kız çocuğu katılmıştır. PT grubunda telarş tanısı alan 44 çocuk, kontrol grubunda ise yaş uyumlu 33 sağlıklı çocuk yer almıştır.

Tablo 4.1.'de çalışmaya katılan bireylerin genel özellikleri gösterilmiştir. PT grubun yaş ortalaması  $6.97 \pm 0.93$  yıl, kontrol grubun yaş ortalaması  $6.52 \pm 1.35$  yıldır. PT ve kontrol grubunun doğum ağırlıkları sırasıyla,  $3.17 \pm 0.59$  ve  $3.17 \pm 0.59$  kg'dır. Anne menarş yaşı; PT grubunda  $13.02 \pm 1.32$  ve kontrol grubunda  $13.49 \pm 1.49$  yıldır. İki grubun yaş ortalaması (yıl ve ay), doğum ağırlığı ve anne menarş yaşları birbirine benzerdir ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 4.1.** Bireylerin genel özelliklerine göre dağılımları

Genel özellikler	PT grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=33)	p*
	$\bar{x} \pm SD$ (Alt-üst)	$\bar{x} \pm SD$ (Alt-üst)	
Yaş (yıl)	$6.97 \pm 0.93$ (4-8)	$6.52 \pm 1.35$ (4-8)	0.080
Çocuğun doğum ağırlığı (kg)	$3.17 \pm 0.59$ (1.40-4.28)	$3.07 \pm 0.56$ (2.10-4.48)	0.519
Anne menarş yaşı	$13.02 \pm 1.32$ (9-16)	$13.49 \pm 1.49$ (11-15)	0.116
	Sayı (%)	Sayı (%)	P**
<b>Baba eğitim durumu</b>			0.632
İlk öğretim mezunu	10 (22.7)	7 (21.2)	
Lise mezunu	26 (59.1)	17 (51.5)	
Üniversite mezunu	8 (18.2)	9 (27.3)	
<b>Anne eğitim durumu</b>			0.451
İlk öğretim mezunu	16 (36.4)	8 (24.2)	
Lise mezunu	18 (40.9)	19 (57.6)	
Üniversite mezunu	10 (22.7)	6 (18.2)	
<b>Gelir durumu (aylık)</b>			0.322
1000-2000	4 (9.1)	1 (3)	
20001-3000	22 (50.0)	18 (54.5)	
3001-4000	8 (18.2)	10 (30.3)	
>4000	10 (71.4)	4 (12.1)	

\* Mann-Whitney U testi ve Bağımsız T testi uygulanmıştır.

\*\*Ki-kare testi uygulanmıştır.

Her iki gruptaki bireylerin babalarının çoğunluğu lise olduğu görülmekle birlikte (PT grubu: % 59.1, kontrol grubu: %51.5), PT grubundaki bireylerin babalarının %18.2'si, kontrol grubundaki bireylerin babalarının ise %27.3'u üniversite mezunudur. Bireylerin annelerinin çoğunluğu lise mezunu olup (PT grubu: %40.9, kontrol grubu: %57.6), PT grubunda üniversite mezunu 10 anne (%22.7) ve kontrol grubunda ise 6 anne (%18.2) üniversite mezunudur. İlk okul mezunu annelerin oranı, PT grubunda %36.4 iken, kontrol grubunda %24.2 olarak saptanmıştır. Ailelerin gelir durumu incelendiğinde; her iki gruptaki ailelerin gelirleri çoğunlukla 2001-3000 TL arası (PT grubu: %50.0, kontrol grubu: %54.4) bulunmuştur. Bireylerin sosyodemografik özellikleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

#### 4.2. Bireylerin Günlük Fiziksel Aktivite Alışkanlıkları ve Beslenme Alışkanlıkları

Bireylerin günlük fiziksel aktivite alışkanlıklarına ilişkin bilgiler Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Her iki grupta da bireylerin çoğunluğunun okula yürüyerek gittikleri (PT grubu: %59.1, kontrol grubu: %72.2) tespit edilmiş olup, çalışma grubunda araba, otobüs ile okula giden 17 çocuk (%38.6), kontrol grubunda ise araba, otobüs ile okula giden 9 çocuk (%27.3) bulunmuştur. PT grubundaki bireylerin %81.8'i, kontrol grubundaki bireylerin ise %84.8'i herhangi bir spor dalı ile ilgilenmemektedir. Çalışmaya katılan grupların günlük fiziksel aktivite alışkanlıklarının birbirine benzer olduğu görülmektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Bireylerin günlük fiziksel aktivite alışkanlıkları

Fiziksel Aktivite Durumları	PT grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=33)	p*
	Sayı (%)	Sayı (%)	
<b>Okula gidiş şekli</b>			0.211
Araba, otobüs	17 (38.6)	9 (27.3)	
Bisiklet	1 (2.3)	- (-)	
Yürüyerek	26 (59.1)	24 (72.2)	
<b>Spor yapma durumu</b>			0.758
Yapmaz	36 (81.8)	28 (84.8)	
Yapar	8 (18.2)	5 (15.2)	

\*Ki-kare testi uygulanmıştır.

Tablo 4.3'te, bireylerin ev içi aktivite durumlarına ilişkin bilgiler verilmiştir. Ev ödevlerine ayrılan zaman incelendiğinde; <1 saat/ gün ayıranların oranı kontrol grubunda %45.4, 1-2 saat/ gün ayıranların oranı PT grubunda %38.6, kontrol grubunda %27.3, >2 saat/ gün ayıranların ise çalışma grubunda %15.9, kontrol grubunda ise %27.3 olduğu görülmektedir. Bir günde televizyon izleyerek geçirilen zaman değerlendirildiğinde; PT grubunun çoğunluğunun (%40.9) televizyon izlemeye günde 2 saatten fazla zaman ayırdığı belirlenirken, kontrol grubunda ise televizyon başında geçirilen zamanın daha az olduğu tespit edilmiştir (< 1 saat/gün, %48.5). Her iki grupta da bireylerin yaklaşık %40.0'nin günlük 1 saatten az bilgisayar, tablet/ telefon başında vakit geçirdiği tespit edilmiştir. PT grubunun %11.4'u ve kontrol grubunun ise 15.2'si hiç bilgisayar, tablet/ telefon başında vakit geçirmemektedir. Bilgisayar, tablet/ telefon başında günde 2 saatten fazla zaman geçiren bireyler; PT grubunda %22.7 ve kontrol grubunda %30.3 olarak saptanmıştır. İki grubun ev içi aktivite durumları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamaktadır (p>0.05).

**Tablo 4.3.** Bireylerin ev içi aktivite durumları

Ev İçi Aktivite Durumları	PT grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=33)	p*
	Sayı (%)	Sayı (%)	
<b>Ödev süresi (saat/gün)</b>			0.107
< 1	20 (45.4)	15 (45.4)	
1-2	17 (38.6)	9 (27.3)	
>2	7 (15.9)	9 (27.3)	
<b>Televizyon izleme süresi (saat/gün)</b>			0.158
< 1	12 (27.3)	16 (48.5)	
1-2	14 (31.8)	7 (21.2)	
>2	18 (40.9)	10 (30.3)	
<b>Bilgisayar, tablet/ telefon kullanım süresi (saat/gün)</b>			0.782
Hiç	5 (11.4)	5 (15.2)	
< 1	20 (45.5)	13 (39.4)	
1-2	9 (20.5)	5 (15.2)	
>2	10 (22.7)	10 (30.3)	

\*Ki-kare testi uygulanmıştır.

Bireylerin iştah durumları ve beslenme alışkanlıklarına ilişkin durumları Tablo 4.4'te gösterilmiştir. İştah durumu <5 olan bireylerin %22.2'si PT grubunda, %77.8'i kontrol grubunda yer alırken, iştah durumu  $\geq$ 5 olan bireylerin %67.8'i PT grubunda, %31.7'si kontrol grubunda yer almıştır. PT grubu katılımcılarının %31.8'i ve kontrol

grubunun %39.4'ü günde 2 ana öğün tüketirken, PT grubunun %68.2'si ve kontrol grubunun %60.6'sı günlük 3 ana öğün tüketmişler. Her iki grupta da bireylerin çoğunun (PT grubu: %52.3, kontrol grubu: %69.7) 1 ara öğün tükettikleri saptanmıştır. 2 ara öğün yapan bireylerin oranı PT grubunda %38.6 ve kontrol grubunda %30.3 olarak belirlenmiştir. PT grubunun %9.1'i 3 ara öğün yaparken, kontrol grubunda 3 ara öğün yapan bireye rastlanmamıştır. PT grubundaki bireylerin %31.1'i, kontrol grubundaki bireylerin ise %39.4'u öğün atladıklarını ifade etmektedirler. PT grubundaki bireylerin %68.9'u öğün atlamazken, bu oran kontrol grubunda %60.6'dır. Her iki grupta da bireylerin büyük çoğunluğunun (PT grubu: %81.8, kontrol grubu: %87.9) haftada 5 günden fazla kahvaltı tükettikleri görülmektedir. Hiç kahvaltı tüketmeyenlerin sayısı PT grubunda 2 iken (%4.5), kontrol grubunda 1'dir (%3.0). Her iki grupta da bireylerin çoğunluğunun (PT grubu: %56.8, kontrol grubu: %60.6) yemek yeme süresi 20 dakikanın üzerinde olduğu saptanmıştır. PT grubu bireyelerinin %54.4'u okul yemeği satın alırken, kontrol grubu bireyelerin %72.7'si okuldan yemek satın almamaktadır. Gece uyumadan önce ara öğün tüketim durumu incelendiğinde; her iki grupta da yaklaşık %36.0'sının haftada 5 günden fazla gece uyumadan önce ara öğün tükettiği tespit edilmiştir. Gece uyumadan önce hiçbir şey yemeyen bireyelerin oranı PT grubunda %25.0 iken, kontrol grubunda %30.3 gösterilmiştir. Her iki grupta da bireyelerin çoğunluğu (PT grubu: %70.5, kontrol grubu: %60.6), yemeklerine sofraya eklemediklerini belirtmiştir. Her iki grupta da bireyelerin %84.1'inin besin takviye almadıkları gösterilmiştir. Her iki grupta da bireyelerin büyük çoğunluğu (PT grubu: %90.9, kontrol grubu: %87.9), anne sütü ile beslenmiştir.

İştah durmu açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Kontrol grubu bireyelerinin büyük çoğunluğu okuldan yemek satın almayı tercih etmez iken PT grubu bireyelerinin çoğu okuldan yemek almayı tercih etmişlerdir ( $p<0.05$ ). Diğer beslenme alışkanlıklarının ve özelliklerinin benzer olduğu saptanmıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.4.** Bireylerin beslenme alışkanlıklarının dağılımı

Beslenme Alışkanlıkları	PT grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=33)	p*
	Sayı (%)	Sayı (%)	
<b>İştah durumu</b>			<b>0.001</b>
<5	4 (22.2)	14 (78.8)	
≥5	40 (67.8)	19 (31.7)	
<b>Ana öğün sayısı</b>			0.491
2 ana öğün	14 (31.8)	13 (39.4)	
3 ana öğün	30 (68.2)	20 (60.6)	
<b>Ara öğün sayısı</b>			0.115
1	23 (52.3)	23 (69.7)	
2	17 (38.6)	10 (30.3)	
3	4 (9.1)	- (-)	
<b>Öğün atlama durumu</b>			0.479
Atlamaz	31 (68.9)	20 (60.6)	
Atlar	14 (31.1)	13 (39.4)	
<b>Kahvaltı tüketim durumu</b>			0.845
Hiç	2 (4.5)	1 (3.0)	
1-2 gün/hafta	5 (11.4)	2 (6.1)	
3-5 gün/hafta	1 (2.3)	1 (3.0)	
>5 gün/hafta	36 (81.8)	29 (87.9)	
<b>Yemek yeme süresi</b>			0.461
<20 dakika	19 (43.2)	13 (39.4)	
≥20 dakika	26 (56.8)	20 (60.6)	
<b>Okul yemeği satın alma durumu</b>			<b>0.015</b>
Almaz	20 (45.5)	24 (72.7)	
Alır	24 (54.4)	9 (27.3)	
<b>Gece uyumadan önce ara öğün tüketim durumu</b>			0.970
Hiç	11 (25.0)	10 (30.3)	
1-2 gün/hafta	7 (15.9)	5 (15.2)	
3-5 gün/hafta	10 (22.7)	6 (18.2)	
>5 gün/hafta	16 (36.3)	12 (36.4)	
<b>Sofra tuzu ekleme durumu</b>			0.466
Eklemez	31 (70.5)	20 (60.6)	
Ekler	13 (29.5)	13 (39.4)	
<b>Besin takviyesi alma durumu</b>			0.998
Almaz	37 (84.1)	28 (84.8)	
Alır	7 (15.9)	6 (15.2)	
<b>Anne sütü ile beslenme durumu</b>			0.718
Beslenmedi	4 (9.1)	4 (12.1)	
Beslendi	40 (90.9)	29 (87.9)	

\* Ki-kare testi uygulanmıştır.

Tablo 4.5’de bireylerin dışarıda yemek tüketim durumu ve tercih ettikleri yemekler verilmiştir. PT grubunda haftada 1-2 gün dışarıda yemek yiyenlerin sıklığı %31.8, kontrol grubunda %24.2, 15 günde bir dışarıda yemek yiyenlerin sıklığı PT grubunda %20.5 ve kontrol grubunda %9.1, ayda 1 dışarıda yemek yiyenlerin sıklığı

ise PT grubunda %34.1, kontrol grubunda %42.4 bulunmuştur. PT grubu bireylerinin %13.6'sı, kontrol grubu bireylerinin %24.2'si ise hiçbir zaman dışarıda yemek yemedikleri belirtilmiştir. Dışarıda yemek yeme durumları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Dışarıda tercih ettikleri yemekler incelendiğinde her iki grubun dışarıda tükettiği ilk besinin hamburger (PT grubu: %42.1, kontrol grubu: %40.0) olduğu belirlenmiştir. Hamburgerden sonra en fazla tercih edilen yemekler PT grubunda tavuk döner (%21.0) ve pizza (%18.4) iken, kontrol grubunda et döner (%28.0) ve pide/lahmacun (%20.0) bulunmuştur. Dışarıda yenen yemeklerde yemek tercihi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.5.** Bireylerin dışarıda yemek yeme durumları

	<b>PT grubu (n=44)</b>	<b>Kontrol grubu (n=33)</b>	
	<b>Sayı (%)</b>	<b>Sayı (%)</b>	<b>p*</b>
<b>Dışarıda yemek yeme durumu</b>			0.345
Hiç	6 (13.6)	8 (24.4)	
1-2 gün/hafta	14 (31.8)	8 (24.4)	
15 günde bir	9 (20.5)	3 (9.1)	
Ayda bir	15 (34.1)	14 (42.4)	
<b>Dışarıda tercih ettikleri yemek</b>			0.102
Hamburger (çocuk menü)	16 (42.1)	10 (40.0)	
Tavuk döner	8 (21.0)	1 (4.0)	
Et döner	4 (10.5)	7 (28.0)	
Pide/lahmacun	3 (7.9)	5 (20.0)	
Pizza	7 (18.4)	2 (8.0)	

\*Ki-kare testi uygulanmıştır.

### 4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri, Vücut Bileşimleri ve BMH

Tablo 4.6'da çalışmaya dahil olan çocukların yaş gruplarına göre antropometrik ölçümleri ve vücut bileşimlerinin ortalama ( $\bar{x}$ ), standart sapma (SD), ortanca, çeyrek arası aralığı (IQR), alt ve üst değerleri verilmiştir. Antropometrik ölçümler ve vücut bileşimleri incelendiğinde, gruplar arasında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, BKİ, vücut yağ ve yağsız kütlesi, yağsız kütle indeksi, üst orta kol çevresi ve bazal metabolik hızın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Tablo 4.7’de çalışmaya katılan çocukların yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKİ Z-skorlarının dağılımı gösterilmiştir. Her iki grupta da bireylerin çoğunun yaşa göre vücut ağırlığı z-skorları, normal aralıkta bulunmuş fakat, PT grubundaki bireylerin daha fazla kilolu ve şişman oldukları saptanmıştır. Yaşa göre vücut ağırlığı Z-skorları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Her iki grupta da bireylerin çoğunluğunun yaşa göre boy uzunluğu z-skorları normal aralıkta bulunmuştur (PT grubunda: %65.9, kontrol grubunda: %78.8) ve gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Yaşa göre BKİ Z-skor sınıflamasına göre; kontrol grubun büyük çoğunluğu (%78.8), PT grubu bireylerin ise %56.8’i normal aralıkta bulunmuştur. Bu sınıflamaya göre PT grubu bireylerin %25.0’i hafif kilolu iken, kontrol grubunun sadece %3.0’u hafif kilolu bulunmuştur. PT grubunda hafif kilolu ve şişman oranı kontrol gruba göre daha fazla bulunmuştur ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ).



**Tablo 4.6.** Bireylerin antropometrik ölçümleri, vücut bileşimleri ve BMH değerleri

Antropometrik Ölçümleri	PT grubu (n=44)			Kontrol grubu (n=33)			p*
	$\bar{x} \pm SD$	Ortanca (IQR)	Alt-üst	$\bar{x} \pm SD$	Ortanca (IQR)	Alt-üst	
Vücut ağırlığı (kg)	27.85± 6.47	26.5 (8.08)	18.7 – 42.3	22.88± 7.21	21.5 (9.40)	12.2 – 43	<b>0.001</b>
Boy uzunluğu (cm)	125.11± 7.64	127 (9.53)	108.3 – 140.3	119.40± 10.98	117 (16.5)	98 – 140	<b>0.025</b>
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	17.60± 2.68	16.8 (2.71)	14.1 – 25.5	15.7± 2.73	14.7(3.40)	12.1 – 24.3	<b>0.001</b>
Bel çevresi (cm)	59.11± 7.29	58 (7.36)	50 – 76	56.98± 7.47	57 (13)	45 – 77	0.208
Vücut yağ yüzdesi (%)	22.84± 9.22	22.3 (11.95)	7.8 – 44.7	20.88± 8.13	17.9 (12.15)	9.23 – 39.3	0.338
Vücut yağ kütlesi (kg)	6.81± 3.78	5.9 (5.08)	1.5 – 17.9	5.17± 3.65	3.7 (4.05)	1.7 –16.6	<b>0.019</b>
Yağsız vücut kütle (kg)	21.07± 3.82	20.5 (5.20)	14.2 – 30.3	18.16± 5.19	17.10 (5.19)	9.4 – 34.6	<b>0.001</b>
FFMI (kg/m <sup>2</sup> )	13.28± 1.36	13.1 (1.62)	11.– 17.1	12.49± 2.10	12.1 (1.75)	9.8 –21.5	<b>0.002</b>
FMI (kg/m <sup>2</sup> )	4.23± 2.17	3.6 (2.95)	1.2 – 11.1	3.42± 2.67	2.7 (2.15)	1.1 –9.20	0.096
BMH (kkal)	1127.41± 145.41	1095 (181.50)	920 – 1451	1012.42± 162.61	963 (212)	774 – 1467	<b>&lt;0.001</b>
ÜOKÇ (cm)	20.76± 2.94	20.3 (4.50)	17 – 28	19.9± 2.87	19 (4)	14 – 28	<b>0.024</b>
TDDK (mm)	12.63± 4.56	11.5 (6.38)	6 – 22.5	12.19± 4.66	12 (6.85)	5 – 24	0.673

\* Bağımsız t-testi ve Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

**Tablo 4.7.** Bireylerin vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve BKİ Z-skoru dağılımları

Antropometrik Ölçümler ve Z-skor	PT grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=33)	p*
	Sayı (%)	Sayı (%)	
<b>Yaşa göre ağırlık</b>			<b>0.005</b>
< - 2SD (zayıf)	- (-)	3 (9.1)	
< - 1SD (normal)	21 (47.7)	24 (72.2)	
> + 1SD (hafif kilolu)	15 (34.1)	4.(12.1)	
> + 2SD (şişman)	8 (18.2)	2 (6.1)	
<b>Yaşa göre boy uzunluk</b>			<b>0.85</b>
< - 2SD (kısa/Bodur)	- (-)	2 (6.1)	
< -1SD (normal)	29 (65.9)	26 (78.8)	
> + 1SD (uzun)	12 (27.3)	5 (15.2)	
> + 2SD (çok uzun)	3 (6.8)	- (-)	
<b>Yaşa göre BKİ</b>			<b>0.016</b>
< - 2SD (zayıf)	- (-)	2 (6.1)	
< - 1SD (normal)	25 (56.8)	26.0 (78.8)	
> + 1SD (hafif kilolu)	11 (25.0)	1.0 (3.0)	
> + 2SD (şişman)	8 (18.2)	4.0 (12.1)	

\*Ki-kare testi uygulanmıştır.

#### 4.4. Bireylerin Günlük Enerji ve Besin Ögesi Alımları

Tablo 4.8’de bireylerin 24 saatlik besin tüketim kayıtlarından elde edilen besin gruplarının günlük tüketim miktarlarının ortalama ( $\bar{x}$ ), standart sapma (SD), ortanca, değerleri verilmiştir.

Besin gruplarının günlük tüketim düzeyleri incelendiğinde; PT grubunun süt ve süt ürünleri ( $p<0.01$ ) ile yağ türlerini ( $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı miktarda fazla tükettiği saptanmıştır. Grupların diğer besin gruplarını benzer düzeylerde tükettikleri belirlenmiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.8.** Bireylerin 24 saatlik besin tüketim kaydına göre günlük besin gruplarının tüketim miktarlarının ortalaması

Besin grubu (g)	PT grubu (n=44)		Kontrol grubu (n=33)		p*
	$\bar{x} \pm SD$	Ortanca	$\bar{x} \pm SD$	Ortanca	
Süt ve süt ürünleri	225.70± 172.76	240	158.88± 165.35	120	<b>0.008</b>
Et, yumurta ve kurubaklagiller	91.41± 77.45	72	66.52± 56.67	55	0.201
Kırmızı et	26.61± 43.89	0	7.27± 13.75	0	0.118
Tavuk	19.63± 47.25	0	12.88± 36.46	0	0.525
Balık	1.82± 21.83	0	-	0	0.386
Yumurta	26.64± 22.04	22	32.33± 28.76	50	0.967
Kurubaklagiller	11.34± 20.06	0	12.58± 22.41	0	0.818
İşlenmiş etler	5.36± 16.35	0	1.45± 6	0	0.386
Ekmek ve tahıllar	150.73± 87.37	126	127.55± 74.63	117	0.251
Meyve	215.73± 166.10	228	186.61±159.04	201	0.279
Sebze	134.37± 120.10	98	84.64± 81.95	54	0.059
Yağlar	36.84± 22.73	28	27.73± 23.12	19	<b>0.013</b>
Yağlı tohumlar	11.70± 15.05	8	12.85± 22.93	5	0.636
Yağlı/ tatlı yiyecekler	58.16± 68.05	31	28.73± 35.5	15	0.209
Baharat/katkı maddeleri	5.95± 4.99	4	4.51± 4.49	3	0.076

\* Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Tablo 4.9 ve 4.10'da bireylerin 24 saatlik besin tüketim kayıtlarından elde edilen enerji, makro ve mikro besin ögesi alım düzeylerinin karşılaştırmaları bulunmaktadır. İki grubun gerek enerji gerekse makro besin ögesi alım düzeyleri arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar arasında öne çıkan en önemli unsur günlük enerji alımıdır. PT grubundaki bireylerin günlük enerji alımlarının kontrol grubu bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu saptanmıştır. Bu sonuca bağlı olarak PT grubu bireylerin; protein ( $p<0.01$ ), karbonhidrat ( $p<0.05$ ), yağ ( $p<0.01$ ), doymuş yağ (DY) ( $p<0.01$ ), tekli doymamış yağ (TDY) ( $p<0.01$ ), çoklu doymamış yağ (ÇDY) ( $p<0.01$ ) alımları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Makro besin öğelerinin yüzdeleri

incelendiğinde; iki grubun protein yüzdesi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. PT grubu bireylerinin yağ yüzdesi kontrol gruba göre daha yüksek bulunmuş iken, kontrol grubu bireylerinin karbonhidrat yüzdesi anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Bunlara ek olarak C vitamini hariç diğer bütün mikro besin öğelerinin de PT grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla tüketildiği belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 4.9.** Bireylerin 24 saatlik besin tüketim kaydına göre enerji ve makro besin ögesi alımlarının ortalama ( $\bar{x}$ ), standart sapma (SD), ortanca (IQR), alt ve üst değerleri

	PT grubu (n=44)			Kontrol grubu (n=33)			p*
	$\bar{x} \pm SD$	Ortanca (IQR)	Alt-üst	$\bar{x} \pm SD$	Ortanca (IQR)	Alt-üst	
Enerji (kkal/gün)	1552.49± 477.73	1468.20 (683.99)	693.74 – 2577.79	1067.92± 305.87	946.0 (454.22)	620.36 – 1809.63	<0.001
Protein (g/gün)	51.43± 19.40	49.23 (26.21)	19.39 – 96.12	36.17±14.94	35.31(21.78)	13.69 – 77.25	<0.001
Protein (%)	13.64± 3.42	13 (3)	9 – 25	13.89± 3.81	14(6)	7 – 25	0.680
Karbonhidrat (g/gün)	184.24± 63.06	178.82 (105.53)	73.98 – 316.3	138.27± 48.91	129.43 (67.95)	70.28 – 267.90	0.001
Karbonhidrat (%)	48.82± 8.40	48.5 (11.8)	28 – 68	53.09± 9.57	53 (15)	35 – 70	0.034
Yağ (g/gün)	65.56± 23.76	64.10 (27.48)	22.28 – 118.14	39.38± 13.40	37.58 (25.58)	16.28 – 67.10	<0.001
Yağ (%)	37.64± 6.65	39 (9.5)	20 – 51	33.03± 7.68	33 (9.5)	16 – 49	0.006
DYA (g/gün)	23.60± 10.55	21.02 (14.75)	7.27 – 51.25	13.40± 5.44	12.87 (7.34)	3.28 – 27.11	<0.001
TDYA (g/gün)	21.93± 9.13	22.57 (12.17)	6.19 – 38.36	13.37± 6.07	13.07 (8.96)	4.15 – 28.30	<0.001
ÇDYA (g/gün)	15.03± 6.92	14.19 (8.22)	4.39 – 32.99	9.76± 5.50	8.04 (7.83)	1.51 – 21.56	0.001
Kolesterol (g/gün)	217.39± 128.68	215.20 (192.57)	25.49 – 593.80	180.04± 133.05	191 (216.8)	21.60 – 464.90	0.205
Posa (g/gün)	15.39± 5.19	15.64 (6.44)	5.49 – 29.74	12.94± 5.5	13.57 (8.19)	3.92 – 26.32	0.062
Çözünür posa (g/gün)	9.83± 3.43	10.22 (4.08)	3.76 – 18.34	8.33± 3.80	8.88 (5.96)	2.52 – 17.16	0.102
Çözünmez posa (g/gün)	5.09± 1.96	4.93 (2.49)	1.68 – 10.30	4.11± 1.89	4.23 (2.47)	1.41 – 9.17	0.054

**Tablo 4.10.** Bireylerin 24 saatlik besin tüketim kaydına göre günlük mikro besin ögesi alımlarının ortalama ( $\bar{x}$ ), standart sapma (SD), ortanca, çeyrekler arası (IQR), alt ve üst değerleri

	PT grubu (n=44)			Kontrol grubu (n=33)			p*
	$\bar{x} \pm SD$	Ortanca (IQR)	Alt-üst	$\bar{x} \pm SD$	Ortanca (IQR)	Alt-üst	
A vitamini (mcg)	715.09± 526.48	565.02 (611.26)	93.12 – 2622.45	476.79± 354.07	351.32 (453.64)	107.17 – 1533.38	<b>0.033</b>
E vitamini eşdeğeri (mcg)	13.39± 6.51	12.66 (10.07)	4.1 – 31.53	9.60± 5.62	8.57 (7.85)	0.85 – 23.14	<b>0.012</b>
Tiamin (mg)	0.66± 0.21	0.63 (0.26)	0.23 – 1.10	0.50± 0.20	0.49 (0.30)	0.11 – 0.91	<b>0.001</b>
Riboflavin (mg)	1.10± 0.40	1.11 (0.56)	0.29 – 1.92	0.77± 0.35	0.69 (0.61)	0.18 – 1.45	<b>&lt;0.001</b>
Niasin eşdeğeri (mg)	16.81± 7.76	15.51 (10.46)	6.02 – 37.99	11.52± 5.47	10.32 (4.95)	3.90 – 3.15	<b>0.001</b>
B6 vitamini (mg)	1.12± 0.44	1.08 (0.62)	0.4 – 2.14	0.82± 0.42	0.74 (0.57)	0.16 – 1.99	<b>0.006</b>
Folik asit (mg)	97.70± 37.63	94.92 (61.30)	31.60 – 179.35	75.24± 34.31	71.22 (46.09)	7.20 – 152.25	<b>0.008</b>
B12 vitamini (mg)	3.35± 2.25	3.01 (3.02)	0.24 – 9.80	2.17± 1.67	1.52 (2.77)	0 – 5.35	<b>0.009</b>
C vitamini (mg)	72.54± 57.31	57.31 (72)	11.47 – 214.86	59.74± 43.85	51.24 (54.49)	0.09 – 200	0.278
Kalsiyum (mg)	625.86± 287.26	624.30 (413.06)	96.7 – 1249.84	404.11± 239.17	334.05 (382.07)	91.36 – 898.20	<b>&lt;0.001</b>
Demir (mg)	8.30± 2.75	7.87 (3.21)	3.98 – 16.23	6.25± 2.80	5.65 (4.08)	1.83 – 11.40	<b>0.002</b>
Çinko (mg)	7.15± 2.78	6.77 (3.89)	2.96 – 15.99	4.76± 1.67	4.96 (2.58)	1.74 – 8.98	<b>&lt;0.001</b>
Sodyum (mg)	2759.27± 1402.37	2548.76 (1380.6)	802.17 – 7591.56	2043.67± 819.95	1910.0 (1247.0)	934.14 – 4048.35	<b>0.011</b>
Potasyum (mg)	1886.98± 713.70	1895.90 (1129.4)	637.59 – 3377.42	1357.33± 609.45	1362.1 (776.5)	192.08 – 2846.49	<b>0.001</b>
Magnazyum (mg)	196.28± 77.49	180.05 (95.22)	83.27 – 432.76	146.09± 56.02	147.7 (75.35)	35.02 – 261.97	<b>0.003</b>
Fosfor (mg)	901.36± 315.68	892.69 (411.61)	371.86 – 1576.68	638.68± 246.94	642.1 (377.9)	176.88 – 1276.04	<b>&lt;0.001</b>

\* Bağımsız t-testi ve Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Bireylerin TÜBER'e göre enerji ve besin ögesi gereksinimlerini karşılama yüzdeleri Tablo 4.11'de verilmiştir. Bu tabloda da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Kontrol grubu bireyler her ne kadar önerilen düzeylerin altında enerji tüketmiş olsa da protein, E vitamini, riboflavin, niasin ve B12 vitamini, magnezyum ve fosfor gibi birçok besin ögesinin gereksinmesini karşıladığı görülmektedir. Her iki grupta da folat gereksinimini karşılama yüzdeleri %50'nin altında olduğu saptanmıştır. Yine de enerji (kkal/gün), protein (g/gün), A vitamini, E vitamini, tiamin, riboflavin, niasin, folat, B6 ve B12 vitamini, kalsiyum, demir, çinko, sodyum, potasyum, magnezyum ve fosfor önerilen tüketim düzeylerini karşılama yüzdeleri arasında istatistiksel düzeyde anlamlı fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.11.** Bireylerin 24 saatlik besin tüketim kaydına göre günlük enerji ve besin öğeleri karşılama yüzdelerinin ortalama ( $\bar{x}$ ), standart sapma (SD), ortanca ve çeyrekler arası değerleri

	PT grubu (n=44)		Kontrol grubu (n=33)		p*
	$\bar{x} \pm SD$	Ortanca (IQR)	$\bar{x} \pm SD$	Ortanca (IQR)	
<b>Enerji ve makrobesin öğeleri</b>					
Enerji (% kkal)	85.41± 27.16	81.09 (39.29)	60.78± 16.83	58.09 (25.96)	<0.001
Protein (% g)	173.63± 73.87	167.65 (93.69)	135.72± 61.68	127.14 (63.59)	0.012
Posa (% g)	61.55± 20.75	62.56 (25.75)	51.77± 22.0	54.3 (32.74)	0.53
<b>Mikro besin öğeleri</b>					
A vitamini (% mcg)	153.31± 121.88	115.04 (135.38)	108.63± 84.51	87.83 (98.95)	0.043
E vitamini eşdeğeri (% mcg)	191.26± 93.01	180.86 (143.89)	137.18± 80.24	122.43 (112.14)	0.008
Tiamin (% mg)	109.24± 35.04	105 (42.92)	83.13± 33.2	81.67 (50)	0.001
Riboflavin (% mg)	192.10± 73.70	195.5 (102.50)	142.02± 66.6	123.33 (109)	0.002
Niasin eşdeğeri (% mg)	210.11± 97	193.81 (130.78)	144.03± 68.41	129 (61.81)	0.001
B6 vitamini (% mg)	187.61± 73.50	180.83 (103.33)	136± 69.74	123.33 (94.17)	0.002
Folik asit (% mg)	49.36± 18.72	47.83 (29.63)	37.62± 17.16	35.61 (23.05)	0.007
B12 vitamini (% mg)	279.02± 187.33	250.83 (251.25)	180.91± 138.79	126.67 (230.83)	0.015
C vitamini (% mg)	120.90± 78.57	95.52 (120)	99.57± 73.09	85.4 (90.81)	0.334
Kalsiyum (% mg)	78.23± 35.91	78.04 (51.63)	50.51± 29.90	41.76 (47.76)	<0.001
Demir (% mg)	82.96± 27.51	78.70 (31.10)	62.52± 28.0	56.5 (40.80)	0.001
Çinko (% mg)	143.10± 55.66	135.30 (77.70)	95.22± 33.40	99.2 (51.60)	<0.001
Magnezyum (% mg)	150.98± 59.60	138.50 (73.25)	112.37± 43.1	113.38 (57.96)	0.004
Fosfor (% mg)	180.27± 63.14	178.54 (82.32)	127.33± 49.39	128.42 (75.58)	<0.001

\* Bağımsız t-testi ve Mann Whitney U testi uygulanmıştır.



Bireylerin besin tüketim sıklıklarına ilişkin bilgilerin dağılımı Tablo 4.12'de verilmiştir. PT grubu bireylerin %63.7'si her gün süt tüketirken kontrol grubu bireylerinde her gün süt tüketen bireylerin oranı %45.5 olarak saptanmıştır. PT grubu bireylerin %43.2'si her gün, %31.8'i haftada 2-4 gün yoğurt tüketirken, kontrol grubunun %15.2'si her gün, %42.2'si haftada 2-4 gün yoğurt tükettiği saptanmıştır.

Her iki grubun kırmızı et tüketimleri benzer sıklıklardadır. Tavuk tüketimleri incelendiğinde, PT grubu bireylerinin %6.8'i, kontrol grubu bireylerinin ise %15.2'si hiç tavuk eti tüketmediğini belirtmiştir. PT grubunun %38.7'si ve kontrol grubu bireylerinin %30.3'u haftada 2-4 gün tavuk tükettiği belirlenmiştir. PT grubunun %38.7'si haftada 1 balık tüketirken, kontrol grubu bireylerin %48.5'i haftada 1 balık tükettikleri saptanmıştır. Yumurta tüketiminde PT grubun %50.0'si ve kontrol grubunun %36.4'u haftada 2-4 gün yumurta tükettiklerini belirtmişlerdir. Kurubaklagiller ve sakatat tüketim sıklıkları her iki grupta benzer bulunmuştur. İşlenmiş et tüketimine bakıldığında, PT grubu bireylerin %18.3'u ve kontrol grubu bireylerinin %27.3'u hiç işlenmiş et tüketmedikleri saptanmıştır. PT grubunun %25.0'i haftada 2-4 gün işlenmiş et tükettikleri ve kontrol grubunda bu oranın %9.1 olduğu belirlenmiştir.

Ekmek araştırmaya katılan bireylerin en sık tükettikleri karbonhidrat grubu besindir. İki grupta da her gün ekmek tüketiminin %95.0'in üzerinde olduğu saptanmıştır. Pirinç, bulgur ve makarna PT grubu bireylerin çoğunlukla haftada 2-4 kez tükettikleri diğer ekmek yerine geçen besinlerdir. Bisküvi tüketiminin de gruplar arasında yaygın olduğu görülmektedir.

Araştırmaya katılan bireylerin en sık tükettikleri yağ türü ayçiçek yağıdır. Her gün zeytinyağı tüketimi de iki grupta da %40.0'ın üzerindedir. Öte yandan PT grubunda %31.8, kontrol grubunda %39.4 oranında hiç zeytinyağı tüketmeyen birey de bulunmaktadır. Tereyağı tüketimi de zeytinyağına benzer şekilde ya sık tüketmek ya da hiç tüketmemek arasında değişmektedir. Buna göre PT grubu bireylerin %38.7'si, kontrol grubu bireylerin ise %21.2'si her gün tereyağı tüketmektedir. Hiç tereyağı tüketme ise gruplara arasında, sırası ile, %22.7 ve %39.4 olarak belirlenmiştir.

**Tablo 4.12.** Bireylerin besin tüketim sıklıklarına ilişkin bilgilerin dağılımı

Besin	Grup		Her Gün	Haftada 5-6	Haftada2-4	Haftada 1	Ayda 1-3	Ayda 1	Hiç
Süt	PT	Sayı	28	-	9	3	-	2	2
		%	63.7	-	20.5	6.8	-	4.5	4.5
	Kontrol	Sayı	15	3	9	2	1	-	3
		%	45.5	9.1	27.3	6.1	3.0	-	9.1
Yoğurt	PT	Sayı	19	4	14	4	-	-	3
		%	43.2	9.1	31.8	9.1	-	-	6.8
	Kontrol	Sayı	5	3	14	7	-	-	4
		%	15.2	9.1	42.2	21.2	-	-	12.1
Ayran	PT	Sayı	9	3	17	11	1	1	2
		%	20.5	6.8	38.6	25.0	2.3	2.3	4.5
	Kontrol	Sayı	2	-	12	14	3	2	-
		%	6.1	-	36.4	42.4	9.1	6.1	-
Peynir	PT	Sayı	24	-	15	2	-	-	3
		%	54.6	-	34.1	4.5	-	-	6.8
	Kontrol	Sayı	15	-	10	-	1	-	6
		%	45.5	-	30.3	-	3.0	-	18.2
Kaymak	PT	Sayı	6	-	-	2	-	-	36
		%	13.3	-	-	4.4	-	-	80.0
	Kontrol	Sayı	-	-	-	1	1	-	30
		%	-	-	-	3.0	3.0	-	90.9
Kırmızı et	PT	Sayı	-	2	16	14	6	2	4
		%	-	4.5	36.3	31.8	13.6	4.5	9.0
	Kontrol	Sayı	-	1	12	7	5	1	7
		%	-	3.0	36.4	21.2	15.2	3.0	21.2

**Tablo 4.12.** Devamı

Besin	Grup		Her Gün	Haftada 5-6	Haftada2-4	Haftada 1	Ayda 1-3	Ayda 1	Hiç
Tavuk	PT	Sayı	-	-	17	14	8	2	3
		%	-	-	38.7	31.8	18.2	4.5	6.8
	Kontrol	Sayı	-	-	10	9	7	2	5
		%	-	-	30.3	27.3	21.2	6.1	15.2
Balık	PT	Sayı	-	-	3	17	4	16	4
		%	-	-	6.8	38.7	9.0	36.5	9.0
	Kontrol	Sayı	-	-	2	16	6	3	6
		%	-	-	6.1	48.5	18.2	9.1	18.2
Yumurta	PT	Sayı	13	2	22	6	1	-	-
		%	29.6	4.5	50.0	13.6	2.3	-	-
	Kontrol	Sayı	11	4	12	4	-	-	2
		%	33.3	12.1	36.4	12.1	-	-	6.1
Kurubaklagiller	PT	Sayı	1	1	20	16	4	-	2
		%	2.3	2.3	45.5	36.4	9.0	-	4.5
	Kontrol	Sayı	1	2	19	8	1	-	2
		%	3.0	6.1	57.6	24.2	3.0	-	6.1
Sakatat	PT	Sayı	-	-	-	1	2	7	34
		%	-	-	-	2.3	4.5	15.9	77.3
	Kontrol	Sayı	-	-	-	1	5	1	26
		%	-	-	-	3.0	15.2	3.0	78.8
İşlenmiş etler	PT	Sayı	2	-	11	10	4	9	8
		%	4.5	-	25.0	22.7	9.0	20.5	18.3
	Kontrol	Sayı	1	-	3	9	10	1	9
		%	3.0	-	9.1	27.3	30.3	3.0	27.3

**Tablo 4.12.** Devamı

Besin	Grup		Her Gün	Haftada 5-6	Haftada 2-4	Haftada 1	Ayda 1-3	Ayda 1	Hiç
Turunçgiller	PT	Sayı	26	2	12	2	1	-	1
		%	59.1	4.5	27.3	4.5	2.3	-	2.3
	Kontrol	Sayı	14	3	9	5	1	-	1
		%	42.4	9.1	27.3	15.2	3.0	-	3.0
Diğer meyveler	PT	Sayı	22	7	14	1	-	-	-
		%	50.0	15.9	31.8	2.3	-	-	-
	Kontrol	Sayı	12	5	10	5	-	1	-
		%	36.4	15.2	30.3	15.2	-	3.0	-
Kuru meyveler	PT	Sayı	4	3	8	4	2	2	21
		%	9.0	6.8	18.3	9.0	4.5	4.5	47.9
	Kontrol	Sayı	1	2	3	4	1	1	21
		%	3.0	6.1	9.1	12.1	3.0	3.0	63.6
Taze meyve suyu	PT	Sayı	2	2	9	9	3	4	15
		%	4.5	4.5	20.5	20.5	6.8	9.0	34.2
	Kontrol	Sayı	2	-	6	9	1	-	15
		%	6.1	-	18.2	27.3	3.0	-	45.5
Yeşil yapraklı sebzeler	PT	Sayı	-	-	6	19	7	4	8
		%	-	-	13.6	43.2	15.9	9.0	18.3
	Kontrol	Sayı	-	-	4	15	2	2	10
		%	-	-	12.1	45.5	6.1	6.1	30.3
Patates ve yumru sebzeler	PT	Sayı	13	-	27	4	-	-	-
		%	29.6	-	61.4	9.0	-	-	-
	Kontrol	Sayı	7	1	15	9	1	-	-
		%	21.2	3.0	45.5	27.3	3.0	-	-

**Tablo 4.12.** Devamı

Besin	Grup		Her Gün	Haftada 5-6	Haftada2-4	Haftada 1	Ayda 1-3	Ayda 1	Hiç
Soğan	PT	Sayı	43	-	-	-	-	-	1
		%	97.7	-	-	-	-	-	2.3
	Kontrol	Sayı	30	1	-	-	-	-	2
		%	90.9	3.0	-	-	-	-	6.1
Karnabahar,brokoli	PT	Sayı	-	1	3	12	10	2	16
		%	-	2.3	6.8	27.3	22.7	4.5	36.4
	Kontrol	Sayı	-	-	2	5	7	1	18
		%	-	-	6.1	15.2	21.2	3.0	54.5
Domates, salatalık	PT	Sayı	22	-	12	6	2	2	-
		%	50.0	-	27.4	13.6	4.5	4.4.5	-
	Kontrol	Sayı	3	-	8	18	4	0	-
		%	9.1	-	24.2	54.5	12.1	0.0	-
Ekmek	PT	Sayı	42	-	1	1	-	-	-
		%	95.4	-	2.3	2.3	-	-	-
	Kontrol	Sayı	32	-	-	1	-	-	-
		%	97.0	-	-	3.0	-	-	-
Pirinç	PT	Sayı	-	1	22	13	6	1	1
		%	-	2.3	50.0	29.5	13.6	2.3	2.3
	Kontrol	Sayı	-	-	14	17	1	0	1
		%	-	-	42.4	51.5	3.0	0.0	3.0
Bulgur	PT	Sayı	-	-	18	16	4	2	4
		%	-	-	41.0	36.5	9.0	4.5	9.0
	Kontrol	Sayı	-	-	14	7	6	1	5
		%	-	-	42.4	21.2	18.2	3.0	15.2

**Tablo 4.12.** Devamı

Besin	Grup		Her Gün	Haftada 5-6	Haftada2-4	Haftada 1	Ayda 1-3	Ayda 1	Hiç
Makarna	PT	Sayı	1	2	19	16	5	1	-
		%	2.3	4.5	43.1	36.5	11.3	2.3	-
	Kontrol	Sayı	-	-	16	12	5	0	-
		%	-	-	48.5	36.4	15.2	0.0	-
Mantı	PT	Sayı	1	-	2	6	13	13	9
		%	2.3	-	4.5	13.7	29.5	29.5	20.5
	Kontrol	Sayı	-	1	-	5	8	8	11
		%	-	3.0	-	15.2	24.2	24.2	33.3
Simit	PT	Sayı	-	-	7	19	7	8	3
		%	-	-	15.9	43.1	15.9	18.3	6.8
	Kontrol	Sayı	-	-	7	12	4	4	6
		%	-	-	21.2	36.4	12.1	12.1	18.2
Poğça	PT	Sayı	1	-	6	26	7	1	3
		%	2.3	-	13.7	59.0	15.9	2.3	6.8
	Kontrol	Sayı	2	-	5	11	5	1	9
		%	6.1	-	15.2	33.3	15.2	3.0	27.3
Börek çeşitleri	PT	Sayı	-	1	3	16	13	8	3
		%	-	2.3	6.8	36.4	29.5	18.2	6.8
	Kontrol	Sayı	-	-	2	9	12	5	5
		%	-	-	6.1	27.3	36.4	15.2	15.2
Bisküvi	PT	Sayı	10	1	10	9	10	2	2
		%	22.7	2.3	22.7	20.5	22.7	4.5	4.5
	Kontrol	Sayı	8	1	7	6	5	2	4
		%	24.2	3.0	21.2	18.2	15.2	6.1	12.1

**Tablo 4.12.** Devamı

Besin	Grup		Her Gün	Haftada 5-6	Haftada 2-4	Haftada 1	Ayda 1-3	Ayda 1	Hiç
Zeytin yağ	PT	Sayı	21	1	4	2	1	1	14
		%	47.8	2.3	9.0	4.5	2.3	2.3	31.8
	Kontrol	Sayı	14	-	5	1	-	-	13
		%	42.4	-	15.2	3.0	-	-	39.4
Ayçiçek yağ	PT	Sayı	36	-	1	2	1	-	4
		%	81.9	-	2.3	4.5	2.3	-	9.0
	Kontrol	Sayı	27	-	1	-	-	-	5
		%	81.1	-	3.0	-	-	-	15.2
Tereyağ	PT	Sayı	17	1	7	5	-	4	10
		%	38.7	2.3	15.9	11.4	-	9.0	22.7
	Kontrol	Sayı	7	-	7	4	-	-	13
		%	21.2	-	21.2	12.1	-	-	39.4
Kuruyemiş	PT	Sayı	11	2	15	10	-	3	3
		%	25.0	4.5	34.2	22.7	-	6.8	6.8
	Kontrol	Sayı	10	1	6	5	5	1	5
		%	30.3	3.0	18.2	15.2	15.2	3.0	15.2
Hamur tatlılar	PT	Sayı	-	-	-	8	10	14	12
		%	-	-	-	18.2	22.7	31.8	27.3
	Kontrol	Sayı	-	-	1	3	6	10	13
		%	-	-	3.0	9.1	18.2	30.3	39.4
Sütlü tatlılar	PT	Sayı	-	-	8	8	11	11	6
		%	-	-	18.	18.2	25.0	25.0	13.6
	Kontrol	Sayı	-	-	3	9	13	4	4
		%	-	-	9.1	27.3	39.4	12.1	12.1

**Tablo 4.12.** Devamı

Besin	Grup		Her Gün	Haftada 5-6	Haftada2-4	Haftada 1	Ayda 1-3	Ayda 1	Hiç
Meyve tatlılar	PT	Sayı	-	-	-	7	4	7	26
		%	-	-	-	15.9	9.0	15.9	59.2
	Kontrol	Sayı	-	-	-	1	7	3	22
		%	-	-	-	3.0	21.2	9.1	66.7
Çikolata	PT	Sayı	12	4	14	11	3	-	-
		%	27.3	9.0	31.9	25.0	6.8	-	-
	Kontrol	Sayı	6	2	11	8	6	-	-
		%	18.2	6.1	33.3	24.4	18.2	-	-
Kek,yaş pasta	PT	Sayı	3	1	4	19	8	7	2
		%	6.8	2.3	9.0	43.3	18.2	15.9	4.5
	Kontrol	Sayı	2	-	3	5	7	14	2
		%	6.1	-	9.1	15.2	21.1	42.4	6.1
Bal,reçel	PT	Sayı	9	2	12	2	4	1	14
		%	20.5	4.5	27.3	4.5	9.0	2.3	31.9
	Kontrol	Sayı	7	-	8	1	2	-	15
		%	21.2	-	24.2	3.0	6.1	-	45.5
Pekmez	PT	Sayı	9	2	9	3	2	3	16
		%	20.5	4.5	20.5	6.8	4.5	6.8	36.4
	Kontrol	Sayı	6	-	2	3	2	5	15
		%	18.2	-	6.1	9.1	6.1	15.2	45.5
Çay şekeri	PT	Sayı	16	-	3	3	-	-	22
		%	36.4	-	6.8	6.8	-	-	50.0
	Kontrol	Sayı	8	1	4	8	1	1	10
		%	24.4	3.0	12.1	24.2	3.0	3.0	30.3



**Tablo 4.12.** Devamı

Besin	Grup		Her Gün	Haftada 5-6	Haftada 2-4	Haftada 1	Ayda 1-3	Ayda 1	Hiç
Cips	PT	Sayı	1	1	7	12	5	13	5
		%	2.3	2.3	15.9	27.2	11.4	29.5	11.4
	Kontrol	Sayı	1	1	5	7	4	7	8
		%	3.0	3.0	15.2	21.1	12.1	21.2	24.2
Çay	PT	Sayı	22	-	3	5	-	-	15
		%	48.9	-	6.7	11.1	-	-	33.3
	Kontrol	Sayı	9	1	3	5	1	-	14
		%	27.3	3.0	9.1	15.2	3.0	-	42.4
Şekerli içecekler	PT	Sayı	6	2	9	10	4	5	8
		%	13.6	4.5	20.5	22.8	9.0	11.4	18.2
	Kontrol	Sayı	6	1	11	6	3	1	5
		%	18.2	3.0	33.3	18.2	9.1	3.0	15.2
Kızartma yemekleri	PT	Sayı	3	1	17	20	-	1	2
		%	6.8	2.3	38.6	45.5	-	2.3	4.5
	Kontrol	Sayı	1	-	12	15	3	-	2
		%	3.0	-	36.4	45.5	9.1	-	4.5

#### 4.5. Bireylerin Serum Leptin, Ghrelin, Nesfatin-1 ve Oreksin A Düzeyleri

Tablo 4.13’de bireylerin serum leptin, ghrelin, nesfatin-1 ve oreksin A düzeylerinin ortalama ( $\bar{x}$ ), standart sapma (SD), ortanca, çeyrek arası aralığı (IQR), alt ve üst değerleri verilmiştir. Gruplar arasında ghrelin serum düzeyi istatistiksel olarak bir fark göstermez iken, leptin ( $p<0.001$ ), nesfatin-1 ( $p=0.001$ ) ve oreksin A ( $p<0.001$ ) serum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir.

**Tablo 4.13.** Bireylerin serum leptin, ghrelin ve nesfatin-1 ve oreksin düzeylerinin ortalama ( $\bar{x}$ ), standart sapma (SD), ortanca, çeyrek arası aralığı (IQR), alt ve üst değerleri

	PT grubu (n=44)		Kontrol grubu (n=33)		p*
	$\bar{x} \pm SD$ (Alt-üst)	Ortanca (IQR)	$\bar{x} \pm SD$ (Alt-üst)	Ortanca (IQR)	
Leptin (ng/mL)	2.84 $\pm$ 0.81 (1.73–5.32)	2.62 (0.62)	1.65 $\pm$ 0.42 (1.23 –2.91)	1.54 (0.35)	<0.001
Ghrelin (pg/mL)	1.31 $\pm$ 0.23 (0.91–1.93)	1.27 (0.30)	1.23 $\pm$ 0.19 (0.92–1.71)	1.20 (0.24)	0.089
Nesfatin-1 (pg/mL)	7.34 $\pm$ 2.28 (0.74–13.22)	7.24 (2.16)	5.83 $\pm$ 2.55 (1.15–16.04)	5.79 (2.40)	0.001
Oreksin A (pg/mL)	43.94 $\pm$ 10.82 (22.64–80.93)	41.21 (11.66)	33.47 $\pm$ 6.28 (21.38–50.23)	31.80 (8)	<0.001

\*Mann-Whitney U testi uygulanmıştır

#### 4.6. Prematüre Telarş Gelişimine Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi

Prematüre telarş oluşumuna etki ettiği düşünülen ve literatürde de belirtilen faktörlerin örnek grubumuzdaki etkisini belirlemek için regresyon analizi yapılmıştır ve sonuçlar Tablo 4.14’de gösterilmiştir. Buna göre; çalışmaya katılan kızlar  $\leq 6$  ve  $>6$  yaş olarak sınıflandırıldığında,  $>6$  yaş kızlarda her 1 yıllık artışın PT görülme risk oranını 4.15 kat attıracağı belirlenmiştir. Normal BKİ’ye sahip kızlar ( $<-1$  SD) referans olarak alındığında, hafif kilolu ve şişman kızlarda BKİ düzeyindeki her 1 birimlik artış, PT risk

oranını 3.95 kat arttırabilmektedir. Çalışmamızda günlük tüketilen enerji düzeyindeki her 100 kkal'lık artışın PT riskini 1.34 kat arttırdığı, diyet yağ yüzdesi, DYA, TDYA ve ÇDYA miktarlarındaki her 1 birimlik artışların da PT riskini sırası ile 1.10, 1.18, 1.14, 1.15 kat arttırdığı belirlenmiştir. Öte yandan CHO yüzdesindeki 1 birimlik artış PT riskini 1.06 kat azaltmaktadır.

**Tablo 4.14.** PT gelişimine etki edebilecek bazı değişkenlerin risk oranı değerleri

Değişkenler	$\beta$	p	OR	95% GA	
				Alt sınır	Üst sınır
Yaş ( $\leq 6$ ve $> 6$ yaş)	1.42	<b>0.006</b>	4.15	1.50	11.46
BKİ ( $<-1$ SD ve $>+1$ SD)	1.37	<b>0.017</b>	3.95	1.28	12.21
Vücut yağ kütlesi (kg)	0.117	0.097	1.12	0.98	1.29
Enerji alımı (100 kkal)	0.29	<b>&lt;0.001</b>	1.34	1.15	1.57
Diyet proteini (%)	0.045	0.500	0.956	0.84	1.09
Diyet karbonhidratı (%)	-0.055	<b>0.047</b>	1.06	1.00	1.12
Diyet yağı (%)	0.099	<b>0.007</b>	1.10	1.03	1.19
DYA (g)	0.166	<b>&lt;0.001</b>	1.18	1.08	1.29
TDYA (g)	0.137	<b>&lt;0.001</b>	1.14	1.06	1.23
ÇDYA (g)	0.139	<b>0.003</b>	1.15	1.05	1.26

Tablo 4.15'de besin gruplarının tüketim düzeyleri ile PT gelişimi arasındaki risk oranları gösterilmiştir. Besin grupları arasında sadece süt ve süt ürünleri ve yağlı/tatlı yiyeceklerin tüketiminin PT gelişim riskini pozitif yönde ve istatistiksel açıdan anlamlı olarak ( $p<0.05$ ) etkilediği saptanmıştır. Bu sonuçlara göre süt ve süt ürünleri alımındaki her 240 mL'lik artış PT riskini 2.13 kat, yağlı/tatlı yiyeceklerin tüketiminde ise her 30 g'lık artış PT gelişim riskini 1.01 kat arttırdığı belirlenmiştir.

**Tablo 4.15.** PT gelişiminde besin gruplarının risk oranı değerleri

Besin grupları	$\beta$	p	OR	95% GA	
				Alt sınır	Üst sınır
Süt ve süt ürünleri (240 mL)	0.631	<b>0.037</b>	2.13	1.05	4.34
Et, Yumurta ve K.Baklagil	0.005	0.196	1.00	0.997	1.01
Ekmek ve tahıllar	0.003	0.309	1.00	0.997	1.01
Meyve	0.001	0.650	1.00	0.998	1.00
Sebze	0.004	0.850	1.00	0.999	1.00
Yağlar	0.017	0.137	1.02	0.995	1.04
Yağlı tohumlar	-0.003	0.790	1.00	0.979	1.03
Yağlı/ tatlı yiyecekler (30 g)	0.011	<b>0.034</b>	1.01	1.00	1.02

İştah ile ilgili peptidlerin PT gelişimi üzerindeki risk oranı değerleri Tablo 4.16’da gösterilmiştir. Leptin hormonunun güven aralığı geniş olduğu için ve 1 birimlik artış yorumlanamadığından leptinin ortanca düzeyine göre sınıflandırılmış (<2.62 ng/ml ve  $\geq 2.62$  ng/ml) ve  $\geq 2.62$  ng/ml leptin seviyelerinde PT görülme riskinin 42.0 kat attırdığı belirlenmiştir. Nesfatin-1 ve oreksin A düzeyindeki 1 birim artış PT gelişim riskini sırasıyla 1.25 ve 1.17 oranında artabileceği görülmüştür.

**Tablo 4.16.** PT gelişiminde iştah ile ilgili peptidlerin risk oranı değerleri

Hormonlar	$\beta$	p	OR	95% GA	
				Alt sınır	Üst sınır
Leptin (2.62 ng/mL)	3.738	<b>&lt;0.001</b>	42.00	10.91	173.06
Ghrelin (pg/mL)	2.34	0.069	10.11	0.896	114.23
Nesfatin-1 (pg/mL)	0.224	<b>0.040</b>	1.25	1.01	1.55
Oreksin A (pg/mL)	0.159	<b>&lt;0.001</b>	1.17	1.08	1.27

Tekli lojistik regresyon analizleri sonucunda anlamlı bulunan değişkenler ile çok değişkenli bir regresyon modeli kurulmuş ve sonuçlar Tablo 4.17’de verilmiştir. Tekli lojistik regresyon analizlerinde anlamlı bulunan değişken sayısının fazla olması nedeni ile çoklu regresyon modelinde Backward LR metodu kullanılarak modele giren değişken sayısı azaltılarak en iyi modelin elde edilmesi sağlanmıştır. Ayrıca leptin hormonunun model üzerindeki etkisinin çok yüksek olması (çoklu modelde 327 kat etki ortaya koyduğu için tabloda gösterilmesi) ve diğer faktörleri olumsuz etkilemesi nedeni ile leptin hormonu analize dahil edilmemiştir. Bu modele göre enerji, diyet yağı ve oreksin A’nın positif yönde PT risk gelişimini etkilediği ve risk oranları sırasıyla 1.39, 1.40 ve 1.16 olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.17.** Çok Kategorili Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler	$\beta$	p	OR	95% GA	
				Alt sınır	Üst sınır
Enerji (kkal)	0.332	<b>0.005</b>	1.39	1.11	1.76
Diyet yağı (%)	0.336	<b>0.025</b>	1.40	1.04	1.88
Diyet Karbonhidrat (%)	0.215	0.066	1.24	0.99	1.56
Nesfatin-1 (pg/mL)	0.231	0.076	1.26	0.98	1.63
Oreksin A (pg/mL)	0.147	<b>0.004</b>	1.16	1.05	1.28

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, 4-8 yaş arası prematüre telarşlı çocuklarda beslenme durumu ve iştah ile ilgili peptid seviyelerini, sağlıklı çocuklar ile karşılaştırarak incelemektir.

### 5.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Çalışmaya gönüllülük esasına bağlı kalarak, dahil edilme kriterlerine uygun prematüre telarş tanısı alan 77 çocuk katılmıştır. PT grubunda prematüre telarş tanısı alan 44 çocuk, kontrol grubunda ise yaş uyumlu 33 sağlıklı çocuk yer almıştır. Erken puberte, kız çocuklarında erkek çocuklarına göre 4-10 kat daha fazla görülmesi nedeniyle bu çalışma kızlar üzerinde yapılmıştır (46).

Son 20 yılda dünya çapında telarş başlangıç yaşı her on yılda 0.24 yıl düşüş göstermiştir ve yaklaşık 11 yaştan 10 yaşın altına düşmüştür (198). ABD’de yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre puberte için normal yaş aralığı 6.7- 13 yıl olarak belirlenmiştir (199). İngiltere’de puberte başlangıç yaşı 8-14 yıl arası bildirilmiştir (200). Mevcut çalışmada ortalama telarş başlangıç yaşı  $6.89 \pm 1.09$  yıl olarak bulunmuştur (Tablo 4.1). Türkiye’de 2020 yılında yapılan bir araştırmaya göre, prematüre telarşlı olguların yaş dağılımı bu çalışmaya benzer ve  $6.8 \pm 1.07$  yıl olarak bildirilmiştir (45).

Doğum ağırlığı ile erken puberte arasındaki ilişkiye dair veriler çelişkilidir. Çalışmaların büyük bir kısmında düşük doğum ağırlığının erken puberte riskini artırabileceğini bulmuşken (201-204), bazı çalışmalarda da doğum ağırlığı ile erken puberte arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (119, 205). Wang ve ark. (121)’nin çalışmasında ise yüksek doğum ağırlığı, daha erken menarş yaşı ile ilişkili bulunmuştur. Mevcut çalışmada PT ve kontrol grubun doğum aralığı arasında bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.1).

Genetik, puberte başlangıç yaşını etkileyen faktörlerden biridir. Genetik faktörün menarş yaşı üzerindeki etkisini incelemek için, genellikle anne ve kızların menarş yaşları arasındaki benzerlik değerlendirilmektedir. Yapılan bazı araştırmalarda, kızlarda menarş başlangıç yaşı annelerden daha erken olup, anne ve kızların menarş başlama yaşı arasında

istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon bulunmuştur (206-209). Tayvan’da yapılan başka bir çalışmada, anne ve büyükannenin menarş yaşı, kızın menarş yaşını etkilediğini göstermiştir (210). Bu çalışmalara karşı, başka çalışmalarda, anne menarş yaşının erken puberte ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır (30, 211, 212). Benzer şekilde mevcut çalışmada PT ve kontrol grubu arasında anne menarş yaşı açısından bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.1).

Sosyoekonomik koşullar ile puberte başlangıç yaşı arasındaki ilişkiyi inceleyen kapsamlı bir derleme, çalışmaların sonucunun tutarsız olduğunu ve özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sonuçların anlamlı farklılıklar gösterdiğini bildirmiştir (56). ABD’de kızlar üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, düşük sosyoekonomik durumunun erken puberte ile ilişkili olduğunu göstermiştir (118, 213). Benzer şekilde Turan’ın (214) yaptığı çalışmada, santral erken puberte tanısı alan çocukların sosyoekonomik düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Fakat Türkiye’de yapılan birçok çalışmada, sosyoekonomik düzeyi yüksek olan kızlarda, puberte insidansının daha fazla olduğu gözlenmiştir (100, 215, 216). Gelişmekte olan ülkelerin yüksek sosyoekonomik düzeyi ile erken puberte ilişkisinin beslenmeyle ilgili faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (217). Bir kohort çalışmanın sonuçlarına göre annelerin düşük eğitim seviyesi ile erken puberte ilişkili olurken, gelir durumu ile erken puberte arasında bir ilişki saptanmamıştır (218). Mevcut çalışmada, iki grubun gelir durumu ve ebeveynlerin eğitim düzeyi arasında bir farklılık bulunmamış ve bireylerin sosyoekonomik düzeyi ile erken puberte arasında bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.1). Ülkeler arasındaki sosyoekonomik koşulların gerek belirlenmesinde gerekse karşılaştırılmasında kullanılan yöntemlerin çokluğu ve heterojenliği çalışma sonuçları arasındaki farklılık ve tutarsızlıkların sebepleri arasında yer alabilir. Daha açık ifade etmek gerekirse, sosyoekonomik durumun ifade edilmesinde ailenin ekonomik koşullarının mı, yoksa eğitim durumunun mu göz önüne alındığı araştırmalarda açık bir şekilde ifade edilmediği için sosyoekonomik koşullar arasında tutarsız sonuçlar bulunmasının sebebinin açıklanabilir.

## 5.2. Bireylerin Günlük Fiziksel Aktivite ve Beslenme Alışkanlıkları

Yoğun fiziksel aktivite puberte yaşını erteleyebilmektedir. Vandelloo ve ark. (219)'nın yaptığı çalışmada, 6 yaşından menarş yaşına kadar spor yapan kızların, spor yapmayan kızlara göre ilk adetlerini daha geç yaşadıkları bulunmuştur. Kolombiya'da yapılan bir başka çalışmada, yoğun fiziksel aktivite yapan (günde en az 2 saat) kızlarda menarş yaşının geciktiği saptanmıştır (89). İran'da yapılan bir kohort çalışmada ise fiziksel aktivite ve menarş yaşı arasında bir ilişki saptanmamıştır (220). Ersoy ve ark. (207) ve Akyol'un (208) yaptığı çalışmalarda, düzenli spor yapan ve yapmayan kızlar arasında menarş başlangıç yaş açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Mevcut çalışmada da Türkiye'de yapılan (207, 208) çalışmalara benzer şekilde, PT ve kontrol grubunda, spor yapan ve yapmayanlar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4.2). Yukarıdaki çalışma sonuçları, aşırı fiziksel aktivitenin menarş başlangıç yaşını geciktirdiği, ancak orta ve hafif düzeydeki fiziksel aktivitelerin menarş başlangıç yaşını etkilemediği fikrini düşündürmektedir.

Günümüzde, sosyal medya ve internette geçirilen süresinin artması erken puberte ile ilişkilendirilebilir. Televizyon izleme süresinin artması ile çevirim içi oyun ve internetin fazlaca kullanımı, hareketsizliğe ve obeziteye neden olabilir. Çocukluk döneminde aşırı ve hızlı vücut ağırlığı kazanımının potansiyel sağlık etkilerinden biri, genellikle telarş şeklinde kendini gösteren erken pubertedir (135). Araştırmalar değerlendirildiğinde, BKİ ve televizyon izleme süresi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçlarının tutarsız olduğu görülebilir. Andersen ve ark. (221)'nin çocuklar üzerine yaptıkları çalışmada günde 4 saat veya daha fazla televizyon izlemenin, günde 2 saatten az izlemeye göre daha fazla vücut yağı ve ağırlık kazanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Planet Health araştırmasında, televizyon önünde geçirilen zamandaki her bir saatlik artış ile günlük enerji alımında 167 kkal artış ve meyve ve sebze tüketiminde azalmaya neden olduğu bulunmuştur (222, 223). Robinson ve ark. (224)'nin çalışmasında, çocukların toplam enerji alımının %18'ini televizyon izlerken tükettikleri saptanmıştır. Öte yandan, bir meta analiz çalışmanın sonuçları, televizyon izlemenin obezite üzerindeki etki boyutunun küçük olduğunu öne sürmüştür (225). Durant ve ark. (226)'nin



çalışmasında ise, televizyon izleme davranışı ile vücut kompozisyonu arasında bir ilişkili saptanmamıştır. Bir derleme çalışma, erken yaşlarda cinsel taciz/istismar veya cinsellik içerikli medyaya maruz kalmanın, puberteye neden olan karmaşık nöroendokrin yolları uyararak erken puberteye neden olabileceğini öne sürmektedir (227). Mevcut çalışmada, PT grubunun %40'ı, 2 saatten fazla televizyon izlerken, kontrol grubunun %48.5'ı 1 saatten daha az televizyon izlemiştir (Tablo 4.3). Ancak iki grup arasında televizyon izleme süresi ve bilgisayar, tablet/ telefon kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. 5-12 yaş arası çocuklar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, obezite riski 2 saatten az televizyon veya bilgisayar kullanımı ile artmazken, günde 2-4 saat veya daha fazla kullanımın obezite riskini artırdığı saptanmıştır (228).

İştah genellikle yemek yeme isteği olarak tanımlanmaktadır. Anne tarafından değerlendirilen bir çocuğun iştahının, çocuğun enerji alımıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu yüzden, bir çocuğun ebeveyn tarafından bildirilen iştahının, enerji alımı için bir ölçüm olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (229). Kore'de 11-12 yaş arası 531 çocuk üzerinde yapılan 2 yıllık prospektif bir çalışmada, çocukların ebeveyn tarafından bildirilen iştah durumu ile 2 yıl sonraki fazla kilolu olma durumu arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuç, iştah durumunun ebeveynlerden bilgi alımı ile sorgulamanın güvenilirliğini göstermektedir (229). Patel ve ark. (230) çalışmasında ise, puberte gelişiminin çocuklarda iştah ve yemek alımını etkilediğini bildirmiştir. Mevcut çalışmada çocukların iştah durumları anneleri tarafından değerlendirilmiş ve iştah durumu <5 olan çocukların %78.8'i kontrol grubunda, iştah durumu  $\geq 5$  olan çocukların %67.8'i PT grubunda yer almıştır ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.4). Bu bilgiler göz önüne alındığında PT kızların iştahları daha fazla olduğu için daha fazla enerji alımına ve sonuç olarak PT'nin ortaya çıkmasına neden olabileceğini düşündürmektedir.

Erken puberte olan çocukların sayısındaki artışın nedenlerinden biri de toplumdaki yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının değişmesidir (231). Araştırmalar, erken puberte olan obez çocukların hızlı yemek yeme, sık sık şekerli içecek tüketme, egzersiz yapmama ve uzun süre televizyon izleme gibi yanlış beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzına sahip

olduklarını göstermektedir (232, 233). Öğün sıklığı ve kahvaltı tüketimi gibi öğün tüketim durumları, vücut ağırlığını etkilemektedir. Kahvaltı atlama durumu, diğer öğünlerin tüketim sıklığının azalmasıyla birlikte veya bu faktörlerden bağımsız olarak çocukluk çağı obezitesi ile pozitif ilişkili bulunmuştur (234). Toschke ve ark. (235) yaptığı çalışmada, çocukluk döneminde sık sık yemek tüketiminin obezite ile ters orantılı olduğunu ve çocukların %14.6'sı 3 öğünden az, %43.4'u 4 öğün ve %39'u 5 öğün tükettiklerini bildirmiştir. Amerika'da 6-18 yaş arası çocukların beslenme alışkanlıklarını inceleyen bir çalışmada, çocukların %98'inin günde en az 3 kez, %50'den fazla ise günde 5 veya daha fazla yemek tükettikleri bildirilmiştir (236). Bu çalışmada çocukların %66'sının günde 2 kez ara öğün tükettikleri saptanmıştır. Kabaran ve ark. (237) yaptığı çalışmada, çocukların %28'inin 2 ana öğün, %72'sinin 3 ana öğün tükettikleri, %64.7'sinin 1-2 ara öğün tükettikleri gösterilmiştir. Benzer şekilde, mevcut araştırmada PT grubundaki kızların %68.2'si, kontrol grubundaki kızların %60.6'sı günde 3 ana öğün tükettikleri, PT kızlarının %52.3'i, kontrol grubu kızlarının %69.7'sinin 1 ara öğün tükettikleri saptanmıştır. PT ve kontrol grubunun öğün sayısında bir fark bulunmamıştır. Mevcut çalışmada, PT çocukların %31.1'i kontrol grubu çocukların %39.4'unun öğün atladıkları saptanmıştır ve iki grup arasında bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.4). Amerika'da yapılan bir çalışmada, 4. sınıf öğrencilerinin %20'sinin haftada en az üç kez kahvaltı ve/veya öğle yemeğini atladıkları gösterilmiştir (238). Wijtzes ve ark. (239)'nın çalışmasında, öğün atlama prevalansının 6 yaştaki çocuklarda %3.1 (akşam yemeği) ile %10.3 (öğle yemeği) arasında değiştiğini bildirmiştir. Kıbrıs'da 10-17 yaş çocuklar üzerinde yapılan çalışmada, çocukların %28'inin sık sık öğün atladıkları ve en sık atladıkları öğünün kahvaltı olduğunu göstermişlerdir (237). İran'da 7-18 yaş arası çocuklar üzerine yapılan başka bir çalışmada, kahvaltı, öğle yemeği ve akşam yemeğinin atlanma sıklıkları sırasıyla %13.8, %6.8 ve %7.5 olarak bulunmuştur (240). Çocukların ergenlik ve gençlik dönemine girdikçe öğün atlama oranının arttığı bilinmektedir (239). Sonuçlardaki tutarsızlık, çalışma popülasyonları arasındaki yaş ve bölge farkı ile açıklanabilir. Kahvaltı hem çocuklar hem de yetişkinlerde, sağlıklı beslenme biçiminde önemli rol oynamaktadır. Dengeli beslenme ve daha düşük obezite prevalansının yanı sıra çocuklarda akademik performans ve bilişsel gelişimi ile ilişkisi nedeniyle kahvaltının

günün en önemli öğünü olduğu düşünülmektedir (234). İyi bir kahvaltının yapılması, öğle öğününde atıştırmalık miktarını ve aşırı enerji alımını azaltabilir ve ağırlık yönetimine yardımcı olabilmektedir (241). Dubois ve ark. (242) 1549 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, her gün kahvaltı yapmamanın yeni yürümeye başlayan bir çocuğun aşırı kilolu/obez olma olasılığını iki katına çıkardığını bildirmişlerdir. Türkiye okul çağı büyümenin izlenmesi araştırmasına göre 6-10 yaş arası kız çocukların %64.5'inin her gün kahvaltı yaptıkları belirlenmiştir (243). Ashwell, 6-11 yaş arasındaki kızların %13.6'sının kahvaltı yapmadığını bildirmiştir (241). Kore ve Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise, erken puberte kızların %3'ü kahvaltıyı atlamışlardır (231, 244). Mevcut çalışmada, PT grubun %4.5'i kahvaltı tüketmediklerini bildirmiştir ve kahvaltı tüketim durumu açısından iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.4).

Tokluk hissi yaklaşık 20 dakikada oluşmaktadır. Bu nedenle yemek hızlı tüketildiğinde daha fazla besin tüketmek istenir ve bu da enerji alımını artırarak obeziteye neden olabilir (231). Heo ve ark. (244)'nın çalışmasında, erken puberte tanısı alan kızların %62.9'unda yemek yeme süresinin 20 dakikanın altında olduğunu göstermiştir. Koç ve ark. (231)'nin yaptığı çalışmada ise erken puberte kızların %58.0'i, 20-30 dakika arasında yemek yediklerini bildirmiştir. Bu çalışmada gerek PT grubu gerekse kontrol grubu çocukların büyük bölümünün yemeklerini 20 dakikadan uzun sürelerde yedikleri belirlenmiş ve besin tüketim zamanlarının gruplar arasında benzer olduğu bulunmuştur (Tablo 4.4).

Küçük çocukların okul kantinlerinde abur cubura erişimi, çocuklukta fazla ağırlık kazanımı ve ergenlik döneminde obezite ile güçlü ilişkisi olması nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur (245). Yeni Zelanda'da 5-14 yaşları arasında 3275 öğrenci üzerinde yapılan çalışmada, öğrencilerin %58.0'ının okul kantininden yiyecek ve içecek satın aldıkları saptamıştır (246). Türkiye'de ilkökul ve ortaokul öğrencileri üzerinde yapılan çalışmada, yaklaşık 6 öğrenciden 5'inin kantinlerden alışveriş yaptıkları bulunmuştur (247). Batı Avustralya Üniversitesi'nin 1200 çocuk üzerinde yaptığı çalışmanın raporuna göre, çocukların %64.0'unun okul kantininden yiyecek ve içecek aldıkları belirlenmiştir (248). Mevcut çalışmada PT grubunun %54.4'u okul yemeği satın alırken, kontrol grubun

sadece %27.3'u okul yemeği satın almıştır ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4.4). Okul kantinlerinde satılan ürünlerin çoğunluğunun enerji içeriğinin yoğun olduğu ve doymuş yağ, şeker ve tuz oranı yüksek ürünler içerdiği öne sürülmektedir (249). Erken puberteyi tetikleyen faktörlerden biri de, abur cubur türleri de dahil olmak üzere enerji yoğunluğu ve yağ içeriği yüksek yiyeceklerin tüketilmesinden kaynaklanan obezitedir. Abur cuburdaki yağ içeriği özellikle trans yağlar, foliküler olgunlaşma ve östrojen oluşumunda rol oynayan hormonların üretimini uyarmaktadır. Östrojen hormonu da hem birincil hem de ikincil puberte belirtilerinin gelişiminde rol oynamaktadır (250).

Gece geç saatlerde aşırı enerji tüketimi, yetişkinlerde daha yüksek BKİ ve obezite ile ilişkilendirilmiştir (251, 252). Gece geç saatlerde enerji alımının obezite ile ilişkisinden dolayı, erken puberte ile de ilişkisinin olabileceği düşünülebilir. Karatzi ve ark. (253)'ün çalışmasında gece geç saatlerde aşırı enerji tüketiminin, kahvaltıda daha düşük enerji alımı ve daha yüksek kahvaltıda atlama olasılığı ile ilişkisi olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu çalışmada sadece düşük düzeyde fiziksel aktiviteye sahip çocuklarda gece geç saatlerde aşırı tüketimin BKİ ile pozitif ilişkisi olduğu saptanmıştır (253). Kore'de yapılan ve erken puberteye giren kızların beslenme alışkanlıklarını inceleyen bir çalışmada, gece uyumadan önce ara öğün tüketimi ile erken puberte ve obezite indeksi arasında ilişki bulunmamıştır (254). Mevcut çalışmada, her iki grubun yaklaşık %36.0'sının haftada 5 günden fazla, gece uyumadan önce ara öğün tükettiği tespit edilmiştir. Gece uyumadan önce hiçbir şey yemeyen bireylerin oranı PT grubunda %25.0, kontrol grubunda %30.3 olarak saptanmış ve grupların gece beslenme alışkanlıkları benzer bulunmuştur (Tablo 4.4). Gece besin tüketim alışkanlığının erken puberteye etkisini inceleyen araştırma sayısı çok azdır. Mevcut çalışmada PT ve kontrol grubu arasında bir farklılığın bulunmaması, her iki gruptaki çocukların gece uyumadan önce annelerin çocuklara önerdiği sağlıklı ve enerjisi az olan besinlerden kaynaklanabilir.

Tuz alımı ve üreme ekseni arasındaki ilişkiyi inceleyen literatür oldukça sınırlıdır. Bu konuda yazılan bir derlemede, yüksek tuz içeren bir diyetin 3 olası mekanizma üzerinden puberte başlamasını tetikleyebileceği yönünde yeni bir hipotez geliştirmiştir.

Önerilen mekanizmalar; 1. Yüksek tuz, hem üreme ekseninde hem de tuz düzenlemesinde rol oynayan nörokinin B hormonunu aktive etmekte ki bu, kisspeptin salınımını ve üreme ekseninin nihai aktivasyonunu indükleyebilir, 2. Yüksek tuza yanıt olarak salınan vazopressin, anteroventral periventriküler çekirdekteki kisspeptin nöronları üzerinde eksprese edilen vazopressin reseptörleri üzerinde etki eder, böylece GnRH hormonu ve ardından LH hormonun salgılanmasını uyarabilir, 3. Tuz, üreme eksenini etkileyen metabolik değişiklikleri indükleyebilir (255). Ancak bu hipotezlerin doğruluğu henüz araştırılmamıştır. Mevcut çalışmada her iki grupta, çocukların büyük oranının tuz kullanmadıkları saptanmıştır ve gruplar arasında bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.4).

Anne sütü, bebek büyümesi ve çocuk sağlığı üzerindeki olumlu etkisi ile bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, optimal büyümeyi sağlamak için ilk 6 ay emzirmeyi önermektedir (256). Bazı araştırmalar, bebeklik döneminde anne sütü ile beslenmenin, pubertal gelişimin zamanlaması üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu öne sürmektedir (257, 258). Bebeklik döneminde ağırlık kazanımı ve çocukluk döneminde yüksek BKİ, erken puberte başlangıç zamanı ile ilişkilendirildiği için, emzirme süresi ile puberte zamanlaması arasında da bir ilişki olduğu düşünülmektedir (259). ABD’de 1237 kız üzerinde yapılan bir kohort çalışmada, mama ile beslenen kızlara kıyasla, ağırlıklı olarak anne sütü ile beslenen kızlarda erken telarş görülme olasılığı daha düşük bulunmuştur (260). Başka bir kohort çalışmasında, 6 ay veya daha uzun süre anne sütü ile beslenmenin erken puberte başlangıcı ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (258). Al-shahab ve ark. (257)’nin çalışmasında, anne sütü ile beslenme süresindeki 1 ay artışın erken puberte riskini %6 azalttığı gösterilmiştir. Aghaee ve ark. (261)’nin 3331 kız üzerine yaptığı kohort çalışmanın sonuçlarına göre anne sütü ile beslenmek, puberte başlangıcının bağımsız bir göstergesidir ve ilişkinin gücü ırk veya etnik kökene göre değişebilmektedir. Bununla birlikte, prospektif çalışmalarda emzirme süresi ile menarş yaşı arasında bir ilişki saptanmamıştır (262-264). Mevcut araştırmada her iki grubun da yaklaşık %90’ı anne sütü ile beslendikleri için gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.4).

Son yıllarda yetersiz ve dengesiz beslenme, yağ ve şeker içeriği yüksek olan ve işlenmiş besinlerin tüketimi, çocukluk çağı obezitesinin artması ve kızlarda erken

puberteye neden olabileceğini düşündürmektedir (265). Chen ve ark. (232)'nin yaptığı çalışmada, yüksek enerji içeriğine ve düşük besin ögesi değerlerine sahip atıştırma ürünlerinin, hem erkek hem de kız çocuklarında erken puberte riskini arttırdığını bildirmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, erken puberte semptomları olan veya erken puberte tanısı alan kızların %20.0'sinin haftada bir veya iki gün ve %64.0'ünün seyrek olarak fast food tükettikleri saptanmıştır. Bu kızların en çok tercih ettikleri fast food yiyeceklerin; hamburger (%20.3), lahmacun (%11.9), tavuk döner (%11.3), pizza (%9.4) ve et döner (%7.8) olduğu gösterilmiştir (231). Mevcut çalışmada PT grubu bireylerinin %13.3'ünün, kontrol grubu bireyleri ise %24.2'sinin hiçbir zaman dışarıda yemek tüketmedikleri ve PT grubunun %31.1'inin ve kontrol grubunun %24.4'ünün ise haftada 1-2 gün dışarıda yemek yedikleri saptanmıştır (Tablo 4.5). Grupların dışarıda yemek tüketim alışkanlıkları benzer bulunmuştur. Mevcut çalışmada, her iki grubun dışarıda tükettiği en sık besin hamburger (PT grubu: %42.1, kontrol grubu: %40.0) olmuştur. Hamburgerden sonra en fazla tercih edilen yemekler; PT grubunda tavuk döner (%21.0) ve pizza (%18.4) iken, kontrol grubunda et döner (%28.0) ve pide/lahmacun (%20.0) olmuştur (Tablo 4.5).

### 5.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Vücut Bileşimleri

Birçok çalışma, kızlarda puberte zamanlamasına gidişatın, artan çocukluk çağı obezite eğilimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Prospektif uzunlamasına çalışmalarda, 6 aydan 7 yaşına kadar çocuklarda ağırlık kazanımının, kızlarda puberte zamanlamasının bir belirleyicisi olduğu ve yağ kütlesi birikimi de bunun nedeni olarak saptanmıştır (113, 118, 266, 267). Prospektif uzunlamasına çalışmalar, fazla kilolu ve obez kızların daha erken pubertal gelişim (menarş yaşı, meme gelişimi ve pubik kıllarının gelişimi) gösterdiklerini göstermiştir (120, 203, 267-271). Buna ek olarak kesitsel çalışmalarda da obezite ile erken menarş yaşı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (272-275). Otuz kesitsel ve uzunlamasına çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, 1977'den 2013'e kadar geçen sürede telarş yaşının her 10 yıl için yaklaşık 3 ay düştüğünü ve bu düşüşün, artan obezite görülme sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (198). Currie ve ark. (48) 34 Avrupa ülkesi ve Kuzey Amerika'da toplanan verileri

kullanarak yapılan regresyon analizinde, BKİ'deki her 1 birimlik artışın menarş yaşını 1 ay erkene kaydırabileceğini göstermiştir. Buna ek olarak ülke düzeyinde obezite prevalansındaki her yüzdelik artışla birlikte ortalama menarş yaşının yaklaşık 1 hafta öne kaydığı bildirilmiştir. ABD'de 6-8 yaş arası 946 kızın katıldığı ve 8 yıl boyunca kızların takip edildiği bir çalışmada, daha yüksek BKİ'nin erken menarş yaşıyla (ortalama 12.25 yıl) ilişkili olduğu saptanmıştır (270). Çin'de 2996 kız üzerinde yapılan bir çalışmada, abdominal obezite ve fazla kilolu/obez olan kızların normal kızlara göre, her Tanner evresine (meme ve pubik kıllanma) daha erken ulaştıkları saptanmıştır (274). Türkiye'de 4-8 yaş arası 482 kız üzerinde yapılan çalışmada da PT oluşumu ile BKİ arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (276). Benzer şekilde mevcut çalışmada da, kontrol grubu ile kıyasla PT grubunda BKİ anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0.001$ ) (Tablo 4.6). Ancak mevcut araştırma ve genel literatürün aksine, Demerath ve ark. (277) ve Mouritsen ve ark. (278)'nin çalışmalarında, BKİ ve erken puberte arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Mevcut araştırmada PT grubundaki kızların her ne kadar büyük çoğunluğu WHO'nun referans değerlerine göre normal BKİ düzeyinde olsa da %25.0'inin hafif kilolu ( $> +1$  SD) ve %18.2'sinin de obez ( $> +2$  SD) olduğu saptanmıştır. Araştırmamızda PT grubundaki hafif kilolu ve obez kızların oranı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4.7). Mevcut çalışmaya benzer şekilde Atay ve ark. (276)'nın çalışmasında da BKİ standart sapma skorunun PT gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak PT vakalarının %56'sının BKİ standart sapma skorunun  $> +1$  SD, %46'sının  $-1 \leq SD \leq 1$  aralıkta olduğu ve vakaların sadece %1.4'unun  $< -1$  SD olduğunu bildirmiştir. Kıhtır ve ark. (45)'nin çalışmasında ise BKİ standart sapma skorları, bireylerin %61.5'inde  $> +1$  SD ve %23'ünde  $\geq +2$  SD saptanmıştır. Bayraktar (2)'in çalışmasında, PT grubundakilerin %34.4'u hafif şişman, ve %25.0'i şişman ve kontrol grubundakilerin %16.7'si hafif şişman ve %20.0'si şişman bulunmuştur ve gruplar arasında farklılık saptanmıştır.

Vücut yağ düzeyi ve puberte gelişimi arasındaki ilişkiye dair çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak çalışma sonuçları arasındaki tutarsızlıklar nedeni ile aralarında bir

ilişki olup olmadığı hâlâ tartışma konusudur. Kızlardaki vücut yağ artışının androjenlerin salgılanması için önemli olabileceği düşünülmektedir (279). Androjenin östrojene dönüşümü, ekstragonadal östrojenin önemli bir kaynağı olan yağ dokusunda meydana gelmektedir (280). Blank ve ark. (137) yaptığı çalışmada, obez kızlardaki yüksek androjen konsantrasyonu, GnRH sekresyonunu arttırarak erken puberteye neden olabileceğini öne sürmektedir. Karapanou ve ark. (281)'nin çalışmasına göre çocukluk dönemi adipozitesi erken menarş için bir prediktör olabileceği bildirilmiştir. Davison ve ark. (266)'nın yaptığı uzunlamasına bir çalışmada, 5 ve 7 yaşlarında vücut yağ yüzdesi yüksek olan kızların 9 yaşına gelince, erken puberte yaşama olasılığı yüksek bulunmuştur. Kore'de 8 yaşından küçük 72 kız çocuğunun viseral yağ kalınlığını üzerinden vücut yağ kütlelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek viseral yağ kalınlığı ile telarş başlangıç yaşı arasında ters bir ilişki saptanmıştır (282). Brezilya'da 8-16 yaş arası 727 kız üzerinde yapılan bir çalışmada, menarş başlangıç yaşı ile vücut yağ yüzdesi arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (273). Yaşları 8-18 arası olan çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, prepubertal yağ kütlelerinin puberta zamanlaması ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (283). Çin'de 926 kız üzerinde yapılan çalışmada, zamanında puberte yaşayan veya erken puberte olan kızlara kıyasla, gecikmiş puberte yaşayan kızların vücut yağ yüzdesi, yağ kütleleri ve yağsız kütlelerinin önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur (279). Danimarka'da 8.5-16.5 yaş arası 486 kız üzerinde yapılan çalışmada ise erken puberte olan ve gecikmiş puberte yaşayan kızların toplam vücut yağ yüzdesi arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (275). Mouritsen ve ark. (278)'nin prospektif uzunlamasına çalışmasında ise vücut yağı (dört deri kıvrımının toplamı) ve erken yaşta telarş arasında hiçbir ilişki tespit edilmemiştir. Buyken ve ark. (284)'nin uzunlamasına çalışmasında, sağlıklı erkek ve kızlarda prepubertal vücut kompozisyonunun (BKİ, vücut yağ kütle indeksi, yağsız vücut kütle indeksi) pubertal büyüme atağının başlaması için kritik olmadığını ancak, pubertal gelişimin ilerleme hızını etkilediğini göstermiştir. Mevcut çalışmada, PT grubunun vücut yağ kütleleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) ancak, vücut yağ yüzdesi ve vücut yağ kütle indeksi iki grup arasında bir farklılık göstermemiştir. Vücut yağ yüzdesi ( $[\text{vücut yağ kütleleri} / \text{vücut ağırlığı}] * 100$ ) ve vücut yağ kütle indeksi ( $\text{vücut yağ kütleleri} / [\text{boy uzunluğu (m)}]^2$ ), vücut yağ kütlelerinin



oranlarıdır. Araştırmamızda PT grubunda yer alan kızlarının vücut ağırlığı ve boy uzunluğu daha fazla olduğu için bu oranların etkilendiğini düşünülmektedir. Çalışmada yağsız vücut kütlesi ve yağsız vücut kütle indeksi PT grubunda anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Bunun nedeni ise yağsız vücut kütle sinin, hem kızlarda hem de erkeklerde, pubertal büyüme atağı öncesinde artış göstermesi olarak düşünülmektedir (284, 285). Genel olarak bazal metabolik hızı (BMH), yağsız vücut kütle ve vücut yağ kütlesi ile ifade edilen vücut kompozisyonuna ve cinsiyet, yaş ve etnik kökene bağlıdır (286). Mevcut araştırmada cinsiyet, yaş ve etnik köken her iki grupta benzer olduğu için, PT grubunun vücut yağ ve yağsız kütlesi daha fazla bulunduğu için, beklenildiği gibi BMH bu grupta daha yüksek bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.01$ ) (Tablo 4.6).

Bel çevresi, DKK ve ÜOKÇ adipoziteyi değerlendirmede kullanılan dolaylı yöntemlerdendir ve çocuk ve ergen popülasyonunda obezitenin taranması için bu antropometrik ölçümlerinin uygulanması önerilmektedir (287). Bel çevresi abdominal obezitenin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak bel çevresi ölçümünün mümkün olmadığı durumlarda (iskelet deformiteleri, karın içi rahatsızlıklar veya solunum hareketlerine bağlı karın çevresinde değişiklik), ÜOKÇ alternatif ve güvenilir bir antropometrik ölçüm olabilir (287, 288). Guo ve ark. (289)'nın 6-19 yaş arası 6156 kız üzerinde yaptığı bir araştırmada, bel çevresi yüksek olan kızların erken menarş yaşı ve vücut yağı artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Öte yandan Norveç'te 8-15 yaş arası 1418 kız üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise bel çevresi ile erken menarş yaşı arasında bir ilişki saptanmamıştır (290). Türkiye'de yapılan bir araştırmada, PT grubu bireylerin bel çevresinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmış, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (2). Benzer şekilde mevcut çalışmada da PT grubunun bel çevresi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur.

ÜOKÇ vücut yağ kütlesini yansıtan obezitenin diğer önemli bir göstergesidir (291). 2020 yılında 6-18 yaş arası çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, ÜOKÇ ile BKİ arasında güçlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır (292). Bagga ve ark. (293)'nin yaptığı

çalışmada da ÜOKÇ ile menarş yaşı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise PT grubunun ÜOKÇ kontrol gruba göre yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (2). İran’da yapılan başka bir çalışmada, kızların ÜOKÇ ve TDKK ile menarş başlangıç yaşı arasında bir ilişki bulunamamıştır (294). Benzer şekilde Bratke ve ark. (290)’nın çalışmasında, kızların ÜOKÇ, triseps ve subkapular DKK’ları ile menarş başlangıç yaşı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Mevcut çalışmada da PT grubunun ÜOKÇ kontrol gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ), ancak iki grup arasında TDKK açısından bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.6).

#### **5.4. Bireylerin Günlük Enerji, Besin Ögesi ve Besin Grubu Alımları**

##### **5.4.1. Bireylerin Günlük Enerji ve Besin Ögesi Alımları**

Vücut kompozisyonunun yanı sıra beslenmenin önemli bir yaşam tarzı faktörü olarak puberte zamanlaması üzerindeki rolü giderek daha fazla ortaya çıkmaktadır. Çocukluk dönemi beslenme durumunun erken puberte başlangıç zamanlamasının %25.0’inden sorumlu olduğu yönünde bulgular bulunmaktadır (231). Besin alımının düzenlenmesinde görev alan leptin, insülin ve IGF-1 gibi hormonlar aracılığıyla menarşın zamanlamasını etkileyebilmektedir (72).

Enerji alımı ve erken puberte arasında ilişkiyi inceleyen mevcut çalışmaların sonucu tutarsızdır. ABD’li ve Avrupalı kızlar üzerinde yapılan 6 çalışmada çocukluk döneminde enerji alımı ile menarş zamanlaması veya meme gelişiminin evresi arasında ilişki gözlenmemiştir (15, 62, 64-66, 77). Yunanistan’da 9-16 yaş arası 345 kız üzerinde yapılan çalışmada ise fazla enerji alımının gecikmiş menarş yaşıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (68). Buna karşın Moisan ve ark. (79) 9.5-12.5 yaş arası 666 Kanadalı kız üzerinde yaptığı çalışmada, fazla enerji alımının erken menarş yaşı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde İngiltere’de 3919 kız üzerinde yapılan prospektif uzunlamasına bir çalışmada, fazla enerji alımı, erken zirve büyüme hızı, meme ve genital gelişimi ve menarş ile ilişkili bulunmuştur (295). Mevcut çalışmada, PT grubunun günlük enerji alımı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu

saptanmıştır (p <0.001) (Tablo 4.9). Buna ek olarak bu çalışmada enerji alımındaki artış PT gelişim için bir risk faktör olduğu ve her 100 kkal enerji artışının PT gelişim riskini 1.34 kat arttırabileceği saptanmıştır (p <0.01) (Tablo 4.17). Enerji alımındaki artışın uzun dönemde adipositeyi arttırabileceği ve obeziteye neden olabileceği de düşünüldüğünde, PT gelişiminde günlük enerji alımının daha da etkili olabilme ihtimalinin göz önüne alınması gerektiği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Hayvansal protein tüketimindeki artışın erken puberte olasılığını yükselttiği düşünülmektedir (280). Protein tüketiminin pubertal başlangıç için gerekli olan GnRH ekspresyonunu uyaran IGF-1 salgılanması arttırması bu ilişkinin sebebi olarak gösterilebilir (75). Günther ve ark. (12) yaptığı çalışmada, hayvansal protein tüketimi fazla olan 5-6 yaş arası çocukların, yaklaşık 0.6 yıl (~7 ay) daha erken pubertal büyüme atağı başlangıcı, zirve büyüme hızı ve menarş yaşadıklarını bildirmiştir. Benzer şekilde Berkey ve ark. (62)'nin çalışmasında, 3-5 yaş arası kızlarda 1 SD fazla hayvansal protein tüketiminin (yaklaşık 8 g/gün) 0.63 yıl (~7 ay) daha erken menarş yaşı ile ilişkilendirilmiştir. İngiltere'de 3298 kız çocuğu üzerinde yapılan çalışmada, hayvansal protein alımındaki (yaklaşık 1.1 g/gün) 1 SD artışın, erken menarş oluşma riskini 1.17 kat arttırdığı bulunmuştur (15). Sonuçları 2021 yılında yayımlanan prospektif uzunlamasına iki çalışmada da yüksek protein alımı, kızlarda daha erken zirve büyüme hızı, meme ve genital gelişimi ve menarş ile ilişkili bulunmuştur (295, 296). Proteinlerin menarş ve adölesanlık üzerine hızlandırıcı etkisini destekleyen çalışmalara rağmen, yapılan ilk çalışmalarda protein alımı ve erken puberte arasında ilişki bulunmamıştır (61, 64-66, 68). Protein tüketimi ve erken puberte arasında, literatürdeki genel pozitif ilişkiye ters olarak 2019 yılında Avusturalya'da yapılan bir çalışmada, çocukluk döneminde düşük protein tüketiminin (karbonhidrat ve yağa göre) erken menarş ile ilişkili olduğu saptanmıştır (297). Mevcut çalışmada, PT grubun toplam protein alımı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p <0.001). Bu; literatürdeki çalışmaların sonuçları ile tutarlı bir şekilde diyet protein alımının puberte zamanlaması ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Mekanistik çalışmalarda protein alımı ve puberte zamanlaması arasındaki ilişkiyi açıklayan kesin bir yol henüz belirlenmemiş olsa da kesitsel çalışmalarda

proteinlerin pubertal başlangıç ve/veya gelişimi üzerinde doğrudan etkisi olduğuna dair bulguları destekleyen bazı süreçler öne sürülmüştür. Bunlar arasında ilk görüş; yüksek protein tüketiminin puberta gelişiminde yer alan enzim ve hormonların (GH/ IGF-1) üretimi için gerekli amino asitleri daha kolay sağladığı ve böylece bu enzimlerinin ve hormonların üretiminin uyarılarak puberte başlangıç zamanına etki ettiği öne sürülmüştür (227). Önerilen bir başka mekanizma ise; yüksek protein tüketiminin hiperinsülinemi ve insülin direncine yol açabileceği ve bu durumun da özellikle kızlarda seks hormonlarının biyoyararlanımını arttırabileceğini yönündedir (114, 298).

Teorik olarak yağ tüketimi endojen östrojen salımını etkilediği için potansiyel olarak menarş başlangıç yaşı ile de ilişkili olabilir. Öte yandan toplam diyet yağı veya farklı yağ türlerinin menarş başlangıç yaşı ile ilişkisini gösteren çalışmaların sonuçları çelişkilidir (15). Yapılan çalışmaların bir kısmında toplam diyet yağı ile puberte başlangıç yaşı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (15, 77, 299). Bu çalışmalara karşın 16 prospektif çalışmayı dahil eden bir meta analiz çalışmada, yüksek yağlı bir diyetin menarş başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu ve diyet yağ alımının vücut yağ yüzdesinden bağımsız olarak erken menarş yaşı için güçlü bir gösterge olduğu bildirilmiştir (280). Merzenich ve ark. (65) ve Koo ve ark.(63)'nin çalışmalarında ise diyet toplam yağ alımı ile puberte başlangıç yaşı arasında ters ilişki saptanmıştır. Mevcut çalışmanın sonuçları son çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada, PT grubunun toplam diyet yağ alımı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Bu çalışmada diyet yağ alımındaki %1 artış PT gelişim riskini 1.04 arttırabilir (Tablo 4.16). Doymuş yağ asitleri bakımından zengin olan batı diyetinin obeziteye neden olduğu ve böylece erken ergenliğe neden olabileceği düşünülmektedir (300). Olson ve ark. (301)'nin çalışmasında, pubertal dönemde yüksek yağlı diyet tüketiminin, meme gelişimini hızlandırdığını göstermiştir. Bu çalışmaya karşı ABD (64, 77), Kanada (79) ve Yunanistan'da (68) yapılan uzunlamasına çalışmalarda, doymuş yağ alımı ile puberte başlangıç yaşı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Mevcut araştırmada, diyet doymuş yağ tüketimi PT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). PT grubunda süt ve süt ürünleri ile tatlı ve yağlı yiyeceklerin tüketimi kontrol

gruba göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Araştırmamıza katılan çocukların genelde tam yağlı süt ürünlerini tüketmeleri, tatlıların genelde tereyağı ile yapılması ve bu ürünlerin doymuş yağ oranının yüksek olması istatistiksel farkı açıklayabilir. Çocukluk döneminde TDYA alımının erken puberte üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları da tutarsızdır. Meng ve ark. (302) 2018 yılında yaptığı in vitro ve in vivo çalışmada zeytinyağındaki birincil yağ asidi olan oleik asidin, meme bezi gelişimini uyardığını ve serum IGF-1 seviyelerini artırarak puberte başlangıcını etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Buna karşılık, Kanada ve ABD’de yapılan araştırmalarda, TDYA alımının gecikmiş menarş başlangıcı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (61, 63, 64, 79). Kanada diyetlerinde TDYA kaynağının kanola yağı olduğu ve aslında kızları erken menarştan koruyan TDYA türünün kanola yağında olabileceğini düşündürmektedir (280). Mevcut çalışmada, PT grubunun TDYA tüketimi kontrol grubundan anlamlı olarak fazla bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Türk mutfağında zeytin ve zeytinyağının son derece önemli bir unsur olduğu ve yemeklerde yaygın bir şekilde kullanımından dolayı, bu çalışmada TDYA kaynağının zeytinyağı ve oleik asit olduğunu söyleyebiliriz. ÇDYA’lar, steroidojenik sistemi ve meme bezi gelişimi üzerindeki doğrudan etki ederek, büyüme ve üreme sürecine dahil olan temel yağ asitleridir (303). Anderson ve ark. (303) fareler üzerinde yaptığı çalışmada, erken çocukluk döneminde ÇDYA alımının puberte başlangıcını etkilediğini bildirmiştir. In vitro bir çalışmaya göre, ÇDYA’lar adrenal steroidogenezi modüle eder ve steroidogenez ile ilgili transkripsiyon faktörleri üzerinde etki ederek, steroid akut regülatör protein ekspresyonunu etkileyebilmektedir (304). Adrenal androjen ise, GnRH nöronlarını uyararak puberte başlangıcına neden olabilmektedir (5). Rogers ve ark. (15)’nin kohort çalışmasında, 3 yaşındaki kız çocukların toplam ÇDYA alımının daha erken menarş yaşı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. ABD’de 200 kız çocuk üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada istatistiksel testler toplam enerji alımı, yaş, etnik köken, boy ve vücut ağırlığına göre ayarlandıktan sonra, toplam ÇDYA alımı ile menarş yaşı arasında ters bir ilişki bulunmuştur (305). Benzer şekilde mevcut çalışmada, kontrol grubuna kıyasla PT grubun ÇDYA alımı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Bu çalışmaların aksine, Petridou ve ark. (68) çalışmasında, toplam ÇDYA alımının menarş yaşı ile pozitif ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Sonuçlar göz önüne

alındığında, diyetle alınan yağ alımının menarş yaşının zamanlaması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, farklı yağ asitlerin etkisini puberte zamanlaması üzerinde yorumlamak için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Diyette fazla miktarda karbonhidrat tüketiminin enerji alımını arttırarak obeziteye neden olabileceği ve bu yolla ergenlik başlangıcını etkileyebileceği düşünülmektedir (280). Ancak çoğu çalışmada karbonhidrat alımı ile puberte zamanlaması arasında bir ilişki saptanmamıştır (15, 61, 66-68, 77, 299). Kissinger ve ark. (306) 230 kız üzerinde yaptığı çalışmada, fazla karbonhidrat alımı ile gecikmiş menarş yaşı arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Öte yandan 5583 kız çocuğu üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, şekerli içecek tüketimi ile erken puberte arasında ilişki bulunmuştur (80). Benzer şekilde Belçika'da yapılan bir çalışmada, yüksek karbonhidratlı içeceklerin puberte ve menarş yaşı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (219). Bu ilişkinin sadece şekerden kaynaklanmadığı, başta kafein olmak üzere içeceklerin içinde bulunan diğer bileşenlerle de ilişkilendirebileceği öne sürülmüştür (80). Mevcut araştırmada, PT grubunda karbonhidrat tüketimi anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Çalışma sonuçları arasındaki tutarsızlıklar, çalışmaya katılan çocuklar arası yaş farkı ile enerji ve karbonhidrat tüketimlerinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerinden kaynaklanabilir. Bu bölümde tartışmaya dahil ettiğimiz çalışmaların bir kısmında enerji alımı ve besin tüketiminin değerlendirilmesinde 24 saatlik veya 3 günlük besin tüketim kaydı (61, 66, 306) yöntemi kullanmış iken, diğer çalışmalar besin tüketim sıklığı (15, 67, 68, 80) kullanmıştır.

Diyet posa alımının dolaşımdaki östrojen seviyelerini modüle ederek, HHG sistemi üzerine etki ettiği ve böylece puberte başlangıcını etkilediği öne sürülmektedir (5). Çok merkezli kesitsel bir çalışmada diyet posa alımı ile menarş yaşı arasında güçlü pozitif bir ilişki bulunmuştur (82). Kızlar üzerinde yapılan iki prospektif uzunlamasına çalışmada, çocukluk döneminde fazla posa alımının erken menarş riskini azalttığını bildirmiştir (63, 77). Ridder ve ark. 63 Hollandalı kız çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, 10 yaşında daha fazla posa tüketiminin gecikmiş meme gelişimi ve menarşla ilişkili olduğu göstermiştir (77). Benzer şekilde, 6-14 yaş arası 637 Kanadalı kız üzerinde yapılan

çalışmada, posa alımı en düşük çeyrekte olan kızlara kıyasla ( $\leq 18.2$  g/ gün), posa alımı en yüksek çeyrekte ( $>25.5$  g/gün) olan kızların erken menarş için 0.54 kat daha az riskte oldukları bildirilmiştir (63). Ancak, Cheng ve ark. (84) çalışmasında Alman kızların posa alımı ile menarş başlangıç yaşı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Moisan ve ark.'nın yaptığı iki çalışmada ise posa alımı ile puberte başlangıç yaşı arasında ilişki bulunmamıştır (61, 79). Bir meta analiz çalışmanın sonuçlarına göre 18.19-21.81 g/gün posa (1. çeyrek) veya 25.48 g/gün fazla posa tüketimi (4. çeyrek), gecikmiş menarş başlangıcı ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur ama, 21.81–25.48 g/gün posa tüketimi (3. çeyrek) menarş yaşı ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir (280). Mevcut çalışmamızın sonuçları Cheng ve ark. ve Moisan ve ark.'nın çalışmasına benzerdir ve gruplar arasında posa alımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Araştırmaya dahil olan çocukların günlük posa tüketimlerinin  $<25$  g/gün olması posa ve menarş arasında ilişki bulunmamasını açıklayabilir.

Pubertal dönemde mikro besin ögesi gereksinimleri artmaktadır. Bu nedenle, prepubertal mikro besin ögesi gereksinimlerinin karşılanması cinsel olgunlaşmanın zamanlamasını etkileyebilmektedir. Öte yandan, hayvansal protein alımının cinsel olgunlaşma zamanlaması üzerindeki etkileri, protein dışındaki besinlerle de ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Demir ve çinko gibi mikro besin ögeleri hayvansal besin kaynaklarında yüksek biyoyararlanımı olan formlarda bulunurlar. Bu mikro besin ögelerinin üreme işlevlerinde oynadığı önemli roller göz önüne alındığında, cinsel olgunlaşmanın zamanlaması ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (1). Maclure ve ark. (64) 213 kız üzerinde yaptığı kohort çalışmada, A, B12, C vitamini ve tiamin alımının daha erken menarş yaşı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmaya karşı, 666 Kanadalı kız üzerinde yapılan prospektif bir çalışma, daha yüksek A vitamini alımının gecikmiş menarş yaş ile ilişkili olduğunu göstermiştir (79). İsviçre'de 6-14 yaş arası çocuklar üzerinde yapılan çalışmada, daha düşük E ve C vitamini ve  $\beta$ -karoten alımının daha yüksek leptin konsantrasyonları ile ilişkili olduğu ve leptinin ergenlik başlangıcı için bir sinyal olduğu gösterilmiştir (307). Ancak, Moisan ve ark. (61) 10-13 yaş arası 2299 Kanadalı kızda daha düşük C vitamini alımının gecikmiş menarş yaşı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. İngiltere'de 3298 kız üzerinde yapılan prospektif uzunlamasına bir çalışmada,

3 yaşında fazla karoten alımı ve 7 yaşında fazla çinko alımı erken menarş yaşı ile ilişkili bulunmuştur (15). ABD’de 230 kız üzerinde yapılan çalışmada, 9-15 yaşlarında daha yüksek tiamin (2.1-6.1 mg/gün) veya demir (16-40 mg/gün) alımının gecikmiş menarş yaşı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (306). Benzer şekilde Villamor ve ark. (308)’nın 5-12 yaş arası kızlar üzerinde yaptığı çalışmada demir alımı ile puberte yaş başlangıcı arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Ancak Rogers ve ark.(15) ve Moisan ark. (61)’nin çalışmalarında demir alımı ile menarş başlangıç yaşı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Prospektif uzunlamasına çalışmalarda, B12 ve folat alımı ve menarş yaşı arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (15, 61, 64, 306, 308). İran’da 4-12 yaş arası 134 kız üzerinde yapılan ileriye dönük bir çalışmada, fazla kalsiyum, magnezyum ve fosfor alımı erken menarş yaşıyla ilişkili bulunmuştur (299). Chevalley ve ark. 7.9-8.9 yaş arası 144 kız üzerinde yaptığı randomize çalışmada, kalsiyum takviye alımının pubertal olgunlaşmanın başlangıcını hızlandırabileceği ve menarş yaşını önemli ölçüde azaltabileceğini öne sürmektedir (309). Mevcut çalışmada, C vitamin hariç diğer bütün mikro besin öğelerinin PT grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla tüketildiği belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4.10). Çalışmaların sonucu göz önüne alındığında, mikro besinlerin puberte zamanlaması üzerindeki etkisi ile ilişkili bulgular tutarsızdır. Bu yüzden mikro besinler ve puberte zamanlamasını inceleyen ve bunların potansiyel ilişkilerine aracılık eden olası mekanizmaların çözülmesi için daha fazla araştırma yapılmalıdır.

Sonuç olarak, diyetin puberte gelişimi ile ilişkisi hâlâ tam olarak belirlenememiş ve araştırma sonuçları tutarsızdır. Diyet ile puberte gelişim arasındaki ilişkinin belirlenmesi önünde çeşitli zorluklar bulunmaktadır. Bunlar; araştırmalara dahil edilen çocukların yaş ve çocukluk dönemlerinin farklı olması (erken, orta çocukluk veya prepuberte gibi), beslenme durumunun değerlendirmesinde kullanılan yöntemler arası farklılıklar, araştırmalarda kullanılan besin tüketim sıklığı formlarının yetişkinlere özgü olarak geliştirilmesi ve valide edilmesi olarak gösterilebilir. Bu çalışmaya dahil olan kızların günlük tükettikleri enerji ve besin öğeleri bu yaş grubuna özgü TÜBER değerleri ile karşılaştırıldığında, PT grubunun sadece günlük posa ve folik asit tüketimlerinin yetersiz olduğu, kontrol grubunda ise posa ve folik aside ek olarak enerji alımı, kalsiyum



ve demir tüketimlerinin yetersiz olduğu bulunmuştur (<67%). PT grubunun günlük protein (%), E vitamini, riboflavin, niasin, B6 vitamini, B12 vitamini, çinko, magnezyum, fosfor tüketimleri önerilen miktardan fazla bulunmuştur (>133%). Koç ve ark. (231) 2-8 yaş arası santral erken puberte semptomları olan kızlar üzerinde yaptıkları çalışmada diyetle alınan demir alımını yetersiz, protein (%), A vitamini, C vitamini ve B12 vitaminlerini önerilenden daha yüksek bulmuştur. Bayraktar'ın (2) 5-13 yaş arası kızlar üzerinde yaptığı çalışmada, çocukların günlük enerji ve besin öğeleri tüketim düzeyleri DRI değerleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada, erken puberte kızların folik asit ve potasyum alımı yetersiz bulunmuş iken, protein (g), A vitamini, C vitamin, riboflavin, niasin, B6 vitamini, B12 vitamini, çinko, magnezyum, demir, fosfor ve sodyum alımları DRI önerilerinden fazla bulunmuştur. Çalışmaların sonuçları incelendiğinde, erken puberte tanısı alan kızların protein, A vitamini, B12 vitamini ve çinko önerilerden fazla bulunmuştur. Mevcut çalışmada Bayraktar'ın çalışmasına benzer şekilde erken puberte tanısı alan kızların folik asit alımını yetersiz bulunmuştur (Tablo 4.11). Araştırmamıza katılan bireylerin folik asit kaynakları olan yeşil yapraklı sebzeler ve kurubaklagilleri az tüketmesi bu yetersizliğin nedenini açıklamaktadır. Buna ek olarak folik asidin besin hazırlama ve pişirme süreçlerinde yaşadığı kayıplar da göz önüne alındığında araştırmamıza katılan bireylerin serum folik asit düzeylerinde de yetersizlikler olabileceği düşünülebilir. Besin öğeleri özellikle vitaminlerin alımı ve puberte başlangıç yaşı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çok az olduğu için ileride bu konu ile ilgili daha fazla çalışmanın yapılması gereklidir.

#### **5.4.2. Bireylerin Günlük Besin Grubu Alımları**

Bugüne kadar çocukluk döneminde farklı besinlerin tüketim sıklığının puberte zamanlaması üzerine potansiyel ilişkisi araştırılmıştır. Cinsel olgunlaşma zamanlaması ile hayvansal besin gruplarının ilişkisini araştıran çalışmalarda, genelde süt ve süt ürünleri ile et tüketimi ilişkisi incelenmiştir (1). Süt ve süt ürünlerinin içeriğindeki hayvansal protein, hayvansal yağ ve kalsiyum nedeniyle puberte başlangıç yaşını etkileyebileceği düşünülmektedir (12, 309, 310). Çocuk ve yetişkinlerde süt ve süt ürünlerinin sık tüketimi ile büyüme ve gelişme merkezi düzenleyicileri olan, endojen büyüme hormonu IGF-1 ve

IGF bağlayıcı protein 3'ün (IGFBP-3) yüksek konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir (13). Buna ek olarak çocukluk döneminde dolaşımdaki IGF-1 hormon seviyesinin yüksek seyri, erken puberte başlangıç yaşı ile ilişkilendirilmiş (75) ve süt ve süt ürünlerinin fazla tüketimi ile erken puberte ilişkisi kurulmuştur. Wiley ve ark. (311) 2057 kız çocuk üzerinde yaptığı çalışmada çocukluk döneminde (5-12 yaş) daha fazla süt içen kız çocuklarının daha erken menarş yaşadıklarını bildirmiştir. İran'da yapılan prospektif bir çalışmada, günde <34 g süt tüketen 9 yaşında kızlara kıyasla günde  $\geq$ 34 g süt tüketenlerin, 12 yaşında veya daha öncesinde erken menarş yaşadıkları gözlemlenmiştir (299). Ayrıca 1994-2004 yılları arasında yapılan NHANES (ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması) çalışmasına göre 9-12 yaş arası kızların < 244 g/ gün süt tüketiminin, > 245 g/gün tüketenlere göre erken menarş risklerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (72) . Benzer şekilde Gunther ve ark. (12) 112 Alman erkek ve kız çocuğu üzerinde yaptığı çalışmada inek sütü ve diğer süt ürünlerinden alınan proteinin, pubertal büyüme atağı başlangıcı, zirve büyüme hızı ve erken menarş ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalara benzer şekilde mevcut çalışmada da 24 saatlik besin tüketim kaydı ile elde edilen sonuçlara göre kontrol grubuna kıyasla, PT grubunun süt ve süt ürünleri tüketiminin daha fazla olduğu saptanmıştır (p <0.01). Bu çalışmalara karşı Amerika'da ve Şili'de yapılan araştırmalarda, yağsız/az yağlı süt ve süt ürünlerinin tüketimi, gecikmiş telarş ve menarş ile ilişkili bulunmuştur (13, 312). Diğer çalışmalarda ise çocukluk döneminde süt tüketimi ve puberte başlangıç yaşı arasında bir ilişki saptanmamıştır (15, 264, 313).

Et alımı ve puberte zamanlama ilişkisini ortaya koymaya çalışan İngiltere'de yapılan bir çalışmada, Rogers ve ark. (15) 3 ve 7 yaşındaki çocukların daha fazla et tüketiminin erken menarş yaşı ile güçlü bir ilişkisi olduğunu bildirmiştir. Çalışmada yüksek et tüketen kategoride yer alan kızların (>8 porsiyon/hafta) düşük kategoride et tüketen kızlara göre (<4 porsiyon/hafta), erken menarş oluşma riski 1.57 kat daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde 230 ABD'li kızın verilerini kullanan bir çalışmada, et alımının en yüksek çeyreğine sahip kızların en düşük çeyrekteki kızlardan 6 ay önce menarş oldukları gösterilmiştir (306). Kolombiya'da okul çağındaki 456 çocuk üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında 8 yaşındaki kızların kırmızı et tüketimi ve menarş yaşı

arasında ters ilişki saptanmıştır (73). Kore’de 422 çocuk üzerinde yapılan kesitsel çalışmanın sonuçları yaş, vücut yağ yüzdesi ve kemik mineral yoğunluğuna göre ayarlama yapıldıktan sonra, “kabuklu deniz ürünleri ve işlenmiş et” tüketimi ve meme gelişim evresi arasında pozitif yönlü ve kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (314). Al-Agha ve ark. (315) Arabistan’da 6-14 yaş arası 568 kız üzerinde yaptığı kesitsel çalışmada, fazla tavuk ve sığır eti tüketimi ile erken puberte gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Moslehi ve ark. (296) 6-18 yaş arası 241 kız üzerinde yaptığı çalışmada, kümes hayvanlarının tüketimi ile menarş yaşı arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Bu doğrultuda, İtalya’da 3-7 yaş arası 323 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, erkek ve kız çocuklarında sığır ve kümes hayvan etlerinin tüketiminde, içeriklerindeki steroid hormon kalıntıları nedeni ile meme gelişimi için potansiyel bir etken olduğu saptanmıştır (316). Bu çalışmalara karşın ABD’de 9-14 yaş arası 5227 kız üzerinde yapılan çalışmada ise sosyodemografik ve beslenme ile ilgili istatistiksel düzenlemeler yapıldıktan sonra, puberte öncesi döneminde et alımı ile menarş yaşı arasında bir ilişki bulunmamıştır (313). Mevcut çalışmada 24 saatlik besin kaydı ile elde edilen sonuçlar son çalışmanın sonucu ile uyum göstermektedir ve iki grup arasında et grubu tüketimi açısından bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.8).

Diyet yağının puberte başlangıç zamanı üzerine etkisi ile ilgili çalışma sonuçları çelişkili olmakla birlikte, lipidlerin östrojen hormonu üzerinden potansiyel bir etki gösterebileceği düşünülmektedir (78, 317). Bazı çalışmalar diyet yağı ve puberte başlangıç yaşı arasında ilişki bulmuşken (63, 65, 280), bu ilişkinin kurulamadığı çalışmalar da mevcuttur (15, 77, 299). Mevcut çalışmada, 24 saatlik besin tüketim kaydı ile elde edilen verilere göre PT grubunun yağ tüketimi kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Buna göre mevcut çalışmada da diyetdeki toplam yağ miktarının PT gelişimine etki edebileceği düşünülebilir.

Tahıllar, kurubaklagiller ve yağlı tohumlar diyetin bitkisel kaynaklı protein içeriğini oluşturmaktadır. Öte yandan bitkisel proteinler düşük sindirilebilirlik ve amino asit skorları sebebiyle vücutta hayvansal proteinler kadar kullanılmamaktadır (2). Meksika’da 496 çocuk üzerinde yapılan prospektif çalışmada, kızlarda sebze ve bitkisel

protein kaynaklı diyet modelinin tüketimi ile gecikmiş meme gelişimi arasında ilişki olduğu gözlemlenmiştir (14). Kissenger ve ark. (306)'nın yaptığı prospektif çalışmada tahıl, kabuklu yemişler, bezelye ve diğer sebzeleri daha fazla tüketen kızlarda menarş başlangıç yaşının 6 ay daha geç ortaya çıkması ile ilişki bulunmuştur. Benzer şekilde, Ridder ve ark. (77)'nin çalışmasında fazla meyve tüketen kızların daha geç menarş olduklarını göstermiştir. Bu çalışmalara karşı, Rogers ve ark. (15) 3-7 yaş arası kızlar üzerinde yürüttüğü bir kohort çalışmasında, 3 yaşındaki kızlarda fazla sebze tüketimi ile menarş başlama riski arasında pozitif ilişki bildirmiştir. Cheng ve ark. (84)'nin çalışmasında meyve, sebze ve tahıllardan alınan posa ile puberte başlangıç yaşı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Arabistan'da yapılan kesitsel çalışmada da benzer şekilde sebze ve meyve alımı ile erken puberte arasında bir ilişkili bulunmamıştır (315). Türkiye'de yapılan bir araştırmada araştırmaya katılan erken puberte ve kontrol grubu kızlarının sebze ve meyve tüketme durumları benzer bulunmuştur (2). Mevcut araştırmada 24 saatlik besin kaydı ile elde edilen bulgulara göre, ekmek ve tahıllar, sebze ve meyve tüketimi açısından PT ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.8).

Çalışmalar, kuru yemiş alımının gecikmiş menarş yaşı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (61, 77, 312). İspanya'da 8-16 yaş arası 777 kız üzerinde yapılan kesitsel bir araştırmada kuru yemiş tüketimi menarş başlangıç yaşı ile ters orantılı bulunmuştur (83). Öte yandan Amerika'da 9-10 yaş arası 202 kız üzerinde yapılan çalışmada kuru yemiş tüketimi ile menarş başlangıç yaşı arasında bir ilişki saptanmamıştır (312). Mevcut çalışmada yağlı tohumların kullanımının her iki grupta da benzer olduğu saptanmıştır.

### **5.5. Bireylerin Serum Leptin, Ghrelin, Nesfatin-1 ve Oreksin A Düzeyleri**

Leptin, çoğunlukla adipositler tarafından salgılanmakta ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Leptin, anoreksijenik ve metabolik etkilerinin yanı sıra, puberte gelişimini etkileyen faktörlerden biridir (7, 161, 318-320). Çalışmalar leptinin merkezi pulsatil gonadotropin salgılanmasını uyardığını ve GnRH nöronlarındaki reseptörlere bağlanarak pubertenin zamanlamasını tetiklediğini göstermiştir (158, 321). İspanya'da yapılan bir kohort çalışmasında, BKİ'den bağımsız

olarak, 6-8 yaştaki kızların yüksek serum leptin düzeyinin erken menarş yaşı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (322). Matkovic ve ark. (323) 4 yaş üstü 343 kız üzerinde yaptığı çalışmada, serum leptin düzeyindeki her 1 ng/mL'lik artışın, menarş yaşını 1 ay geçiktirebileceğini göstermiştir. Verrotti ve ark. (324)'nın çalışmasında, santral erken puberte tanısı alan kızların serum leptin düzeyinin, aynı yaşta olan ama pubertal aktivasyonu olmayan kızlara göre farklı olduğunu ancak, farklı yaşta ve benzer pubertal gelişim evresinde olan sağlıklı kızlara göre bir fark göstermediğini bildirmiştir. Amerika'da yapılan bir çalışmada, santral erken puberte tanılı kızlar sağlıklı yaşlıları ile karşılaştırıldığında, serum leptin konsantrasyonlarının orta derecede yüksek olduğu saptanmıştır (325). Maqsood ve ark. (326) yaptığı çalışmada, 6 ay boyunca her ay çocukların idrardaki leptin düzeyi incelendikten sonra leptinin pubertenin ilk evrelerinde önemli bir kolaylaştırıcı faktör olduğu sonucuna varmıştır. Türkiye'de Dündar ve ark. (327)'nin 8 yaş altı 26 PT'li ve 21 sağlıklı kız üzerinde yaptığı çalışmada, PT grubunun leptin düzeyi ( $2.7 \pm 2.4$  ng/mL) kontrol grubuna ( $1 \pm 1.1$  ng/mL) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Çatlı ve ark. (16) 2-8 yaş arası kızlarla yaptığı çalışmada, PT'li kızlarda serum leptin düzeylerinin prepubertal kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Mevcut çalışmada da diğer çalışmalara benzer şekilde, PT grubunun serum leptin düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.14). Buna ek olarak yapılan risk analizinde leptin düzeyindeki artışın PT gelişim riskini 42 kat arttırdığı belirlenmiştir (Tablo 4.16). Literatürdeki çalışmaların sonuçları da göz önüne alındığında, leptin düzeyindeki artışın PT için önemli bir gösterge olabileceği düşünülmelidir.

Ghrelin hormonun pubertal gelişiminde engelleyici rolü olabileceği öne sürülmektedir (164). Pubertal dönemde ghrelin düzeylerinin devamlı azalması, bu hormonun puberte başlangıcında rolü olabileceğini düşündürmektedir (162, 328). Ancak Cheng ve ark. (329) ile Bellone ve ark.(330)'nın çalışmalarında, ghrelin düzeylerinin Tanner evreleri ve puberte durumu ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Gavela-Pérez ve ark. (322)'nin 6-8 yaş arası 168 kız üzerinde yaptığı kohort çalışmasında, puberte döneminde ghrelin düzeylerinde bir azalma olduğu ancak, menarş yaşı ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı

saptanmıştır. Kurnaz ve ark. (25)'nin yaptığı çalışmada, PT grubu ve kontrol grubunun ghrelin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Zhu ve ark. (331) 6-9 yaş arası 84 kız üzerinde yaptığı çalışmada, kızlar; santral erken puberte, prematüre telarş ve kontrol grubu dahil olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Santral erken puberte ile PT ve kontrol grubunun ghrelin düzeyleri arasında anlamlı farklar bulunmuş ancak, PT ile kontrol grubu arasında bir fark bulunmamıştır. Çin'de yapılan başka bir çalışmada, PT ve kontrol grubunun ghrelin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (332). Mevcut araştırmada, PT grubu ile kontrol grubunun serum ghrelin düzeyleri arasında bir fark olmaması, diğer çalışmaların sonuçları ile paralellik göstermektedir. Bu bilgiler göz önüne alındığında, ghrelinin gerek prematüre telarşta gerekse pubertede primer bir rolü olmadığı sonucu çıkmaktadır. Bu sonucun desteklenmesi için geniş örnekleme çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Ayrıca literatür incelendiğinde, ghrelinin puberte dönemi erkek çocuklarda kızlara göre daha fazla oranda düşüş gösterdiği belirlenmiş ve araştırmaların çoğu erkek çocukları üzerinde yapılmıştır (333). Bu yüzden bu ilişkiyi kızlarda inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

DeneySEL çalışmalar, nesfatin-1'in anoreksijenik etkisinin yanı sıra pubertenin başlamasında ve üreme sisteminin olgunlaşmasında önemli rolleri olduğunu ortaya koymuştur (59, 334-336). Abacı ve ark. (337)'nin 37 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, puberte ile prepuberte obez çocukların nesfatin-1 düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde Altıncık ve ark. (27)'nin 8 yaş altı 24 santral erken puberte tanısı alan ve 20 sağlıklı prepuberte kız üzerinde yaptığı çalışmada, santral erken puberte ve sağlıklı kontrol kızların arasında serum nesfatin-1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmalara karşı Şahin'in (59) sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada, kontrol grubu ile kıyasla intraserebroventriküler nesfatin uygulanan grupta puberte yaşının anlamlı şekilde öne kaydığı görülmüştür. Anwar ve ark. (338) hem obez hem de sağlıklı çocuklarda, pubertal evre ilerledikçe nesfatin-1 düzeyinde artış olduğunu göstermiştir. Çatlı ve ark. (16)'nin 2-8 yaş arası kızlarda aksiller ve pubik kıllanma, hızlanmış büyüme, ileri kemik olgunlaşması veya menarş olmaksızın izole meme gelişimi ile tanımlanan PT grubunu (ortalama yaş  $6.40 \pm 1.58$  yıl) sağlıklı kontrollerle (ortalama

yaş  $6.12 \pm 0.93$  yıl) karşılaştırdığı çalışmada PT grubunun serum nesfatin-1 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Mevcut çalışmada, kontrol grubu ile kıyasla PT grubunun serum nesfatin düzeyi anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) ve Çatlı ve ark.'nın sonuçları ile paralellik göstermektedir. Bu sonuçlar bize nesfatin-1'in PT'de bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkinin daha iyi anlaşabilmesi için insanlarda, nesfatin-1 ve erken puberte üzerine daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

Oreksin A bir yandan besin alımı ve enerji dengesindeki nöromodülatör rolünden dolayı (28), diğer bir yandan da GnRH nöronlarının ve gonadotropin salgılayan hipofiz hücrelerinin aktivitesini modüle etmesinden dolayı (339), üreme işlevlerinin düzenlenmesinde rolü olduğunu düşünülen bir peptittir. Ancak hayvan modellerinde GnRH ve/veya LH'ın uyarılması ve salgılanması dahil olmak üzere üreme sistemindeki rolünü inceleyen çalışmaların sonucu tutarsızdır (180-182, 184, 185, 340). Hayvanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda oreksin A'nın LH salınımı üzerinde baskılayıcı etki gösterirken (182, 184), diğer çalışmalarda LH salınımını uyarmaktadır (181, 185). Small ve ark. (341)'nin çalışmasında in vivo koşullarında, enjeksiyon yerine bağlı olarak oreksininin etkisinin değişebileceğini bildirmiştir. Bu çalışmada oreksin A'nın dişi sıçanların rostral preoptik alanında (rPOA) uyarıcı bir etkiye sahipken, medial preoptik alanında (mPOA) ve medyan eminens (ME) hipotalamusunda baskılayıcı etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Sasson ve ark. (180)'nin GT1-7 hücre kültüründe oreksin A'nın GnRH geninin ekspresyonu üzerinde etkisini inceleyen çalışmada, oreksin A'nın GnRH gen ekspresyonu ve sekresyonu arttırdığını bildirmiştir. Ighbal ve ark. (342)'nin in vitro çalışmasında ise oreksinin GnRH hücrelerinin düzenlenmesinde önemli rolü olduğundan dolayı, GnRH ve LH sekresyonunun düzenlenmesinde etkili olabileceğini göstermiştir. Mevcut çalışma oreksin A düzeyini prematüre telarşlı kızlarda inceleyen ilk çalışmadır. Ayrıca, bildiğimiz kadarıyla, prematüre telarşlı ve aynı yaşta sağlıklı kontrol kızlar arasında serum oreksin A düzeyleri arasındaki farklara ilişkin veri bulunmamaktadır. Bu çalışmanın sonucuna göre PT grubunun oreksin A düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.14). Ayrıca oreksin A düzeyindeki her

1 birimlik artışın PT oluşma riskini 1.16 kat artırabileceği tespit edilmiştir (Tablo 4.16). Oreksin A düzeyindeki artışın PT için önemli bir gösterge olabileceği düşünülmelidir. Öte yandan bu bulgunun literatürde bir ilk olması sebebi ile daha fazla araştırma ile doğrulanması gerekmektedir.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

### 6.1. Sonuçlar

Bu çalışma prematüre telarş tanısı alan çocuklarda beslenme durumu ve iştah ile ilgili peptid seviyelerini, sağlıklı çocuklar ile karşılaştırarak incelenmesi amacıyla planlanmış olup aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

1. Çalışmaya katılan çocukların yaş ortalaması PT grubunda  $6.97 \pm .093$  yıl; kontrol grubunda  $6.52 \pm 1.35$  yıl olarak belirlenmiştir.
2. Çalışmaya katılan çocukların doğum ağırlıkları ortalaması PT grubunda  $3.17 \pm 0.59$  kg; sağlıklı kontrol grubunda  $3.07 \pm 0.56$  kg olup, iki grubun ortalama doğum ağırlıkları benzer bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).
3. Çalışmaya katılan PT grubu ve kontrol grubundaki annelerin ortalama menarş yaşı sırasıyla  $13.02 \pm 1.32$  yıl;  $13.49 \pm 1.49$  yıl olup, iki grup arasında bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).
4. Her iki grubun ailelerin gelir durumu ve ebeveynlerin eğitim düzeyi arasında bir farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).
5. Çalışmaya katılan her iki grupta da bireylerin çoğunluğu okula yürüyerek gittikleri (PT grubu: %59.1, kontrol grubu: %72.2) belirlenmiş olup, çalışma grubunda araba, otobüs ile okula giden 17 (%38.6) çocuk, kontrol grubunda ise araba, otobüs ile okula giden 9 (%27.3) çocuk bulunmuştur.
6. PT grubundaki bireylerin %81.8'i, kontrol grubundaki bireylerin ise %84.8'i herhangi bir spor dalı ile ilgilenmemektedir ve her iki grubun günlük fiziksel aktivite alışkanlıklarının birbirine benzerdir ( $p > 0.05$ ).
7. PT grubunun %40.9'u 2 saatten fazla, kontrol grubunun %48.5'i 1 saatten daha az televizyon izledikleri saptanmıştır. İki grup arasında televizyon izleme süresi ve bilgisayar, tablet/ telefon kullanım süreleri birbirine benzer bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).
8. İştah durumu  $< 5$  olan çocukların yaklaşık %78.8'i kontrol grubunda iken, iştah durumu  $\geq 5$  olan çocukların %67.8'i PT grubunda yer aldığı belirlenmiştir ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

9. PT grubu çocukların %68.2'si kontrol grubu çocuklarının %60.6'sı, 3 ana öğün/gün tükettikleri, PT grubunun %52.3'i, kontrol grubunun %69.7'si 1 ara öğün tükettikleri saptanmıştır. PT ve kontrol grubunun öğün sayıları benzer bulunmuştur ( $p>0.05$ ).
10. Çalışmaya katılan PT grubunun %31.1'i, kontrol grubunun %39.4'unun öğün atladıkları saptanmıştır ve iki grup arasında bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).
11. PT grubunun %56.8'i ve kontrol grubunun %60.6'sı yemeklerini 20 dakikanın üzeri sürelerde tükettikleri belirlenmiştir ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).
12. PT grubunun %54.4'u, kontrol grubunun %27.3'u okul yemeği satın almaktadır ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ).
13. Her iki grubun yaklaşık %36.0'sının haftada 5 günden fazla gece uyumadan önce ara öğün tükettikleri saptanmıştır. Gece uyumadan önce hiçbir şey yemeyen bireylerin oranı PT grubunda %25.0, kontrol grubunda ise %30.3 bulunmuştur ( $p>0.05$ ).
14. Çalışmaya katılan her iki gruptaki çocukların büyük oranı (PT grubu: %70.5, kontrol grubu: %60.6), yemeklerine sofraya tuzu eklemedikleri belirlenmiştir ( $p>0.05$ ).
15. Her iki grupta da bireylerin %84.0'u besin takviye almadıkları saptanmıştır.
16. Mevcut çalışmada katılımcıların bebeklik döneminde anne sütü ile beslenme oranları (PT grubu: %90.9, kontrol grubu: %87.9) benzer bulunmuştur ( $p>0.05$ ).
17. PT grubu bireylerinin %13.6'sı, kontrol grubu bireylerinin %24.2'si hiçbir zaman dışarıda yemek tüketmedikleri ve PT grubunun %31.8'i ve kontrol grubunun %24.4'u ise haftada 1-2 gün dışarıda yemek yedikleri belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).
18. PT grubu bireylerin vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve BKİ değerleri kontrol grubunda daha fazla bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).
19. Yaşa göre BKİ değerleri PT grubunda hafif kilolu (%25.0) ve obez (%18.2) olanların oranı kontrol grubuna (sırasıyla %3.0; %12.1) göre istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

20. PT grubunun vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, yağsız vücut kütle indeksi, üst orta kol çevresi ve bazal metabolik hızı kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Ancak iki grup arasında bel çevresi, vücut yağ yüzdesi, vücut yağ kütle indeksi ve triseps deri kıvrım kalınlığı açısından bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).
21. 24 saatlik besin tüketim kaydına göre; PT grubunun süt ve süt ürünleri ile yağ türlerinin tüketimi istatistiksel olarak anlamlı miktarda fazla bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Grupların diğer besin gruplarını benzer düzeylerde tükettikleri belirlenmiştir ( $p > 0.05$ ).
22. Besin tüketim kaydına göre; PT grubu bireylerin daha fazla süt ve süt ürünleri, tavuk, işlenmiş et, sebze, yağ ve yağlı/tatlı yiyecekleri tükettiği saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Diğer besin ve besin grupları her iki grupta benzer tüketilmiştir ( $p > 0.05$ ).
23. PT grubu bireylerinin diyetle günlük aldıkları enerji (kcal), karbonhidrat (g), protein (g) ve yağ (g) miktarları kontrol gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).
24. Makro besin ögesi alım düzeylerinin yüzdeleri incelendiğinde; iki grubun protein yüzdesi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). PT grubu bireylerinin yağ yüzdesi kontrol gruba göre daha yüksek bulunmuş iken ( $p < 0.01$ ), kontrol grubu bireylerinin karbonhidrat yüzdesinin daha fazla olduğu saptanmıştır ( $p < 0.05$ ).
25. PT grubunun günlük DYA (g), TDYA (g) ve ÇDYA (g) tüketimleri kontrol gruba göre daha fazla bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Her iki grubun kolesterol (g), toplam posa (g), çözünür ve çözünmez posa (g) tüketimleri benzer bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).
26. C vitamini hariç diğer bütün mikro besin öğelerinin tüketimi (A vitamini, E vitamini, tiamin, riboflavin, niasin, B6 vitamini, folik asit, B12 vitamini, kalsiyum, demir, çinko, sodyum, potasyum, magnezyum, fosfor) PT grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).
27. TÜBER'e göre bireylerin günlük aldıkları enerji ve besin öğeleri bu yaş grubu için karşılaştırıldığında; PT grubunun sadece günlük posa ve folik asit alımı yetersiz bulunmuş iken, kontrol grubunda olan çocukların enerji, posa, folik asit, kalsiyum

ve demir alımı yetersiz bulunmuştur (<67%). Posa ve C vitamini hariç enerji, protein ve diğer mikro besin öğelerin karşılama yüzdeleri gruplar arasında farklı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

28. Serum leptin ( $p<0.001$ ), nesfatin ( $p=0.001$ ) ve orkesin ( $p<0.001$ ) düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Ancak her iki grupta serum ghrelin düzeyi benzer bulunmuştur ( $p>0.05$ ).
29. Bu çalışmada 6 yaş üstü olan kızlarda 6 yaştan küçük olan kızlara göre her 1 yıllık artışın PT görülme risk oranını 4.15 kat attırdığı belirlenmiştir.
30. Normal BKİ'ye sahip kızlar (<-1 SD) referans olarak alındığında, hafif kilolu ve şişman kızlarda BKİ düzeyindeki her 1 birimlik artış, PT risk oranını 3.95 kat arttırabilmektedir.
31. Mevcut çalışmada günlük tüketilen enerji düzeyindeki her 100 kcal'lik artışın PT riskini 1.34 kat arttırdığı, diyet yağ yüzdesi, DYA, TDYA ve ÇDYA miktarlarındaki her 1 birimlik artışların da PT riskini sırası ile 1.10, 1.18, 1.14, 1.15 kat arttırdığı belirlenmiştir. Öte yandan CHO yüzdesindeki 1 birimlik artış PT riskini 1.06 kat azaltmaktadır.
32. Besin grupları arasında sadece süt ve süt ürünleri ve yağlı/tatlı yiyeceklerin tüketiminin PT gelişim riskini pozitif yönde ve istatistiksel açıdan anlamlı olarak ( $p<0.05$ ) etkilediği saptanmıştır. Bu sonuçlara göre süt ve süt ürünleri alımındaki her 240 mL'lik artış PT riskini 2.13 kat, yağlı/tatlı yiyeceklerin tüketiminde ise her 30 g'lık artış PT gelişim riskini 1.01 kat arttırdığı belirlenmiştir.
33. Leptinin ortanca düzeyi (2.62 ng/ml) referans olarak alındığında, 2.62 ng/ml üstü leptin seviyelerinde PT görülme risk oranını 42 kat attırdığı belirlenmiştir..
34. Nesfatin-1 ve oreksin A düzeyindeki 1 birim artış PT gelişim riskini sırasıyla 1.25 ve 1.17 oranında artabileceği görülmüştür.
35. Çok Kategorili Lojistik Regresyon Analizinde enerji, diyet yağı ve oreksin A'nın pozitif yönde PT rik gelişimini etkilediği ve risk oranları sırasıyla 1.39, 1.40 ve 1.16 olduğu görülmüştür.

## 6.2. Öneriler

1. Enerji dengesinin üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Nitekim yapılan çalışmalara göre pozitif enerji dengesizliği ve diyetteki makro ve mikro besin öge içeriklerinin HPG ekseninin erken aktivasyonu ve ergenlik zamanlaması ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Aslında yüksek bir BKİ ergenlik zamanlamasını etkilese de dengesiz makro besin öge alımları vücut kompozisyonundan bağımsız olarak ergenliği etkileyebilir. Bu çalışmada enerji ve diyet yağ yüzdesinin PT gelişimi riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu yüzden puberte başlangıç yaşının erkene kaymasını önlemek için çocukların sağlıklı ve dengeli beslenmeleri, fast food, aburcubur gibi enerjisi yüksek olan yiyeceklerin kısıtlaması ve sebze ve bitkisel protein kaynaklı besinlerin daha fazla tüketilmesi önerilmektedir. Çocukların sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıkları ile büyümelerini sağlanması için destekleyici programların oluşturulması ve beslenme eğitim programları ile çocukların bilgilendirmesi gereklidir. Ayrıca gelecekte puberte zamanlaması üzerinde yararlı etkiye sahip makro/mikro besin ögeleri içeren sağlıklı bir beslenme düzeni (diyet modeli) tanımlayan çalışmaların yapılması düşünülebilir.
2. Okul çağı, beslenme alışkanlıklarının büyük ölçüde olduğu önemli bir dönemdir. Bu dönemde, çocuklar genelde yiyeceklerini satın almak ve sosyalleşme amacıyla kantinleri kullanırlar. Bu çalışmada bir yandan PT grubu bireylerin kantinden daha fazla yiyecek aldıkları diğer yandan daha fazla yağlı ve tatlı yiyecekler tükettikleri tespit edilmiştir. Çocuklar genelde günün büyük bir kısmını okulda geçirdiğinden sağlıklı besin seçimlerine yönlendirebilmek için okul kantinlerde yağlı ve tatlı yiyeceklerin daha az bulunması ve daha fazla sebze ve meyve gibi sağlıklı besinlerin sunulması gerekir.
3. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre leptinin ergenliği tetikleme ve kontrol etmede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada da leptinin PT gelişim üzerinde güçlü etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Serum leptin düzeyinin

ergenliğin başlaması için bir biyobelirteç olabilmesini incelemek için daha fazla kohort çalışmaların yapılması gereklidir.

4. Nesfatin-1 ve oreksin A gibi iştah ile ilişkili peptid düzeylerinin puberte başlangıç yaşı ile ilişkisini inceleyen çalışmaların sayısı çok azdır. Ayrıca insanlarda oreksin A ve PT ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışma bu konuda yapılan ilk araştırmadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre leptinden sonra PT gelişim riskini etkileyen hormonlardan birinin oreksin A olabileceği belirlenmiştir. Bu veri bu konuda ileride yapılacak çalışmalara katkı sağlayabilir. Puberte başlangıç yaşı üzerinde oreksin A'nın etkisinin anlaşılabilmesi için daha fazla denek sayısı ile yapılacak klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.
5. Türkiye'de iştah hormonları, beslenme ve besin öğelerinin puberte başlangıç yaşı üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaların sayısı azdır. Bu konu ile ilgili nedensel ilişkiyi incelemek için fazla denek sayısı ile yapılacak prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Villamor E, Jansen EC. Nutritional Determinants of the Timing of Puberty. *Annu Rev Public Health*. 2016;37:33-46.
2. Bayraktar HA. İdiyopatik Santral Erken Puberteli Ergenlerin Beslenme Durumları, Antropometrik Ölçümleri Ve Bazı Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi Ankara: Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2015.
3. Selver Eklioğlu B, Atabek ME, Akyürek N, Sarıkaya ES. The Etiologic Distribution and Clinical Features of Cases Presenting with the Findings of Puberty to the Pediatric Endocrinology Clinic. *Turk J Pediatr Dis*. 2016.
4. Rockett JC, Lynch CD, Buck GM. Biomarkers for assessing reproductive development and health: Part 1--Pubertal development. *Environ Health Perspect*. 2004;112(1):105-12.
5. Cheng G, Buyken AE, Shi L, Karaolis-Danckert N, Kroke A, Wudy SA, et al. Beyond overweight: nutrition as an important lifestyle factor influencing timing of puberty. *Nutr Rev*. 2012;70(3):133-52.
6. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic Determinants of Age at Menarche: A Systematic Review. *BioMed Res Int*. 2014;2014:14.
7. Budak E, Fernandez Sanchez M, Bellver J, Cervero A, Simon C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril*. 2006;85(6):1563-81.
8. Soliman A, De Sanctis V, Elalaily R. Nutrition and pubertal development. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(1):39-47.
9. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics*. 2013;132(6):1019-27.
10. Castilho SD, Pinheiro CD, Bento CA, Barros-Filho AdA, Cocetti M. Secular trends in age at menarche in relation to body mass index. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(3):195-200.
11. Huang B, Biro FM, Dorn LD. Determination of relative timing of pubertal maturation through ordinal logistic modeling: evaluation of growth and timing parameters. *J Adolesc Health*. 2009;45(4):383-8.
12. Gunther AL, Karaolis-Danckert N, Kroke A, Remer T, Buyken AE. Dietary protein intake throughout childhood is associated with the timing of puberty. *J Nutr*. 2010;140(3):565-71.
13. Gaskins AJ, Pereira A, Quintiliano D, Shepherd JA, Uauy R, Corvalán C, et al. Dairy intake in relation to breast and pubertal development in Chilean girls. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(5):1166-75.
14. Jansen EC, Zhou L, Perng W, Song PX, Rojo MMT, Mercado A, et al. Vegetables and lean proteins-based and processed meats and refined grains-based dietary patterns in early childhood are associated with pubertal timing in a sex-specific manner: a prospective study of children from Mexico City. *Nutr Res*. 2018;56:41-50.

15. Rogers IS, Northstone K, Dunger DB, Cooper AR, Ness AR, Emmett PM. Diet throughout childhood and age at menarche in a contemporary cohort of British girls. *Public Health Nutr.* 2010;13(12):2052-63.
16. Catli G, Anik A, Kume T, Calan OG, Dundar BN, Bober E, et al. Serum nesfatin-1 and leptin levels in non-obese girls with premature thelarche. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(8):909-13.
17. Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E, Mongioi L, Favilla V, Morgia G, et al. The gonadal function in obese adolescents: review. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(12):1133-42.
18. El-Eshmawy MM, Abdel Aal IA, El Hawary AK. Association of ghrelin and leptin with reproductive hormones in constitutional delay of growth and puberty. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:153-.
19. Hekimoğlu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Dergisi.* 2006;33(4):259-67.
20. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science.* 1997;275(5296):88-90.
21. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(9):2904-10.
22. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril.* 2002;77(3):433-44.
23. Kawamura K, Sato N, Fukuda J, Kodama H, Kumagai J, Tanikawa H, et al. Ghrelin inhibits the development of mouse preimplantation embryos in vitro. *Endocrinology.* 2003;144(6):2623-33.
24. Barreiro M, Tena-Sempere M. Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility? *Mol Cell Endocrinol.* 2004;226(1-2):1-9.
25. Kurnaz E, Şen Y, Aydın S. Plasma kisspeptin and ghrelin levels in puberty variant cases. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(5):569-73.
26. İşgüzar Y, Akbulut G. Two Current Hormones Related to Obesity : Nesfatin-1 and Omentin-1. *Türkiye Klinikleri J Health Sci.* 2018.
27. Altıncık A, Sayın O. Serum Nesfatin-1 Levels in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(1):8.
28. Karadağ MG, Aksoy M. Yeni keşif nöropeptitlerden: Oreksin. *Gözde Tıp Dergisi.* 2009(24):79-87.
29. Isse A, Tao Y-H, Naji W, Ullah S. Role of Orexin in Reproductive System. *J Dent Sci.* 2017;16(3):122-4.
30. Kılavuz S. Erken puberte tanılı olguların geriye dönük olarak değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. Edirne, Türkiye: Trakya Üniversitesi 2012.
31. Erdeve ŞSY. Erkene kaymış puberteli kız olguların klinik özellikleri ve gnrrha tedavisinin kemik yaşına göre boya etkisi: 2 yıllık izlem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.; 2011.
32. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the Timing of Puberty: Clinical Spectrum and Genetic Investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2364-8.



33. Eaves L, Silberg J, Foley D, Bulik C, Maes H, Erkanli A, et al. Genetic and environmental influences on the relative timing of pubertal change. *Twin Res Hum Genet.* 2004;7(5):471-81.
34. Mueller NT. Early puberty: adulthood metabolic consequences and childhood nutritional determinants [PhD Thesis]. Minneapolis, USA: University of Minnesota; 2013.
35. DiVall SA, Radovick S. Pubertal development and menarche. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135(1):19-28.
36. Cinaz P, Obezite A, Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endokrinoloji, 1. Basım, Pediatik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları.* 2003;1:487-505.
37. Lee P, Houk CP. Puberty and its disorders. *Pediatric Endocrinology, Fifth Edition: Volume 2 Growth, Adrenal, Sexual, Thyroid, Calcium, and Fluid Balance Disorders: CRC Press; 2006. p. 273-303.*
38. Tanner J. The assessment of growth and development in children. *Arch Dis Child.* 1952;27(131):10.
39. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44(235):291.
40. Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1021-5.
41. Hansen JW, Hoffman HJ, Ross GT. Monthly gonadotropin cycles in premenarcheal girls. *Science.* 1975;190(4210):161-3.
42. Bayçu T, Kocatürk U. The age of menarche and its characteristics among Turkish girls. *Acta Medica Turcia, New Series.* 1967;4:35-42.
43. Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual maturation in Turkish girls. *Ann Hum Biol.* 1975;2(1):49-59.
44. Asci A, Durmaz E, Erkekoglu P, Pasli D, Bircan I, Kocer-Gumusel B. Urinary zearalenone levels in girls with premature thelarche and idiopathic central precocious puberty. *Minerva Pediatr.* 2014;66(6):571-8.
45. Kihitir HS, Akcay T. Retrospective analysis of cases with premature thelarche. 2020.
46. Muir A. Precocious puberty. *Pediatr Rev.* 2006;27(10):373.
47. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):164.
48. Currie C, Ahluwalia N, Godeau E, Gabhainn SN, Due P, Currie DB. Is obesity at individual and national level associated with lower age at menarche? Evidence from 34 countries in the Health Behaviour in School-aged Children Study. *J Adolesc Health.* 2012;50(6):621-6.
49. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat.* 2002;72(2):107-15.
50. Taher B, Ajlouni H, Hamamy H, Shegem N, Madanat A, Ajlouni K. Precocious puberty at an endocrine centre in Jordan. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(9):599-604.
51. Hatipoğlu N. Pubertal dönem ve sorunları. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi.* 2012;16(Ek):S1-S13.

52. Özen S, Darcan Ş. Effects of environmental endocrine disruptors on pubertal development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(1):1.
53. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008;121(Supplement 3):S208-S17.
54. Yıldız İ, Gökçay G, Darendeliler F, Baysal SU. Çocuk sağlığı izlem birimine başvuran prematür telarş vakaları. *Çocuk Dergisi*. 2011;11(4):151-6.
55. Salardi S, Cacciari E, Mainetti B, Mazzanti L, Pirazzoli P. Outcome of premature thelarche: relation to puberty and final height. *Arch Dis Child*. 1998;79(2):173-4.
56. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J-P. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003;24(5):668-93.
57. Palmert MR, Hirschhorn JN. Genetic approaches to stature, pubertal timing, and other complex traits. *Mol Genet Metab*. 2003;80(1-2):1-10.
58. Choi J-H, Yoo H-W. Control of puberty: genetics, endocrinology, and environment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(1):62-8.
59. Şahin Z. Puberte Ve Üremenin Nöroendokrin Kontrolünde Kisspeptin, Rfrp-3 Ve Nesfatin-1'in Etkileşimi Üzerine Deneysel Araştırmalar. Elazığ: Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Programı, Fizyoloji Anabilim Dalı; 2015.
60. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic control of puberty: roles of leptin and kisspeptins. *Horm Behav*. 2013;64(2):187-94.
61. Moisan J, Meyer F, Gingras S. Diet and age at menarche. *Cancer Causes Control*. 1990;1(2):149-54.
62. Berkey CS, Gardner JD, Lindsay Frazier A, Colditz GA. Relation of childhood diet and body size to menarche and adolescent growth in girls. *Am J Epidemiol*. 2000;152(5):446-52.
63. Koo MM, Rohan TE, Jain M, McLaughlin JR, Corey PN. A cohort study of dietary fibre intake and menarche. *Public Health Nutr*. 2002;5(2):353-60.
64. Maclure M, Travis LB, Willett W, MacMahon B. A prospective cohort study of nutrient intake and age at menarche. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(4):649-56.
65. Merzenich H, Boeing H, Wahrendorf J. Dietary fat and sports activity as determinants for age at menarche. *Am J Epidemiol*. 1993;138(4):217-24.
66. Meyer F, Moisan J, Marcoux D, Bouchard C. Dietary and physical determinants of menarche. *Epidemiology*. 1990:377-81.
67. Koprowski C, Ross RK, Mack WJ, Henderson BE, Bernstein L. Diet, body size and menarche in a multiethnic cohort. *Br J Cancer*. 1999;79(11):1907-11.
68. Petridou E, Syrigou E, Toupadaki N, Zavitsanos X, Willett W, Trichopoulos D. Determinants of age at menarche as early life predictors of breast cancer risk. *Int J Cancer*. 1996;68(2):193-8.
69. Remer T, Shi L, Buyken AE, Maser-Gluth C, Hartmann MF, Wudy SA. Prepubertal adrenarchal androgens and animal protein intake independently and differentially influence pubertal timing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):3002-9.
70. Hoppe C, Rovenna Udam T, Lauritzen L, Mølgaard C, Juul A, Fleischer Michaelsen K. Animal protein intake, serum insulin-like growth factor I, and growth in healthy 2.5-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):447-52.

71. Sanchez A, Kissinger DG, Phillips RI. A hypothesis on the etiological role of diet on age of menarche. *Med Hypotheses*. 1981;7(11):1339-45.
72. Wiley AS. Milk intake and total dairy consumption: associations with early menarche in NHANES 1999-2004. *PLoS One*. 2011;6(2):e14685.
73. Jansen EC, Marín C, Mora-Plazas M, Villamor E. Higher childhood red meat intake frequency is associated with earlier age at menarche. *J Nutr*. 2015;146(4):792-8.
74. Kerver JM, Gardiner JC, Dorgan JF, Rosen CJ, Velie EM. Dietary predictors of the insulin-like growth factor system in adolescent females: results from the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Am J Clin Nutr*. 2010;91(3):643-50.
75. Thankamony A, Ong KK, Ahmed ML, Ness AR, Holly JM, Dunger DB. Higher levels of IGF-I and adrenal androgens at age 8 years are associated with earlier age at menarche in girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):E786-E90.
76. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, Teller WM. The role of growth hormone/insulin-like growth factors in adipocyte differentiation. *Metabolism*. 1995;44:45-9.
77. de Ridder CM, Thijssen J, Van't Veer P, van Duuren R, Bruning PF, Zonderland ML, et al. Dietary habits, sexual maturation, and plasma hormones in pubertal girls: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(5):805-13.
78. Aubertin-Leheudre M, Gorbach S, Woods M, Dwyer JT, Goldin B, Adlercreutz H. Fat/fiber intakes and sex hormones in healthy premenopausal women in USA. *J Steroid Biochem Mol*. 2008;112(1-3):32-9.
79. Moisan J, Meyer F, Gingras S. A nested case-control study of the correlates of early menarche. *Am J Epidemiol*. 1990;132(5):953-61.
80. Carwile J, Willett W, Spiegelman D, Hertzmark E, Rich-Edwards J, Frazier A, et al. Sugar-sweetened beverage consumption and age at menarche in a prospective study of US girls. *Hum Reprod*. 2015;30(3):675-83.
81. Mueller NT, Jacobs Jr DR, MacLehose RF, Demerath EW, Kelly SP, Dreyfus JG, et al. Consumption of caffeinated and artificially sweetened soft drinks is associated with risk of early menarche. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(3):648-54.
82. Hughes R, Jones E. Intake of dietary fibre and the age of menarche. *Ann Hum Biol*. 1985;12(4):325-32.
83. Soriguer F, Gonzalez-Romero S, Esteva I, García-Arnés J, Tinahones F, De Adana MR, et al. Does the intake of nuts and seeds alter the appearance of menarche? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995;74(6):455-61.
84. Cheng G, Remer T, Prinz-Langenohl R, Blaszkewicz M, Degen GH, Buyken AE. Relation of isoflavones and fiber intake in childhood to the timing of puberty. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(3):556-64.
85. Malina R. Menarche in athletes: a synthesis and hypothesis. *Ann Hum Biol*. 1983;10(1):1-24.
86. Luger A, Deuster PA, Kyle SB, Gallucci WT, Montgomery LC, Gold PW, et al. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. *N Engl J Med*. 1987;316(21):1309-15.
87. MacConnie SE, Barkan A, Lampman RM, Schork MA, Beitins IZ. Decreased hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion in male marathon runners. *N Engl J Med*. 1986;315(7):411-7.

88. Weimann E, Blum W, Witzel C, Schwidergall S, Boehles H. Hypoleptinemia in female and male elite gymnasts. *Eur J Clin Invest.* 1999;29(10):853-60.
89. Chavarro J, Villamor E, Narvaez J, Hoyos A. Socio-demographic predictors of age at menarche in a group of Colombian university women. *Ann Hum Biol.* 2004;31(2):245-57.
90. Calthorpe L, Brage S, Ong KK. Systematic review and meta-analysis of the association between childhood physical activity and age at menarche. *Acta Paediatr.* 2019;108(6):1008-15.
91. Burguera B, Muruais C, Peñalva A, Dieguez C, Casanueva FF. Dual and selective actions of glucocorticoids upon basal and stimulated growth hormone release in man. *Neuroendocrinology.* 1990;51(1):51-8.
92. Daughaday WH, Herington AC, Phillips LS. The regulation of growth by endocrines. *Annu Rev Physiol.* 1975;37(1):211-44.
93. Solorzano CMB, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction (Cambridge, England).* 2010;140(3):399.
94. Yeşilkaya, E. Endokrin bozucular. *Güncel Pediatri.* 2008;6(4):76-82.
95. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.
96. Den Hond E, Schoeters G. Endocrine disrupters and human puberty. *Int J Androl.* 2006;29(1):264-71.
97. McLachlan JA, Simpson E, Martin M. Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(1):63-75.
98. Wronka I, Pawlińska-Chmara R. Menarcheal age and socio-economic factors in Poland. *Ann Hum Biol.* 2005;32(5):630-8.
99. Mishra GD, Cooper R, Tom SE, Kuh D. Early Life Circumstances and Their Impact on Menarche and Menopause. *Womens Health.* 2009;5(2):175-90.
100. Topçu B. Düzce ili ilköğretim öğrencilerinde erken puberte prevalansı, etiyolojisi ve sosyodemografik özelliklerinin incelenmesi [Çocuk sağlığı ve hastalıkları tıpta uzmanlık tezi]. Düzce: T.C. Düzce Üniversitesi; 2011.
101. Tither JM, Ellis BJ. Impact of fathers on daughters' age at menarche: A genetically and environmentally controlled sibling study. *Dev Psychol.* 2008;44(5):1409-20.
102. Padez C. Social background and age at menarche in Portuguese university students: a note on the secular changes in Portugal. *Am J Hum Biol.* 2003;15(3):415-27.
103. Boynton-Jarrett R, Harville EW. A prospective study of childhood social hardships and age at menarche. *Ann Epidemiol.* 2012;22(10):731-7.
104. Ellis BJ. Timing of pubertal maturation in girls: an integrated life history approach. *Psychol Bull.* 2004;130(6):920.
105. Ellis BJ, Garber J. Psychosocial antecedents of variation in girls' pubertal timing: Maternal depression, stepfather presence, and marital and family stress. *Child Dev.* 2000;71(2):485-501.
106. Moffitt TE, Caspi A, Belsky J, Silva PA. Childhood experience and the onset of menarche: A test of a sociobiological model. *Child Dev.* 1992;63(1):47-58.
107. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):1827-34.

108. Prebeg Ž, Bralić I. Changes in menarcheal age in girls exposed to war conditions. *Am J Hum Biol.* 2000;12(4):503-8.
109. Cali AM, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):s31-s6.
110. Kennedy GC. Interactions between feeding behavior and hormones during growth. *Ann N Y Acad Sci.* 1969;157(2):1049-61.
111. Frisch RE, Revelle R. Height And Weight At Menarche And A Hypothesis Of Critical Body Weights And Adolescent Events. *Obstet Gynecol Surv.* 1971;26(3):254-5.
112. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics.* 2009;123(1):84-8.
113. Aksglaede L, Juul A, Olsen LW, Sørensen TI. Age at puberty and the emerging obesity epidemic. *PLoS One.* 2009;4(12):e8450.
114. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(5):237-42.
115. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of menarcheal age to obesity in childhood and adulthood: the Bogalusa heart study. *BMC Pediatr.* 2003;3(1):3.
116. Biro FM, Khoury P, Morrison JA. Influence of obesity on timing of puberty. *Int J Androl.* 2006;29(1):272-7.
117. Walvoord EC. The timing of puberty: is it changing? Does it matter? *J Adolesc Health.* 2010;47(5):433-9.
118. Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics.* 2007;119(3):e624-e30.
119. Maisonet M, Christensen KY, Rubin C, Holmes A, Flanders WD, Heron J, et al. Role of prenatal characteristics and early growth on pubertal attainment of British girls. *Pediatrics.* 2010;126(3):e591-e600.
120. Salgin B, Norris SA, Prentice P, Pettifor JM, Richter LM, Ong KK, et al. Even transient rapid infancy weight gain is associated with higher BMI in young adults and earlier menarche. *Int J Obes.* 2015;39(6):939-44.
121. Wang Y, Dinse GE, Rogan WJ. Birth weight, early weight gain and pubertal maturation: a longitudinal study. *Pediatr Obes.* 2012;7(2):101-9.
122. 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(2):347-53.
123. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics.* 2002;110(5):903-10.
124. 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(4):e43.
125. Toppari J, Juul A. Trends in puberty timing in humans and environmental modifiers. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;324(1-2):39-44.
126. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP. Puberty in girls of the 21st century. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25(5):289-94.

127. Ojeda SR, Roth C, Mungenast A, Heger S, Mastronardi C, Parent AS, et al. Neuroendocrine mechanisms controlling female puberty: new approaches, new concepts. *Int J Androl*. 2006;29(1):256-63.
128. DiVall SA, Radovick S. Endocrinology of female puberty. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2009;16(1):1-4.
129. Juul F, Chang VW, Brar P, Parekh N. Birth weight, early life weight gain and age at menarche: a systematic review of longitudinal studies. *Obes Rev*. 2017;18(11):1272-88.
130. Golub MS, Collman GW, Foster PM, Kimmel CA, Rajpert-De Meyts E, Reiter EO, et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics*. 2008;121(Supplement 3):S218-S30.
131. Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes*. 2008;32(7):1035-41.
132. Reinehr T, de Sousa G, Roth CL, Andler W. Androgens before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5588-95.
133. McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, Chhabra S, Eagleson CA, Helm KD, et al. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre-and early pubertal obese girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):430-6.
134. Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. Effects of obesity on growth and puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(3):375-90.
135. Jasik CB, Lustig RH. Adolescent obesity and puberty: the “perfect storm”. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1135(1):265-79.
136. Lee JM. Insulin resistance in children and adolescents. *Rev Endocr Metab*. 2006;7(3):141-7.
137. Blank SK, McCartney CR, Chhabra S, Helm KD, Eagleson CA, Chang RJ, et al. Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls—implications for regulation of pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2360-6.
138. De Leonibus C, Marcovecchio ML, Chiarelli F. Update on statural growth and pubertal development in obese children. *Pediatr Rep*. 2012;4(4):119-23.
139. Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Bowers CY. Somatotropic and gonadotropic axes linkages in infancy, childhood, and the puberty-adult transition. *Endocr Rev*. 2006;27(2):101-40.
140. Zhao J, Xiong D-H, Guo Y, Yang T-L, Recker RR, Deng H-W. Polymorphism in the insulin-like growth factor 1 gene is associated with age at menarche in caucasian females. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1789-94.
141. Hiney JK, Srivastava V, Nyberg CL, Ojeda SR, Dees W. Insulin-like growth factor I of peripheral origin acts centrally to accelerate the initiation of female puberty. *Endocrinology*. 1996;137(9):3717-28.
142. Pazos F, Sánchez-Franco F, Balsa J, López-Fernandez J, Escalada J, Cacicedo L. Regulation of gonadal and somatotropic axis by chronic intraventricular infusion of insulin-like growth factor 1 antibody at the initiation of puberty in male rats. *Neuroendocrinology*. 1999;69(6):408-16.

143. Zhen S, Zakaria M, Wolfe A, Radovick S. Regulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) gene expression by insulin-like growth factor I in a cultured GnRH-expressing neuronal cell line. *Mol Endocrinol*. 1997;11(8):1145-55.
144. Daftary SS, Gore AC. IGF-1 in the brain as a regulator of reproductive neuroendocrine function. *Exp Biol Med*. 2005;230(5):292-306.
145. Moran A, Jacobs Jr DR, Steinberger J, Cohen P, Hong C-P, Prineas R, et al. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4817-20.
146. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr*. 1987;110(3):481-7.
147. Roemmich J, Clark P, Lusk M, Friel A, Weltman A, Epstein L, et al. Pubertal alterations in growth and body composition. VI. Pubertal insulin resistance: relation to adiposity, body fat distribution and hormone release. *Int J Obes*. 2002;26(5):701-9.
148. Brufani C, Tozzi A, Fintini D, Ciampalini P, Grossi A, Fiori R, et al. Sexual dimorphism of body composition and insulin sensitivity across pubertal development in obese Caucasian subjects. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(5):769-75.
149. Pilia S, Casini M, Foschini M, Minerba L, Musiu M, Marras V, et al. The effect of puberty on insulin resistance in obese children. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(5):401-5.
150. Kim SH, Park MJ. Childhood obesity and pubertal development. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2012;15(3):151-9.
151. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics*. 2002;110(5):911-9.
152. Casazza K, Goran MI, Gower BA. Associations among insulin, estrogen, and fat mass gain over the pubertal transition in African-American and European-American girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2610-5.
153. Hoffman RP. Metabolic syndrome racial differences in adolescents. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5(4):259-65.
154. Ibáñez L, Ong K, Valls C, Marcos MV, Dunger DB, de Zegher F. Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2888-91.
155. Ibáñez L, Valls C, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult height: a randomized study in low-birth-weight girls with early-normal onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2068-73.
156. Kaçar E, Kekeştimur H. Dişi Sıçanlarda Yağlı Diyetin ve Işık Uyarınının Pubertal Olgunlaşma ve Serum Leptin Seviyeleri Üzerine Etkileri. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg*. 2012;26(2):73-7.
157. Arıkan ř. Üniversite öğrencilerinin vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, plazma büyüme hormonu-, ghrelin-, leptin düzeyleri ve dayanıklılık antrenmanı arasındaki ilişkiler: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013.
158. Yardımcı IA, Keleştimur H. Puberte Nöroendokrinolojisi Ve Gonadotropin Salęılatıcı Hormon Nöronları. *Nobel Med J*. 2019;15(2).

159. Comba A, Handan M, Comba B. Leptin ve metabolik etkileri. *Van Vet J.* 2014;25(3):87-91.
160. Zieba DA, Amstalden M, Williams G. Regulatory roles of leptin in reproduction and metabolism: a comparative review. *Domest Anim Endocrinol.* 2005;29(1):166-85.
161. Avelino-Cruz JE, Flores A, Cebada J, Mellon PL, Felix R, Monjaraz E. Leptin increases L-type Ca<sup>2+</sup> channel expression and GnRH-stimulated LH release in LβT2 gonadotropes. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;298(1-2):57-65.
162. Soriano-Guillén L, Barrios V, Chowen JA, Sánchez I, Vila S, Quero J, et al. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr.* 2004;144(1):30-5.
163. Tena-Sempere M. Ghrelin as a pleiotrophic modulator of gonadal function and reproduction. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(12):666-74.
164. Tena-Sempere M. Ghrelin and reproduction: ghrelin as novel regulator of the gonadotropic axis. *Vitam Horm.* 2007;77:285-300.
165. Fernández-Fernández R, Tena-Sempere M, Navarro VM, Barreiro ML, Castellano JM, Aguilar E, et al. Effects of ghrelin upon gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin secretion in adult female rats: in vivo and in vitro studies. *Neuroendocrinology.* 2005;82(5-6):245-55.
166. Martini A, Fernandez-Fernandez R, Tovar S, Navarro V, Vigo E, Vazquez M, et al. Comparative analysis of the effects of ghrelin and unacylated ghrelin on luteinizing hormone secretion in male rats. *Endocrinology.* 2006;147(5):2374-82.
167. Akalu Y, Molla MD, Dessie G, Ayelign B. Physiological Effect of Ghrelin on Body Systems. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:1385138.
168. Martos-Moreno G, Chowen J, Argente J. Metabolic signals in human puberty: effects of over and undernutrition. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;324(1-2):70-81.
169. Kurnaz E. Puberte bozukluklarında plazma kisspeptin ve ghrelin düzeyleri. *ELAZIĞ: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı.*; 2010.
170. Oh S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature.* 2006;443(7112):709-12.
171. Ayada C, Toru Ü, Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia.* 2015;19(1):4.
172. İşgüzar Y, AKBULUT G. Obezite ile İlgili Güncel İki Hormon: Nesfatin-1 ve Omentin-1. *Türkiye Klinikleri J Health Sci.* 2019;4(1):57-61.
173. García-Galiano D, Navarro VM, Roa J, Ruiz-Pino F, Sánchez-Garrido MA, Pineda R, et al. The Anorexigenic Neuropeptide, Nesfatin-1, Is Indispensable for Normal Puberty Onset in the Female Rat. *The Journal of Neuroscience.* 2010;30(23):7783-92.
174. İlhan N, Çetin D. Prematür Telaarlı Çocuklarda Obezite İlişkili Adipositokinler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2016;25(1):1-8.
175. Stengel A. Nesfatin-1—More than a food intake regulatory peptide. *Peptides.* 2015;72:175-83.



176. Tomasik PJ, Spodaryk M, Sztefko K. Plasma concentrations of orexins in children. *Ann Nutr Metab.* 2004;48(4):215-20.
177. Hosseini A, Khazali H. Central orexin A affects reproductive axis by modulation of hypothalamic kisspeptin/neurokinin B/dynorphin secreting neurons in the male Wistar rats. *Neuromolecular Med.* 2018;20(4):525-36.
178. Martyńska L, Polkowska J, Wolińska-Witort E, Chmielowska M, Wasilewska-Dziubińska E, Bik W, et al. Orexin A and its role in the regulation of the hypothalamo-pituitary axes in the rat. *Reprod Biol.* 2006;2:29-35.
179. Karteris E, Chen J, Randeve HS. Expression of human prepro-orexin and signaling characteristics of orexin receptors in the male reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1957-62.
180. Sasson R, Dearth RK, White RS, Chappell PE, Mellon PL. Orexin A induces GnRH gene expression and secretion from GT1-7 hypothalamic GnRH neurons. *Neuroendocrinology.* 2006;84(6):353-63.
181. Pu S, Jain MR, Kalra PS, Kalra SP. Orexins, a novel family of hypothalamic neuropeptides, modulate pituitary luteinizing hormone secretion in an ovarian steroid-dependent manner. *Regul Pept.* 1998;78(1-3):133.
182. Tamura T, Irahara M, Tezuka M, Kiyokawa M, Aono T. Orexins, orexigenic hypothalamic neuropeptides, suppress the pulsatile secretion of luteinizing hormone in ovariectomized female rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;264(3):759-62.
183. Russell SH, Small CJ, Kennedy AR, Stanley SA, Seth A, Murphy KG, et al. Orexin A interactions in the hypothalamo-pituitary gonadal axis. *Endocrinology.* 2001;142(12):5294-302.
184. Furuta M, Funabashi T, Kimura F. Suppressive action of orexin A on pulsatile luteinizing hormone secretion is potentiated by a low dose of estrogen in ovariectomized rats. *Neuroendocrinology.* 2002;75(3):151-7.
185. Kohsaka A, Watanobe H, Kakizaki Y, Suda T, Schiöth HB. A significant participation of orexin-A, a potent orexigenic peptide, in the preovulatory luteinizing hormone and prolactin surges in the rat. *Brain Res.* 2001;898(1):166-70.
186. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist: Stanford university press; 1959.
187. Darendeliler F, Neyzi O, Bundak R. Gelişme-olgunlaşma. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (ed) *Pediyatri.* 2010;1:4.
188. Genel TSBSA. Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. *Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması.* 2010.
189. World Health Organization. WHO Anthro (version 3.2. 2, January 2011) and macros. World Health Organization, Geneva, Switzerland <http://www.who.int/childgrowth/software/en2011>.
190. Anthroplus W. growth reference 5–19 years. Geneva: WHO. 2007.
191. Mazıcıoğlu MM. Büyüme gelişme izleminde kullanılan antropometrik ölçüm yöntemleri: Büyüme takibinin metodolojisi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi.* 2011;15(3):101-8.

192. Pekmez CT. İnflamatuar Barsak Hastalığı Olan Çocukların Beslenme Durumunun ve Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. 2014.
193. Rakıcıoğlu N, Tek Acar N, Ayaz A, Pekcan G. Yemek ve besin fotoğraf kataloğu ölçü ve miktarlar. Ankara: Ata Ofset Matbaacılık. 2009.
194. Türkan MK. Toplu beslenme servisi yapılan kurumlar için standart yemek tarifeleri 4.Baskı, editor. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2011.
195. BeBİS (Beslenme Bilgi Sistemi) Bilgisayar Yazılım Programı Versiyon 7.2. 2011.
196. Bakanlık TS. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. 2015.
197. Rakıcıoğlu N, Tek N, Ayaz A. Yemek ve besin Fotoğraf kataloğu. 3 'üncü baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. 2012.
198. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Bräuner EV, et al. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*. 2020;174(4):e195881-e.
199. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997;99(4):505-12.
200. Stages of Puberty: What Happens to Boys and Girls UK: NHS; 2018 [Available from: <https://www.nhs.uk/live-well/sexual-health/stages-of-puberty-what-happens-to-boys-and-girls>].
201. Sørensen K, Juul A, Christensen K, Skytthe A, Scheike T, Kold Jensen T. Birth size and age at menarche: a twin perspective. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2865-71.
202. D'Aloisio AA, DeRoo LA, Baird DD, Weinberg CR, Sandler DP. Prenatal and infant exposures and age at menarche. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2013;24(2):277.
203. Kelly Y, Zilanawala A, Sacker A, Hiatt R, Viner R. Early puberty in 11-year-old girls: Millennium Cohort Study findings. *Arch Dis Child*. 2017;102(3):232-7.
204. Romundstad PR, Vatten LJ, Nilsen TIL, Holmen TL, Hsieh Cc, Trichopoulos D, et al. Birth size in relation to age at menarche and adolescent body size: implications for breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2003;105(3):400-3.
205. Terry MB, Ferris JS, Tehranifar P, Wei Y, Flom JD. Birth weight, postnatal growth, and age at menarche. *Am J Epidemiol*. 2009;170(1):72-9.
206. Olesen AW, Jeune B, Boldsen JL. A continuous decline in menarcheal age in Denmark. *Ann Hum Biol*. 2000;27(4):377-86.
207. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, Egemen A. The factors affecting the relation between the menarcheal age of mother and daughter. *Child Care Health Dev*. 2005;31(3):303-8.
208. Akyol P. Isparta'daki kız çocuklarında ortalama puberte ve menarş başlama yaşlarının saptanması ve menarş başlama yaşını etkileyen faktörler ile menstrüal siklus özelliklerinin belirlenmesi. Düzce: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2006.

209. Al-Agha A, Alabbad S, Tatwany B, Aljahdali A. Menarche age of mothers and daughters and correlation between them in Saudi Arabia. *Reprod Syst Sex Disord*. 2015;4(3):1000153.
210. Chang S-R, Chen K-H. Age at menarche of three-generation families in Taiwan. *Ann Hum Biol*. 2008;35(4):394-405.
211. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3644-50.
212. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4305-13.
213. Ellis BJ, Essex MJ. Family environments, adrenarche, and sexual maturation: A longitudinal test of a life history model. *Child Dev*. 2007;78(6):1799-817.
214. Turan AP. Puberte prekoks tanısı alan ve sağlıklı çocukların yaşam kalitelerinin karşılaştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Çorum: T.C. Hitit Üniversitesi; 2019.
215. Gönülal D. Manisa bölgesinde erken puberte sıklığının belirlenmesi [Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık tezi]. Manisa: Celal Bayar Üniversitesi; 2007.
216. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, Onag A, Egemen A. Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Hum Dev*. 2004;76(2):115-25.
217. Braithwaite D, Moore DH, Lustig RH, Epel ES, Ong KK, Rehkopf DH, et al. Socioeconomic status in relation to early menarche among black and white girls. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5):713-20.
218. Windham GC, Bottomley C, Birner C, Fenster L. Age at Menarche in Relation to Maternal Use of Tobacco, Alcohol, Coffee, and Tea during Pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2004;159(9):862-71.
219. Vandelloo MJAM, Bruckers LM, Janssens JP. Effects of lifestyle on the onset of puberty as determinant for breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2007;16(1):17-25.
220. Ramezani Tehrani F, Mirmiran P, Gholami R, Moslehi N, Azizi F. Factors influencing menarcheal age: results from the cohort of tehran lipid and glucose study. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(3):e16130-e.
221. Andersen RE, Crespo CJ, Bartlett SJ, Cheskin LJ, Pratt M. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 1998;279(12):938-42.
222. Wiecha JL, Peterson KE, Ludwig DS, Kim J, Sobol A, Gortmaker SL. When children eat what they watch: impact of television viewing on dietary intake in youth. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(4):436-42.
223. Boynton-Jarrett R, Thomas TN, Peterson KE, Wiecha J, Sobol AM, Gortmaker SL. Impact of television viewing patterns on fruit and vegetable consumption among adolescents. *Pediatrics*. 2003;112(6):1321-6.
224. Robinson TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282(16):1561-7.

225. Marshall SJ, Biddle SJ, Gorely T, Cameron N, Murdey I. Relationships between media use, body fatness and physical activity in children and youth: a meta-analysis. *Int J Obes.* 2004;28(10):1238-46.
226. DuRant RH, Baranowski T, Johnson M, Thompson WO. The relationship among television watching, physical activity, and body composition of young children. *Pediatrics.* 1994;94(4):449-55.
227. Nabi G, Ullah S, Aziz T, Khan Y, Ali S. A Mini-Review on Association Between Precocious Puberty and Media. *American Research Thoughts.* 2015;1(5).
228. Gomez LF, Parra DC, Lobelo F, Samper B, Moreno J, Jacoby E, et al. Television viewing and its association with overweight in Colombian children: results from the 2005 National Nutrition Survey: a cross sectional study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity.* 2007;4(1):1-8.
229. Lee K, Song Y-M. Parent-reported appetite of a child and the child's weight status over a 2-year period in Korean children. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(4):678-80.
230. Patel BP, Hamilton JK, Vien S, Thomas SG, Anderson GH. Pubertal status, pre-meal drink composition, and later meal timing interact in determining children's appetite and food intake. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(9):924-30.
231. Koc N, Yardımcı H, Aslan NN, Uçaktürk SA. Nutritional habits and precocious puberty in girls: a pilot study. *J Pediatr Res.* 2018;5(4):201-8.
232. Chen C, Chen Y, Zhang Y, Sun W, Jiang Y, Song Y, et al. Association between dietary patterns and precocious puberty in children: a population-based study. *Int J Endocrinol.* 2018;2018.
233. Hong YH, Woo YJ, Lee JH, Shin Y-L, Lim H-S. Association between Dietary Habits and Parental Health with Obesity among Children with Precocious Puberty. *Children.* 2020;7(11):220.
234. Antonogeorgos G, Panagiotakos D, Papadimitriou A, Priftis K, Anthracopoulos M, Nicolaidou P. Breakfast consumption and meal frequency interaction with childhood obesity. *Pediatr Obes.* 2012;7(1):65-72.
235. Toschke AM, Küchenhoff H, Koletzko B, Von Kries R. Meal frequency and childhood obesity. *Obes Res.* 2005;13(11):1932-8.
236. Nicklas TA, Hayes D. Position of the American Dietetic Association: nutrition guidance for healthy children ages 2 to 11 years. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(6):1038-44, 46.
237. Kabarın S, Mercanlıgil SM. Çocukların Beslenme Alışkanlıklarının, Besin Seçimlerinin ve Obezite Durumlarının Değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi.* 2013;41(2):115-23.
238. Franko D, Striegel-Moore R, Thompson D, Affenito S, Schreiber G, Daniels S, et al. The relationship between meal frequency and body mass index in black and white adolescent girls: more is less. *Int J Obes.* 2008;32(1):23-9.
239. Wijtzes AI, Jansen W, Bouthoorn SH, van Lenthe FJ, Franco OH, Hofman A, et al. Meal-skipping behaviors and body fat in 6-year-old children. *J Pediatr.* 2016;168:118-25. e2.
240. Qorbani M, Kasaeian A, Rafiemanzelat Am, Sheidayi A, Djalalinia S, Nouri K, et al. Social Inequalities in Meal Skipping Patterns among Children and Adolescents: The CASPIAN-V study. *Obes Sci Pract.* 2021.

241. Ashwell M. An examination of the relationship between breakfast, weight and shape. *Br J Nurs.* 2010;19(18):1155-9.
242. Dubois L, Girard M, Kent MP. Breakfast eating and overweight in a pre-school population: is there a link? *Public Health Nutr.* 2006;9(4):436-42.
243. Sağlık Bakanlığı. Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 Yaş Grubu) Büyümenin İzlenmesi (Toçbi) Projesi Araştırma Raporu. Ankara; 2011.
244. Heo J-S, Moon H-S, Kim M-K. A study on dietary habits and lifestyle of girls with precocious puberty. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016;19(2):130-8.
245. Datar A, Nicosia N. Junk food in schools and childhood obesity. *J Policy Anal Manage.* 2012;31(2):312-37.
246. Utter J, Schaaf D, Mhurchu CN, Scragg R. Food choices among students using the school food service in New Zealand. *N Z Med J (Online).* 2007;120(1248).
247. Öğrencilerin Okul Kantinlerindeki Tüketim Tercihleri ve Kantinlerin Değerlendirilmesi Ankara: T.C. Milli Eğitim Bakanlığı 2008 [Available from: [https://www.meb.gov.tr/earged/earged/Okul\\_Kantinleri.pdf](https://www.meb.gov.tr/earged/earged/Okul_Kantinleri.pdf)].
248. Pettigrew S, R. J. Donovan, G. Jalleh, M. Pescud and S. Cowie Addressing Childhood Obesity through School Canteens Report to the WA Department of Education and Training.UWA Business School, the University of Western Australia, and the Centre for Behavioural Research in Cancer Control, Curtin University, Perth. ; 2009. Report No.: Final Report.
249. Finch M, Sutherland R, Harrison M, Collins C. Canteen purchasing practices of year 1–6 primary school children and association with SES and weight status. *Aust N Z J Public Health.* 2006;30(3):247-51.
250. Kustin K, Wahyuningtyias F, Munawir A. The effects of junk food consumption on incidence of early puberty in adolescent females. *Health Notions.* 2017;1(4):408-13.
251. Aljuraiban GS, Chan Q, Griep LMO, Brown IJ, Daviglus ML, Stamler J, et al. The impact of eating frequency and time of intake on nutrient quality and body mass index: the INTERMAP study, a population-based study. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(4):528-36. e1.
252. Garaulet M, Gómez-Abellán P. Timing of food intake and obesity: a novel association. *Physiol Behav.* 2014;134:44-50.
253. Karatzi K, Moschonis G, Choupi E, Manios Y, Skenderi KP, Grammatikaki E, et al. Late-night overeating is associated with smaller breakfast, breakfast skipping, and obesity in children: The Healthy Growth Study. *Nutrition.* 2017;33:141-4.
254. Heo J-S, Moon H-S, Kim M-K. A study on dietary habits and lifestyle of girls with precocious puberty. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition.* 2016;19(2):130-8.
255. Pitynski D, Flynn FW, Skinner DC. Does salt have a permissive role in the induction of puberty? *Med Hypotheses.* 2015;85(4):463-7.
256. World Health Organization. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. The Optimal Duration of Exclusive Breast Feeding.: Geneva: WHO; 2001 Available from: [http://apps.who.int/gb/archive/pdf\\_files/WHA54/ea54id4.pdf](http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA54/ea54id4.pdf)
257. Al-Sahab B, Adair L, Hamadeh MJ, Ardern CI, Tamim H. Impact of breastfeeding duration on age at menarche. *Am J Epidemiol.* 2011;173(9):971-7.

258. Lee HA, Kim YJ, Lee H, Gwak HS, Hong YS, Kim HS, et al. The preventive effect of breast-feeding for longer than 6 months on early pubertal development among children aged 7–9 years in Korea. *Public Health Nutr.* 2015;18(18):3300-7.
259. Hvidt JJ, Brix N, Ernst A, Lunddorf LL, Ramlau-Hansen CH. Breast feeding and timing of puberty in boys and girls: A nationwide cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2021.
260. Kale A, Deardorff J, Lahiff M, Laurent C, Greenspan LC, Hiatt RA, et al. Breastfeeding versus formula-feeding and girls' pubertal development. *Matern Child Health J.* 2015;19(3):519-27.
261. Aghaee S, Deardorff J, Greenspan LC, Quesenberry CP, Kushi LH, Kubo A. Breastfeeding and timing of pubertal onset in girls: a multiethnic population-based prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):277.
262. Karaolis-Danckert N, Buyken AE, Sonntag A, Kroke A. Birth and early life influences on the timing of puberty onset: results from the DONALD (DOrtmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed) Study. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(6):1559-65.
263. Blell M, Pollard TM, Pearce MS. Predictors of age at menarche in the Newcastle Thousand Families Study. *J Biosoc Sci.* 2008;40(4):563-75.
264. Kwok MK, Leung GM, Lam TH, Schooling CM. Breastfeeding, childhood milk consumption, and onset of puberty. *Pediatrics.* 2012;130(3):e631-e9.
265. Proos L, Gustafsson J. Is early puberty triggered by catch-up growth following undernutrition? *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9(5):1791-809.
266. Davison KK, Susman EJ, Birch LL. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. *Pediatrics.* 2003;111(4):815-21.
267. Ong KK, Emmett P, Northstone K, Golding J, Rogers I, Ness AR, et al. Infancy weight gain predicts childhood body fat and age at menarche in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1527-32.
268. Flom JD, Cohn BA, Tehranifar P, Houghton LC, Wei Y, Protacio A, et al. Earlier age at menarche in girls with rapid early life growth: cohort and within sibling analyses. *Ann Epidemiol.* 2017;27(3):187-93. e2.
269. Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Parner ET, Arah OA, Olsen J, et al. Childhood overweight and obesity and timing of puberty in boys and girls: cohort and sibling-matched analyses. *Int J Epidemiol.* 2020;49(3):834-44.
270. Biro FM, Pajak A, Wolff MS, Pinney SM, Windham GC, Galvez MP, et al. Age of menarche in a longitudinal US cohort. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018;31(4):339-45.
271. Durda-Masny M, Hanć T, Czapla Z, Szwed A. BMI at menarche and timing of growth spurt and puberty in Polish girls-longitudinal study. *Anthropologischer Anz.* 2019;76(1):37-47.
272. Wronka I. Association between BMI and age at menarche in girls from different socio-economic groups. *Anthropol Anz.* 2010:43-52.
273. Gemelli IFB, dos Santos Farias E, Souza OF. Age at menarche and its association with excess weight and body fat percentage in girls in the southwestern region of the Brazilian Amazon. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(5):482-8.

274. Lian Q, Mao Y, Luo S, Zhang S, Tu X, Zuo X, et al. Puberty timing associated with obesity and central obesity in Chinese Han girls. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):1.
275. Sørensen K, Juul A. BMI percentile-for-age overestimates adiposity in early compared with late maturing pubertal children. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):227-35.
276. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. The prevalence and risk factors of premature thelarche and pubarche in 4-to 8-year-old girls. *Acta Paediatr.* 2012;101(2):e71-e5.
277. Demerath EW, Towne B, Chumlea WC, Sun SS, Czerwinski SA, Remsberg KE, et al. Recent decline in age at menarche: the Fels Longitudinal Study. *Am J Hum Biol.* 2004;16(4):453-7.
278. Mouritsen A, Aksglaede L, Soerensen K, Hagen CP, Petersen JH, Main KM, et al. The pubertal transition in 179 healthy Danish children: associations between pubarche, adrenarche, gonadarche, and body composition. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(2):129-36.
279. He F, Guan P, Liu Q, Crabtree D, Peng L, Wang H. The relationship between obesity and body compositions with respect to the timing of puberty in Chongqing adolescents: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2017;17(1):664.
280. Nguyen NTK, Fan H-Y, Tsai M-C, Tung T-H, Huynh QTV, Huang S-Y, et al. Nutrient Intake through Childhood and Early Menarche Onset in Girls: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(9):2544.
281. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8(1):1-8.
282. Kim DW, Suh J, Kwon AR, Chae HW, Yoon CS, Kim H-S, et al. Visceral fat thickness and its associations with pubertal and metabolic parameters among girls with precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;23(2):81.
283. O'Keeffe LM, Frysz M, Bell JA, Howe LD, Fraser A. Puberty timing and adiposity change across childhood and adolescence: disentangling cause and consequence. *Hum Reprod.* 2020;35(12):2784-92.
284. Buyken AE, Karaolis-Danckert N, Remer T. Association of prepubertal body composition in healthy girls and boys with the timing of early and late pubertal markers. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):221-30.
285. Schmidt SC, Bosy-Westphal A, Niessner C, Woll A. Representative body composition percentiles from bioelectrical impedance analyses among children and adolescents. The MoMo study. *Clin Nutr.* 2019;38(6):2712-20.
286. Lazzer S, Patrizi A, De Col A, Saezza A, Sartorio A. Prediction of basal metabolic rate in obese children and adolescents considering pubertal stages and anthropometric characteristics or body composition. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(6):695-9.
287. Mazıciöğlu MM, Hatipoğlu N, Oztürk A, Ciçek B, Ustünbaş HB, Kurtoğlu S. Waist circumference and mid-upper arm circumference in evaluation of obesity in children aged between 6 and 17 years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(4):144-50.
288. Aggarwal B, Jain V. Obesity in Children: Definition, Etiology and Approach. *The Indian Journal of Pediatrics.* 2018;85(6):463-71.

289. XiaoYan G, ChengYe J. Earlier menarche can be an indicator of more body fat: study of sexual development and waist circumference in Chinese girls. *Biomed Environ Sci.* 2011;24(5):451-8.
290. Bratke H, Bruslerud IS, Brannsether B, Aßmus J, Bjerknes R, Roelants M, et al. Timing of menarche in Norwegian girls: associations with body mass index, waist circumference and skinfold thickness. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):138.
291. Chomtho S, Fewtrell MS, Jaffe A, Williams JE, Wells JC. Evaluation of arm anthropometry for assessing pediatric body composition: evidence from healthy and sick children. *Pediatr Res.* 2006;59(6):860-5.
292. Ashtekar SV, Padhyegurjar MS, Powar JD, Padhyegurjar SB. Mid-Upper-Arm-Circumference as a Growth Parameter and its Correlation with Body Mass Index and Heights in Ashram School Students in Nashik District in Maharashtra, India. *IJCM.* 2020;45(4):419-24.
293. Bagga A, Kulkarni S. Age at menarche and secular trend in Maharashtrian (Indian) girls. *Acta Biol Szeged.* 2000;44(1-4):53-7.
294. Yusofi Z, Rajaie N. Assessment Of The Relation Between Age At Menarche, Anthrop Ometric Parameters And Intelligence Quotient In Mashhad, Iran. *MJIRI.* 2003;17(1):19-24.
295. Cheng TS, Sharp SJ, Brage S, Emmett PM, Forouhi NG, Ong KK. Longitudinal associations between prepubertal childhood total energy and macronutrient intakes and subsequent puberty timing in UK boys and girls. *Eur J Nutr.* 2021.
296. Moslehi N, Asghari G, Mirmiran P, Azizi F. Longitudinal association of dietary sources of animal and plant protein throughout childhood with menarche. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):1-7.
297. Cheng HL, Raubenheimer D, Steinbeck K, Baur L, Garnett S. New insights into the association of mid-childhood macronutrient intake to pubertal development in adolescence using nutritional geometry. *Br J Nutr.* 2019;122(3):274-83.
298. Rietman A, Schwarz J, Tomé D, Kok FJ, Mensink M. High dietary protein intake, reducing or eliciting insulin resistance? *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(9):973-9.
299. Ramezani Tehrani F, Moslehi N, Asghari G, Gholami R, Mirmiran P, Azizi F. Intake of dairy products, calcium, magnesium, and phosphorus in childhood and age at menarche in the Tehran Lipid and Glucose Study. *PLoS One.* 2013;8(2):e57696.
300. Chen Y-C, Fan H-Y, Yang C, Hsieh R-H, Pan W-H, Lee YL. Assessing causality between childhood adiposity and early puberty: A bidirectional Mendelian randomization and longitudinal study. *Metabolism.* 2019;100:153961.
301. Olson LK, Tan Y, Zhao Y, Aupperlee MD, Haslam SZ. Pubertal exposure to high fat diet causes mouse strain-dependent alterations in mammary gland development and estrogen responsiveness. *Int J Obes.* 2010;34(9):1415-26.
302. Meng Y, Zhang J, Yuan C, Zhang F, Fu Q, Su H, et al. Oleic acid stimulates HC11 mammary epithelial cells proliferation and mammary gland development in peripubertal mice through activation of CD36-Ca<sup>2+</sup> and PI3K/Akt signaling pathway. *Oncotarget.* 2018;9(16):12982.
303. Anderson BM, MacLennan MB, Hillyer LM, Ma DW. Lifelong exposure to n-3 PUFA affects pubertal mammary gland development. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014;39(6):699-706.



304. Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2005;25:317-40.
305. Britton JA, Wolff MS, Lapinski R, Forman J, Hochman S, Kabat GC, et al. Characteristics of pubertal development in a multi-ethnic population of nine-year-old girls. *Ann Epidemiol.* 2004;14(3):179-87.
306. Kissinger D, Sanchez A. The association of dietary factors with the age of menarche. *Nutr Res.* 1987;7(5):471-9.
307. Aeberli I, Molinari L, Spinass G, Lehmann R, l'Allemand D, Zimmermann MB. Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(4):748-55.
308. Villamor E, Marín C, Mora-Plazas M, Oliveros H. Micronutrient status in middle childhood and age at menarche: Results from the Bogotá School Children Cohort. *Br J Nutr.* 2017;118(12):1097-105.
309. Chevalley T, Rizzoli R, Hans D, Ferrari S, Bonjour J-P. Interaction between calcium intake and menarcheal age on bone mass gain: an eight-year follow-up study from prepuberty to postmenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):44-51.
310. Melnik BC. Milk—the promoter of chronic Western diseases. *Med Hypotheses.* 2009;72(6):631-9.
311. Wiley AS. Does milk make children grow? Relationships between milk consumption and height in NHANES 1999–2002. *Am J Hum.* 2005;17(4):425-41.
312. Szamreta EA, Qin B, Rivera-Núñez Z, Parekh N, Barrett ES, Ferrante J, et al. Greater adherence to a Mediterranean-like diet is associated with later breast development and menarche in peripubertal girls. *Public Health Nutr.* 2020;23(6):1020-30.
313. Carwile JL, Willett WC, Wang M, Rich-Edwards J, Frazier AL, Michels KB. Milk consumption after age 9 years does not predict age at menarche. *J Nutr.* 2015;145(8):1900-8.
314. Li SJ, Paik HY, Joung H. Dietary patterns are associated with sexual maturation in Korean children. *Br J Nutr.* 2006;95(4):817-23.
315. Al-Agha A, Saeedi R, Tatwany B. Correlation between nutrition and early puberty in girls living in Jeddah, Saudi Arabia. *J Women's Health Care.* 2015;4(233):2167-0420.1000.
316. Fara G, Del Corvo G, Bernuzzi S, Bigatello A, Di Pietro C, Scaglioni S, et al. Epidemic of breast enlargement in an Italian school. *The Lancet.* 1979;314(8137):295-7.
317. Wu AH, Pike MC, Stram DO. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(6):529-34.
318. Farooqi IS, O'Rahilly S. 20 years of leptin: human disorders of leptin action. *J Endocrinol.* 2014;223(1):T63-T70.
319. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med.* 1999;341(12):879-84.
320. Tena-Sempere M. Interaction Between Energy Homeostasis and Reproduction: Central Effects of Leptin and Ghrelin on the Reproductive Axis. *Horm Metab Res.* 2013;45(13):919-27.

321. Chan JL, Matarese G, Shetty GK, Raciti P, Kelesidis I, Aufiero D, et al. Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. *PNAS*. 2006;103(22):8481-6.
322. Gavela-Pérez T, Navarro P, Soriano-Guillén L, Garcés C. High Prepubertal Leptin Levels Are Associated With Earlier Menarcheal Age. *J Adolesc Health*. 2016;59(2):177-81.
323. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, et al. Leptin Is Inversely Related to Age at Menarche in Human Females\*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(10):3239-45.
324. Verrotti A, Basciani F, Trotta D, De Simone M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin levels in girls with precocious puberty. *Diabetes Nutr Metab*. 2003;16(2):125-9.
325. Palmert MR, Radovick S, Boepple PA. Leptin levels in children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(7):2260-5.
326. Maqsood AR, Trueman JA, Whatmore AJ, Westwood M, Price DA, Hall CM, et al. The relationship between nocturnal urinary leptin and gonadotrophins as children progress towards puberty. *Horm Res Paediatr*. 2007;68(5):225-30.
327. Dundar B, Pirgon O, Sangun O, Doguc DK. Elevated leptin levels in nonobese girls with premature thelarche. *J Investig Med*. 2013;61(6):984-8.
328. Whatmore A, Hall C, Jones J, Westwood M, Clayton P. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(5):649-54.
329. Cheng HL, Sainsbury A, Garden F, Sritharan M, Paxton K, Luscombe G, et al. Ghrelin and Peptide YY Change During Puberty: Relationships With Adolescent Growth, Development, and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2851-60.
330. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Castellino N, Petri A, Bellone J, et al. Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(5):RC13-RC5.
331. Zhu H, Chen L, Jiang Y-J, Liang L. Relationship of plasma ghrelin and adenohypophyseal hormone levels in female precocious puberty. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2008;37(5):506-10.
332. Luo X, Cao K, Yang F, Liu X, Zhang Q, Chen W. Study on change of serum ghrelin and sex hormones levels in girls with precocious puberty. *Lab Med*. 2014(15):1981-3.
333. Maffei C, Franceschi R, Moghetti P, Camilot M, Lauriola S, Tato L. Circulating ghrelin levels in girls with central precocious puberty are reduced during treatment with LHRH analog. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(1):99-103.
334. García-Galiano D, Navarro VM, Roa J, Ruiz-Pino F, Sánchez-Garrido MA, Pineda R, et al. The anorexigenic neuropeptide, nesfatin-1, is indispensable for normal puberty onset in the female rat. *J Neurosci*. 2010;30(23):7783-92.
335. Lents C, Barb C, Hausman G, Nonneman D, Heidorn N, Cisse R, et al. Effects of nesfatin-1 on food intake and LH secretion in prepubertal gilts and genomic association of the porcine NUCB2 gene with growth traits. *Domest Anim Endocrinol*. 2013;45(2):89-97.

336. García-Galiano D, Pineda R, Ilhan T, Castellano J, Ruiz-Pino F, Sánchez-Garrido M, et al. Cellular distribution, regulated expression, and functional role of the anorexigenic peptide, NUCB2/nesfatin-1, in the testis. *Endocrinology*. 2012;153(4):1959-71.
337. Abaci A, Catli G, Anik A, Kume T, Bober E. The relation of serum nesfatin-1 level with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(3):189-95.
338. Anwar GM, Yamamah G, Ibrahim A, El-Lebedy D, Farid TM, Mahmoud R. Nesfatin-1 in childhood and adolescent obesity and its association with food intake, body composition and insulin resistance. *Regul Pept*. 2014;188:21-4.
339. Rosati S, Maarouf R, Brown K, Poppe M, Parrish D, Haynes J, et al. Histrelin for central precocious puberty—a single surgeon experience. *J Surg Res*. 2015;198(2):355-9.
340. Russell S, Small C, Dakin C, Abbott C, Morgan D, Ghatei M, et al. The central effects of orexin-A in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in vivo and in vitro in male rats. *Journal of neuroendocrinology*. 2001;13(6):561-6.
341. Small C, Goubillon M-L, Murray JF, Siddiqui A, Grimshaw S, Young H, et al. Central orexin A has site-specific effects on luteinizing hormone release in female rats. *Endocrinology*. 2003;144(7):3225-36.
342. Iqbal J, Pompolo S, Sakurai T, Clarke IJ. Evidence that orexin-containing neurones provide direct input to gonadotropin-releasing hormone neurones in the ovine hypothalamus. *J Neuroendocrinol*. 2001;13(12):1033-41.

## 8. EKLER

### EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Ankara Şehir Hastanesi  
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : 2019-008

008-no'lu çalışma

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2019-008 sayılı etik izinle alınan Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme Diyetetik kliniğinde yapılması planlanan Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fisunoğlu sorumlu araştırmacısı olduğu “Puberte Prekoks ve Prematüre Telarşlı Çocukların Besin Tüketim Durumları ve İştah İle İlgili Parametrelerin Değerlendirilmesi” konulu çalışmanın başlığı düzeltilerek “Prematüre Telarşlı Çocukların Besin Tüketim Durumları ve İştah İle İlgili Parametrelerin Değerlendirilmesi” olarak değiştirilmiş olup, Etik açıdan uygun görülmüştür.

30/09/2020

Prof. Dr. Hürrem Bōdur  
Etik Kurul Başkanı

## EK-1: (Devam) Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni

1 Ekim 2020

Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'na;

Sorumlu araştırmacısı olduğum, T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi personelleriniz Dr. Ahmet UÇAKTÜRK ve Doç. Dyt. Nevra KOÇ'un yardımcı araştırmacıları olduğu, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Doktora programı öğrencisi Negin ALMASI'nin "*Puberte Prekoks Ve Prematüre Telarşlı Çocukların Besin Tüketim Durumları Ve İştah İle İlgili Parametrelerin Değerlendirmesi*" başlıklı doktora tez çalışması için Şubat 2019 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2019-008 sayılı etik izinle yaptığımız çalışmada, öğrencinin doktora program süresinin azalması ve "prematüre prekoks" tanılı hasta bulamamamız sebepleriyle araştırmamızdan "prematüre prekoks" tanılı grubu çıkarmak zorunda kalıyoruz. Çalışma adının "*Prematüre Telarşlı Çocukların Besin Tüketim Durumları Ve İştah İle İlgili Parametrelerin Değerlendirmesi*" olarak değiştirilmesi için gereğini yapılmasını bilgilerinize saygılarımla arz ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet RİŞUNOĞLU  
Hacettepe Üniversitesi  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
Öğretim Üyesi

Ekler:

1. Şubat 2019 tarihli Etik İzin
2. Prematüre prekoks çıkarılan araştırma protokolü (yeni araştırma protokol)
3. Eski araştırma protokol örneği



## **EK 2: Aydınlatılmış Onam Formu**

### **AYDINLATILMIŞ ONAM VE GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU**

**I-Araştırmayla İlgili Bilgi Verilmesi; (bu bölüm hastanın anlayabileceği bir dille tıbbi terimlerden kaçınarak yazılmalıdır)**

**Adı: “Prematüre Telarşlı Çocukların Besin Tüketim Durumları ve İştah ile ilgili Parametrelerin Değerlendirmesi”**

- Ne tür bir araştırma olduğu: Araştırma kesitsel vaka-kontrollü bir çalışma olacaktır.
- Amacı: Erken puberte tanısı almış çocuklarda beslenme durumu ve ergenliğin başlamasında rol oynadığı öne sürülen iştah ile ilgili peptid seviyelerinin, sağlıklı çocuklar ile karşılaştırarak incelemektir.
- Neler uygulanacağı: Veliye veya çocuğa anket uygulanacak olup rutin laboratuvar kan biyokimyası için kan alınacaktır.
- Nasıl uygulanacağı: Anket yüz yüze görüşme yöntemiyle yapılacak ayrıca gerek duyulduğunda telefonla görüşme yöntemiyle devam edecektir. Laboratuvar kan biyokimyası için kan alma işlemi ise hastane kan alma ünitesinde gerçekleştirilecektir. Rutin alınan kanlardan hormon düzeylerinin bakılmak üzere kan ayrılacaktır.
- Hangi yöntem/lerle gerçekleştirileceği
- Çıkabilecek istenmeyen etkileri ve riskleri: Kan alma işlemi sırasında veya sonrasında şişme, yanma, kızarıklık gibi istenmeyen yan etkiler dışında herhangi bir yan etki oluşmayacaktır.
- Ortaya çıkan istenmeyen etki ve risklerin tedavi edilebilirliğini: İstenmeyen yan etkiler oluştuğunda doktorunuza başvurup gerekli müdahalenin yapılması gerekmektedir.
- Bilime ve tıba katkıları: Erken ergenliğin beslenme ile ilgili nedenlerini daha ayrıntılı taramak ve erken ergenliği önlemek ve yeni çözümler bulabilmek için bu çalışma yapılacaktır.
- Süresi: 18 Mart-19 Ağustos
- Yaklaşık katılımcı sayısı (Çok merkezli ise kurum ve toplam katılımcı sayısını): Yaklaşık katılımcı sayısı 60 kişi olacaktır.

### **II-Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgi Verilmesi**

- Araştırma yöntemi dışında hangi alternatif tedavilerin bulunduğunu; bu tedavilerin neler olduğunu
- Gönüllüye araştırmaya katılmayı red etme hakkına sahip olduğunun bildirilmesi
- Gönüllünün istediği anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebileceği ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı bırakılabileceğinin bildirilmesi

- Gönüllünün araştırmayı kabul etmemesi durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılması veya çıkması halinde, hastalığı ile ilgili tedavisinde bir aksama olmayacağı güvencesi verilmesi
- Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceğinin ayrıca kendisine de bir ödeme yapılmayacağıının belirtilmesi gerekmektedir. Yol masrafı ve sigorta gibi ödenekler mevcutsa mutlaka gönüllü olurda bilgi verilmelidir.
- Gönüllüden alınacak numunelerin (serum vs. ) yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacağıının belirtilmesi
- Kimlik bilgilerinin gizli tutulacağıına dair güvence

*“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum ve hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”*

Katılımcı  
Adı-Soyadı:  
İmzası:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının  
Adı-Soyadı:  
İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....





13. Çocuğunuz genellikle geceler kaç saat uyor?

14. Çocuğunuz Öğlen uyor mu? kaç saat?

### III. Yeme davranışları ve beslenme:

15. Çocuğunuz kaç öğün tüketiyor? 1) 1 2) 2 3) 3 4) >3

16. Kaç ana öğün:..... 17. Kaç ara öğün:.....

18. Çocuğunuz ara öğünde hangi besin veya besinleri daha çok yemek ister? (3besin adı)

19. Çocuğunuz kahvaltı tüketiyor mu?

1) hiç 2) 1-2 gün/hafta 3) 3-5 gün/hafta 4) >5 gün/hafta

20. Çocuğunuz iştah durumunu nasıl değerlendirirsiniz? (1'den 10'a kadar herhangi bir sayıyı seçiniz, 1 hiç iştahlı olmadığı, 10 ise çok iştahlı olduğu anlamına gelmektedir.)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

21. Kahvaltı genellikle nerde tüketiliyor?

1) Evde 2) Okul kantininde 3) Okul yemekhanesi 4) Diğer (.....)

22. Öğlen yemeği genellikle nerde tüketiliyor?

1) Evde 2) Okul kantininde 3) Okul yemekhanesi 4) Diğer (.....)

23. Akşam yemeği genellikle nerde tüketiliyor?

1) Evde 2) Okul kantininde 3) Okul yemekhanesi 4) Diğer (.....)

24. Çocuğunuzun her öğünde yemek yeme süresi ne kadar?

1) <20 dakika 2) ≥ 20 dakika

25. Çocuğunuz okul yemeği satın alır mı?

1) hiç 2) 1-2 gün/hafta 3) 3-5 gün/hafta 4) >5 gün/hafta

26. Çocuğunuz dışarıda yemek yer mi?

1) hiç 2) 1-2 gün/hafta 3) 3-5 gün/hafta 4) >5 gün/hafta

27. Çocuğunuz uyumadan önce yemek yer mi?

a) hiç      b) 1-2 gün/hafta      c) 3-5 gün/hafta      d) >5 gün/hafta

28. Çocuğunuz yemeklerine tuz ekler mi? 1) Hayır      2) Evet

29. Çocuğunuz supleman kullanıyor mu? 1) Hayır      2) Evet

30. Hangi vitamin mineral suplemanını kullanıyormu? .....

31. Çocuğunuz anne sütü ile beslendi mi? 1) Hayır      2) Evet

32. Çocuğunuz sadece anne sütü ile kaç ay beslendi? .....

33. Çocuğunuz ek besine kaçınıcı ayda geçiş yaptı? .....

#### IV. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER:

- |                    |    |                      |    |                      |    |
|--------------------|----|----------------------|----|----------------------|----|
| 34. BW:            | kg | 35. Height:          | cm | 36. BMI:             |    |
| 37. WC:            | cm | 38. Hip:             | cm | 39. Waist/Hip:       |    |
| 40. Body fat:      | %  | 41. Fat weight:      | kg | 42. Lean Mass:       | kg |
| 43. Total:         |    | 44. Dry lean weight: | kg | 45. TBW:             | %  |
| 46. TBW:           | lt | 47. ECW:             | %  | 48. ECW:             | lt |
| 49. ICW:           | %  | 49. ICW:             | %  | 50. ICW:             | lt |
| 51. Nut. index:    |    | 52. Illness marker:  |    |                      |    |
| 53. BMR:           |    | 54. BMR/BW:          |    | 55. Average calorie: |    |
| 56. BFMI:          |    | 57. FFMI:            |    | 58. IMP 5:           |    |
| 59. IMP 50:        |    | 60. IMP 100:         |    | 61. IMP 200:         |    |
| 62. Resistance 50: |    | 63. Reactance 50:    |    | 64. Phase angle:     |    |

**EK-4: 24 Saatlik Geriye Dönük Besin Tüketim Kaydı**

Anket no .....

Tarih .../.../.....

Hafta İçi/Hafta Sonu

<b>Öğün</b>	<b>Besin Adı ve miktarı</b>	<b>Besinler ve içindikiler</b>
<b>SABAH</b> <i>Saat:</i>		
<b>KUŞLUK</b> <i>Saat:</i>		
<b>ÖĞLE</b> <i>Saat:</i>		
<b>İKİNDİ</b> <i>Saat:</i>		
<b>AKŞAM</b> <i>Saat:</i>		
<b>GECE</b> <i>Saat:</i>		







## EK6: Orjinallik Raporu



### Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author:	<b>Negin Almasi</b>
Assignment title:	<b>NeginAlmasiPhD</b>
Submission title:	<b>NA-TezFinal</b>
File name:	<b>tez.turnitin.docx</b>
File size:	<b>779.96K</b>
Page count:	<b>114</b>
Word count:	<b>26,236</b>
Character count:	<b>168,074</b>
Submission date:	<b>25-Jan-2022 07:20PM (UTC+0300)</b>
Submission ID:	<b>1747921645</b>

TO:  
BAĞLANTILI ÇALIŞANLAR  
SALONU BAĞLANTILI ÇALIŞANLAR

Presentation: Orjinalite Kontrolü ve Başarı Takip Sistemi  
11 Ocak 2022 07:20 PM (UTC+0300)

Yazın No: NA-TEZ-FINAL

Bağlantı ID: 1747921645

SAYINIZ  
...

Copyright 2022 Turnitin. All rights reserved.

## EK6: (Devam) Orjinallik Raporu

Prematüre Telarşlı Çocukların Besin Tüketim Durumları ve İştah ile ilgili Parametrelerin Değerlendirmesi

ORIGINALITY REPORT			
16%	16%	4%	%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS
PRIMARY SOURCES			
1	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> Internet Source	2%	
2	<a href="http://dspace.trakya.edu.tr">dspace.trakya.edu.tr</a> Internet Source	2%	
3	<a href="http://acikerisim.baskent.edu.tr">acikerisim.baskent.edu.tr</a> Internet Source	1%	
4	<a href="http://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> Internet Source	1%	
5	<a href="http://dspace.gazi.edu.tr">dspace.gazi.edu.tr</a> Internet Source	1%	
6	<a href="http://docplayer.biz.tr">docplayer.biz.tr</a> Internet Source	1%	
7	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> Internet Source	1%	
8	<a href="http://9lib.net">9lib.net</a> Internet Source	1%	
9	<a href="http://www.turkiyeklinikleri.com">www.turkiyeklinikleri.com</a> Internet Source	1%	



## 9. ÖZGEÇMİŞ