

## Comparing the predicted final and target height in girls with pubertal onset between 7 and 9.5 years of age

Shiasi-Arani K<sup>1\*</sup>, Moraveji SA<sup>2</sup>, Zahavi Z<sup>3</sup>

1-Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Social Determinants of Health Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

3-Legal Medicine organization of Qum, Qum, I. R. Iran.

Received April 22, 2015; Accepted January 30, 2016

### Abstract:

**Background:** One of the main concerns about the early puberty is short final height. In cases comparing the predicted final and target height can help predicting this problem. In this study we compared the target and predicted adult height in girls with early puberty.

**Material and Methods:** A cross-sectional study was carried out on girls (n=200) with early Puberty. The diagnosis of early puberty in girls was made based upon the onset of secondary sexual characteristics between 7-9.5 years of age. The weight, height, BMI and pubertal stage were determined. Marshall-Tanner method was used for sexual maturation staging. Greulich-Pyle and Bayley-Pinneau methods were also used for bone age determination and prediction of adult height, respectively. Target height was calculated using the Mean of their parental heights minus 6.5.

**Results:** Among the qualified participants (n=200, mean age 8.44±0.72 years) 90 cases (45.5%) referred with thelarche, 17 (8.5%) with pubarche and 92 (46%) with both thelarche and pubarche. The Mean predicted adult height and target height was 156±6.69 and 156±4.3 cm, respectively. The 26 (13%) of cases had a predicted adult height lower than 150 cm and 15 (7.5%) that of lower than target zone.

**Conclusions:** Although the majority of girls with early puberty have a predicted final adult height proportional to their target height, but some of these girls are at risk of low adult height.

**Keywords:** Bone Age Measurement, Precocious puberty, Height, Children, Growth

**\* Corresponding Author.**

**Email:** kobra.shiasi@gmail.com

**Tel:** 0098 912 190 7224

**Fax:** 0098 31 5554 8900

**Conflict of Interests:** No

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2016; Vol. 20, No 2, Pages 188-195*

Please cite this article as: Shiasi-Arani K, Moraveji SA, Zahavi Z. Comparing the predicted final and target height in girls with pubertal onset between 7 and 9.5 years of age. *Feyz* 2016; 20(2): 188-95.

## مقایسه قد نهایی پیش‌بینی‌شده و قد هدف در دختران با شروع بلوغ طی سنین ۷ تا ۹/۵ سال

کبری شیاپی آرانی<sup>۱\*</sup>، سید علیرضا مروجی<sup>۲</sup>، زهرا زهاوی<sup>۳</sup>

### خلاصه:

**سابقه و هدف:** یکی از مهم‌ترین نگرانی‌ها در مورد بلوغ نسبتاً زود کوتاهی قد نهایی است. مقایسه قد پیش‌بینی شده بر اساس سن استخوانی و قد هدف می‌تواند در پیش‌بینی ایجاد این عارضه کمک کند. در این مطالعه به مقایسه این دو در دختران با بلوغ نسبتاً زود پرداختیم.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه مقطعی بر روی ۲۰۰ دختر با بلوغ نسبتاً زودرس انجام شد. تشخیص بلوغ نسبتاً زود بر اساس تظاهر صفات ثانویه جنسی در سنین ۷ تا ۹/۵ سال گذاشته شد. قد، وزن و شاخص توده بدنی تعیین شد. برای تعیین مرحله تکامل جنسی از روش مارشال - تانر استفاده شد. سن استخوانی با روش گرنولچ - پابل و پیش‌بینی قد نهایی با روش بیلی - پینو تعیین شد. قد هدف در دختران به صورت میانگین قد والدین منهای ۶/۵ تعریف شد.

**نتایج:** میانگین سنی دختران مورد مطالعه  $8/44 \pm 0/72$  سال بود. تعداد ۹۱ نفر ( $45/5\%$ ) فقط با تالارک، ۱۷ نفر ( $8/5\%$ ) فقط با پویارک و ۹۲ نفر ( $46\%$ ) با هم‌زمانی تالارک و پویارک مراجعه کرده بودند. میانگین قد نهایی پیش‌بینی شده و قد هدف به ترتیب  $156 \pm 6/69$  و  $156/74 \pm 6/69$  سانتی‌متر بود. ۲۶ نفر ( $13\%$ ) آنها قد نهایی پیش‌بینی شده پایین‌تر از  $150$  سانتی‌متر و  $15$  نفر ( $7/5\%$ ) درصد) قد نهایی پیش‌بینی شده پایین‌تر از محدوده هدف داشتند.

**نتیجه‌گیری:** تعداد زیادی از دختران با بلوغ نسبتاً زود قد نهایی پیش‌بینی شده متناسب با قد هدف داشته ولی برخی از آنها در خطر کوتاهی قد نهایی قرار دارند.

**واژگان کلیدی:** اندازگیری سن استخوانی، بلوغ زودرس، قد، کودکان، رشد

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیستم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۵، صفحات ۱۸۸-۱۹۵

### مقدمه

در مطالعه‌ای که توسط سالک و همکاران در شهر اصفهان انجام شده در دخترها شروع بلوغ زیر  $7/72$  سال به‌عنوان بلوغ زودرس و سن متوسط بلوغ  $10/46 \pm 1/47$  سال معرفی شده است [۴]. و در مطالعه مشابه که توسط رزاقی آذر و همکاران در شهر تهران انجام شده در دخترها سن بلوغ زودرس زیر  $7/42$  سال در نظر گرفته شده و متوسط سن شروع بلوغ  $9/74$  سال معرفی شده است [۵]. از آنجا که تعریف بلوغ زودرس بر اساس مطالعات جمعیتی و بر اساس سن کمتر از ۲ انحراف معیار پایین‌تر از متوسط سن شروع بلوغ تعیین شده است و نه سرانجام پزشکی آن، طبق این تعاریف کودکی که حتی یک ماه بعد از سن مرز تعریف بلوغ، بلوغ او شروع می‌شود نرمال تلقی شده و تلقی عمومی بر این است که نیاز به پیگیری و یا مداخله خاصی ندارد؛ درحالی‌که بر اساس آمارها و تعاریف متفاوت به‌طور متوسط ۳-۲ سال زودتر از همسالان خود بلوغ را شروع کرده است. لذا، این سوال مطرح است که آیا کسی که بلوغ خود را به‌طور نسبی زود شروع کرده است، پیش‌آگهی قدی متفاوتی نسبت به کسانی که بلوغ را دیرتر شروع کرده‌اند دارد یا خیر؟ یکی از مهم‌ترین نگرانی‌ها در مورد بلوغ نسبتاً زود، کوتاهی قد نهایی است. مقایسه قد نهایی پیش‌بینی شده بر اساس سن استخوانی (Predicted final height) و قد نهایی پیش‌بینی شده بر اساس قد والدین (Target height) می‌تواند در پیش‌بینی

بلوغ زودرس در هر جامعه بر اساس سن پیدایش علائم اولیه بلوغ در سنی کمتر از دو انحراف معیار زیر متوسط سن شروع بلوغ در افراد طبیعی تعریف می‌شود. بلوغ زودرس نه تنها سبب ظهور علائم ثانویه جنسی می‌شود، بلکه افزایش رشد قدی و پیشرفت سن استخوانی ایجاد کرده و منجر به بسته شدن زودرس اپی‌فیزها و کوتاهی قد نهایی می‌گردد. طبق تعاریفی که در اکثر کتب پزشکی وجود دارد، بلوغ زودرس در دختران با ظهور صفات ثانویه جنسی در سن قبل از ۸ سالگی مشخص می‌شود و بر اساس برخی منابع به ظهور صفات ثانویه جنسی در سن قبل از ۷ سالگی در دختران سفیدپوست و قبل از ۶ سالگی در دختران سیاه‌پوست اطلاق می‌شود [۳-۱].

<sup>۱</sup> استادیار، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۲</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۳</sup> پزشک عمومی، مرکز پزشکی قانونی قم

\* نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب رواندی، بیمارستان شهید بهشتی

دوره‌نویس: ۰۳۱۵۵۵۴۸۹۰۰

تلفن: ۰۹۱۲۱۹۰۷۲۲۴

پست الکترونیکی: kobra.shiasi@gmail.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۱۱/۱۰

تاریخ دریافت: ۹۴/۲/۲

به وجود آمدن این عارضه کمک کند. تفاوت این دو معیار می‌تواند نشان‌دهنده عارضه بلوغ زودرس باشد؛ چرا که پیش‌بینی بر اساس قد متوسط والدین عامل ژنتیک و اثری را حذف می‌کند و انتظار می‌رود که فرد به متوسط قد والدین خود برسد. امروزه روش تعیین قد نهایی با استفاده از سن استخوانی روش عمومی و پذیرفته شده برای تعیین اثر افزایش هورمون‌های جنسی بر اسکلت می‌باشد و روش Greulich and Pyle به‌عنوان روش برتر شناخته شده است [۷،۶]. در این مطالعه بر آن شده‌ایم تا قد نهایی پیش‌بینی شده بر اساس سن استخوانی و قد نهایی پیش‌بینی شده بر اساس قد والدین در دختران با شروع نسبتاً زود بلوغ را در دو گروه سنی متفاوت تعیین و مقایسه نماییم. هم‌چنین، تفاضل بین سن استخوانی با سن تقویمی بین دو گروه مقایسه می‌شود. بدیهی است که اگر قد نهایی پیش‌بینی شده بر اساس سن استخوانی کمتر از قد نهایی پیش‌بینی شده بر اساس قد والدین باشد، بیان‌گر لزوم توجه طبی به این گروه از دختران می‌باشد. طی جستجوی انجام شده تحقیقات محدودی در جهت پاسخ به این سؤال مهم انجام شده است و امیدواریم که این مطالعه بتواند پاسخ مناسبی به این پرسش بدهد.

#### مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی که طی سال ۱۳۹۲ در درمانگاه غدد دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شد، کلیه دختران ۷ تا ۹/۵ ساله مراجعه کننده به درمانگاه که علائمی از شروع بلوغ داشتند و شروع بلوغ آنها براساس شرح حال و معاینه بعد از سن ۷ سالگی ایجاد شده بود، به‌عنوان بلوغ نسبتاً زود در نظر گرفته شده و وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود عبارت بودند از: دختر ۷ تا ۹/۵ ساله که بر اساس معاینه و شرح حال از سلامت عمومی برخوردار بودند و از نظر بلوغ در تکامل پستان در مرحله ۲ تا ۴ و یا در تکامل موهای پویک در مرحله ۲ تا ۳ قرار داشتند. معیارهای خروج عبارت بودند از: دختران ۷ تا ۹/۵ ساله که در مرحله ۴ پوبارک و یا ۵ تلارک بلوغ مراجعه کردند که به احتمال زیاد دچار بلوغ زودرس بودند؛ سابقه بیماری‌های سیستمیک و مزمن؛ مصرف مزمن هرگونه دارو؛ کوتاهی قد (قد کمتر از ۲ انحراف معیار از متوسط جنس و سن)؛ سابقه مواجهه با استروئیدهای جنسی؛ منارک قبل از ۹ سالگی؛ افرادی که در گذشته یا حال تحت درمان با آگونیست GnRH بودند؛ افرادی که دچار اختلالات کوروزومی و یا سندروم‌ها بودند. تمام کودکان توسط فوق تخصص غدد کودکان معاینه شدند و تعیین درجه بلوغ جنسی (SMR) آنها بر اساس جدول تانر انجام شد. جهت جمع‌آوری داده‌ها پرسشنامه‌ای

تنظیم شد که در آن متغیرها و سایر اطلاعات لازم از جمله سن، جنس، وزن تولد، قد، علت مراجعه، سن شروع علائم بلوغ و سابقه مصرف داروهای خاص و سابقه بیماری‌های سیستمیک ثبت شد. معاینات سیستمیک از نظر قلبی‌ریوی، فشار خون، گواتر و علائم هیپر و هیپوتیروئیدی، پوست‌ومو و شکم و ژنیتالیا انجام شد و شواهدی از بیماری‌هایی که مطرح کننده سایر علل بلوغ زودرس هستند مثل کوشینگ، علائم هیپراندرژیسم (خشونت صدا، هیرسوتیسم و کلپترومگالی)، و توده لگنی (توده تخمدانی، توده آدرنال) مورد توجه قرار گرفت. وزن بدن به کیلوگرم و قد با قدسنج Harpenden اندازه‌گیری شد. اندکس توده بدنی (وزن به کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد به متر) محاسبه شد. قد هدف (به سانتی‌متر) با فرمول: (مجموع قد پدر و مادر منهای ۱۳) تقسیم بر ۲ به‌دست آمد. در همه افراد سن استخوانی با انجام رادیوگرافی مچ دست و انگشتان دست چپ و با استفاده از روش Greulich and Pyle تعیین شد. قد نهایی پیش‌بینی شده با استفاده از جداول Bailey-Pinneau محاسبه شد. نمونه‌گیری به روش غیر احتمالی آسان انجام شد. از نظر علائم بلوغ دو گروه تعریف شد: ۱- افرادی که در زمان مراجعه فقط تلارک و یا فقط پوبارک داشتند؛ ۲- افرادی که در زمان مراجعه همزمان تلارک و پوبارک داشتند. سن استخوانی پیشرفته، به‌صورت سن استخوانی که ۲۰ درصد بیش از سن تقویمی باشد، تعریف شد. چاقی و اضافه وزن به ترتیب این-گونه تعریف شدند؛ چاقی: نمایه توده بدنی برابر یا بیشتر از صدک نود و پنجم برای آن سن و جنس و اضافه وزن: نمایه توده بدنی برابر یا بیشتر از صدک ۸۵ تا کمتر از صدک نود و پنجم برای آن سن و جنس. کوتاهی قد، به‌صورت قد کمتر از ۲ انحراف معیار از متوسط سن و جنس تعریف شد. و وزن کم تولد زیر ۲۵۰۰ گرم در نظر گرفته شد. کودکانی که قد نهایی پیش‌بینی شده بر اساس سن استخوانی (PAH) زیر ۱۵۰ سانتی‌متر داشتند و یا PAH آنها بیش از ۸ سانتی‌متر از قد هدف کمتر بود، Low PAH در نظر گرفته شدند. محدوده قد هدف به‌صورت قد هدف  $\pm ۸$  سانتی‌متر تعریف گردید. حجم نمونه باتوجه به اهداف مطالعه و در نظر گرفتن اطمینان ۹۵ درصد و توان ۹۰ درصد و حداقل ضریب همبستگی ۵۰ درصد (بر اساس فرضیه محقق و با توجه به عدم یافت شدن مقاله مشابه) حداقل ۴۰ نفر و با توجه به احتمال ریزش نمونه‌ها ۵۰ نفر تعیین شد. داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری، وارد رایانه شده و به‌وسیله نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمون من‌ویتنی برای مقایسه گروه‌های سنی و گروه‌ها بر اساس بلوغ مورد استفاده قرار گرفت. برای متغیرهای رتبه‌ای ضریب همبستگی کندال مورد استفاده قرار گرفت و برای

مقایسه قد نهایی پیش بینی شده و قد هدف، ...

است. ضریب همبستگی سن استخوانی و سن تقویمی ۰/۴۹۱ ( $P < ۰/۰۰۱$ ) و ضریب همبستگی قد نهایی پیش بینی شده بر اساس سن استخوانی و قد هدف آنها ۰/۲۲۸ ( $P = ۰/۰۱۲$ ) بود. افراد حاضر در گروه سنی ۷ تا ۸ سال متوسط وزنی  $۳۳/۳ \pm ۷/۸۶$  کیلوگرم و متوسط قدی  $۱۲۷/۶۲ \pm ۶/۴$  سانتی متر داشتند. ضریب همبستگی سن استخوانی و سن تقویمی آنها ۰/۴۴۹ ( $P < ۰/۰۰۱$ ) و ضریب همبستگی قد نهایی پیش بینی شده بر اساس سن استخوانی و قد هدف آنها ۰/۱۰۶ ( $P = ۰/۴۹۴$ ) بود. افراد گروه سنی ۸ تا ۹/۵ سال متوسط وزنی  $۳۳/۸۸ \pm ۷/۶۷$  کیلوگرم و متوسط قدی  $۱۳۲/۳۶ \pm ۵/۸۸$  سانتی متر داشتند. ضریب همبستگی سن استخوانی و سن تقویمی در این دختران ۰/۱۷۹ ( $P = ۰/۰۴۴$ ) و ضریب همبستگی قد نهایی پیش بینی شده بر اساس سن استخوانی و قد هدف در این دختران ۰/۲۸۴ ( $P = ۰/۰۱۲$ ) بود. در این مطالعه ۹۱ نفر (۴۵/۵ درصد) از کودکان فقط تالارک و ۱۷ نفر (۸/۵ درصد) فقط پوبارک داشتند و ۹۲ نفر (۴۶ درصد) همزمان تالارک و پوبارک داشتند.

متغیرهای کمی غیرپارامتریک ضریب همبستگی اسپیرمن و برای متغیرهای کمی پارامتریک ضریب همبستگی پیرسون مورد استفاده قرار گرفت. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## نتایج

در این مطالعه ۲۰۰ دختر ۷ تا ۹/۵ سال مبتلا به بلوغ نسبتاً زودرس مورد بررسی قرار گرفتند. افراد مورد مطالعه میانگین سنی  $۸/۴۴ \pm ۰/۷۲$  سال و میانگین وزن  $۳۳/۶۴ \pm ۷/۷۲$  کیلوگرم و میانگین قد  $۱۳۰/۸۸ \pm ۶/۴۶$  سانتی متر داشتند. متوسط سن استخوانی  $۹/۴ \pm ۱/۳۹$  سال بود. ۲۵/۵ درصد آنها سن استخوانی پیشرفته داشتند. متوسط قد هدف و PAH به ترتیب  $۱۵۶ \pm ۴/۳$  و  $۱۵۶ \pm ۶/۶۹$  سانتی متر و ضریب همبستگی سن استخوانی و سن تقویمی در دختران با شروع بلوغ در سنین ۷ تا ۹/۵ سال  $۰/۴۹۱$  ( $P < ۰/۰۰۱$ ) بود. تعداد ۶۶ نفر (۳۳ درصد) در گروه سنی ۷ تا ۸ سال و بقیه در گروه ۸ تا ۹/۵ سال قرار داشتند. مشخصات افراد مورد مطالعه در جداول شماره ۱ و ۲ به تفکیک گروه سنی آمده

جدول شماره ۱- مقادیر متغیرهای کمی بررسی شده در افراد مورد مطالعه به تفکیک گروه سنی

متغیر	جمع	۷-۸ سال	۸-۹/۵ سال	P
تعداد	۲۰۰	۶۶ (۳۳)	۱۳۴ (۶۷)	
سن (سال)	$۸/۴۴ \pm ۰/۷۲$	$۷/۰۶ \pm ۰/۲۹$	$۸/۸۶ \pm ۰/۴۶$	$< ۰/۰۰۱$
وزن (کیلوگرم)	$۳۳/۶۴ \pm ۷/۷۲$	$۳۳/۳ \pm ۷/۸۶$	$۳۳/۸۸ \pm ۷/۶۷$	$۰/۶۰۲$
قد (سانتی متر)	$۱۳۰/۸۸ \pm ۶/۴۶$	$۱۲۷/۶۲ \pm ۶/۴$	$۱۳۲/۳۶ \pm ۵/۸۸$	$< ۰/۰۰۱$
MI (کیلوگرم/متر مربع)	$۳/۶ \pm ۱۹/۵۴$	$۲/۰/۲۷ \pm ۳/۶$	$۱۹/۱۸ \pm ۳/۵۲$	$۰/۰۳۲$
سن استخوانی (سال)	$۱/۳۹ \pm ۹/۴$	$۱/۴ \pm ۸/۵۳$	$۱/۱۶ \pm ۹/۸۴$	$< ۰/۰۰۱$
BA-CA	$۱/۲۱ \pm ۰/۹۴$	$۱/۳ \pm ۰/۹۲$	$۱/۱۷ \pm ۰/۹۴$	$۰/۶۵$
PAH (سانتی متر)	$۱۵۶ \pm ۶/۶۹$	$۱۵۹ \pm ۶/۸$	$۱۵۵ \pm ۶/۲۶$	$< ۰/۰۰۱$
قد هدف (سانتی متر)	$۱۵۶ \pm ۴/۳$	$۱۵۷ \pm ۴/۵$	$۱۵۶ \pm ۴/۱۵$	$۰/۱۱$
PAH-PAH (سانتی متر)	$۷/۴۵ \pm ۰/۳۹$	$۷/۸۹ \pm ۰/۹۵$	$۷/۱۸ \pm ۰/۴۸$	$۰/۳۸۹$

BA-CA: Bone age -chronological age, PAH: Predicted adult height, BMI: body mass index

در گروه سنی ۷ تا ۸ سال  $۶۳/۶$  درصد فقط تالارک و  $۲۲/۷$  درصد تالارک و پوبارک را باهم داشتند، درحالی که در گروه سنی ۸ تا ۹/۵ سال  $۳۶/۶$  درصد فقط تالارک و  $۵۷/۹$  درصد علائم تالارک و پوبارک را باهم داشتند ( $P < ۰/۰۰۱$ ). در یک طبقه بندی دیگر گروهی که فقط تالارک یا پوبارک داشتند با گروهی که تالارک و پوبارک را باهم داشتند با هم مقایسه شدند (جدول شماره ۳). ۱۷ نفر (۹/۴ درصد) از ۱۸۱ کودک که اطلاعات مربوط به وزن تولد آنها موجود بود، وزن تولد کمتر از  $۲/۵$  کیلوگرم داشتند. این افراد قد هدف یکسانی با افراد با وزن تولد نرمال داشتند، ولی PAH پایین تری داشتند ( $P < ۰/۰۰۱$ ).

جدول شماره ۲- فراوانی متغیرهای بررسی شده در افراد مورد مطالعه به تفکیک گروه سنی

متغیر	جمع	۷-۸ سال	۸-۹/۵ سال	P
تعداد (درصد)	۲۰۰	۶۶ (۳۳)	۱۳۴ (۶۷)	
چاقی	۴۵ (۲۲/۵)	۲۶ (۳۹/۴)	۱۹ (۱۴/۲)	$< ۰/۰۰۱$
اضافه وزن (درصد)	۶۴ (۳۲)	۲۲ (۳۳/۳)	۴۲ (۳۱/۳)	$< ۰/۰۰۱$
سن استخوانی پیشرفته	۵۱ (۲۵/۵)	۱۷ (۲۷/۳)	۳۴ (۲۴/۶)	$۰/۷۵۲$
PAH کمتر از ۱۵۰ سانتی متر	۲۶ (۱۳)	۵ (۶/۷)	۲۱ (۱۵/۷)	$۰/۰۹۷$
Low PAH	۳۰ (۱۵)	۷ (۱۰/۶)	۲۳ (۱۷/۲)	$۰/۲$

PAH: Predicted Adult Height

جدول شماره ۳- مشخصات افراد مورد مطالعه به تفکیک مرحله بلوغ

متغیر	تلاک و پوبارک	تلاک یا پوبارک	P
تعداد	۹۲	۱۰۸	
سن (سال)	۸/۷۲±۰/۶۲	۸/۲۱±۰/۷۲	<۰/۰۰۱
وزن (کیلوگرم)	۷/۶±۳۴/۶۴	۷/۷۵±۳۲/۸۸	۰/۰۶۴
قد (سانتی متر)	۶/۰۹±۱۳۲/۹۳	۶/۲۳±۱۲۸/۹۹	<۰/۰۰۱
BMI (کیلوگرم/متر مربع)	۳/۵۶±۱۹/۴۵	۳/۶۴±۱۹/۶۲	۰/۸۱۳
سن استخوانی (سال)	۱/۰۹±۱۰/۰۷	۱/۳۶±۸/۸۴	<۰/۰۰۱
BA-CA	۱/۳۳±۱/۰۶	۱/۲۴±۰/۶۱	<۰/۰۰۱
سن استخوانی پیشرفته (تعداد)	۳۱	۲۰	۰/۱۸۷
PAH (سانتی متر)	۶/۶±۱۵۵	۶/۴۶±۱۵۸	<۰/۰۰۱
قد هدف (سانتی متر)	۴/۴۸±۱۵۶	۴/۲۴±۱۵۶	۰/۷۷
قد هدف PAH-	۶/۶۶±۲/۰۵	۷/۶۶±۱/۶۷	۰/۰۱
Low PAH	۱۹(۲۰)	۱۱(۱۰)	۰/۰۳۳

BMI: body mass index, BA-CA: Bone age –chronological age, PAH: Predicted adult height

## بحث

این مطالعه روی ۲۰۰ دختر با تشخیص بلوغ نسبتاً زود انجام شد. با اینکه شروع بلوغ در این دختران در سنین بالاتر از سن مرز بلوغ زودرس بوده است، تقریباً ۳-۲ سال زودتر از هم سن و سالان شان علائم بلوغ را پیدا کرده اند. در این مطالعه قد هدف و PAH کودکان مشابه بود. در مورد مقایسه قد هدف با PAH برخی مطالعات شباهت بیشتری به مطالعه ما داشتند. در مطالعه‌ای که توسط Lazar و همکاران در سال ۲۰۰۲ روی ۱۲۶ دختر مبتلا به بلوغ نسبتاً زود با شروع علائم در سنین ۸ تا ۹ سال انجام شد، نشان داده شد که این کودکان قد نهایی در محدوده قد هدف داشته و سودی از درمان با آگونیست GnRH نمی‌برند [۸]. در یک مطالعه دیگر قد نهایی کودکان مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی با شروع علائم در متوسط سنی ۷/۶±۰/۲ سال مشابه با قد هدف بوده است [۹]. Cassio و همکاران تاثیر آنالوگ LHRH را در بهبود قد نهایی ۴۶ دختر با بلوغ نسبتاً زود بررسی کرده اند. در این مطالعه سن بلوغ نسبتاً زود را ۷/۵ تا ۸/۵ سال در نظر گرفته و دختران مبتلا به بلوغ نسبتاً زود را به دو گروه یکسان تقسیم کرده اند؛ یک گروه آنالوگ GnRH دریافت کرده و گروه دیگر بدون درمان بودند. در هر دو گروه سن متوسط استخوانی در ابتدای مطالعه به طور متوسط ۲ سال بیش از سن تقویمی کودکان بوده است. متوسط قد هدف در هر دو گروه ۱۵۸ سانتی متر و متوسط قد نهایی نیز در هر دو گروه ۱۵۸ سانتی متر بوده است. نتیجه این مطالعه بیانگر قد نهایی نرمال در این کودکان بدون نیاز به مداخله درمانی می‌باشد (عدم تاثیر آنالوگ GnRH در بهبود قد نهایی در بلوغ نسبتاً زود و نیز عدم آسیب قد نهایی در اثر بلوغ نسبتاً زود) [۱۰]. از نقاط ضعف در این مطالعه می‌توان به این اشاره کرد که

فقط به قد هدف اشاره شده است، لذا نمی‌توان مقایسه‌ای بین Predicted final height و قد هدف داشت. برخی مطالعات در زمینه مقایسه قد هدف و PAH نتیجه‌ای متفاوت از نتیجه ما داشتند. در مطالعه‌ای که توسط Pucarelli و همکاران در سال ۲۰۰۳ انجام شده است، بر خلاف نتیجه ما قد هدف به طور متوسط ۴/۲ سانتی متر بیشتر از PAH در دختران با تشخیص بلوغ زودرس مرکزی با متوسط سنی ۸/۳±۱/۶ سال بوده است. البته کودکان مورد بررسی در این مطالعه شامل کودکان مبتلا به بلوغ نسبتاً زودرس و بلوغ زودرس بوده است که ابتلا به بلوغ زودرس می‌تواند روی نتیجه اثر بگذارد [۱۱]. در مطالعه‌ای که توسط Chiavaroli و همکاران در سال ۲۰۱۰ انجام شده است، افرادی که بلوغ نسبتاً زود داشته، در محدوده سنی ۸ تا ۱۰ سال بوده و سن استخوانی بالاتر از سن تقویمی داشتند، بررسی شدند و تاثیر درمان با GnRHa در بهبود قد نهایی آنان بررسی شد. قد نهایی گروهی که درمان دریافت نکردند ۳ سانتی متر پایین‌تر از PAH و نزدیک ۴/۵ سانتی متر کمتر از قد هدفشان بود. این در صورتی بود که در گروه درمان شده افراد به PAH خودشان رسیدند، اما ۲/۸ سانتی متر پایین‌تر از قد هدفشان بودند. نتیجه این مطالعه اثر مثبت درمان با GnRHa در بهبود قد نهایی این کودکان و هم-چنین نیاز به توجه پزشکی به دختران با تشخیص بلوغ نسبتاً زود بوده است [۱۲]. در مطالعه ما به طور متوسط سن استخوانی کودکان ۰/۹۴±۱/۲۱ سال بیشتر از سن تقویمی بوده است. در مطالعه‌ای که Midyett و همکاران در سال ۲۰۰۳ انجام دادند نیز پیشرفته‌تر بودن سن استخوانی در کودکان مبتلا به بلوغ نسبتاً زود نشان داده شده است [۱۳]. در مطالعه ما افراد ۷ تا ۸ ساله چاق‌تر از افرادی بودند که سن ۸ تا ۹/۵ سال داشتند و در مقایسه با آنها

پوبارک ریسک فاکتوری برای سن استخوانی پیشرفته تر، PAH کمتر، کوتاهی قد نهایی و در نتیجه ریسک فاکتوری برای نیاز به درمان است. یافته دیگر ما همراهی Low PAH با سن استخوانی پیشرفته که بر اساس سن استخوانی یک سال بیش از سن تقویمی تعریف شده باشد، می باشد. رابطه بین چاقی و بلوغ نسبتاً زود در چند مطالعه مطرح شده است [۱۶، ۹]. نشان داده شده است که تسریع رشد در سال اول زندگی و نیز چاقی در کودکان عامل مستعد کننده برای بلوغ نسبتاً زودرس است [۱۷]. در یک مطالعه ۱۰۴ دختر که در سن ۷ تا ۹ سالگی تالارک پیدا کرده بودند تا NFH پیگیری شدند؛ متوسط سن آنها ۸/۵ سال و متوسط سن منارک ۱۰/۲ سال بوده است و در ۱۲/۶ سال به NFH رسیده اند. متوسط NFH آنها  $154 \pm 4/9$  سانتی متر بوده است که نزدیک به قد هدف آنها ( $151 \pm 8/4$ ) می باشد. در این مطالعه بچه های چاق در سن زودتر به منارک رسیده و علاوه بر آن زودتر هم به NFH رسیده اند؛ با این حال آنهایی که وزن نرمال و اضافه وزن داشته اند تفاوت معنی داری در NFH نداشته اند [۱۶]. در یک مطالعه دیگر نقش ژنتیک و BMI در پسرها در شروع بلوغ مورد بررسی قرار گرفته و ارتباط نزدیکی بین BMI و سن شروع بلوغ مشاهده شده است. به علاوه، سن در زمان شروع بلوغ با BMI رابطه معکوسی داشته است [۱۸]. نشان داده شده است که BMI بالاتر در دوران کودکی با شروع زودتر بلوغ به میزان ۰/۶ سال در پسرها و ۰/۷ سال در دخترها همراهی دارد، اما ارتباط مستقیمی بین BMI کودکی و قد نهایی یافت نشده است [۱۹]. در مطالعه دیگری از ما، درصد چاقی و افزایش وزن در ۱۱۰ دختر با تشخیص بلوغ زود-رس ۳۸/۵ و ۲۰/۲ درصد بوده است [۲۰]. این در صورتی است که درصد چاقی و افزایش وزن در دختران سالم ایرانی ۵/۱ و ۱۰/۸ درصد گزارش شده است. در این مطالعه ۱۷ نفر (۹/۴ درصد) از ۱۸۱ مورد وزن تولد کمتر از ۲/۵ کیلوگرم داشتند. این افراد قد هدف یکسانی با افراد با وزن تولد نرمال داشته ولی PAH پایین-تری داشتند ( $P=0/001$ ). در چندین مطالعه نشان داده شده است که دختران کوچک برای سن بارداری (SGA) نسبت به کسانی که با وزن مناسب برای سن حاملگی به دنیا آمده اند، در سن زودتری بلوغ را شروع کرده و منارک آنها در سن پایین تری بوده است. بعضی از مطالعات روی کودکان SGA حاکی از آن بوده است که این کودکان که بعد از تولد رشد سریعی داشته اند، دارای ریسک بلوغ زودرس، تخمدان پلی کیستیک، دیس لیپیدمی و هیپرانسولینسم هستند [۲۲، ۲۱]. در مطالعه ای که توسط Ibanez و همکاران روی ۵۴ دختر مبتلا به بلوغ نسبتاً زود با ظهور تالارک بین ۸ تا ۹ سال انجام گرفته است، ۱۲ نفر از دخترانی که وزن بدو تولد آنها کمتر از

درصد بالاتری فقط تالارک داشتند ( $P<0/001$ ). اما شیوع سن استخوانی پیشرفته در دو گروه برابر بود و تعداد افرادی که PAH کمتر از محدوده قد هدف داشتند و همچنین تعداد افرادی که PAH کمتر از ۱۵۰ سانتی متر داشتند در دو گروه تفاوتی نداشت. با وجود این که میانگین قد هدف گروه سنی پایین تر با گروه دوم برابر بود، ولی PAH بالاتری نسبت به افراد با سن بالاتر داشتند. انتظار ما این بود که گروه ۷ تا ۸ سال که بر اساس برخی منابع جز بلوغ زودرس طبقه بندی شده اند، PAH کمتر از محدوده قد هدف داشته باشند، در صورتی که در این مطالعه PAH آنها تقریباً ۲ سانتی متر بهتر از قد هدف شان بوده است. البته تفاضل قد هدف و PAH بین دو گروه سنی معنی دار نشد که این بدان معناست که سن پایین تر در زمان شروع علائم بلوغ ریسک فاکتوری برای داشتن سن استخوانی پیشرفته تر و یا PAH پایین تر نیست. از سوی دیگر، در کودکان مبتلا به بلوغ زودرس نرمال بودن PAH در بدو مراجعه به معنای نرمال شدن قد نهایی نیست؛ چرا که PAH بر اساس افراد سالم که هیچ عامل مخدوش کننده ای برای آسیب قد نهایی ندارند واقعیت پیدا می کند. البته در یک مطالعه که توسط Allali و همکاران روی ۵۲ کودک مبتلا به بلوغ زودرس انجام شده است و بدون مداخله پیگیری شدند و متوسط سنی آنها  $7/1 \pm 0/9$  سال بوده است، قد هدف، قد بلوغ و PAH مشابهی داشتند [۱۴]. در مطالعه ای که Cassio و همکاران در سال ۱۹۹۹ انجام دادند، نیز نتایج مشابهی وجود داشت [۱۰]. هم چنین، در مطالعه ای که توسط Yuan و همکاران روی ۷۷ دختر مبتلا به بلوغ زودرس با متوسط سنی  $8/16 \pm 0/76$  سال انجام شد، قد هدف و PAH و قد نزدیک نهایی مشابهی داشتند. البته این محققان یک گروه ۵۷ نفری از دختران مبتلا به بلوغ نسبتاً زود با متوسط سنی  $7/9 \pm 0/93$  سال را که سن استخوانی  $10/12 \pm 1/08$  داشتند، مورد درمان با GnRHa قرار دادند. این افراد دارای PAH ۱۵۵ سانتی-متر، قد هدف ۱۵۸ سانتی متر و قد نزدیک نهایی (NFH) ۱۵۹ سانتی متر بودند؛ این نشان می دهد که این گروه از درمان سود بردند. در این مطالعه نشان داده شد که سن استخوانی پیشرفته باعث آسیب قد نهایی می شود [۱۵] و مطالعه کنونی نیز این یافته را تایید می کند. در مطالعه ما افرادی که در زمان ورود به مطالعه هم تالارک و هم پوبارک داشتند، سن بالاتر و سن استخوانی پیشرفته-تری داشتند و میانگین وزنی و اندکس توده بدنی یکسانی با گروه اول (تالارک یا پوبارک) داشتند. با وجود این که میانگین قد هدف دو گروه برابر بود ولی این افراد (هم زمانی تالارک و پوبارک) PAH پایین تری داشتند و تفاضل قد هدف و PAH شان در دو گروه معنی دار شد؛ این بدان معناست که وجود هم زمانی تالارک و

بلوغ نسبتاً زودرس قد نهایی پیش‌بینی شده مشابه با قد هدف خود دارند، اما تعدادی از این کودکان در معرض کوتاهی قد نهایی هستند که شناسایی و درمان مناسب آنها می‌تواند مانع بروز این عارضه شود.

#### تشکر و قدردانی

مقاله فوق حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۹۲۱۳۷ مصوب معاونت محترم تحقیقات و فناوری و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان و مستخرج از پایان‌نامه خانم دکتر زهرا زهاوی می‌باشد. با سپاس از همکاری بی‌دریغ معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان که ما را در انجام این تحقیق یاری دادند.

۱/۵-انحراف معیار بوده نسبت به سایرین در سن زودتری منارک شده و قد نهایی آنها به‌طور متوسط ۴/۲ سانتی‌متر کمتر بوده است، درحالی‌که قد هدف و سن استخوانی این دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشته است [۲۳]. در یک مطالعه دیگر که بر روی ۲۸۹ دختر ۷ تا ۸ سال دارای علائم بلوغ انجام شده است ۱۸/۲ درصد پوبارک زودرس، ۲۴/۹ درصد تلارک زودرس و ۵۶/۹ درصد بلوغ زودرس داشته‌اند. در افراد دارای بلوغ زودرس BMI بالاتر از بقیه بوده است و ۶۲/۵ درصد کودکان مبتلا به بلوغ زودرس، ۳۵/۷ درصد کودکان مبتلا به تلارک زودرس و ۲۱/۹ درصد کودکان پوبارک زودرس کوچک برای سن حاملگی (SGN) بوده‌اند [۲۴].

#### نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان نتیجه گرفت اگرچه اکثر دختران با

#### References:

[1] Jaruratanasirikul S, Thongkum K, Krisaneepaiboon S, Sriplung H. Girls with early puberty attain a near-final height similar to their target height. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24(5-6): 339-45.

[2] Kumar M, Mukhopadhyay S, Dutta D. Challenges and controversies in diagnosis and management of gonadotropin dependent precocious puberty: An Indian perspective. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19(2): 228-35.

[3] Menon PS, Vijayakumar M. Precocious puberty--perspectives on diagnosis and management. *Indian J Pediatr* 2014; 81(1): 76-83.

[4] Salek Ardestani M, Rostampour N, Hashemipour M, Hosseini M, Moaddab MH, Hassanzadeh Kashani H, et al. Age of Puberty in School-age Girls Living in Isfahan. *J Isfahan Med Sch* 2007; 25(86): 1-8. [in Persian]

[5] Razzaghi Azar M MA, Sadigh N, Montazer M, Golnari P, Zahedi Shulami L, Van Buuren S, et al. Age at the onset of puberty and menarche in Iranian girls and boys. *Razi J Med Sci* 2006; 13(50):71-82. [in Persian]

[6] Moradi M, Sirous M, Morovatti P. The reliability of skeletal age determination in an Iranian sample using Greulich and Pyle method. *Forensic Sci Int* 2012; 223(1-3): 372 e1-4.

[7] Lazar L, Phillip M. Pubertal disorders and bone maturation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41(4): 805-25.

[8] Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 2090-4.

[9] Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerroni F. Adult height in girls with central

precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(2): 449-52.

[10] Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child* 1999; 81(4): 329-32.

[11] Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Arcadi E, Pasquino AM. Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16(7): 1005-10.

[12] Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F, Masuccio F, Capanna R, Verrotti A, et al. GNRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010; 163(1): 55-62.

[13] Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics* 2003; 111(1): 47-51.

[14] Allali S, Lemaire P, Couto-Silva AC, Prété G, Trivin C, Brauner R. Predicting the adult height of girls with central precocious puberty. *Medical Science Monitor* 2011; 17(6): PH41-PH8.

[15] Yuan JN, Liang L, Cai XD, Li Z, Bai M, Gu CP. [Impact of gonadotropin-releasing hormone analogs on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty: a long-term follow-up study]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2011; 13(11): 896-9.

[16] Jaruratanasirikul S, Thongkum K, Krisaneepaiboon S, Sriplung H. Girls with early puberty attain a near-final height similar to their

target height. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24(5-6): 339-45.

[17] Papadimitriou A, Nicolaidou P, Fretzayas A, Chrousos GP. Clinical review: Constitutional advancement of growth, a.k.a. early growth acceleration, predicts early puberty and childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(10): 4535-41.

[18] Silventoinen K, Haukka J, Dunkel L, Tynelius P, Rasmussen F. Genetics of pubertal timing and its associations with relative weight in childhood and adult height: the Swedish Young Male Twins Study. *Pediatrics* 2008; 121(4): e885-91.

[19] He Q, Karlberg J. Bmi in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res* 2001; 49(2): 244-51.

[20] Arani KS, Heidari F. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy and Obesity in Girls. *Int J Endocrinol Metab* 2015; 13(3): e23085.

[21] Persson I, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T,

Qingyuan M, von Rosen D, et al. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls. Implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *Am J Epidemiol* 1999; 150(7): 747-55.

[22] Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). *Eur J Endocrinol* 2003; 149(5): 425-32.

[23] Ibanez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000; 106(5): E72.

[24] Kilic A, Durmus MS, Unuvar E, Yildiz I, Aydin BK, Ucar A, et al. Clinical and laboratory characteristics of children referred for early puberty: preponderance in 7-8 years of age. *J Clin Res Pediatric Endocrinol* 2012; 4(4): 208-12.