

## 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%) reffered 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 پیش‌بینی شده و قد هدف در دختران با شروع بلوغ طی سنین ۷ تا ۹/۵ سال

کبریٰ شیاسی آرائی<sup>۱</sup> ، سید علیرضا مروجی<sup>۲</sup> ، زهرا زهابی

### 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 ظاهر صفات ثانویه جنسی در سنین ۷ تا ۹/۵ سال گذاشته شد. قد، وزن و شاخص توده بدنه تعیین شد. برای تعیین مرحله تکامل جنسی از روش مارشال - تائز استفاده شد. سن استخوانی با روش گرتویچ - پایل و پیش‌بینی قد نهایی با روش بیلی - پیو 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 ( $45/5$  درصد) فقط با تلاک، ۱۷ نفر ( $8/5$  درصد) فقط با پوبارک و ۹۲ نفر ( $46$  درصد) با هرمزمانی تلاک و پوبارک مراجعه کرده بودند. میانگین قد نهایی پیش‌بینی شده و قد هدف به ترتیب  $156/74 \pm 6/69$  و  $156/74 \pm 6/69$  سانتی‌متر بود. ۲۶ نفر ( $13$  درصد) آنها قد نهایی پیش‌بینی شده پایین‌تر از  $150$  سانتی‌متر و ۱۵ نفر ( $5$  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.

وازگان کلیدی: اندازگیری سن استخوانی، بلوغ زودرس، قد، کودکان، رشد

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

در مطالعه‌ای که توسط سالک و همکاران در شهر اصفهان انجام شده در دخترها شروع بلوغ زیر  $7/72$  سال به عنوان 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 پژشکی 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؛ در حالی که بر اساس آمارها و تعاریف متفاوت به طور متوسط  $2-3$  سال زودتر از همسالان خود بلوغ را شروع کرده است. لذا، این سوال مطرح است که آیا کسی که بلوغ خود را به طور نسبی زود شروع کرده است، پیش‌آگهی قدری 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

### مقدمه

بلوغ زودرس در هر جامعه بر اساس سن پیدایش علامت 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 علامت ثانویه جنسی می‌شود، بلکه افزایش رشد قدی و پیشرفت سن استخوانی ایجاد کرده و منجر به بسته شدن زودرس ابی‌فیزها و کوتاهی قد نهایی می‌گردد. طبق تعاریفی که در اکثر کتب پژوهشی 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 سیاه پوست اطلاق می‌شود [۱-۳].

<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> پژوهش عمومی، مرکز پژوهشی قانونی قم

\* لشان نویسنده مسئله؛

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بیمارستان شهید بهشتی

تلفن: ۰۳۱۵۵۵۴۸۹۰۰ - ۰۹۱۲۱۹۰۷۲۲۴

پست الکترونیک: kobra.shiasi@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۱/۱۰

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۱۲/۲

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 هپیر و هیپوتیروئیدی، پوست‌مو و شکم و ژنیتالیا انجام شد و شواهدی از بیماری‌هایی که مطرح کننده سایر علل بلوغ زودرس هستند مثل کوشینگ، علائم هیپرادرورؤئیسم (خشونت صدا، هیرسوتیسم و کلیترومگالی)، و توده لگنی (توده تخدمانی، توده آدرنال) مورد توجه قرار گرفت. وزن بدن به کیلوگرم و قد با قدسنج Harpenden اندازه‌گیری شد. اندرسون توده بدنی (وزن به کیلوگرم تقسیم بر مجلدور قد به متر) محاسبه شد. قد هدف (به سانتی‌متر) با فرمول: (مجموع قد پدر و مادر منهای ۱۳) تقسیم بر ۲ بدست آمد. در همه افراد سن استخوانی با انجام رادیوگرافی مج 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 پوبارک داشتند؛ ۲- افرادی که در زمان مراجعه همزمان تلارک و پوبارک داشتند. سن استخوانی پیشرفت، به صورت سن استخوانی که  $20 = \frac{\text{درصد بیش از سن تقویمی}}{\text{گونه تعریف شدند}} + \text{چاقی} + \text{اضافه وزن}$  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، به صورت قد کمتر از ۲ انحراف معیار از متوسط سن و جنس تعریف شد. 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 به صورت قد هدف  $\pm 8$  سانتی‌متر تعیف گردید. حجم نمونه با توجه به اهداف مطالعه و درنظر گرفتن اطمینان ۹۵ درصد و توان ۹۰ درصد و حداقل ضریب همبستگی ۵۰ درصد (بر اساس فرضیه محقق و با توجه به عدم یافتن شدن مقاله مشابه) حداقل ۴۰ نفر و با توجه به احتمال ریزش نمونه‌ها ۵۰ نفر تعیین شد. داده‌های مطالعه بعد از جمع آوری، وارد رایانه شده و به وسیله نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمون من ویتنی برای مقایسه گروه‌های سنی و گروه‌ها بر اساس بلوغ مورد استفاده قرار گرفت. برای متغیرهای رتبه‌ای ضریب همبستگی کنکال مورد استفاده قرار گرفت و برای

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 ارثی 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 به عنوان روشن‌تر شناخته شده است [۶, ۷]. 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. بدینهی 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 سوال 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 خدد 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 بر اساس شرح حال و معاینه بعد از سن ۷ سالگی ایجاد شده بود، به عنوان 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 پوییک 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 کردنده 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 استرتوئیدهای 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 ستدروم‌ها بودند. تمام کودکان توسط فوق تحصص غدد کودکان معاینه شدند و تعیین درجه بلوغ جنسی (SMR) آنها بر اساس جدول تائز انجام شد. جهت جمع آوری داده‌ها پرسشنامه‌ای

است. ضریب همبستگی سن استخوانی و سن تقویمی  $0/491$  ( $P<0/001$ ) و ضریب همبستگی قد نهایی پیش بینی شده بر اساس سن استخوانی و قد هدف آنها  $0/228$  ( $P=0/012$ ) بود. افراد حاضر در گروه سنی ۷ تا ۸ سال متوسط وزنی  $33/3\pm7/86$  کیلوگرم و متوسط قدی  $127/62\pm6/4$  سانتی متر داشتند. ضریب همبستگی سن استخوانی و سن تقویمی آنها  $0/449$  ( $P<0/001$ ) و ضریب همبستگی قد نهایی پیش بینی شده بر اساس سن استخوانی و قد هدف آنها  $0/106$  ( $P=0/494$ ) بود. افراد گروه سنی ۸-تا ۹/۵ سال متوسط وزنی  $33/88\pm7/67$  کیلوگرم و متوسط قدی  $132/36\pm5/88$  سانتی متر داشتند. ضریب همبستگی سن استخوانی و سن تقویمی در این دختران  $0/179$  ( $P=0/044$ ) و ضریب همبستگی قد نهایی پیش بینی شده بر اساس سن استخوانی و قد هدف در این دختران  $0/284$  ( $P=0/012$ ) بود. در این مطالعه ۹۱ نفر (۴۵/۵ درصد) از کودکان فقط تلارک و ۱۷ نفر (۸/۵ درصد) فقط پوبارک داشتند و ۹۲ نفر (۴۶ درصد) همزمان تلارک و پوبارک داشتند.

متغیرهای کمی غیرپارامتریک ضریب همبستگی اسپرمن و برای متغیرهای کمی پارامتریک ضریب همبستگی پیرسون مورد استفاده قرار گرفت. سطح معنی داری کمتر از  $0/05$  در نظر گرفته شد.

### نتایج

در این مطالعه  $200$  دختر ۷ تا  $9/5$  سال مبتلا به بلوغ نسبتاً زودرس مورد بررسی قرار گرفتند. افراد مورد مطالعه میانگین سنی  $8/44\pm0/72$  سال و میانگین وزن  $33/64\pm7/72$  کیلوگرم و میانگین قد  $130/8\pm6/46$  سانتی متر داشتند. متوسط سن استخوانی  $9/44\pm1/39$  سال بود.  $25/5$  درصد آنها سن استخوانی پیشرفته داشتند. متوسط قد هدف و PAH به ترتیب  $156\pm4/3$  و  $156\pm6/69$  سانتی متر و ضریب همبستگی سن استخوانی و سن تقویمی در دختران با شروع بلوغ در سنین  $9/5$  تا  $0/491$  سال  $0/491$  بود. تعداد  $66$  نفر (۳۳) در گروه سنی ۷ تا ۸ سال و بقیه در گروه ۸ تا  $9/5$  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

P	۸-۹/۵ سال	۷-۸ سال	جمع	متغیر
	۱۳۴ (۰/۶۷)	۶۶ (۰/۳۳)	۲۰۰	تعداد
< $0/001$	$8/86\pm0/46$	$7/06\pm0/29$	$8/44\pm0/72$	سن (سال)
$0/602$	$33/88\pm7/67$	$33/3\pm7/86$	$33/64\pm7/72$	وزن (کیلوگرم)
< $0/001$	$132/36\pm5/88$	$127/62\pm6/4$	$130/8\pm6/46$	قد (سانتی متر)
$0/032$	$19/18\pm2/52$	$20/22\pm3/6$	$3/6\pm19/54$	MI (کیلوگرم/امتزایی)
< $0/001$	$1/16\pm9/84$	$1/4\pm8/53$	$1/39\pm9/4$	سن استخوانی (سال)
$0/65$	$1/17\pm0/94$	$1/3\pm0/92$	$1/21\pm0/94$	BA-CA
< $0/001$	$155\pm6/26$	$159\pm6/8$	$156\pm6/69$	PAH (سانتی متر)
$0/11$	$156\pm4/15$	$157\pm4/5$	$156\pm4/3$	قد هدف (سانتی متر)
$0/389$	$7/18\pm0/48$	$7/89\pm0/95$	$7/45\pm0/19$	- قد هدف (سانتی متر)
				PAH

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

در گروه سنی ۷ تا ۸ سال  $63/6$  درصد فقط تلارک و  $22/7$  درصد تلارک و پوبارک را باهم داشتند، درحالی که در گروه سنی ۸ تا ۹/۵ سال  $36/6$  درصد فقط تلارک و  $57/9$  درصد علائم تلارک و پوبارک را باهم داشتند ( $P<0/001$ ). در یک طبقه‌بندی دیگر گروهی که فقط تلارک یا پوبارک داشتند با گروهی که تلارک و پوبارک را باهم داشتند با هم مقایسه شدند (جدول شماره ۱).  $17$  نفر (۹/۴ درصد) از  $181$  کودک که اطلاعات مربوط به وزن تولد آنها موجود بود، وزن تولد کمتر از  $2/5$  کیلوگرم داشتند. این افراد قد هدف یکسانی با افراد با وزن تولد نرمال داشتند، ولی PAH پایین‌تری داشتند ( $P<0/001$ ).

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

P	۸-۹/۵ سال	۷-۸ سال	جمع	متغیر
	۱۳۴ (۶۷)	۶۶ (۳۳)	۲۰۰	تعداد (درصد)
< $0/001$	$19(14/2)$	$26(39/4)$	$45(22/5)$	چاقی
< $0/001$	$42(31/3)$	$22(33/3)$	$64(32)$	اضافه وزن (درصد)
$0/752$	$34(24/6)$	$17(27/3)$	$51(25/5)$	سن استخوانی پیشرفته
$0/097$	$21(15/7)$	$5(6/7)$	$26(13)$	PAH کمتر از $150$ سانتی متر
$0/2$	$23(17/2)$	$7(10/6)$	$30(15)$	Low PAH

PAH: Predicted Adult Height

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

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

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

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 موردنظر بروزی 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، بروزی شدند و تأثیر درمان با GnRHa در بهبود قد نهایی آنان بروزی 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 هم‌چنین 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

## 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 ۲-۳ سال زودتر از همسن و سالانشان علائم بلوغ را پیدا کرده‌اند. 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 بروزی کرده‌اند. 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 کرده‌اند؛ 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

پوبارک ریسک فاکتوری برای سن استخوانی پیشرفت‌تر، PAH کمتر، کوتاهی قد نهایی و در نتیجه ریسک فاکتوری برای نیاز به درمان است. یافته دیگر ما همراهی Low PAH با سن استخوانی پیشرفت‌که بر اساس سن استخوانی یک سال پیش از سن تقویمی تعریف شده باشد، می‌باشد. رابطه بین چاقی و بلوغ نسبتاً زود در چند مطالعه مطرح شده است [۱۶, ۹]. نشان داده شده است که تسريع 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 تلارک 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 رسیده‌اند. متوسط NFH آنها  $154 \pm 4/9$  سانتی‌متر بوده است که نزدیک به قد هدف آنها  $151 \pm 8/4$  می‌باشد. در این مطالعه بجهه‌های چاق در سن زودتر به منارک رسیده و علاوه بر آن زودتر هم به NFH رسیده‌اند؛ با این حال آنهایی که وزن نرمال و اضافه وزن داشته‌اند تفاوت معنی‌داری در NFH نداشته‌اند [۱۶]. در یک مطالعه دیگر نقش ژنتیک و BMI در پسرها در شروع بلوغ موردن بررسی قرار گرفته و ارتباط نزدیکی بین BMI و سن شروع بلوغ مشاهده شده است. بدعاوه، 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 زودرس  $38/5 \pm 20/2$  درصد بوده است [۲۰]. این در صورتی است که درصد چاقی و افزایش وزن در دختران سالم ایرانی  $5/1 \pm 10/8$  درصد گزارش شده است. در این مطالعه ۱۷ نفر ( $9/4$  درصد) از ۱۸۱ مورد وزن تولد کمتر از  $2/5$  کیلوگرم داشتند. این افراد قد هدف یکسانی با افراد با وزن تولد نرمال داشته ولي PAH پایین-تری داشتند ( $P=0/001$ ). در چندین مطالعه نشان داده شده است که دختران کوچک برای سن حاملگی بدنی آمده‌اند، در سن زودتری بلوغ را شروع کرده و منارک آنها در سن پایین‌تری بوده است. بعضی از مطالعات روی کودکان SGA حاکی از آن بوده است که این کودکان که بعد از تولد رشد سریعی داشته‌اند، دارای ریسک بلوغ زودرس، تخدمان پلی‌کیستیک، دیس‌لیپیدمی و هیپرانسولینیسم هستند [۲۱, ۲۲]. در مطالعه‌ای که توسط Ibanez و همکاران روی ۵۴ دختر مبتلا به بلوغ نسبتاً زود با ظهور تلارک بین ۸ تا ۹ سال انجام گرفته است، ۱۲ نفر از دخترانی که وزن بدو تولد آنها کمتر از

درصد بالاتری فقط تلارک 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 سانتی‌متر داشتند در دو گروه سنتی پایین‌تر 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 طبقه‌بندی شده‌اند، PAH کمتر از محدوده قد هدف داشته باشد، در صورتی که در این مطالعه PAH آنها تقریباً ۲ سانتی‌متر بهتر از قد هدف‌شان بوده است. البته تفاضل قد هدف و PAH بین دو گروه سنتی معنی‌دار نشد که این بدان معناست که سن پایین‌تر در زمان شروع علائم بلوغ ریسک فاکتوری برای داشتن سن استخوانی پیشرفت‌تر و یا PAH پایین‌تر نیست. از سوی دیگر، در کودکان مبتلا به بلوغ زودرس نرمال بودن PAH در بدو مراجعه به معنای نرمال شدن قد نهایی نیست؛ چراکه PAH بر اساس افراد سالم که هیچ عامل مخدوش کننده‌ای برای آسیب قد نهایی ندارند واقعیت پیدا می‌کند. 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 مطالعه‌ای که Cassio و همکاران در سال ۱۹۹۹ انجام دادند، نیز نتایج مشابهی وجود داشت [۱۰]. همچنین، در مطالعه‌ای 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  $57$  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  $158$  سانتی‌متر و قد نزدیک نهایی (NFH)  $159$  سانتی‌متر بودند؛ این نشان می‌دهد که این گروه از درمان سود برداشتند. در این مطالعه نشان داده شد که سن استخوانی پیشرفت‌ه باعث آسیب قد نهایی می‌شود [۱۵] و مطالعه کنونی نیز این یافته را تایید می‌کند. در مطالعه ما افرادی که در زمان ورود به مطالعه هم تلارک و هم پوبارک داشتند، سن بالاتر و سن استخوانی پیشرفت‌ه تری داشتند و میانگین وزنی و اندازه توده بدنی یکسانی با گروه اول (تلارک یا پوبارک) داشتند. باوجود این که میانگین قد هدف دو گروه برابر بود ولی این افراد (هم‌زمانی تلارک و پوبارک) PAH پایین‌تری داشتند و تفاضل قد هدف و PAH شان در دو گروه معنی‌دار شد؛ این بدان معناست که وجود هم‌زمانی تلارک و

بلغ 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 زهابی 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 مبارک شده و قد نهایی آنها به طور متوسط ۴/۲ سانتی‌متر کمتر بوده است، در حالی که قد هدف و سن استخوانی این دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشته است [۲۲]. در یک مطالعه دیگر که بر روی ۲۸۹ تا ۸ سال دارای علائم بلوغ انجام شده است ۱۸/۲ درصد پویارک 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 پویارک 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, Pertzelan 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, Nicolaïdou 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, Pertzelan 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.