



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ERKEN PUBERTE TANILI KIZ
ÇOCUKLARDA GnRH ANALOG
(LEUPROLİD ASETAT) TEDAVİ
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yunus ÖZTOPRAK
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşehan AKINCI**

MALATYA-2017

TEZ ONAYI

T.C. Sağlık Bakanlığına

Bu alışma jürimiz tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Rehber Eğitim Görevlisi: Prof. Dr. Ayşehan AKINCI

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet BD

Üye:

Prof. Dr. Mukadder Ayşe SELİMOĞLU

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD Başkanı, Çocuk Gastroenteroloji,
Hepatoloji ve Beslenme BD

Üye:

Doç. Dr. İhsan ESEN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet BD

TEŞEKKÜR

Eğitimimde ve tez çalıőmamda büyük katkıları olan, çalıőmalarımın tüm aőamalarında her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen baőta değerli hocam, tez danıőmanım Sn. Prof. Dr. Ayşehan Akıncı'ya, araőtırma görevlisi olarak çalıőtıđım süre boyunca yetiőmemde, mesleki bilgi ve deneyimi kazanmamda emeği geenAnabilim Dalı Baőkanımız Sn. Prof. Dr. M. Ayőe Selimoğlu ve tüm ğretim üyelerine, tezimin yazılma aőamasında ve uzmanlık eğitimimde katkılarını esirgemeyen Sn. Yrd. Doç. Dr. Emine Çamtosun'a, eğitim sürem boyunca birlikte olduğum asistan, hemőire, teknisyen ve personel tüm çalışma arkadaőlarıma, hayatımın her aőamasında bütün destekleri ile yanımda olan sevgili aileme, son olarak sabrı ile her zaman yanımda olan sevgili eőim Meral'e minnet ve őükran duygularımınla en içten teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Yunus ztoprak

Eylül, 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pubertenin Tanımı	3
2.2. Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Eksenindeki Hormonal Etkileşim.....	3
2.3. GnRH Nöronal Sistemin Gelişmesi	4
2.3.1. Embriyonik ve fetal dönem.....	4
2.3.2. Postnatal dönem:.....	4
2.4. Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Eksenindeki Hormonal Etkileşim.....	5
2.4.1. Hipotalamik Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) :	5
2.4.2. Hipofizer Gonadotropinler:.....	9
2.4.3. Cinsiyet Steroidleri:	9
2.4.4. İnhibin:.....	10
2.4.5. Anti-Müllerian Hormon (AMH):.....	11
2.4.6 Leptin:	11
2.4.7. Büyüme hormonları ve insülin benzeri büyüme faktörleri :.....	11
2.5. Adrenarş	12
2.6. Pubertede Fiziksel Değişiklikler	12
2.6.1. Kızlarda Sekonder Cinsel Özellikler	13
2.6.2. Erkeklerde Sekonder Cinsel Özellikler	16
2.6.3. Pubertede İskelet Olgunlaşması ve Boy Uzaması	19
2.7. Puberte Başlama Zamanı Ve Puberte Başlangıcını Etkileyen Faktörler.....	20
2.8. Erken Puberte	21
2.8.1. Gonadotropin Bağımlı-Santral Erken Puberte.....	23
2.8.1.1. Gonadotropin bağımlı-santral erken puberte nedenleri	24

2.8.1.2. Öykü.....	26
2.8.1.3. Klinik	26
2.8.1.4 Tanı	27
2.8.1.5. Kemik yaşı değerlendirmesi	29
2.8.1.6 Radyolojik değerlendirme.....	30
2.8.1.7. Tedavi	31
2.8.2. Gonadotropin-Bağımlı Olmayan Erken Puberte (İnkomplet-Periferik Erken Puberte)	36
2.8.2.1. Kız ve Erkeklerde Ortak Olan Gonadotropin Bağımlı Olmayan Erken Puberte Nedenleri	39
2.8.2.2. Ailesel Testotoksikoz.....	41
2.8.3. Normal Varyant Erken Puberte	42
2.8.3.1. Prematür Telarş.....	42
2.8.3.2. Prematür Pubarş (Adrenarş).....	44
3. MATERYAL VE METOT	47
3.1. İstatistiksel analiz	50
3.2. Etik kurul izni.....	50
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA	72
5.1. Gerçek Erken Puberteli Kız Olgularının Genel Özellikleri.....	72
5.2. GnRHa (leuprolide asetat) Tedavisinin Boy ve Kemik Yaşı Üzerine Etkileri	73
5.3. GnRHa (leuprolide asetat) Tedavisinin Vücut Ağırlık ve Vücut Kitle İndeksi Üzerine Etkileri	76
5.4. GnRHa (leuprolide asetat) Tedavisinin Pelvik Ultrasonografi Bulguları Üzerine Etkileri.....	79
5.5. GnRHa (leuprolide asetat) Tedavisinin HHG (hipotalamus-hipofizer-gonadal) Aks Üzerine Etkileri	81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR	86

ÖZET

Erken Puberte Tanılı Kız Çocuklarda GnRH Analog (Leuprolide Asetat) Tedavi Etkinliğinin Araştırılması

Amaç: GnRHa (Leuprolide asetat) ile tedavi edilen GEP tanılı kız olguların tedavi başlangıcı, bir, iki ve üç yıllık izlem sürecindeki antropometrik, laboratuvar ve pelvik USG bulgularını karşılaştırarak tedavi etkinliğinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada Ocak 2008-Aralık 2016 tarihleri arasında Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı Polikliniğine erken puberte bulguları ile başvuran, GEP tanısı alan ve leuprolide asetat ile tedavi edilen 85 kız olgu retrospektifolarak incelendi. Olguların dosya bilgilerinden başvuru şikayeti, şikayetlerinin başlangıç yaşı, başvuru yaşı, özgeçmiş özellikleri, antropometrik ölçüm değerleri, fiziki muayene bulguları, puberte evreleri, laboratuvar sonuçları ve pelvik USG bulguları kaydedildi. Olguların kemik yaş tayini; sol el bilek grafilerinden belirlenmiş ve ÖSB hesaplanmıştır. Olguların GnRHa tedavisi altında üçer ay arayla fiziki muayenesi, antropometrik ve hormonal ölçümleri yapılmıştır. Altı ay ara ile pelvik USG ve kemik yaşları değerlendirilmiştir.

Bulgular: GnRHa ile tedavi edilen olguların %92.9'unda (79 olgu) idiyopatik, %7'sinde (6 olgu) organik patoloji saptandı. Olguların çoğu düşük doz leuprolide asetat (3.75 mg/4 hafta) ile tedavi edildi. Üç yıl tedavi edilenlerin tedaviye başlama yaşı diğerlerine göre anlamlı düşüktü ($p<0.05$). Tedavi süresince, tedavi başlangıcı değerine göre 1, 2 ve 3. yıl sonu TY/KY oranında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Boy SDS açısından karşılaştırıldığında ilk yıl anlamlı değişiklik olmadı, ancak 2 ve 3. yıl sonu boy SDS'inde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma saptandı ($p>0.05$). Tedavi başlangıç değerine göre 1, 2 ve 3. yıl sonunda ÖSB değerinde anlamlı artış, Δ HB-ÖSB farkında ise anlamlı azalma saptandı. 1 ve 2 yıl tedavi alanlarda VKİ ve VKİ SDS değerlerinde anlamlı artış oldu fakat 3 yıl tedavi alanlarda anlamlı farklılık saptanmadı. Vücut ağırlık SDS değerinde ise 1 yıl tedavi alanlarda anlamlı, fakat 2 ve 3 yıl tedavi alanlarda anlamlı olmayan artış saptandı. Olguların tedavi başlangıcında pelvik USG ile değerlendirilmesinde %80'inde (68 olgu) içgenital organlarda pubertal değişiklikler tespit edildi. 1 ve 2. yıl sonunda tedavi

öncesi bulgularına göre uterus ve over boyutlarında belirgin değişiklik olmadı, 3. yıl sonunda ise uterus boyutunda anlamlı artış saptandı. İzlem süresince EKK'de anlamlı azalma olduğu tespit edildi. Olguların izlem süresince tedavi başlangıcına göre b LH, b FSH ve b östradiol değerleri azaldığı, b FSH'deki azalma anlamlıyken b LH ve b östradioldeki azalmada anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi başlangıç oranına göre b LH / b FSH oranında 1. yıl sonunda anlamlı artış olurken 2 ve 3. yıl sonunda anlamlı olmayan azalma olduğu gözlemlendi.

Sonuç: GEP tanılı kız olguların tedavi süresi ile KY ilerleme hızında baskılanma, ÖSB'de artış ve ÖSB'nin HB'ye yaklaşması arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Üç yıl tedavi alanlarda ÖSB'nin HB'ye benzer olması nedeniyle bu gruptaki olguların erişkin boy potansiyellerine ulaşabilecekleri düşünöldü. Bu nedenle GEP tanılı olguların erişkin boy kaybı riskini en az düzeyde tutmak için erken yaşlarda tedaviye başlanması ve daha önceki bazı çalışmalarda da tespit edildiği gibi en az üç yıl süre ile tedavi edilmesi gerektiği belirlendi. Kısa süreli GnRHa ile tedavinin VKİ üzerinde olumsuz etkisi gözlemlense de, uzun süreli tedavinin VKİ üzerinde olumsuz etkisi saptanmadı. GEP tanılı kız olgularda leuprolide asetat ile tedavinin, erişkin boyunun korunması üzerinde güvenilir ve yararlı bir tedavi yöntemi olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Gerçek erken puberte, hedef boy, kemik yaşı, kız, leuprolide asetat, öngörölen son boy, vücut kitle indeksi

ABSTRACT

The investigation of GnRH analog (Leuprolide acetate) treatment efficiency in girls with a central precocious puberty diagnosis

The aim: The goal is to investigate the treatment efficiency of girls with CPP diagnosis who were treated with GnRHa (Leuprolide acetate), by comparing anthropometric, laboratory and pelvic USG findings during the initial treatment and one, two and three year follow-up periods.

Material and Methods: In this study, we retrospectively investigated 85 girls who were referred to the Department of Pediatric Endocrinology and Diabetes between January 2008 and December 2016, and who had central precocious puberty symptoms and treated with leuprolide acetate. The complaints at referral, the onset age of complaints, age at referral, back ground information, anthropometric measurements, physical examination findings, puberty stages, laboratory results and pelvic USG findings were recorded through the files of cases. The bone age of cases was determined from their left wrist graphics and predicted adult height (PAH) was calculated. The physical examination, anthropometric and hormonal measurements of cases who were under GnRHa treatment were performed at intervals of three months with three months. Pelvic USG and bone ages were evaluated with 6-month intervals.

Findings: In cases treated with GnRHa, an idiopathic pathology was identified in 92.9% (79 cases) of them and an organic pathology was determined in 7% (6 cases) of them. Most of the cases were treated with low dose leuprolide acetate (3.75 mg / 4 weeks). Age of onset of treatment in cases treated for 3 years was significantly lower than the others ($p < 0.05$). During treatment, a statistically significant increase was identified in CA/BA ratio at the end of first, second and third year with respect to the initial treatment value ($p < 0.05$). When height was compared in terms of standard deviation score (SDS), there was no significant change in the first year, however, a statistically insignificant decrease in standard height SDS was detected at the end of the second and third year ($p > 0.05$). In regard to baseline treatment values, a significant increase in PAH value at the end of the first, second and third year and a

significant decrease in Δ TH-PAH difference was detected. There was a significant increase in BMI and BMI SDS values in cases who were under treatment for one and two years, however, no significant difference was detected in cases treated for three years. A significant increase in the standard deviation score of body weight was identified in cases who were under treatment for one year, however, an insignificant increase was observed in cases treated for two and three years. At the beginning of the treatment, the pubertal changes in inner genital organs were detected in 80% of cases (68 cases), assessed by pelvic USG. There was no significant change in uterine and ovarian size at the end of the first and second year according to pre-treatment findings, and a significant increase in uterine size was observed at the end of the third year. During the follow-up period, it was determined that there was a significant decrease in endometrial cavity thickness. In regard to baseline treatment values, it was observed that b LH, b FSH and b estradiol values reduced, and while a decrease in b FSH was found as significant, no significant difference was identified in the reduction of b LH and b estradiol values during the follow-up period. While there was a significant increase in the b LH / b FSH ratio at the end of the first year compared with pre-treatment to ratio, an insignificant decrease was observed at the end of the second and third year.

Result: It was determined that there was a positive correlation between the treatment duration and suppression at the rate of BA progression, and increase in PAH and convergence of PAH to TH in girls with a CPP diagnosis. It was considered that the cases under treatment for three years could attain the adult height potential due to the similarity of the TH and PAH. Therefore, in order to minimize the risk of adult height loss in cases with CPP, it was identified that treatment should be started at an earlier age and that treatment should last for at least three years, as determined in some previous studies. Although a short-term GnRHa treatment had a negative effect on BMI, no adverse effect of long-term treatment on BMI was observed. In girls with CPP, the treatment with leuprolide acetate was identified as a reliable and useful treatment for conservation of the adult height.

Key Words: Body mass index, bone age, central precocious puberty, girl, leuprolide acetate, predicted adult height, target height.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
aFP	: Alfa fetö protein
AMH	: Anti Mülleriyan Hormon
b	: Bazal
BH	: Büyüme hormonu
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
cm	: Santimetre
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sulfat
DHT	: Dihidrotestosteron
E2	: Östradiol
EKK	: Endometrial kavite kalınlığı
FSH	: Follikül stimulan hormon
FOH	: Fonksiyonel over hiperandrojenizm
G1	: Genital evre 1
G2	: Genital evre 2
G3	: Genital evre 3
G4	: Genital evre 4
G5	: Genital evre 5
GABA	: gama-aminobutirik asid
GEP	: Gerçek erken puberte
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GnRH _a	: Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti
GPR54	: Kisspeptin reseptörü
hCG	: Human koryonik gonadotropin
HHG	: Hipotalamus-hipofiz-gonad
HB	: Hedef boy
ICMA	: Immuno chemiluminescent microparticle assay

IFMA	: Immunoflorometricassay
IGF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IRMA	: Immunoradiomimetricassay
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazil
KY	: Kemik yaşı
LH	: Lüteinizan hormon
LHRH	: Luteinizan hormon salgılatıcı hormon
MAS	: McCune-Albright sendromu
mm	: Milimetre
ml	: Mililitre
MPH	: Midparental height, hedef boy
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NELF	: Nazal Embriyonik GnRH Faktör
NHANES	: The National Health and Nutrition Examination Survey
NRL	: Nöroliginler
ÖSB	: Öngörülen son boy
PA	: Prematur adrenarş
PAH	: Pedicted adult height, tahmini erişkin boy
PB	: Prematür pubarş
PCOS	: Polikistik over sendromu
PEP	: Periferik erken puberte
PHV	: Peak height velocity
pg	: Pikogram
PK	: Pubik kıllanma
PROK2	: Prokinetisin 2
PROKR2	: Prokinetisin reseptör geni
PT	: Prematür telarş
RIA	: Radioimmunoassay
SD	: Standart deviasyon
SDS	: Standart deviasyon skoru
SED	: Sosyo ekonomik düzeyi
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globülin

SSS	: Santral sinir sistemi
T	: Testosteron
TGF- β	: Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
TY	: Takvim yaşı
VKİ	: Vücut kitle indeksi
USG	: Ultrasonografi
Δ	: Fark



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Eksenindeki Hormonal Etkileşim	3
Şekil 2.2. Kız ve erkeklerde hipotalamus-hipofiz -gonad eksenini.....	5
Şekil 2.3. Prepubertal ve pubertal dönemde gonadotropin salınımı.....	8
Şekil 2.4. GnRH nöronlarını baskılayan ve uyaran sistemler.....	8
Şekil 2.5. Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda ve erkeklerde pubertal evrelendirme	13
Şekil 2.6. Erkeklerde (sol) ve kızlarda (sağ) pubertal sekonder cinsel özelliklerin görülme zamanları.....	13
Şekil 2.7. Erkek genital gelişim ve pubik kıllanma evreleri	17
Şekil 2.8. Prader Orsidometresi	18
Şekil 2.9. Testotoksikoz ve McCune-Albright sendromunda aktive edici mutasyonlar.....	41
Şekil 2.10. Erken pubik kıllanma ile başvuran kızlarda klinik ve laboratuvar değerlendirme.....	45
Şekil 4.1. Erken puberte bulguları ile başvuran kız olguların tanı dağılımları.....	51
Şekil 4.2.1 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların TY/KY değişim grafiği.....	55
Şekil 4.3.1 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların ÖSB değişim grafiği.....	56
Şekil 4.4. 1 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların ΔHB-ÖSB değişim grafiği.....	57
Şekil 4.5.1 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların HB ve ÖSB değişim grafiği.....	57
Şekil 4.6. 2 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların TY/KY değişim grafiği	60
Şekil 4.7. 2 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların ÖSB değişim grafiği	61
Şekil 4.8. 2 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız hastaların ΔHB-ÖSB değişim grafiği	62

Şekil 4.9. 2 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların HB ve ÖSB değişim grafiği.....	62
Şekil 4.10. 3 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların TY/KY değişim grafiği.....	66
Şekil 4.11. 3 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların ÖSB değişim grafiği.....	68
Şekil 4.12. 3 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların Δ HB-ÖSB değişim grafiği.....	68
Şekil 4.13. 3 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların HB ve ÖSB değişim grafiği grafiği	69



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. GnRH salınımını uyararak ve baskılayan nörotransmitterler / Nöromodulatörler.....	7
Tablo 2.2. Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda telarş evreleri	15
Tablo 2.3. Tanner- Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda pubik kılınmanın evreleri	15
Tablo 2.4. Pelvik ultrasonografi ile over morfolojisinin değerlendirilmesi.....	16
Tablo 2.5. Erkeklerde Tanner genital evreler.....	17
Tablo 2.6. Erkeklerde pubik kılınmanın Tanner evreleri.....	18
Tablo 2.7. Erken puberte nedenleri	22
Tablo 2.8. Santral puberte prekoks tanısında iv GnRH testinde ölçülen LH düzeyi için ölçüm yöntemine göre belirlenmiş sınır değerler	29
Tablo 2.9. Tanner evrelemesine göre uterus ve over hacimleri.....	30
Tablo 2.10. Tanner evrelemesine göre uterus uzunluğu.....	30
Tablo 2.11. Gerçek erken puberte tanılı hastalarda kraniyal görüntüleme endikasyonları	31
Tablo 2.12. Tedavi endikasyonları.....	33
Tablo 2.13. Gerçek erken puberte tedavisinde kullanılan GnRH agonistleri	34
Tablo 2.14. Gonadotropin bağımlı olmayan erken puberte nedenleri	37
Tablo 2.15. McCune - Albright sendromunun klinik özellikleri	40
Tablo 2.16. Erken pubertenin ultrason ile tahmin etmek için sınır değerleri, duyarlılık ve özgüllükleri.....	43
Tablo 4.1. Gerçek erken puberte tanılı kız olguların başvuru antropometrik özellikleri.....	52
Tablo 4.2. Gerçek erken puberte tanılı kız olguların başvuru laboratuvar bulguları.....	53
Tablo 4.3. Gerçek erken puberte tanılı kız olguların başvuru pelvik USG bulguları	54

Tablo 4.4. Leuprolide Asetat (Lucrin depot ®) tedavisi alan GEP tanılı kız hastalarda tedavinin birinci yılında antropometrik özellikleri ve kemik yaşının izlem değerleri.....	55
Tablo 4.5.1 yıl Leuprolide Asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız hastaların ÖSB ve HB izlem değerleri.....	56
Tablo 4.6. 1 yıl Leuprolide Asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların laboratuvar sonuçlarının izlem değerleri.....	58
Tablo 4.7. 1 yıl Leuprolide Asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların pelvik USG bulguların izlem değerleri	58
Tablo 4.8. Leuprolide Asetat (Lucrin depot ®) tedavisi alan GEP tanılı kız olgularda tedavinin ikinci yılında antropometrik özellikleri ve kemik yaşının izlemdeğerleri.....	59
Tablo 4.9. 2 yıl Leuprolide Asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların ÖSB ve HB izlem değerleri.....	61
Tablo 4.10. 2 yıl Leuprolide Asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların laboratuvar sonuçlarının izlem değerleri.....	63
Tablo 4.11. 2 yıl Leuprolide Asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların pelvik USG bulguların izlem değerleri	64
Tablo 4.12. Leuprolide Asetat (Lucrin depot ®) tedavisi alan GEP tanılı kız olgularda tedavinin üçüncü yılında antropometrik özellikleri ve kemik yaşının izlem değerleri.....	65
Tablo 4.13. 3 yıl Leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların ÖSB ve HB izlem değerleri.....	67
Tablo 4.14. 2 yıl Leuprolide Asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların laboratuvar sonuçlarının izlem değerleri.....	70
Tablo 4.15. 3 yıl Leuprolide Asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların pelvik USG bulguların izlem değerleri	71

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Puberte çocukluk ve yetişkinlik çağı arasındaki geçiş dönemidir. Bu dönem fiziksel, hormonal ve psikososyal değişiklikleri kapsamaktadır. Bu geçiş döneminde; sekonder cinsiyet karakterler belirginleşir, vücut yağ dağılımı değişir, iskelet gelişimi hızlanır, boy uzamasında sıçrama olur. Epifizler giderek kapanır ve yetişkin final boya ulaşılır, cinse ait üreme potansiyeli kazanılır.

Pubertenin başlangıç zamanlamasında multifaktöryel etkilerin rol aldığı düşünülmektedir. Puberte başlangıç yaşı genetik ve etnik özellikler yanında sosyoekonomik faktörler, beslenme durumu, kronik hastalıklar, coğrafi yerleşim gibi çevresel etkenlerden belirgin şekilde etkilenmektedir. Günümüzde düzelen sosyoekonomik düzey ve beslenme koşullarına paralellik göstererek pubertenin başlama yaşı erkene kaymıştır.

Erken puberte; kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce sekonder cinsel özelliklerin gelişmesidir. Pubertenin erkeklerde ilk bulgusu testislerde büyüme, kızlarda meme gelişimidir (telarş). Erken pubertenin görülme sıklığı çevresel faktörlere bağlı olarak son yıllarda giderek artma göstermektedir.

Erken puberte tanısı öykü ve fiziki muayene sonrasında yapılan, antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi (boy, vücut ağırlık, boy SDS, kemik yaşı), hormonal ölçümler ile konmaktadır. Hormonal ölçümler; kızlarda follikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), estradiol ve erkeklerde FSH, LH, Testosteron serum düzeyleri ölçümlerini kapsamaktadır. Gerekli durumlarda GnRH ile uyarılmış FSH ve LH düzeylerinin tayini tanıya yardımcıdır. Erken puberte nedenleri; gonadotropin bağımlı erken puberte (gerçek-santral erken puberte), gonadotropin bağımsız erken puberte (yalancı-periferik erken puberte), kombine erken puberte ve normal varyant puberte olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır.

Erken puberteli olgular; erken menarş, psikososyal problemler ve epifizlerin erken kapanması nedeni ile erişkin boy kaybı riski altındadırlar. Bu nedenle erken

puberte tanılı olguların zamanında tanınıp, ilgili uzmanlık merkezlerinde izlenmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Gerçek erken puberte (GEP) tedavisinde uzun etkili gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları kullanılmaktadır. Tedavide amaç; erişkin boy kaybını, çocuğun erken menarşını ve psikososyal problemleri önlemektir. Ancak tedavi etkinliğine ilişkin çalışmalara dair veriler son derece kısıtlıdır.

Çalışmamızda İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı Polikliniğine başvuran ve izlenen erken puberte tanılı olgulara ait hastane kayıtları (poliklinik dosyaları) geriye dönük incelenerek değerlendirilmiştir. Amaç; kız olguların tanı dağılımlarını belirlemek, tanı ve izlemdeki klinik özellikleri, laboratuvar sonuçlarıyla, ultrasonografik ve radyolojik görüntüleme bulgularını değerlendirmek ve tedavi alan gerçek erken puberte kız olgularında GnRH analog tedavisinin etkilerini belirlemektir.

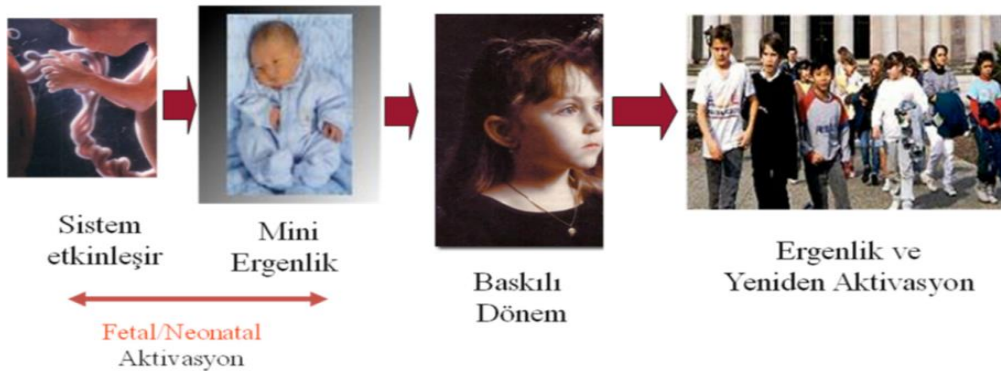
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pubertenin Tanımı

Puberte, çocukluk döneminden erişkin döneme geçişin gerçekleştiği, cinsiyet gelişimi ve üreme yeteneğinin kazanıldığı bir süreçtir (1). Bu süreçte fiziksel, hormonal, ruhsal, sosyal ve nöroendokrin değişiklikler meydana gelir (2). Pubertede oluşan ana fiziksel değişiklikler sekonder cinsel özelliklerin (seksüel kıllanma, kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde ses değişimi) belirginleşmesi, vücut yağ dağılımının değişimi, iskelet gelişiminde hızlanma ve boy uzamasında sıçrama, giderek epifizlerin kapanması ve final erişkin boya ulaşma, erkeklerde spermatogenezisin, kızlarda ovulasyonun başlamasıdır (3,4,5).

2.2. Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Eksenindeki Hormonal Etkileşim

Pubertenin başlaması, ilerlemesi ve sonuçlanması nöroendokrin faktörler ve hormonlar tarafından kontrol edilmektedir (6). Bu dönemi başlatan nedenler ile ilgili farklı bilgi ve görüşler mevcut ise de, bu dönemin normal sürecini izleyebilmesi için sağlam bir hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) aksına gereksinim vardır (7). Bu eksenin rolü tartışma götürmez bir gerçek olarak kabul edilmektedir (8). Hipotalamus hipofiz gonad eksenindeki aktivite yeni kazanılan bir işlev olmayıp var olan işlevin yeniden aktive olmasıdır. Bu eksen fetal yaşamda etkinleşir, yenidoğan döneminde mini puberte diye adlandırdığımız aktif bir evreden geçer, daha sonra çocukluk döneminde baskılı tutulup, puberte ile birlikte yeniden bir aktivasyona uğrar (Şekil-2.1) (9,10)



Şekil 2.1: Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Eksenindeki Hormonal Etkileşim (9,10)

2.3. GnRH Nöronal Sistemin Gelişmesi

2.3.1. Embriyonik ve fetal dönem

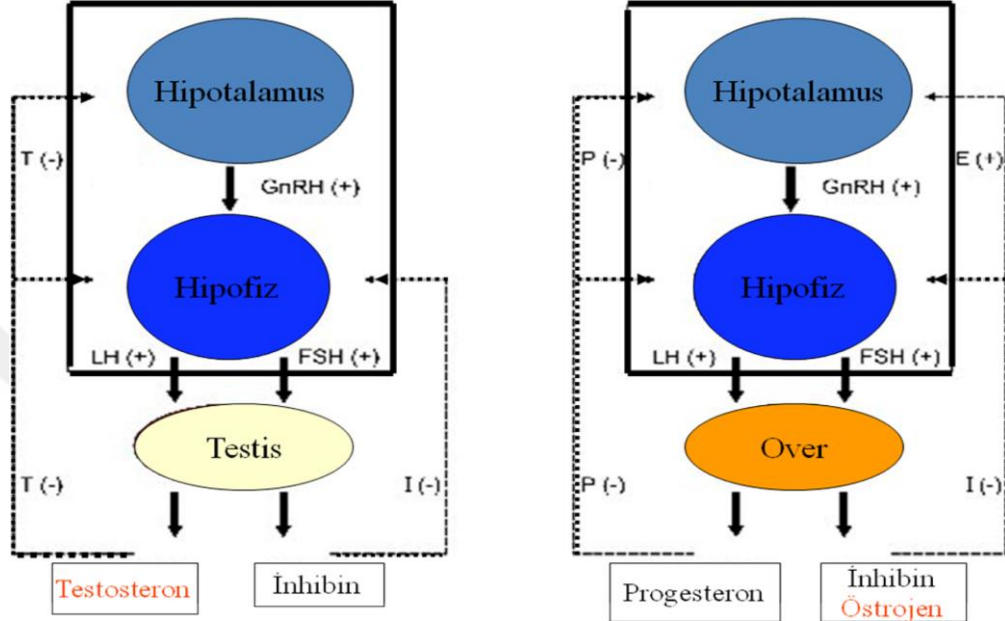
Hipotalamus-hipofiz-gonad aksı ilk olarak fetal dönemde olgunlaşır. Fetal hipotalamus, gestasyonun 14. Haftasında gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) nöronlarını içerir. Fetal hipofiz bezi 20. gestasyon haftasında LH ve FSH içerir. Hipotalamo-hipofizer portal sistem, hipotalamik GnRH'nın hipofizdeki gonadotropinlere ulaşması ile gebeliğin 20. haftasından itibaren çalışır duruma gelir. Yaklaşık 20 haftalık fetusta pubertedeki endokrin aktiviteye benzer değişiklikler görülür (11). Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks gestasyonel 20. haftada fonksiyoneldir ve gestasyonun sonuna kadar aktif kalır. Fetal ve neonatal dönemde GnRH stimülasyonu sonucu pulsatil gonadotropin sekresyonu mevcuttur (12). Dolaşımdaki FSH ve LH seviyeleri gestasyonun ortasında pik düzeye ulaşır ve sonra geç gestasyon dönemine kadar azalır. Gestasyon ortasında erkek fetuslarda testosteron, dişilerde ise östrojen düzeyleri yüksektir (13).

2.3.2. Postnatal dönem:

Hipotalamus hipofiz gonad eksenini fetal yaşamda etkinleştirir, yenidoğan döneminde mini puberte diye adlandırdığımız aktif bir evreden geçer, daha sonra çocukluk döneminde baskılı tutulup, puberte ile birlikte yeniden bir aktivasyona uğrar (14). Gebeliğin son dönemlerinde fetal hipotalamik GnRH ve hipofizer gonadotropin salgılanması azalmaya başlar. Bu durum fetoplasental üniteden salgılanan seks steroid yüksekliğinin negatif feedback etkisi olarak açıklanabilir (15). Yenidoğan dönemindeki seks steroidleri ve gonadotropinlerin ortalama serum değerleri, fetus ve puberte dönemindekilerden daha düşük, 4-9 yaş arasındaki duraklama döneminden daha yüksektir. Bu dönem mini puberte olarak tanımlanır (16). Gonadotropinler yaklaşık 2-3 yaşlarına dek epizodik pikler gösterebilir (17). Juvenil dönem olarak kabul edilen 4-9 yaşları arasında gonad hormonlarının oluşturduğu negatif geri bildirim ve santral baskılayıcı mekanizmalarla GnRH nöronal sistem büyük ölçüde baskı altında tutulmaktadır (18). Erken çocukluk döneminde ise HHG aksı baskılanır ve peripubertal döneme kadar sessiz kalır (19).

2.4. Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Eksenindeki Hormonal Etkileşim

Hipotalamus-hipofiz-gonad eksenindeki kız ve erkeklerdeki hormonal etkileşim ve pozitif ve negatif geri bildirim özellikleri şekil 2.2’de verilmiştir.



Şekil 2.2. Kız ve erkeklerde hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini.

2.4.1. Hipotalamik Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) :

GnRH hipotalamustan salgılanan hipofizer gonodotropinlerin salımını sağlayan peptid yapısında bir hormondur, GnRH’yi kodlayan gen 8. kromozomun üzerinde yer almaktadır (20-24). GnRH’yi üreten nöronlar gelişimin erken safhasında primitif olfaktör plaktan köken almakta ve daha sonra mediyal bazal hipotalamusa göç etmektedirler (25). Bu nöronların göçünde yer alan genler KAL1 geni, FGFR1, NELF (Nazal Embriyonik GnRH Faktör), PROK2 (Prokinetisin 2), PROKR2 (Prokinetisin reseptör geni) genidir. Nöronların migrasyonunda proteaz-antiproteaz aktivite önemli rol oynamaktadır. KAL geninin n-terminali antiproteaz aktiviteyi, c-terminali akson-akson ilişkisi ve nöronal büyüme fonksiyonlarını kontrol etmektedir. Bu gendeki X’e bağlı mutasyonlar Kallmann sendromuna (olfaktör genital displazi) neden olmakta, anosmi ya da hiposmi ile birlikte

hipogonadotropik hipoponadizm bu sendromu karakterize etmektedir (24). Adezyon-antiadezyon fonksiyonla aksonal ekstansiyon sağlanmakta, GnRH nöronlar olfaktör plaktan hipotalamusa göç etmektedir. Hipotalamik gelişimde, DAX1 geni önemli rol oynamaktadır (26). Bu genle ilgili patolojilerde adrenal hipoplazi ve hipogonadotropik hipogonizm dikkati çekmektedir. PROP1, GATA2 gen anomalileri de hipogonadotropik hipoponadizm nedeni olmaktadır (27).

Yetiskinde GnRH başlıca hipotalamusta lokalizedir fakat hipokampus, singulat korteks ve olfaktör soğanda da bulunur. Yarılanma ömrü 2-4 dakikadır (16). Gonadotropin salgılatıcı hormon hipotalamo-hipofizer portal sisteme epizodik boluslar halinde salgılanır, hipofizer FSH ve LH salınımını uyarır. Follikül uyarıcı hormon ve lüteinize edici hormon matür gamet üretimi ve gonadal steroid sekresyonu için gerekli hormonlardır. Epizodik salınım hipotalamik nöronların içsel özelliğidir. Epizodik GnRH salınımı gonadotropin yapımını uyarırken, sürekli uyarı hipofizer GnRH reseptörlerinde downregülasyonla gonadotropin yapımını baskılamaktadır. Bu özellik GEP tedavisinde LHRH agonistlerinin kullanılmasına olanak sağlamıştır. Gonadotropin salgılatıcı hormon puls jeneratörü baskılayıcı ve uyarıcı nörotransmitterlerin, astroglial büyüme faktörlerinin etkisi altındadır. Yenidoğan döneminde puberte düzeyinde aktif olan HHG aksı çocukluk döneminde baskılayıcı sistemlerin etkinliğini artırması ile baskılı kalmakta, puberte başlangıcında uyarıcı faktörlerin ön plana çıkması ile yeniden aktifleşmektedir (20-24).

Santral sinir sisteminin (SSS) puberte ve üreme fonksiyonunu kontrol eden “GnRH puls jeneratörü”, aktive eden veya baskılayan faktörler halen araştırılmakla birlikte asetilkolin, katekolaminler, gama-aminobutirik asid (GABA), opioid peptidler, prostoglandinler ve serotonin gibi birçok inhibitör ve stimulatör nörotransmitterlerin aralarındaki dengenin önemli olduğu kompleks bir sistemin kontrolü altında olduğu düşünülmektedir (28). Prepubertal dönemde GnRH salınımını kontrol eden başlıca inhibitör sistem (trans-sinaptik inhibitör tonus) GABA ve GABA reseptörleridir. Gama-aminobutirik asid, hipotalamik arkuat nükleustaki GnRH nöronları üzerinde bilinen en güçlü etki gösteren inhibitör nörotransmitterdir (29). Tablo 2.1’de GnRH salınımı üzerine etkili olduğu düşünülen

nörotansmitter/nöromodulatörler listelenmiştir. Pubertal uyanmanın primer merkezi beyindir. Puberte GnRH nöronlarında aktivite artışı ile başlamaktadır. Çocukluk döneminde GnRH nöronları üzerinde baskılayıcı etkiler güçlü, uyarıcı etkiler zayıftır, negatif geri bildirim mekanizmasına duyarlılık yüksektir (gonadostat) (Şekil 2.3) (27,48,49). Sonuç olarak pubertenin başlaması bir yandan uyarıcı özelliklerdeki aminoasitleri, diğer yandan hücreden hücreye sinyal iletim moleküllerini kapsayan kompleks trans-sinaptik ve astrogial nöronal etkileşimleri gerektirmektedir (Şekil 2.4).

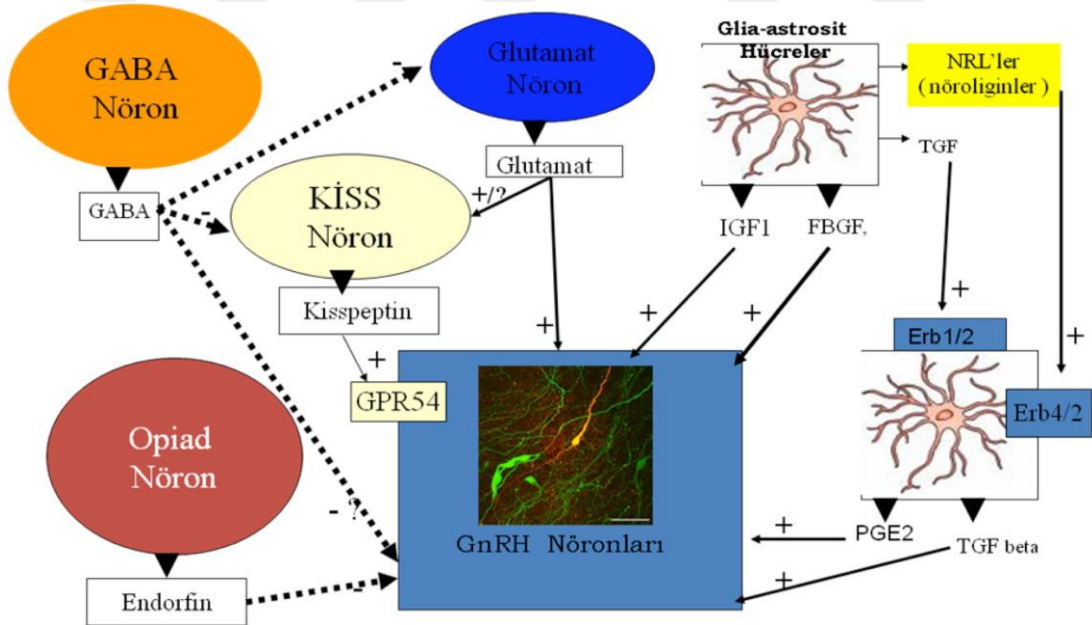
Tablo 2.1. GnRH salınımını uyarıcı ve baskılayan nörotransmitterler/nöromodulatörler.

Uyaranlar	Baskılayanlar
• Glutamat	• GABA
• N-metil D-aspartat	• Dopamin
• Adrenalin	• Serotonin
• Noradrenalin	• Opioidler
• Prostaglandin E2	• Beta-endorfin
• Büyüme faktörleri	• Melatonin
	• VIP
	• CRH
	• Nöropeptid Y

Santral inhibitör sistemler	Güçlü	Etkisi azalıyor
Santral uyarıcı sistemler	±	Güçlü
Negatif geri denetim	Duyarlı	Duyarlılık azalıyor
Gonad steroidleri	Düşük	Artıyor
Gonadotropinler	Düşük	Artıyor

<p>PREPUBERTAL</p>	<p>PUBERTE BAŞLANGICI</p>
---------------------------	----------------------------------

Şekil 2.3. Prepubertal ve pubertal dönemde gonadotropin salınımı



Şekil 2.4: GnRH nöronlarını baskılayan ve uyaran sistemler.

2.4.2. Hipofizer Gonadotropinler:

Folikül uyarıcı hormon ve luteinize edici hormon 2 alt birimi olan (a-subunit ve b-subunit) heterodimerik birer glikoprotein yapısında hormonlardır. Bu hormonların α alt-ünitesi tüm hipofizer glikoproteinler için aynıken, β alt-ünitesi her biri için spesifiktir (4). Beta alt üniteleri fizyolojik seçicilik gösterirler (30). Plasentadan salgılanan human koryonik gonadotropin (hCG), yapısal olarak LH'a benzer ve LH'nın tüm etkinliklerini gösterebilir. Luteinize edici hormon ve FSH üreten gonadotrop hücreler, ön hipofizer bezde bulunurlar ve GnRH uyarısı ile buradan sistemik dolaşıma verilirler. Gonad hormonları ise negatif ya da pozitif geri bildirim mekanizmaları ile bu salınımı denetlemektedir. Düşük düzeylerdeki östradiol (E2) gonadotropin salınımını negatif geri bildirimle baskımlarken, yüksek düzeylerde pozitif geri bildirimle uyarmaktadır. Bu da uygun koşullarda ovulasyonla sonuçlanan siklus ortasında LH artımına neden olmaktadır (4).

Erkeklerde FSH; testosteron ile birlikte normal spermatogenezin başlangıcı ve devamı için gereklidir (31). Erkeklerde FSH testiküler Sertoli hücrelerinin membran reseptörlerini etkileyerek seminifer tubuler yapılar ve sperm sentezi üzerine etkili olmaktadır. Folikül uyarıcı hormon seminifer tübüllerin maturasyonunu sağlar. LH erkeklerde Leydig hücrelerinden testosteron, kızlarda ise ovulasyon başladıktan sonra overyan östrojen salınımını uyarır (32). Kızlarda FSH; androjenlerden östrojen üretimi ve ovaryan folliküllerin büyümesi için gereklidir, glomeruloza hücrelerinde testosteronun östrojene aromatzasyonunu uyarır (33).

Kızlarda LH over folikül hücrelerindeki membran reseptörüne bağlanmakta, siklik adenzin monofosfat (cAMP) uyarılmakta kolesterolden pregnenolon oluşumu ile steroidenez başlamaktadır. Ovulasyonun başlamasından sonra LH daha çok overin teka hücreleri üzerinde etkili olmakta ve teka hücrelerinde androjen biyosentezini uyarmaktadır (34-36).

2.4.3. Cinsiyet Steroidleri:

Erkeklerde testosteron ve bunun ürünü olan dihidrotestosteron (DHT), kızlarda östrojen ve progesteron önemli cinsiyet steroidleridir. Testislerde Leydig hücre membranındaki LH reseptörüne bağlanan LH hormonu cAMP artımı ile bir dizi enzimatik etkileşme ile kolesterolden testosteron hormonunu sentezler. Her iki

cinste testosteron aynı enzimatik kademelerden geçerek sürrenal korteksten de sentezlenmektedir (19). Reseptörle bağlanan LH'nın etkinliği yaklaşık 24 saat sürdüğünden eksojen LH ve hCG, günlük değil gün aşırı uygulandığında daha etkili olmaktadır (16,37). Testosteron dolaşıma verildikten sonra seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) bağlanır. Aktif olan şekli serbest formudur. Etkili olduğu hücrelerde SHBG'den ayrıldıktan sonra hücre içinde nükleusdaki reseptörü ile direkt olarak ya da 5 α -steroid redüktaz-2 enzimi ile DHT'ye dönüşerek etkisini gösterir. Bir kısım testosteron ise aromataz enzimiyle östrojene dönüşür. Androjen reseptörleri DHT'ye testosterondan çok daha güçlü yanıt vermektedir (16).

Testosteron, LH sekresyonunu baskılar, İntrauterin cinsel farklılaşmada özellikle Wolf yapıların ve beyin, DHT ise ürogenital sinüs ve dış genital yapıların virilizasyonundan, fallik büyüme, prostatın büyümesi, pubertede erkek tipi vücut yapısının oluşması, androjen bağımlı saç kaybı, sakal çıkması gibi sekonder seks karakterlerinden sorumludur. Androjenler, kas gelişimini etkiler, karaciğerde enzimatik aktiviteyi artırır, hemoglobın sentezini arttırmalar ayrıca bir kısmı östrojene dönüşerek, epifizyal plaktaki kemik maturasyonunu aktive ederler (16,38).

İnsanlarda aktif östrojen formu östradioldür. Östrojenler dolayında büyük oranda SHBG'ye bağlı olarak bulunurlar. Dişi organizmada meme dokusunun, uterusun gelişmesinden, vücut yağ dağılımının dişi tipinde oluşmasından, vücudun dişi görüntüsü almasından, genital organların ve vajinal mukozanın maturasyonundan, uterus büyümesinden sorumludur. Kemik maturasyonu üzerinde direk etkisi vardır. Büyüme hormonu salgılanmasını artırır bu etkisiyle pubertal büyümeyi hızlandırır. Ayrıca östrojen uzun dönemde epifizlerin kapanmasında ve büyümenin büyümenin durmasından sorumludur (39,40).

2.4.4. İnhibin:

İnhibin dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) ailesinden, erkeklerde sertoli, kızlarda over granüloza hücrelerinden ve plasentadan salgılanan heterodimerik bir glikoproteindir (34-36). İnhibin hipofizer FSH salınımını baskımlarken, bu hormonun alt birimi olan aktivin, FSH salınımını uyarır (33). Yenidoğan döneminde yüksek olan inhibin düzeyleri 1 yaş civarında düşmekte, her

iki cinsiyette de pubertede yeniden artmaya başlayıp, sonra giderek düşmektedir (34-36).

2.4.5. Anti-Müllerian Hormon (AMH):

Anti müllerian hormon, fetal testis Sertoli hücrelerinden fetal over granuloza hücrelerinden salgılanan TGF- β ailesinden glikoprotein yapısında bir hormondur ve immatür Sertoli hücreleri için bir belirteçtir (29,41). Anti müllerian hormon, fetal 7. haftadan puberteye dek bütün prepubertal yaş grubunda yüksek değerlerini korumakta, testosteron AMH salınımını negatif yönde etkilediğinden pubertede giderek AMH düzeyi düşmektedir (16). Fetal yaşamda, erkek fetusta Müller yapıların gerilemesini sağlar. Anti müllerian hormonun yaşamın daha sonraki evrelerinde işlevleri kesin bilinmemektedir (42). Abdominal testisin inguinal kanaldan iniş sürecinin başlangıcında AMH görev almaktadır (33).

2.4.6 Leptin:

Yağ dokusundan salgılanıp hipotalamustaki reseptörleri etkileyerek iştah azaltıcı etkisi olan bir hormondur. Fakat araştırmalar leptinin sadece besin alımının ve enerji dengesinin düzenlenmesinde değil, başka metabolik ve nöroendokrin görevlerinin de olduğunu göstermektedir (43-45). Primer enerji dengelemesinde nöroendokrin bir düzenleyici olmasının yanı sıra, pubertal gelişimde de önemli rol oynamaktadır. Leptin eksikliği olan sığınlarda pubertenin başlamadığı fakat dışarıdan leptin verildiğinde pubertenin başladığı gözlenmiştir. Puberteyi başlatan mekanizmalara vücudun enerji depoları hakkındaki bilgiler leptin tarafından sağlanmaktadır. Pubertenin başlayabilmesi için vücudun belli bir yağ kütlesine ulaşmasının gerekli olduğu bilinmektedir. Leptinin, puberte başlamasında tetikleyici bir faktör olmasından çok kolaylaştırıcı rol oynadığı düşünülmektedir (19,27).

2.4.7. Büyüme hormonları ve insülin benzeri büyüme faktörleri :

Pubertede, GnRH ve cinsiyet steroidleri hipofizden büyüme hormonunun (BH) salgılanma amplitüdünü ve bunun sonucu insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-I düzeylerini arttırmaktadır. Pubertesi geciken çocuklardaki BH degerleri, BH yetmezliği andırır şekilde körelmekte, bu çocuklarda fizyolojik bir BH eksikliği görülmektedir. Pubertede BH salınımı üzerindeki uyarıcı etkiyi öncelikle östrojen yapmaktadır. Doğumda IGF-1 konsantrasyonu düşük olup, pubertal büyümenin

başlamasına kadar çocukluk dönemi boyunca yükselir. Malnutrisyonda serumdaki BH miktarı yüksek iken, IGF-1 düzeyi düşüktür (32,46). Puberteki serum IGF-1 düzeyindeki artış, BH'nu da içeren çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Ayrıca seks steroid sekresyonunun direkt etkisi, kıkırdaktan BH'den bağımsız olarak IGF-1 üretiminde artışa neden olur (16,47).

2.5. Adrenarş

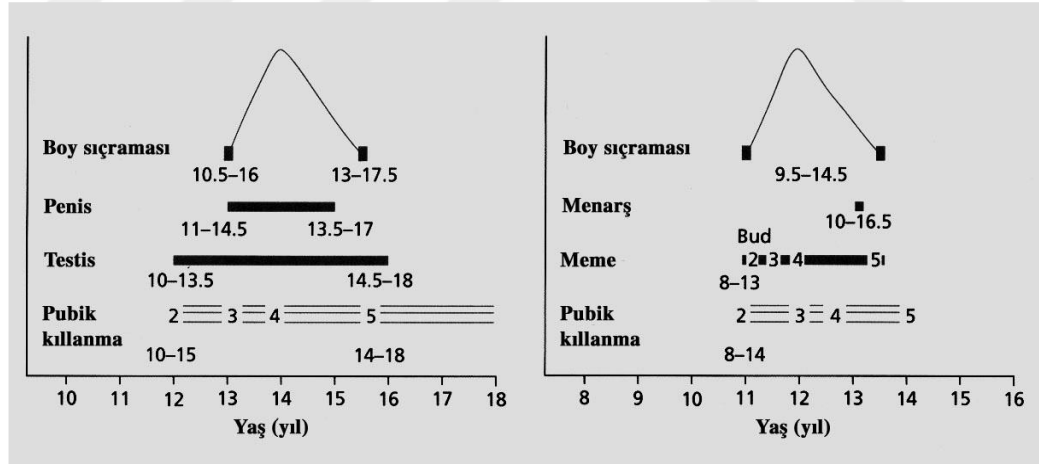
Adrenal bezin gonadların pubertesinden bağımsız olarak gelişen pubertesidir. Böbreküstü bezinden dehidroepiandrosteron (DHEA) ve Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) gibi androjenlerin salınımı ile karakterizedir. Her iki cinsiyette de HHG eksenini aktifleştirmeden (yaklaşık 2 yıl önce) 6-8 yaşları arasında başlamaktadır (37,50-52). Adrenarşın biyokimyasal göstergesi serum DHEA düzeyindeki artıştır. Adrenarşı başlatan mekanizmalar henüz tüm açıklık kazanmamıştır. Adrenal kortekste zona retikularis matürasyonu bu aktivitede önemli rol oynamaktadır. Bu mekanizmada adrenokortikotropik hormon (ACTH) etkili ise de tek ve belirleyici faktör değildir. Adrenokortikotropik hormon uyarısına adrenal yanıtta değişim oluşmakta, kortizol sekresyonu artmadan sürrenal androjen sentezi uyarılmaktadır (33). Adrenal fonksiyonunun olmadığı Addison hastaları normal zamanda puberteye girmektedirler (32). Adrenarşın başladığı 6-8 yaşları arasındaki hastaların boy eğrisindeki mini bir sıçrama dikkati çekmektedir.

2.6. Pubertede Fiziksel Değişiklikler

Her iki cinsiyette cinsel olgunlaşmadaki fiziksel değişiklikler Tanner-Marshall yöntemine göre evrelendirilmektedir (Şekil 2.5) (2,3). Her iki cinsiyette pubertal bulgulardaki zamanlama Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda ve erkeklerde pubertal evrelendirme (2,3).



Şekil 2.6. Erkeklerde (sol) ve kızlarda (sağ) pubertal sekonder cinsel özelliklerin görülme zamanları

2.6.1. Kızlarda Sekonder Cinsel Özellikler

Kızlarda pubertenin ilk klinik bulgusu meme gelişimidir (telarş), ortalama 10-11 yaşlarında gerçekleşir, genellikle meme tomurcuklanması ile başlamakta, bunu

pubik ve aksiller kıllanma ve menarş takip etmektedir. Nadir olarak pubertenin ilk bulgusu pubik ve/veya aksiller kıllanma olabilmektedir. Meme gelişiminin erken evresi olan meme tomurcuklanmasında areola çapı artmakta ve meme başı hafifçe belirginleşmektedir. Başlangıçta olguların bir kesiminde meme gelişimi tek yanlı olabilmekte, yaklaşık 6 ay içinde diğer meme de gelişime katılmaktadır (3,19,53,54,55). Meme gelişiminde primer etkili hormon overden salınan östrojendir. Pubik ve aksiller kıllanma ise sürrenal androjenlerle kontrol edilmektedir (19). Meme gelişimi ve pubik kıllanmanın evreleri şekil 2.5'de, tablo 2.2 ve 2.3'de görülmektedir (3). Meme gelişiminden 6-12 ay sonra pubik kıllanma başlar, androjen üretiminde ve kıl foliküllerinin androjenlere karşı duyarlılığındaki artış ile oluşur (53,56). Yaklaşık 4 yıl içinde meme gelişimi tamamlanır. Pubik kıllanma evre 2 ile evre 5 arasındaki süre yaklaşık 2.5 yıl olarak belirlenmiştir. Kızlarda 12.5-13 yaşları arasında aksiller kıllanma başlamakta ve yaklaşık 15 ay içerisinde erişkin tipi gelişim tamamlanmaktadır.

Menarş; menstrüel siklus, hormonal değişimlerle düzenlenen, ovarian foliküler matürasyon, dominant folikülün matürasyonu ve korpus luteumun gelişimiyle sonuçlanan bir süreçtir. Menarş çoğunlukla meme tomurcuklanmasından yaklaşık iki yıl sonra ve boy uzamasındaki hızlanmayı takiben görülür. Ortalama menarş yaşı 12.5-13 arasında değişmektedir. Menarşın 10 yaşından önce görülmesi erken, 16 yaşından sonra görülmesi ise geç olarak yorumlanır. Döngüler arasındaki süre, kanamanın şiddeti ve miktarı normal adolesanlarda bireysel farklılıklar gösterebilmektedir.

Kızlarda pubertede görülen fiziksel değişiklikler gözlenirken içgenital organlarda pelvik USG ile görüntülenebilen önemli morfolojik değişiklikler oluşur. Çocukluk döneminde göz yaşı şeklinde olan prepubertal uterus armut şeklini alır. Prepubertal dönemde uterusun uzun boyutu 3,5 cm'nin altında ölçülürken, pubertal uterus uzun boyutu 5-8 cm'ye ulaşır. Benzer şekilde pubertal bulgu olarak over boyutları da artar ve iki yaşında yaklaşık 1 mL olan over volümü, 12 yaşındaki bir kızda 2-2,5 ml'ye ulaşır. Prepubertal kızlarda overlerde mikrokistik görünüm (kist çapı ≤ 4 mm, kist sayısı ≤ 6) normal kabul edilir (16,55,57). Overlerin ultrasonografik olarak morfolojik özellikleri tablo 2.4'de verilmiştir (57).

Tablo 2.2:Tanner-Marshal sınıflandırmasına göre kızlarda telarş evreleri (3).

Tanner Evre	
I	Herhangi bir glanduler gelişim yok.
II	Memede tomurcuklanma, areola çapı artmıştır.
III	Meme ve areola belirgin büyümüş, areola ve papilla sınırı belirsizdir.
IV	Areola ve papilla memenin üstünde ayrı düzey oluşturur.
V	Matür meme, areolada kabarıklık yok, yalnızca papilla belirgindir.

Tablo 2.3. Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda pubik kıllanmanın evreleri (3).

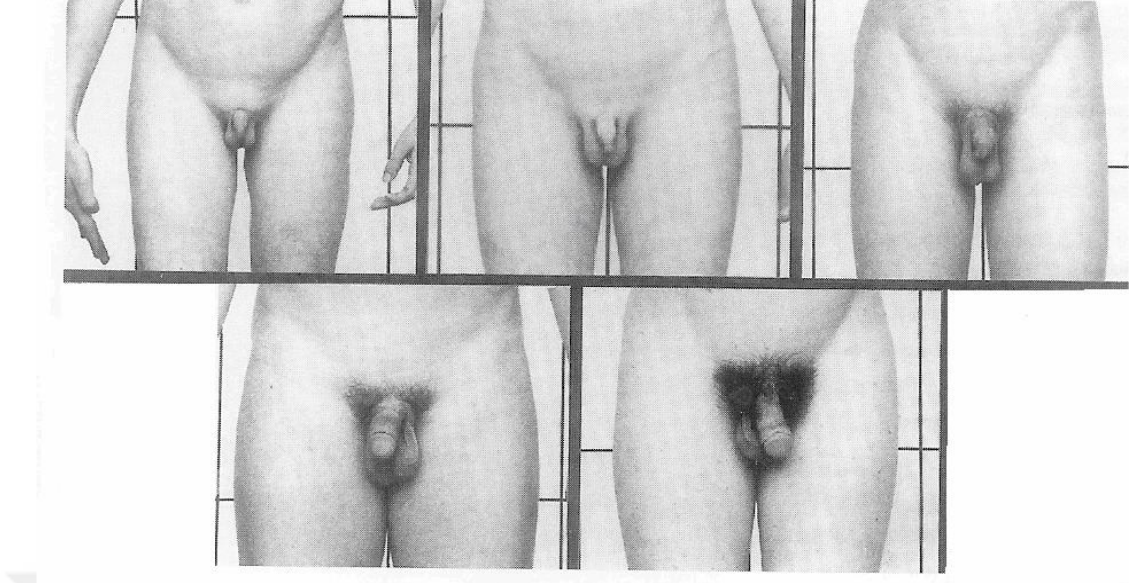
Tanner Evre	
I	Pubik kıllanma yoktur.
II	Uzunlamasına büyüyen, seyrek, hafif pigmente, düz veya hafif kıvrımlı, en çok labia boyunca yerleşimli ince tüyler vardır.
III	Kıllar oldukça koyu, kalın ve daha kıvrıktır. Pubis'in birleşme yerlerinde seyrek olarak yayılmıştır.
IV	Kıl erişkin tiptedir ama daha az yer kaplar.
V	Tip olarak erişkin tiptedir. Klasik feminen paterndeki ters üçgenşekilde ve uyluğun yanlarına yayılmıştır.

Tablo 2.4. Pelvik ultrasonografi ile over morfolojisinin değerlendirilmesi (57)

Tip	Over Yapısı
Tip-1	Homojen: Solid görünüm, folikül yok
Tip-2	Mikrokistik: 4 mm'nin altında 1 ya da 1'den fazla folikül
Tip-3	Polikistik: 4-9 mm çapında 6'dan az folikül
Tip-4	Multikistik: 4-9 mm çapında 6 ya da 6'dan fazla folikül
Tip-5	Makrokistik: 9 mm'nin üzerinde 1'den fazla folikül
Tip-6	Majör izole kist: Çapı 2 cm'nin üzerinde kist

2.6.2. Erkeklerde Sekonder Cinsel Özellikler

Erkeklerde testis hacminde artış pubertenin ilk bulgusudur. Bu bulguları skrotumun pigmentasyonu ve penil büyüme izler, pubik kıllanma ise daha sonra olur. Aksiller kıllanma pubertenin ortalarında görülür(1,7,12,58). Erkeklerde genital gelişim (G) ve pubik kıllanma (PK) evreleri şekil 2.7'de, tablo 2.5 ve 2.6'da görülmektedir (2,59). Prader orşidometresine göre testis boyut değerlendirilmesi yapılır (16). Testis hacminin 4 ml ve üzerine çıkması pubertenin 2. evresi olarak kabul edilir. Uzun boyut2.5 cm'ye ulaştığında testis hacmi 4 mL'dir. Prepubertal (P1) dönemi testis uzun boyutu2.5 cm'den küçüktür. Testis boyutlarındaki büyümeyi daha çok sertoli hücrelerindeki gelişim oluşturmaktadır (1,16,59). Genellikle sağ testis sola göre biraz daha büyük, sol testis ise skrotumda daha aşağı yerleşimlidir. Evre 2 pubertede testis hacmi 4-9 mL, evre 3 pubertede 10-14 mL, evre 4 pubertede 15-19 ml ve evre 5 pubertede ise ≥ 20 mL'dir (2).



Sekil 2.7. Erkek genital gelişim ve pubik kıllanma evreleri

Tablo 2.5. Erkeklerde Tanner genital evreler

Evre G1- Skrotum, penis ve testisler erken çocukluk dönemindeki ölçü ve orandadır.
Evre G2- Skrotum ve testis büyümüştür ve skrotal deri dokusunda değişim vardır. Ayrıca skrotal deride hafif kızarma vardır.
Evre G3- Penis büyümesi görülür. Başlangıçta uzunlamasına sonra beraberinde enlemesine büyür. Testis ve skrotumda büyüme devam eder.
Evre G4- Penis glansında büyümeyle beraber en ve boy olarak büyümeye devam eder. Testis ve skrotum genişlemeye devam eder. Skrotal derinin rengi daha da koyulasır.
Evre G5- Genital ölçü ve şekil bakımından erişkin tiptedir. Daha fazla büyüme görülmez

Tablo 2.6. Erkeklerde pubik kıllanmanın Tanner evreleri

Evre PK1 - Pubik kıllanma yok.
Evre PK2 -Uzunlamasına büyüyen, seyrek, hafif pigmente, düz veya hafif kıvrımlı, penis tabanı çevresinde yerleşimli ince tüyler vardır.
Evre PK3 - Kıllar oldukça koyu, kalın ve daha kıvrıktır. Pubis'in birleşme yerlerinde seyrek olarak yayılmıştır.
Evre PK4 - Kıl erişkin tiptedir ama daha az yer kaplar.
Evre PK5 - Tip olarak erişkin tiptedir. Uyluğun yanlarına yayılmıştır ama üçgen tabanından yukarıya veya linea albaya çıkmaz.



Sekil 2.8. Prader Orsidometresi

Spermatogenez histolojik olarak 11-15 yaşları arasında tespit edilebilir, yaklaşık 13.5 yaş civarında görülür. Testis hacmi, penil ölçüler ve pubik kıllanmanın evresi ile yakın ilişki gösterir. Spermlerde erişkin düzeyinde yoğunluk ve motilite kemik yaşı 17 yıla ulaşınca kadar oluşmamakla beraber, bu dönemde de

fertilitegerçekleşebilmektedir (33,60). Erkeklerde büyümede hızlanma, ses değişimi, akne ve aksiler kıllanmanın başlangıcı testesteron maruziyeti sonrasında pubertenin ortalarına doğru oluşur.

2.6.3. Pubertede İskelet Olgunlaşması ve Boy Uzaması

Büyümenin hızlı olduğu yenidoğan döneminden sonraki en hızlı büyüme fazı pubertede görülür (16). Uzamadaki hızlanma aynı zamanda iskelet matürasyonu ile birlikte gittiğinden zaman içinde epifizler kapanmakta ve final yetişkin boya ulaşılmaktadır (23). Pubertal boy uzama atağı üç dönemde gözlenir. İlk dönemde lineer büyüme hızı giderek artar. İkinci dönem büyüme hızı zirveye ulaşır. Sonuncu dönem ise büyüme hızı giderek azalması ile büyüme tamamlanır (62). Pubertal boy uzamasında cinsiyet hormonlarının ve onların uyardığı büyüme hormonu etkilidir. Gonadal cinsiyet hormonları bir yandan büyüme plağını doğrudan etkilemekte, diğer yandan hipofizer büyüme hormonu salınımını uyarmaktadırlar (32).

Boy uzamasındaki hızlanma erkeklerde kızlardan ortalama 1,5-2 yıl sonra başlar, kızlarda erkeklere göre daha önce sonlanmaktadır (63). Her iki cinsten ilk 4 yaşlarında, büyüme hızı yılda 5-7 cm arası seyrederek ve adrenarşın başladığı 6-8 yaşları arasında boy eğrisinde mini bir boy uzama atağı dikkati çeker. Puberte döneminde boy uzaması hızlanır ve bu hızlanmanın en yüksek kısmı kızlarda erken pubertede erkeklerde ise orta pubertede gözlenir. Puberte döneminde yetişkin boyun yaklaşık % 80'ni olan boy uzunluğu 2-4 yıl içinde artarak epifizlerin kapanmasıyla birlikte hedef boyun % 99'una ulaşır (7,54,64-66). Tanner-Whitehouse ve Greulich-Pyle atlasları kullanılarak kemik yaşı değerlendirilir. Kemik yaşının; kızlarda 15, erkeklerde ise 16 yaş bulunması ve son 1 yıl içinde büyüme hızının 1 cm'den az tespit edilmesidurumunda birey "erişkin boy"a ulaşmış kabul edilmektedir (3,79,80).

Vücut kompozisyonundaki ilk değişim kızlarda 6 yaşında, erkeklerde 9.5 yaşında görülmeye başlayan kas miktarındaki artıştır (16). Erkeklerde puberte döneminde total kemik içeriğinde, vücut kitlesinde fark edilir bir artış olurken, vücut yağ oranı azalır (61). Kızlarda ise yağ ve kas miktarı artış gösterir, puberteye girişle birlikte kalçalar genişler ve bel-kalça oranı azalmaya başlar (16).

2.7. Puberte Başlama Zamanı Ve Puberte Başlangıcını Etkileyen Faktörler

Pubertenin başlama yaşı ırksal değişkinlikler göstermekle beraber kabul edilen ortak görüş, sekonder seks karakterlerinin normal populasyonda kız çocuklarında 8 yaş, erkeklerde ise 9 yaştan sonra görülmesi gerektiği şeklindedir (45,66). Benzer yaşam koşullarında puberte zamanlamasındaki değişiklik, pubertal başlangıçta multifaktöryel etkilerin rol aldığını düşündürmektedir (67).

Genetik faktörler, çevresel faktörler, stres, metabolik hız, iskelet maturasyonu ve vücut yağ oranı gibi birçok faktörün puberte başlama yaşını etkilediği düşünülmektedir. Puberteyi etkileyen çevresel faktörler arasında nutrisyon, kronik hastalıklar, sağlıklı çevreye göç etme, sık enfeksiyon geçirme, çevre kirliliği ile insektisidler, antiandrojenler ve östrojen benzeri etki yapan çeşitli kimyasallara (endokrin bozucular) maruziyet sayılmaktadır (58,71,74,76).

Çalışmalar pubertenin Afroamerikan erkeklerde; Meksika kökenli Amerikalılara ve beyaz ırka göre daha erken yaşta başlayıp sona erdiğini göstermiştir. *The National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) 1988-1994 yılları arasında yapılan geniş çaplı çalışma ve diğer küçük çaplı çalışmalara rağmen veriler yetersizdir. Pubik kıllanma evre 2 için ortalama yaş beyaz ırk için 12 siyah ırk için 11.2, Hispanikler için 12.3'tür. Puberte başlangıcı için en düşük yaş sınırı beyaz ırkta 9, Hispaniklerde 9.5, siyah ırkta 8 olarak saptanmıştır (68,69). 1988-1994 yılları arasında ABD'de yapılan NHANES III çalışmasında telarş yaşı beyazlarda 10.3, Afroamerikanlılarda 9.5, Meksika kökenli Amerikalılarda 9.8, PK başlama yaşı sırasıyla 10.5, 9.5, 10.3 olarak saptanmıştır (70). 1997 yılında *Pediatric Research in Office Setting* (PROS) çalışmasında Amerika'da 17077 kızda yaptıkları çalışmada puberte başlama yaşını beyaz Amerikalılarda 9.96 ± 1.82 , zenci Amerikalılarda 8.87 ± 1.93 olarak bulmuşlardır (54).

Beslenme değişiklikleri, sosyoekonomik şartların iyileşmesi, sağlık ve hijyen koşullarının düzelmesi, kentleşmede artışın sonucu olarak puberte başlama yaşında giderek öne kayma tüm dünyada gözlenmektedir. Avrupa ve ABD'de yapılan çalışmalarda 19 ile 20. yüzyılın ortalarına kadar olan dönemde menarş yaşının giderek düştüğü gözlemlenmiş ve bu durum yüzyılın eğilimi olarak isimlendirilmiştir

(72-74). Günümüzde düzelen sosyoekonomik ve beslenme koşullarına paralel olarak normal puberte daha küçük yaşlarda başlamaktadır (75).

Türk çocuklarında puberte dönemi ilgili çalışmalar çok kısıtlıdır. Neyzi ve Onat'ın İstanbul'da yaptıkları çalışmalarında,1955-60 yılları arasında doğmuş yüksek sosyoekonomik düzeydeki (SED) kız çocuklarında ortalama puberte başlangıç yaşı 9.8 ± 1.3 yıl, menarş yaşı 12.4 ± 0.1 yıl olarak tespit edilmiştir. Düşük SED çocuklarında menarş yaşı, yüksek gruptan 0.8–0.9 yıl ileri bulunmuştur (77). Ancak Ersoy ve arkadaşlarının 1017 kız çocuğu kapsayan çalışmalarında menarş yaşı yüksek ve düşük SED gruplar arasında (12.73 ± 1.07 ve 12.87 ± 1.08 yaş) anlamlı fark saptanmıştır (78). Türkiye'de 2005 yılında 3311 okul çocuğu taranarak yapılan bir çalışmada kızlarda meme gelişiminin ortalama 10.16, pubik kıllanmanın ortalama 10.57 yaşında başladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ortalama menarş yaşı 12.4 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar 30 yıl önceki verilerle karşılaştırıldığında pubertal bulguların başlama yaşında belirgin bir değişiklik olmadığı görülmektedir (81).

2.8. Erken Puberte

Kız ve erkek çocuklarında sekonder cinsel bulguların belirginleştiği puberte yaşının, bu bulguların normal popülasyonda görülmeye başladığı yaş ortalamasından 2.5 standart sapmadan (SD) daha öne kayması (kız çocuklarında sekiz, erkek çocuklarında dokuz yaşından önce oluşmaya başlaması) erken puberte olarak yorumlanmaktadır. Erken puberte kızlarda erkeklere göre daha sık görülür. Olguların 2/3'ünde veya daha fazlasında herhangi bir neden tespit edilmemektedir (12). Pubertenin başlaması tanımında kızlarda telarş evre II, erkeklerde testis hacminin 4 ml'nin üzerinde ölçülmesi esas alınmaktadır. Rosenfeld ve arkadaşları pubertal evreyi dikkate alarak kızlarda meme gelişiminin 8 yaştan, pubik kıllanmanın 8.5 yaşından, menarşın 9.5 yaşından önce başlamasını erken puberte olarak tanımlamaktadır (82). Styne ve arkadaşları erkeklerde erken puberteye (P2) 9 yaşından, orta puberteye (P3) 10 yaşından önce ulaşmayı erken puberte olarak değerlendirmektedirler (83).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda pubertal bulgular kızlarda 7-8 yaş arasında, erkeklerde 9.5-10.5 yaş arasında başlamışsa erkene kaymış puberte olarak

adlandırılmaktadır. Erkene kaymış puberte parafizyolojik bir durum olarak kabul edilmekte, hastaların yakın izlemi önerilmektedir. Bu hastalarda bulguların gelişme hızına göre hızlı ve yavaş ilerleyici formları olabileceği de tanımlanmıştır. Erkence ve yavaş ilerleyici formların normalin bir varyantı olabileceği düşünülmektedir (53,84,85).

Erken puberte gonadotropin bağımlı erken puberte ve gonadotropin-bağımlı olmayan erken puberte olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (82,86-87). Fizyolojik erken puberte ve gerçek erken pubertede HHG aksı aktiftir. Buna karşın periferik erken pubertede HHG aktivasyonu yoktur. Bu grupta cins steroidlerinin kaynağı eksojen veya endojendir (88). Erken puberte nedenleri tablo 2.7'de verilmiştir (89).

Tablo 2.7. Erken puberte nedenleri (89)

I. GONADOTROPİN BAĞIMLI (Komplet, Gerçek, Santral)

a. İdiyopatik

b. Organik nedenli

- Kranial tümörler (optik glioma, astrositoma ve diğerleri)
- Hipotalamik hamartom
- Statik ensefalopati (post enfeksiyöz, postanoksik, posttravmatik)
- Granülamatöz lezyonlar
 - Yapısal kranialanomaliler (Hidrosefali, meningomiyelozel, Septa-optik displazi)
- Nörokütanöz sendromlar (Nörofibromatoz, tuberoskleroz)
- Düşük doz kranial ışınlama
- Dismorfik sendromlar (Williams S., Russel-Silver S.)
- Nonketotik Hiperglisinemi
- Hipotiroidi

II. GONADOTROPİN BAĞIMSIZ ERKEN PUBERTE (Periferik Erken Puberte)

- Over kistleri
- Estrojen salgılayan over ve adrenal bez tümörleri
- McCune-Albright sendromu
- Peutz-Jeghers sendromu
- Konjenital adrenal hiperplazi
- İyatrojenik nedenler (estrojen içeren ilaç, gıda veya kozmetik maddelere maruziyet)

III. KOMBİNE ERKEN PUBERTE

IV. NORMAL VARYANT PUBERTE

- Prematür Telarş
- Prematür Pubarş
- Jinekomasti

2.8.1. Gonadotropin Bağımlı-Santral Erken Puberte

Hipotalamus-hipofiz-gonad aksının fonksiyonel olarak ya da organik bir patoloji sonucu erken olgunlaşmasıdır (7,66). GEP’de, GnRH nöronları üzerindeki santral baskılayıcı sistemlerin etkinliğini yitirmesi ve uyarıcı sistemlerin baskın duruma geçmesi ile episodik LHRH salgılanmaya başlar. Luteinizan hormon salgılatıcı hormon salgısına yanıt olarak hipofiz bezinden LH dominant pulsatil gonadotropin salınımı olur. Gonadotropinlerin uyardığı gonadlardan salınan seks steroidleri pubertal bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Bu değişimi kraniyal organik lezyonlar ya da, yapısal anomaliler oluşturabildiği gibi, tamamen işlevsel bir disregülasyon (idiyopatik GEP) sonucu da gelişebilmektedir. İdiyopatik olgular sporadik ya da ailevi olabilir. İdiyopatik GEP’de GnRH nöronal şebekede intrinsek bir defekt sonucu, trans-sinaptik veya astroglial kontrol kaybı söz konusudur (37,83,90). Gerçek erkek puberte insidansı 1/5000-1/10000 arasındadır (88). Kız/erkek oranı 3/1-23/1 arasında değişmektedir (91), daha çok kızlarda ortaya çıkmaktadır ve % 90’ı idiyopatik nedenlidir, herhangi bir organik sebep gösterilemez. Fakat erkeklerde GEP daha çok patolojik durumlara bağlıdır (32,91-92). Erkek hastaların %25-75’inde SSS’de yapısal bir anormallik vardır. Klinik bulgulardaki ilerleme bazı olgularda yavaş gidiş gösterirken, bazılarında ise hızlı ilerleme göstermektedir (37).

2.8.1.1. Gonadotropin bağımlı-santral erken puberte nedenleri

İdiopatik

Olguların % 90'ı idiyopatiktir, sıklıkla kızlarda görülen bir disfonksiyondur, sporadik veya ailevi olabilir. İdiyopatik GEP'de GnRH nöronal şebekede intrinsek bir defekt sonucu transsinaptik/astroglial kontrolden çıkma söz konusudur. Olguların bir kesiminde GnRH nöronlarının uyarıcı sistemlere aşırı yanıtı ve otonomik fonksiyon kazanımı da söz konusu olabilir. Kisspeptin reseptöründeki (GPR54) aktive edici mutasyonlar gonadotropin bağımlı erken puberte nedeni olabilmektedir (93-98). Fakat GEP görülen olguların büyük çoğunluğunda etyoloji bilinmemekte ve idiyopatik olarak sınıflandırılmaktadır.

Santral sinir sistemi tümörleri

Olguların önemli bir kısmı idiyopatik olsa da bir kısmı SSS lezyonlarına bağlı olarak gelişir (99). Organik patolojiler arasında pineal tümörler ve kistler, astrositoma, kiazmatik ve hipotalamik gliomlar, germinomlar, ependimoma, hipotalamik hamartomlar sayılabilir (100-101). Herhangi bir neden ve nörolojik anormallik saptanmasa da kontrastlı kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilmesi önerilir (102).

Küçük çocuklarda erken puberteye yol açan SSS'nin en sık lezyonu hamartomlardır. SSS'nin bir malformasyonu olan hamartomlar normal sinir dokusunun ektopik lokalizasyonlu tümör benzeri birikimleridir. Çoğunlukla tüber sineryum ile mamiller cisim arasındaki bölgede yerleşim gösterirler. Genellikle lezyonların çapları 1 cm'den küçükken, 2 cm'den büyük de olabilir. Hipotalamik hamartomlu olguların yaklaşık %14-36'sında organik GEP gözlenmektedir. Çoğu olguda mekanizma bilinemezken GnRH nöronlarının ektopik hipotalamus stimülatörü olarak rol aldığına dair yayın bulunmaktadır. Bu olguların bir kesiminde hamartom ektopik GnRH jeneratörü gibi çalışmakta olguların bir kesiminde ise astroglial yapılardan salgılanan TGf α ve nöroliginler gibi büyüme faktörleri LHRH nöronları üzerinde uyarı oluşturmakta ve puberte başlamaktadır. Bu nörotransmitterler inhibitör sistemlerin etkinliğini azaltmaktadır. Ayrıca hipotalamik kitle inhibitör yollar üzerine bası yaparak, LHRH nöronlarının aktifleşmesine olanak sağlayabilmektedir (103).

Diğer santral sinir sistemi lezyonları

Erken puberte ile ilişkili diğer SSS lezyonlar beyinde genel disfonksiyona yol açan nedenler (düşük doz kafa ışınlanması, travmalar), granülo-matoz lezyonlar, konjenital beyin malformasyonları (hidrosefali, araknoid kistler, serebral palsi, suprasellar kistler, nöral tüp defektleri, septo-optik displazi, boş sella), ensefalit/menanjit sekelleri sayılabilir (104). Bu tür patolojik durumlarda uyarıcı sinyallerin artışına bağlı hipotalamik GnRH sekresyonunun inhibe edilememesi söz konusudur (105).

Radyoterapi

Baş bölgesine uygulanan radyoterapi beyinde genel disfonksiyona yol açabileceğinden puberte prekoksya neden olabilir. Erken puberteye neden olan bu durum BH eksikliğine de yol açabilir. Büyüme hormonu rezervi test edilmeli ve erken puberte tedavi edilirken kullanılan GnRH analog tedavisi, büyüme hormonu ile birlikte kullanılmalıdır (106-107).

Genetik

Kisspeptin reseptörü(GPR54), kisspeptin ligandı olarak rol oynayan bir G protein reseptörüdür. Kisspeptin GPR54 reseptörü sinyal kompleksi, GnRH hormonunun fizyolojik salınımı ve puberte başlangıcı için gereklidir. Kisspeptin reseptöründeki aktive edici mutasyonlar gerçek erken puberte nedeni olabilmektedir (108). Kiss protein oluşumunda rolü olan Nörokinin B genindeki aktive edici mutasyonlar da GEP'e yol açabilmektedir. Ayrıca surrenal, hipotalamus-hipofiz ve gonad gelişiminde yeri olan DAX-1 geni pubertal regülasyonda önemli rol oynamaktadır. DAX-1 mutasyonları değişik derecelerde surrenal yetmezlikle beraber hipogonadotropik hipogonadizme yol açarken bazı olgularda gerçek erken puberte de tanımlanmaktadır (109).

GEP bazı dismorfik sendromlarla birliktelik gösterebilmektedir. Silver-Russel sendromu, Kabuki make-up sendromu, Williams-Beuren sendromu gibi bazı dismorfik sendromlar ile nörofibromatozis gibi nörokutanöz sendromlar ile de birliktelik gösterebilir (110-112).

Primer hipotiroidizm

Uzun süreli tedavisiz kalan primer hipotiroidi nadir bir GEP nedenidir. Uzun süre tedavisiz kalan primer hipotiroidi; hipotalamusta LHRH nöronları üzerinde inhibitör etkiyi bozarak artan TRH'ya gonadotropinlerin çapraz yanıt vermeleri nedeni ile GEP'e neden olabilmektedir. Bu olgularda hiperprolaktinemi ve galaktore sıklıkla tabloya eklenmektedir (113). Uzun süreli primer hipotiroidizm erkeklerde testis büyümesi, kızlarda ise erken meme gelişimi, galaktore, tekrarlayan menstrüel kanamalar şeklinde bulgu verebilmektedir (91).

2.8.1.2. Öykü

Öyküde perinatal doğum öyküsü, doğum ağırlığı, doğumdan itibaren gelişim öyküsü, fiziksel değişikliklerin başlama yaşı ve bulguların ilerleme hızı, geçirilen hastalıklar, beslenme alışkanlıkları, radyasyona maruz kalma, kullanılan ilaçlar, eksojen hormon maruziyeti, cerrahi girişim, geçirilen hastalıklar, SSS hastalıkları ya da bu hastalıkları düşündürecek bulgular ile aile öyküsü, aile bireylerinin puberte başlama yaşı sorgulanmalıdır. Aile öyküsü, genetik geçişli hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları ve bulaşıcı hastalıklar yönünden önemlidir. Hastada nöbet öyküsünün olması organik nedenli GEP düşündürür.

2.8.1.3. Klinik

Gerçek erken pubertede pubertal gelişim normal puberteyi taklit eder, her zaman izoseksüeldir. Kızlarda virilizasyon, erkeklerde feminizasyon bulguları yoktur (75,82,87,90). Kızlarda öncelikle meme gelişimi, sonra pubik kıllanma, bazı durumlarda aynı anda başlayabilir, bazende bu sıralamada değişiklikler olabilir. Zamanla dış genitalya olgunlaşır, süreç içinde periyodisite gösteren vajinal kanamalar, ter kokusu, somatik gelişimde hızlanma eşlik eder. Menstrual döngüler normal puberteye göre daha düzensiz ve genellikle anovulatuvardır. Erkeklerde ise bilateral testis boyutlarında büyüme, makrogenitalya, pubik kıllanma, ses kalınlaşması, akne, sık ereksiyon, gece emisyonları, ter kokusunun başlaması, aksiller kıllanma, somatik gelişimde hızlanma başlıca bulguları görülebilir (21,23,83,114,115). Her iki cinsiyette de somatik gelişim hızlanır. Hastaların boyları, ağırlıkları ve kemik yaşları kronolojik yaşa göre ileridedir. Yaşıtlarına göre iri olan bu çocukların final erişkin boyları epifizler erken kapandığından, genetik boy

potansiyellerine göre kısa kalır. Yaşıtlarından farklı somatik ve cinsel gelişim, kızlarda ayrıca vajinal kanamalar birçok psikososyal sorunları da beraberinde getirmektedir. Gerekli görülen durumlarda danışmanlık hizmetlerinden faydalanması sağlanmalıdır (60).

Hastalar çok farklı klinik seyir gösterebilirler. Tedavi kararı alınırken klinik seyrin belirlenmesi önemlidir. Hastalığın seyri ilerleyici ve/veya hızlı ilerleyen, yavaş ilerleyen ve ilerleyici olmayan (nonprogressive) formlarda olabilir. Klinik seyrin ilerleyici olması nedeni ile kemik maturasyonu hızla ilerler, epifizler erken kapanır ve bu durum final boyun kısa kalması ile sonuçlanır. Yavaş ilerleyen pubertede erişkin final boy korunur (60).

Organik GEP’de klinik tabloya etiyolojik nedene göre bulgular da eklenebilir. Fizik muayenede boy, tartı, kulaç uzunluğu, vücut üst/alt segment oranı, tiroid muayenesi, Tanner evrelemesine ek olarak hastaların dış genitalyası inspeksiyon ile değerlendirilmelidir. Nörolojik bulgular, deride sütlü-kahve lekeleri, dismorfik bulgular, öyküde periferik erken puberte, galaktore, hipotiroidi ile uyumlu semptomatoloji etiyolojik neden bakımından yönlendiricidir (60).

2.8.1.4 Tanı

Tanı klinik ve biyokimyasal verilere dayandırılmalı, idiyopatik/organik ayrımı kraniyal MR görüntüleme ile yapılmalıdır (75,82,87,90). Cinse özgü seks steroidleri (kızlarda östrojen, erkeklerde testosteron) ve gonadotropin düzeyleri bazal ve/veya uyarılmış ölçümü yapılmalıdır. Tanıda laboratuvar testlerinde ilk olarak kızlarda FSH, LH ve E2 düzeyleri ile fizik muayenede adrenarş saptanması halinde DHEAS düzeyi bakılır (60). Bazal LH ve FSH düzeylerinin kullanılan yönteme uygun olarak belirlenmiş prepubertal sınırların üzerinde olması GEP düşündürür. Lüteinize edici hormon düzeyinin yüksek olması tanıda daha anlamlıdır (116,117).

Erkeklerde sabah testosteron değerleri genellikle 20 ng/dL ve üzerindedir. Kızlarda ise östrojen düzeyleri normal pubertal kızlarda olduğu gibi geniş dalgalanmalar göstermekle beraber 12 pg/mL’nin üstüne çıkan değerler önemlidir (75,114). Radioimmunoassay (RIA) ve Immunoradiometric assay (IRMA) ile

yapılan bazal ölçümlerin GEP tanısı için tanısal değerinin düşük olduğu bildirilirken, üçüncü jenerasyon ölçüm metodları (ICMA ve IFMA) ile yapılan ölçümlerin tanısal olabileceği bildirilmektedir (118,119). Bazal LH düzeyi Immunoflorometric assay (IFMA) ile ≥ 0.6 mIU/mL ve immunochemilluminometric assay (ICMA) ile ≥ 0.3 mIU/ml ölçülmesi pubertal kabul edilirse de genellikle bazal gonadotropin değerleri normal sınırlar içinde bulunabilmektedir (75,114). Bu nedenle kesin tanı için LHRH uyarısına LH ve FSH yanıtları belirlenmeli ve uyarılmış gonadotropin düzeyleri ölçüm yöntemine göre yorumlanmalıdır (120, 121). İntravenöz GnRH uyarı testi puberte prekoks tanısında altın standart test kabul edilmektedir. Günümüzde GEP tanısında en sık kullanılan yöntem iv GnRH uyarı testindeki pik LH değeridir, ICMA yöntemi ile ölçülen pik LH değerinin ≥ 5 mIU/mL üzerine çıktığı durumlar GEP lehine değerlendirilmiştir (118). Gonadotropin uyarı testinde 100 mcg LHRH, sabah intravenöz uygulanıp 120 dakika süre ile her 30 dakikada bir kan örnekleri alınır. Uyarıya LH baskın yanıt GEP için anlamlı kabul edilmektedir(114). Bazı araştırmacılara göre GnRH stimülasyon testinde 30-40. dakikalarda (116,121,127), leuprolide stimülasyon testinde ise 60. dakikada tek kan serum örneği alınması pik LH seviyesini göstermede yeterlidir (125,128). Tablo 2.8'de puberte prekoks tanısında gonadotropin düzeylerinin ölçüm metotları ve test edilme şekli göz önüne alınarak bildirilen eşik değerleri görülmektedir.

Prepubertal kızlarda GnRH stimülasyon testinde göreceli olarak daha yüksek FSH cevabı görülür ve yanıltıcı olabilir. Bu testte uyarılmış FSH değerleri tanıda tek başına yeterli değildir, mutlak değerlerinden çok, LH/FSH oranları tanıda kullanılabilir. Gerçek erken pubertede LH/FSH oranı RIA ile >0.7 , IFMA ve ICMA ile >0.3 olarak verilmektedir (117,129). Prematür telarşta LHRH uyarısına FSH baskın yanıt alınırken, yavaş ilerleyen GEP'de uyarılmış LH ve FSH değerleri birbirine yakın yükselmeler gösterebilmektedir (130-131).

Bazal LH değeri çok yüksek, FSH normal ya da baskılı bulunursa human koryonik gonadotropin salgılayan bir tümör olasılığı akla gelmelidir. Hepatoblastom, koryon epitelyoma, testis karsinomları, testis teratomları, over karsinomları, mediyastinal trofoblastik tümörler bu özelliği gösterebilir. Ayrıca tanıda ektopik hCG oluşturan tümör düşünülüyorsa hCG, alfa fetoprotein (aFP) ve

karsinoembriyonik antijen (CEA) gibi tümör belirteçleri bakılmalıdır (118, 132-133).

Tablo 2.8. Santral puberte prekoks tanısında iv GnRH testinde ölçülen LH düzeyi için ölçüm yöntemine göre belirlenmiş sınır değerler

Test protokolü	LH pik zamanı (dk)	Metod	Eşik LH	Kaynak
İV GnRH uyarı testi	30. dk	ICMA	>5 U/L	Neely ve ark. (118)
İV GnRH uyarı testi	30-45	IFMA	>6.9 U/L	Brito ve ark. (122)
İV GnRH uyarı testi	30, 45, 60.	IRMA	>15U/L	Cavallo ve ark. (123)
İV GnRH uyarı testi	30-45.	ICMA	>3.3 U/L	Resende ve ark. (124)
İV GnRH uyarı testi	30-45.	IFMA	>4.2 U/L	Resende ve ark (124)
İV GnRH uyarı testi	-	RIA	>15 U/L	Oerter ve ark. (125)
İV GnRH uyarı testi	40.	ICMA	>8 U/L	Eckert ve ark. (126)

2.8.1.5. Kemik yaşı değerlendirilmesi

Kemik yaşı fizyolojik matürasyonun bir göstergesidir. Kemik yaşının değerlendirilmesinde ön-arka sol el bilek grafisi çekilerek, sıklıkla Greulich-Pyle atlası kullanılmakta (80) ise de ayrıntılı değerlendirmelerde Tanner-Whitehouse atlası daha duyarlı bir metod olarak kullanılmaktadır. Greulich&Pyle metoduyla kemik yaşının yaşa ve cinse göre 2 SD ileri olması pubertal başlangıç lehine değerlendirilmektedir. Kemik yaşının, kronolojik yaşa oranı 1.2'nin üzerinde olması (KY/TY>1.2), puberte lehine değerlendirilmektedir (134-135). Greulich&Pyle kemik atlası kullanılarak kemik yaşına göre erişkin boy tahmini bir değer (öngörülen son boy= predicted adult height= PAH) olarak hesaplanabilir (\pm 6cm, güven aralığı % 95) (136). Kemik yaşı belirlenmesi tanıda faydalı olduğu kadar tedavi başlanmayan hastaların izleminde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılır.

2.8.1.6 Radyolojik değerlendirme

Puberte prekokslu hastaların tanısında ve etiyolojinin aydınlatılmasında radyolojik değerlendirmenin önemli bir yeri vardır. Over ve uterus boyutlarını belirlemek, overin foliküler yapısını değerlendirmek, over kist ve tümörlerini ortaya koyabilmek için pelvik USG yararlı bilgiler veren invazif olmayan bir yöntemdir (114,132-133). Pelvik USG'de uterusun tübüler yapısını kaybetmesi, korpus/serviks oranının ≥ 1 olması, uterus uzun aksının >34 mm olması, endometriyal kavitenin ölçülebilir kalınlığa gelmesi, over uzun çapı 18 mm'yi geçmesi ve overlerde dominant folikül varlığı puberte lehine değerlendirilmektedir (125-126). Tablo 2.9 ve 2.10'da Tanner evrelemesine göre uterus ve over ölçümleri verilmiştir.

Tablo 2.9. Tanner evrelemesine göre uterus ve over hacimleri (132)

TANNER EVRE	UTERUS HACMİ (mL)	OVER HACMİ (mL)
I	0.5-1.5	0.2-0.9
II	1.5-3.0	0.9-1.5
III	3.0-10.0	1.5-2.5
IV	10.0-30.0	2.5-3.0
V	30.0-80.0	3.0-10

Tablo 2.10. Tanner evrelemesine göre uterus uzunluğu (132)

TANNER EVRE	UTERUS UZUNLUĞU (mm)
I (erken)	33.1 \pm 4.1
I (geç)	35.8 \pm 7.3
II	35.8 \pm 7.3
III	42.2 \pm 5.1
IV	54.3 \pm 8.4
V	53.8 \pm 11.4

Etiyolojiyi araştırmada, GEP'e neden olabilecek organik patolojiler, sellar bölgeyi içeren ve dışarıdan hipofizer veya hipotalamik yapılara bası yapan kitlelerin mevcut olup olmadığı, hipofizin manyetik rezonans görüntülemesi ile değerlendirilir(130-137). Gerçek erken puberteli tüm olgularda nörolojik bulgu olsun ya da olmasın santral patolojileri belirleyebilmek için kraniyal MRG yapılmalıdır. Bu öneri erkek çocuklar için daha fazla önem gösteriyorsa da, kızlarda da organik patolojilerin varlığı söz konusu olabilmektedir. Erkeklerde MRG bulguları normal bulursa bile belli aralarla denetim yinelenmelidir (138). Tablo 2.11'de GEP tanılı olgularda kranyal görüntülemenin endikasyonları belirtilmiştir (139).

Tablo 2.11. Gerçek erken puberte tanılı olgularda kraniyal görüntüleme endikasyonları (139).

- Erkek olgular
- Pubertal bulguları <6 yaş başlayan kızlar
- E2 düzeyi yüksek olgular (>45. persentil)
- Hızlı ilerleyen seyir gösteren olgular
- Nörolojik bulguların varlığı

2.8.1.7. Tedavi

Gerçek erken puberte tedavisinde amaç, pulsatil gonadotropin salınımını baskılanmak, hızlanmış cinsel olgunlaşmayı normal pubertal yaşa dek kontrol altında tutmak, epifizlerin erken kapanmasını ve final erişkin boy kaybını önlemek, çocuğu olumsuz psikososyal etkilerden korumak ve kızları erken yaşlardan itibaren süren yüksek östrojenin oluşturabileceği geç komplikasyonlardan korumaktır (23,114-115,140-141). Bu hedefleri yerine getirebilen ve uzun süre kullanımları gereken ilaçların yan etkilerinin az olması en önemli özelliktir. Günümüzde GEP tedavisinde kabul gören standart ilaç tedavisi GnRHa'dır (142-144). Medroksiprogesteron, siproteron asetat diğer kullanılabilen ilaçlarsa da yan etkileri nedeni ile uzun süreli kullanıma uygun görülmemiştir.

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonist tedavi endikasyonunda dikkate alınması gereken başlıca özellikler; erişkin boydaki kaybı önlemek, çocuğun erken menarşını engellemek (<10 yaş) ve psikososyal problemleri önlemektir. Yavaş ilerleyen veya erkence puberteli olgular tedavi edilmeseler de genetik hedef boylarına ulaşabildikleri gözlenmiştir (103). Bu sebeple tedavi endikasyonları iyice araştırılmalıdır. Tedavi endikasyonu koyulurken hastalığın başlama yaşı, pubertal evrenin derecesi, bulguların ilerleme hızı, hızlanmış somatik gelişim ve kemik yaşı kullanılarak hesaplanan öngörülen son boy (ÖSB) ile anne-baba boyu kullanılarak hesaplanan genetik potansiyeli (hedef boy = midparental height = MPH) arasındaki fark dikkate alınmalıdır (66,114,142,145). Tedavi kararı verirken hedeflenen hastayı normal erişkin boya ulaştırmaktır. Tedavi almayan kızların yaklaşık 1/3'ü ile erkeklerin çoğunun erişkin final boyu 5. persentilden kısadır. GEP tedavisi yapılamayan dönemlere ait hasta serilerinde tedavi edilmemiş hastaların ortalama final boy kaybı erkeklerde ortalama 20 cm, kızlarda ise ortalama 12 cm'dir (146).

Kızlarda bulgular 7 yaşından önce başlanmışsa kesin tedavi endikasyonu vardır. Erken ergenlik bulgularının 7-8 yaş arasındaki gri bölgedeki erkene kaymış pubertede ise tedavi tartışmalıdır. Erkeklerde pubertal bulgular 9 yaş öncesinde başlamışsa tedavi önerilmektedir (19). Bu durumda yukarıda sayılan parametreler göz önünde bulundurularak tedavi kararı verilir. Erkene kaymış pubertede bulguların ilerleme hızı ve somatik gelişim ve sistemik bulgular yakından izlenmelidir. En önemli kriter, 3-6 aylık takip sonucunda pubertenin ilerleyici formda olduğunun ve büyüme hızının arttığına gösterilmesidir. Pubertal evre 2'den evre 3'e geçiş 1.5 yıldan kısa ise hızlı ilerleme söz konusudur. Yıllık kemik yaşı artışının, takvim yaşı artışına oranı (KY/TY) 1.2'nin üstüne çıkmamalıdır. Çocuğun ulaşabileceği yetişkin boy, genetik hedef boyundan geri kalmamalıdır (ÖSB < -1 SD). Erkene kaymış pubertede denetlenen bu ölçütler olumlu gidiyorsa hastanın tedavisiz yakın denetimleri sürdürülebilir (131,147-149). Tedavi endikasyonları tablo 2.12'de özetlenmiştir (60).

Tablo 2.12. Tedavi endikasyonları (60)

- LHRH testinde ICMA yöntemi ile LH yanıtının >4 mIU/mL ölçülmesi veya bazal gonadotropin düzeylerinin prepubertal düzeyin şüphe götürmeyecek kadar üzerinde olması.
- LHRH testinde LH baskın bir yanıt alınması (LH/FSH >1).
- Tanner evrelendirmesinde 3-6 ay içinde ilerleme olması.
- Büyüme hızının >6 cm/yıl.
- Kemik yaşının takvim yaşından ≥ 2 yıl olması veya takipte hızlı ilerlemesi.
- ÖSB'nin HB değerinin altında kalması veya takiplerde giderek azalması.
- Pelvik ultrasonda uterus uzun çapının >34 mm, hacminin >2 ml; over boyutlarının >1 ml veya içindeki 4 mm'den daha büyük >6 kist olması

GEP tedavisinde yavaş çözünen uzun etkili GnRH analogları, GnRH reseptörlerinde down-regülasyonla hipofizer desensitizasyon ve gonadotropin düzeylerinde baskılanmaya neden olmaktadır. Tedavinin ilk dozlarında hipofizer desensitizasyon sağlanıncaya kadar gonadotropinler üzerinde uyarıcı etkileri devam eder (150). Dünya çapında kullanılan uygulama yolları (sc, im, nazal sprey, cilt altı implant) ve uygulama aralıkları (günlük, aylık, 3 aylık, 12 aylık) farklı birçok GnRH analogu (nafarelin, buserelin, leuprolid, deslorelin, histrelin, triptorelin) mevcuttur (151-152). Gerçek erken puberte tedavisinde en sık kullanılan uzun etkili GnRH analogları tablo 2.13'te gösterilmiştir (153). Önerilen doz triptorelin için 100-150 mcg/kg/ay, Leuprolide için 150-300 mcg/kg/ay'dır (3.75 mg/ay düşük doz, 7.5 mg/ay yüksek doz). Süperagonistlerin 3 ayda bir uygulanan formları (triptorelin 11.25 mg/3 ay) ve yılda bir değiştirilen implant (histarelin 50 mg/yıl) formları da geliştirilmişse de deneyim birikimi henüz yeterli değildir (154-155). GnRH analoglarının ve uygulama yolunun seçiminde hastanın özellikleri, doktorun tecrübesi ve o ülkede onaylanmış, piyasada mevcut ürünler göz önünde bulundurulur.

Tablo 2.13. Gerçek erken puberte tedavisinde kullanılan uzun GnRH agonistleri (153)

GnRHa	Piyasa isimleri	Doz ve Kullanım şekli
Leuprolide asetat *	Lupron Depot-Ped (1 ay) (ABD)	İntramusküler depo enjeksiyon 28 günde bir <ul style="list-style-type: none">• ≤25 kg: 7.5 mg• 25-37.5 kg: 11.25 mg• >37.5 kg: 15 mg
	Lupron Depot CPP (Kanada) Eilgard, Lucrin (Avrupa, Avusturya, Güney Amerika, Her yer)	Klinik yanıtı göre 4 haftada bir 3.75 mg artırılır. (Günde 10 mcg/kg/gün artırılır). Avrupa'da daha düşük dozlarla (3.75 mg/doz) başlanır.
	Lupron Depot-Ped (3 ay)	İntramusküler depo enjeksiyon (Her 12 haftada bir) <ul style="list-style-type: none">• 11.25 veya 30 mg 11.25 mg ya da 30 mg 'ı seçmek için bir kriter bildirilmemiştir.
Histrelin asetat subkutan implant	Supprelin LA (ABD)	Subkutan implant: ≥2 yaş: 50 mg implant cerrahi olarak yılda bir yerleştirilir. 65 mcg/gün olarak 12 ay boyunca salınır.
Goserelin	Zoladex (Avrupa, İngiltere, ABD, Güney Amerika, her yer)	Karın ön duvarına sc olarak enjekte edilir. <ul style="list-style-type: none">• Her 28 günde bir 3,6 mg olarak verilir.• Her 12 haftada bir 10.8 mg verilir.

Triptorelin*	Gonapeptyl (ABD, Avrupa, Güney Amerika, her yer)	İnamusküler depo enjeksiyon <ul style="list-style-type: none"> • <20 kg: 1.875 mg • 20-30 kg: 2.5 mg • >30 kg: 3.75 mg Her 4 haftada 14 gün arayla 3 doz olarak verilir (Daha sık aralıklarla enjeksiyon gerekebilir). Bazı ülkelerde 11.25 mg im depo enjeksiyon 12 haftada bir olarak kullanılmaktadır.
---------------------	--	---

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon, **ABD:** Amerika Birleşik Devletleri, *: Türkiye'de bulunan GnRH agonistleri.

Düzensiz uygulamalar baskılayıcı değil, uyarıcı etki yapabilmektedir. Tedavinin etkinliğini gösteren başlıca ölçütler: Klinik bulgularda gerileme, yıllık kemik yaşı artışının takvim yaşı artımına oranının <1.2 olması, LHRH uyarısına alınan LH yanıtının baskılanmasıdır (uLH <4 mIU/mL). Hastalar her 3-6 ay aralıklarla pubertal gelişim ve büyüme için izlenmelidirler. Kemik yaşı her 6-12 ayda bir ölçülmelidir (153). Gerçek erken pubertede GnRHa tedavisi etkili ise meme gelişimi, pubik kıllanma, over ve uterus boyutu, testiküler hacim artışı durur. Lineer büyümeyi ve kemik maturasyonunu baskıladığı için genetik boy potansiyelini koruyarak final boyda kayıp olmasının önüne geçer. Hem kız hem de erkeklerde dikkatin ve okul başarısının arttığı bildirilmiştir (156-157). GnRH analoglarının kullanımı sadece erişkin boy kazanımı için söz konusu olmayıp, psikososyal nedenlerle de kullanılabilir. Bu hastalarda tedavi başlamadan önce etik yönünün değerlendirilmesi önerilmektedir (147).

Gonadotropin salgılatıcı hormon analogları ile tedavinin HHG aks üzerinde uzun dönem bir yan etkisi bildirilmemiştir. Yan etkileri olarak allerji, enjeksiyon bölgesinde steril apse, menopoz benzeri bulgular, baş ağrısı görülebilir. Tedavinin vücut ağırlığını arttırdığı ve osteoporozu neden olduğuna dair endişeler olsa da bu çocukların uzun dönem izlemlerinde obesite sıklığının artırmadığı ve tedavi kesiminde kemik mineral dansitelerinin normal olduğu bulunmuştur. Tedavi kesilmesinden sonra hipotalamus hipofiz gonadal eksen fonksiyonlarının tamamen geri döndüğü kız ve erkek çocuklarda fertilité ile ilgili sorun yaşanmadığı bilinmektedir (158). Uygun tedavi süresi kesin olarak belirlenmemiş olmakla birlikte

yapılançeşitli çalışmalarda takvim yaşı ortalama 10.6 ile 11.6, kemik yaşı ise ortalama 12.1 ile 13.9 arasında tedavinin kesilmesi önerilmektedir (150,159-164). 2009 yılında ESPE-LWPES (*European Society for Pediatric Endocrinology- Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*) GnRHa konsensus grubu tedavi sonlandırma kararı verilirken her hastanın ayrı ayrı ele alınarak, tek bir klinik değişken yerine tedavi süresi, TY,KY, boy, HB, büyüme hızı gibi parametrelerin birlikte değerlendirilmesini önermiştir (116). Tedavi kesiminden sonra hastalar boy kazanımı, ulaşılan final boy, mensin başlaması ve düzeni, fonksiyonel over hiperandrojenizmi (FOH) ve polikistik over sendromu (PCOS) gelişimi, vücut yağ dağılımı ve obezite, kazanılan maksimum kemik kütlesi açısından takip edilmelidir (165).

2.8.2. Gonadotropin-Bağımlı Olmayan Erken Puberte (İnkomplet-Periferik Erken Puberte)

Gonadotropin-bağımlı olmayan erken puberte hipotalamus- hipofizer-gonadal akstan bağımsız, periferik nedenlere (gonad, adrenal bez, eksojen kaynaklı cinse özgü steroid hormonların fazla salınımına) bağlı olarak gelişen inkomplet erken pubertedir. Gerçek erken pubertede olduğu gibi tüm HHG eksenini aktivasyonu söz konusu olmadığından periferik erken puberte olarak da adlandırılmaktadır (64,87,114-115,140,166-167). İzoseksüel veya heteroseksüel olmasına göre de etiyoloji değişir. Tedavisi etiyolojik nedene bağlı olarak değişir ve GnRH analogları tedavide kullanılmazlar (168).

Etiyolojide gonadal ya da sürrenal tümörler; fonksiyonel over kistleri; LH ve FSH reseptör genlerindeki aktive edici mutasyonlar; gonadotropin reseptörlerine bağlı bir postreseptör sinyal proteini olan G-proteini ile ilgili aktive edici mutasyonlar (McCune-Albright sendromu); konjenital adrenal hiperplazi (21-hidroksilaz eksikliği, 11-hidroksilaz eksikliği); iyatrojenik; endokrin bozucular; hCG salgılayan tümörler (ektopik erken puberte); kortizol direnci; aromataz fazlalığı bu grup içinde yer almaktadır (123-124,169-177). Gonadotropin bağımlı olmayan erken puberte nedenleri tablo 2.14’de verilmiştir.

Tablo 2.14. Gonadotropin bağımlı olmayan erken puberte nedenleri

KIZLARDA	
<p>İzoseksüel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Over follikül kistleri • Granüloza-teka hücreli over tümörleri • Mc Cune – Albright sendromu • Östrojen salgılayan teratomlar • Aromataz fazlalığı • Peutz – Jeghers sendromu 	<p>Heteroseksüel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital adrenal hiperplazi • Virilizan adrenal tümörler • Arrhenoblastom • Kortizol direnci • Aromataz eksikliği • Peutz–Jeghers sendromu
ERKEKLERDE	
<p>İzoseksüel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital adrenal hiperplazi • Ailevi testotoksikoz • McCune-Albright sendromu • Virilizan testis yada adrenal tümörler • Kortizol direnci 	<p>Heteroseksüel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Östrojen salgılayan testis tümörleri • Östrojen salgılayan adrenal tümörler • Aromataz fazlalığı

Periferik erken pubertede etiyolojik nedene göre cinsiyet hormonları artmakta, GnRH uyarısıyla gonadotropin seviyelerinde artış görülmez. Negatif geri bildirimle gonadotropinler baskılanmakta, GnRH uyarısına baskılı gonadotropin yanıtı alınmaktadır. Bazal hormon düzeylerine bakıldığında seks hormonların yüksek olduğu, FSH ve LH seviyeleri prepubertal düzeye baskılanmış olduğu görülür. Bu yönüyle santral puberte prekokstan ayrılmaktadır. Her iki cinsde de somatik gelişim hızlanmıştır, kemik yasında belirgin ilerleme dikkati çeker. Salgılanan hormona göre pubertal bulgular izoseksüel ya da heteroseksüel olabilir. Erken gelişen sekonder cinsel özellikler genetik cinsiyete uygunsa izoseksüel, uygun değilse heteroseksüel erken puberte olarak değerlendirilir. Heteroseksüel erken pubertede kızlarda virilizan, erkeklerde feminizan bulgular vardır. Kızlarda heteroseksüel periferik erken pubertenin başlıca bulguları kliteromegali, akne gelişimi, ses kalınlaşması, androjen duyarlı bölgelerde kıllanmadır, konjenital adrenal hiperplaziye bağlı olgularda çok ağır virilizasyonla birlikte pubarşın belirgin olduğu erken puberte

bulguları gösterebilirler. Erkeklerde ise heteroseksüel yalancı erken pubertenin en önemli bulgusu jinekomastidir. Kızlarda izoseksüel PEP’de meme gelişimi ön plandadır, östrojen yüksekliğinin derecesine ve östrojen düzeyindeki ani yükselmeye bağlı meme başlarında areolar hiperpigmentasyon genellikle belirgindir. Pubik kıllanma tabloya eklenebilir, olguların bir kısmında düzenli olmayan ve periyodisite göstermeyen vajinal kanamalar gözlenir. Erkeklerde izoseksüel yalancı erken pubertede makrogenitalya, pubik kıllanma, ter kokusu, musküler yapı, sık ereksiyon, gece emisyonları, akne oluşumu dikkati çeken özelliklerdir (178).

Kızlar; Kızlarda PEP’e yol açan en sık neden fonksiyonel foliküler over kistleridir. Diğer başlıca nedenler granüloza ya da teka hücreli tümörler, lipoid tümörler, teratomlar ve arhenoblastomadır (169-177). Over tümörleri ve büyük over kistleri (9-11 mm çapında) rektoabdominal muayene ile belirlenebilir. Over patolojisini saptamada pelvik ultrasonografi yol gösterici bir yöntemdir (4-5,23). Normal prepubertal kızlarda benign over kistleri ve mikrokistik yapı görülebilirse de sayılarının artması (>4) ve boyutlarının büyük olması (çap >9 mm) durumunda fonksiyonel bulgular ortaya çıkmaktadır (175). Bazı olgularda kistlerin gerilemesi sırasında da östrojen çekilmesi nedeni ile vaginal kanamalar meydana gelebilir. Büyük kistler over torsiyonuna yol açabilirler (179).

Disgenetik gonadlardan gelişen gonadoblastom, lipoid tümörler, kistadenomlar ve over karsinomları östrojen kadar androjenik hormonlar da salgılayabilirler. Kızlarda PEP’e ne neden olan ikinci en sık sebep ise granüloza hücreli tümördür. Over tümörü düşünülen hastalarda tümör belirteçleri aFP, hCG, CA-125 ve özellikle granüloza hücreli tümörler için inhibin-b düzeyleri bakılmalıdır (174).

Erkekler; Testis tümörleri androjen veya östrojen salgılayabilir ve PEP nedeni olabilir. Testis tümörlerinde tek taraflı testiste büyüme dikkati çeker (180-182). Leydig hücreli tümörler asimetric testiküler büyüme ile kendini gösterir. Takip sırasında testiste büyüme olursa biyopsi yapılmalıdır (183).Germ hücreli tümörler, HCG salgılayarak Leydig hücreleri üzerindeki LH reseptörlerini aktive eder ve testosteron sentezini arttırırlar (184).

2.8.2.1. Kız ve Erkeklerde Ortak Olan Gonadotropin Bağımlı Olmayan Erken Puberte Nedenleri

Cinse ait belirtiler çocuğun cinsiyetine ve salgılanan cinsiyet hormonu tipine göre izoseksüel veya heteroseksüel olabilir. Fazla östrojen salınımı feminizasyona, fazla androjen salınımı da virilizasyona yol açar (185).

Konjenital Adrenal Hiperplazi (21-hidroksilaz eksikliği ve 11-hidroksilaz eksikliği); kızlarda heteroseksüel, erkeklerde izoseksüel PEP nedenidir (83-84). Konjenital adrenal hiperplazili (KAH) dişi bebekler sürrenal androjenlerin intrauterin etkisi ile dış genital yapıda kliteromegaliden tüm erkek görünümüne dek değişen virilizasyon bulguları gösterirler(186). Tuz kaybettirmeyen basit form KAH'lı kızlarda glukokortikoid tedavisine başlanmazsa yaklaşık 2 yaş civarında erken puberte bulguları belirginleşir. Non-klasik KAH veya iyi tedavi edilmeyen klasik KAH'de prematür pubarş sık görülür. Erkeklerde basit form klasik KAH yenidoğanda kuşkulu genital yapı nedeni değildir. Kendini erken puberte bulguları ile belli eder. Pubik kıllanma, hızlanmış somatik gelişim, makropenis, prepubertal ölçülerde testislerle karakterize bulgular saptanır. Her iki cinsiyette de serum 17-hidroksiprogesteron düzeyinin yüksekliği tanısal önem gösterir (180-182).

Peutz-Jeghers sendromu; mukokutanöz pigmentasyon, gastroentestinal hamartomatöz poliplerle karakterize otozomal dominant bir sendromdur. Kız ve erkeklerde Peutz-Jeghers sendromu ile birlikte PEP olguları bildirilmiştir (180).

Kortizol-Direnç Sendromları; kortizolün reseptörü ile etkileşememesi sonucu oluşan yüksek kortizol değerlerine karşın kortizol yetersizliği tablosudur. Hipofizer ACTH'nin sürrenal korteksi uyarması androjenlerin aşırı salgılanmasına yol açmakta kızlarda heteroseksüel, erkeklerde izoseksüel PEP'e neden olabilmektedir (187).

Adrenal kortikal tümörler; androjen salgılayan tümörler, adrenal steroid biyosentezindeki enzimatik bozukluklar fazla androjen üretimine neden olur. Nadiren de olsa adrenal tümörler androjen ve östrojen ile birlikte kortizol salgılayabilirler. Son grup virilizan ve Cushingoid bulguları bir arada gösterir. Adrenal östrojen üreten tümörler feminizasyona yol açabilir. Kliteromegali, somatik gelişim ve kemik

yaşında belirgin hızlanma, ağır hirsutizm, ses kalınlaşması başlıca bulgulardır (185,188).

Eksojen hormon alımı; eksojen steroid maruziyeti ve benzeri etki yapan maddeler (endokrin bozucular) ile de erken puberte görülebilir. İlaç, kozmetik ürünler, diyet, spreyler (transdermal östradiol spreyi) östrojen fazlalığına yol açarak erken puberte geliştirir(124).

McCune-Albright sendromu (MAS); aktive G proteininin α -subünitini (Gsa) kodlayan GNAS1 geninde postzigotik somatik aktive edici mutasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Deride düzensiz hiperpigmente lekeler, fibröz displazi ve bir veya daha fazla endokrin hiperfonksiyonla (overde yineleyen fonksiyonel kistler, testis hiperplazisi, hiperparatiroidi, Cushing sendromu, akromegali veya prolaktinoma, hipertiroidi, renal fosfatüri) karakterize çoklu sistemi tutabilen bir hastalıktır. Klasik triadı deride cafe-au lait lekeleri, poliostatik fibröz displazi ve puberte prekokstur (Tablo 2.15) (189-192). Genellikle kızlarda görülür, nadir de olsa erkeklerde MAS tanımlanmıştır. Erkeklerde erken puberteye nadiren rastlanır. Ortalama görülme yaşı 3 yaştır (193).

Tablo 2.15. McCune - Albright sendromunun klinik özellikleri

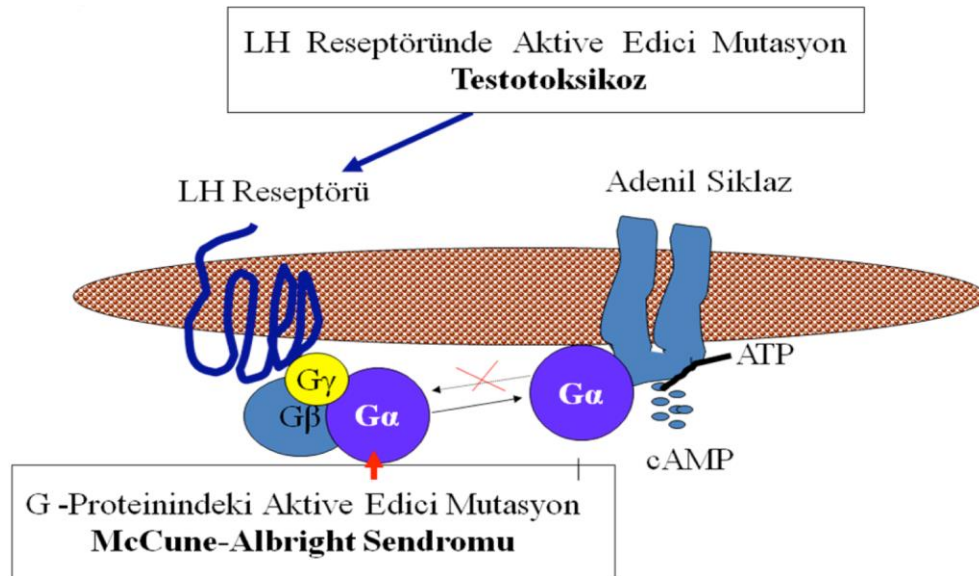
TRİAD Kenarları düzensiz hiperpigmente maküller Polyostotik fibröz displazi Gn - Bağımsız PP (Otonom Over Kistleri)
Tiroide nodüler hiperplazi (Hipertiroid - Ötiroid)
Cushing sendromu
Akromegali / Prolaktinomi
Hiperparatiroidi
Hiperfosfatürik Rikets

Hastalığın tanımlanan bulguları ve tutulumların ortaya çıkış sıraları bireysel farklılıklar göstermektedir. En sık karşılanan endokrin hiperfonksiyon tekrarlayan

işlevsel over kistlerine bağlı gonadotropin bağımlı olmayan erken pubertedir. Overlerde sıklıkla asimetrik tekrarlayan, zaman zaman kendiliğinden gerileyen fonksiyonel kistler oluşmaktadır. Zaman zaman spontan regresyona uğrayan over kistleri nedeni ile östrojen-çekilme kanamaları tipiktir (175).

2.8.2.2. Ailesel Testotoksikoz

Testotoksikoz X'e bağlı dominant kalıtımla geçen, LH reseptöründeki aktive edici mutasyonlara bağlı testislerin otoaktivasyon kazanması sonucu oluşan gonadotropin- bağımlı olmayan yalancı erken pubertedir (Şekil 2.9). Nadir de olsa sporadik olgular bildirilmiştir. Etkilenen erkek hastalardan ve etkilenmeyen kadın taşıyıcılardan erkek akrabalara geçer. Ortalama 2-3 yaşındayken puberte bulguları görülür (194-196). Testis boyutlarında simetrik büyüme, makrogenitalya, pubik ve aksiller kıllanma, hızlanmış somatik gelişim en sık görülen klinik bulgulardır. Serum testosteron düzeyi yüksek, gonadotropinler ise baskılanmıştır (196). Testislerden alınan biyopsilerde leydig hücre olgunlaşması ve hiperplazi, seminifer tübül olgunlaşması gözlenir (197).



Şekil 2.9. Testotoksikoz ve McCune-Albright sendromunda aktive edici mutasyonlar

2.8.3. Normal Varyant Erken Puberte

2.8.3.1. Prematür Telarş

Prematür telarş, kız çocuklarında sekiz yaşından önce pubertenin herhangi bir ek cinsel gelişim bulgusu olmadan, büyümede hızlanma veya kemik yaşında ilerleme olmaksızın, tek veya çift taraflı, iyi huylu, kendiliğinden gerileyebilen, izole meme büyümesidir. Kızlarda tanımlanan erken cinsel olgunlaşma formları içinde en sık görülenidir. Daha sıklıkla 2 yaşında önce görülür (114,198). Prematür telarş yaşamın ilk 2-3 yılında spontan gerileyebilen, pubertenin bir varyantı olabildiği gibi, bazı olgularda seyri iyi huylu olmayıp erken başlangıçlı gonadotropin bağımlı puberte prekoksun ilk bulgusu da olabilir (199). Yenidoğanda meme büyümesi fizyolojik bir olay olup anneden ve plasentadan üretilen östrojen, prolaktin ve diğer büyüme faktörleri meme dokusunda 3-4 cm'ye kadar büyümeye neden olabilir, genellikle 3-12 hafta içinde spontan geriler ancak bazen kızlarda bu süre 24 aya kadar uzayabilir (200). Palpasyonda areola altında ve etrafında lokalize ve hassas glandüler dokunun ele gelmesiyle tanınır; bu sebeple obez meme dokusunu adipoz dokudan ayırt etmek için palpasyon yapılmalıdır (198).

Farklı patofizyolojik mekanizmalar öne sürülmesine rağmen prematür telarşın etyolojisi hala bilinmemektedir, araştırmacılar çeşitli olasılıklar ileri sürmüştür. Meme dokusunun östrojene karşı duyarlılığın artması, overlerdeki folikül kistlerinden geçici östrojen salgılanması, adrenal öncülerde östrojen oluşumu, besinlerin östrojenle bulaşması, obesite, ilaçlar, HHG ekseninde FSH baskın geçici parsiyel aktivasyon sorumlu tutulan başlıca nedenlerdir (201).

Prematür telarş klinik ve laboratuvar özelliklerine göre 2 alt gruba ayrılmaktadır. Klasik form, sıklıkla 2 yaşından önce başlar, meme boyutlarında siklik değişiklikler gözlenir ve sıklıkla spontan kendiliğinden geriler. Bu formda somatik gelişimde hızlanma, final boyun olumsuz etkilenmesi, tabloya pubik ve aksiller kıllanmanın eklenmesi söz konusu değildir. Gerçek erken puberteye yol açmaz. Atipik form, genellikle 3 yaşından sonra başlar, meme boyutlarında siklik değişiklikler olmaz, meme gelişiminde spontan gerileme olmaz, seyrinde gerçek erken puberteye ilerleyebilir (37). Erken meme gelişimi gösteren olgularda öncelikle somatik gelişimde hızlanma olup olmadığı, diğer pubertal bulguların eşlik edip

etmediği belirlenmeli, öngörülen boy ve kemik yaşı takvim yaşı oranı hesaplanmalı, östrojen düzeyleri ve bazal LH ölçülmelidir (64,87,114-115,140). Klinik ve hormonal değerlendirmelere ek olarak, pelvik USG prematür telarşi erken pubertede ayırmada yararlı olabilir. Araştırmalara göre prematür telarşi olan çocuklarda uterus ve over boyutlarında sağlıklı çocuklara göre önemli farklılıklar saptanmazken gerçek erken puberteli kızlarda pelvik USG parametrelerinde önemli farklar saptandığı bildirilmiştir. Uterus çapı (genişlik), uterin uzunluk, fundus ön-arka çap, uterus hacmi, over çapı, over çevresi ve ortalama over hacmi, erken pubertesi olan kızlarda artmaktadır. Erken puberteyi ultrasonografiyle öngörmek için hesaplanan sınır değerleri çalışmalar arasında değişiklik göstermektedir. Haber ve ark. uterus hacmi >1.8 ml, uterus uzun çapı > 3.6 cm ve over hacmi > 1.2 ml ise erken puberte için bir belirteç olabileceğini bildirilmiştir (182). Herter ve ark. en iyi sınır değerinin, uterin uzunluk için 4.0 cm, uterin kesit alanı için 4.5 cm², uterin hacim için 3.0 cm³ ve over hacmi için 1.0 cm³ olduğunu bildirmişlerdir(183). Araştırmacılar artmış uterus ve over ölçümlerinin erken pubertenin (tablo 2.16) erken ve duyarlı bir işareti olabileceğini ve pelvik ultrasonografinin, izole erken telarşılı kızları erken evre puberteden ayırt etmede GnRH testinin tamamlayıcı bir göstergesi olarak kullanılabilceğini önermektedir.

Tablo 2.16: Erken pubertenin ultrasonografi ile tahmin etmek için sınır değerleri, duyarlılık ve özgüllükleri (Vries ve diğerleri Ref. 18'den modifiye edilmiş)

	Değer	Duyarlılık %	Özgüllük%
Uterus hacmi (mL)	>2.0	88.8	89.4
Uterus uzun boyutu (cm)	>3.4	80.2	57.8
Uterus enine çap (cm)	>1.5	67.9	100
Fundus (cm)	>0.8	82.5	76.4
Over çevresi (cm)	>4.5	66.6	85.5

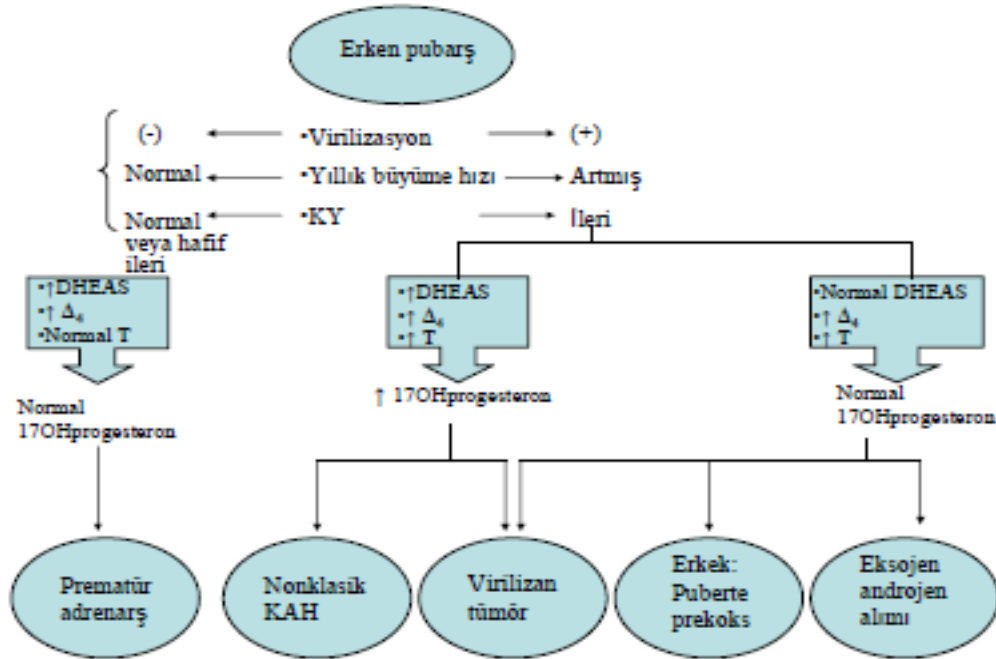
İzlemde diğer pubertal bulguların eklenmesi, somatik gelişimde hızlanma, LHRH uyarısına alınan yanıtın değişimi prematür telarştan GEP'e geçişini belirtir. Pasquino ve arkadaşları GEP'e geçiş sıklığını %14 olarak bildirmektedirler (203). Volta ve arkadaşlarının 119 kız çocuğunda yaptığı geriye dönük bir çalışmada erken pubertenin geliştiği PT olgularında, erişkin boy etkilenmemiş ve ÖSB'ye uygun bulunmuştur (201). Prematür telarşlı olgular 3-6 ay arayla izlenmeli, tanı en az 1 yıllık bir izlemin sonunda kesinlik kazanabilmektedir. Hasta izlemde prematür telarş özelliğini korudukça özel bir tedavi uygulanması gerekmemektedir(114,202).

2.8.3.2. Prematür Pubarş (Adrenarş)

Prematür pubarşergenlik veya virilizasyon bulgusu olmaksızın aksiller kıllanma ile birliktelik gösteren ya da göstermeyen pubertal kıllanmanın kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce ortaya çıkması anlamına gelir (132,133,134). Büyüme hızı artabilir, kemik maturasyonunda hafif artma olabilir ve bu artış genelde boy uzamasındaki hafif hızlanma ile uyumludur. Büyüme ve kemik olgunlaşmasının geçici ivmesi pubertenin başlangıcı ve ilerlemesi üzerinde ve final boy üzerinde olumsuz bir etkiye sahip değildir (135,136). Erken pubarşın kesin etyolojisi bilinmemektedir. Genel olarak, adrenal korteksin erken olgunlaşmasıyla, adrenal androjenlerin, pubertenin erken döneminde görülen seviyelere yükselmesi sorumlu tutulmaktadır (139,140). Prematüre pubarş hastalarının yarısında androjen düzeyleri normaldir, bu vakalarda kıl follikülünün steroid hormonlara aşırı duyarlılığı düşünülmektedir (139,140).

Erken pubarşın tanısı, gerçek erken puberte ve konjenital adrenal hiperplazinin klasik olmayan tiplerinin dışlanmasına dayanır (Şekil 2.10). Pubertal gelişim sürecinde adrenarşta sürrenal androjen dehidroepiandrosteron ve onun sülfat formu artmıştır. Serumdaki DHEA-S düzeyinin 40 µg/dl'nin üstüne çıkması adrenarşın biyokimyasal en tipik göstergesidir (207). Artmış androjen kaynağı adrenal ya da over kaynaklı olabildiği gibi her ikisine ait bozukluklar birliktelik de gösterebilir. Over ve sürrenalde androjen salgılayan tümörler, androjen üretiminin arttığı KAH (basit virilizan, non klasik 21 hidroksilaz ve non-klasik 3b-HSD eksikliği, 11-hidroksilaz enzim eksikliğinin heterozigot taşıyıcıları), hiperinsülinizm, kortizol direnci sendromları ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır (209). Bu hastalarda

hem somatik büyüme hem de kemik maturasyonunda ilerleme hızlanmıştır. Bu sebeple bu olgularda DHEA, DHEA-S, AS, T, 17-OHP düzeylerine bakılmalıdır. Arada kalınan olgularda ACTH uyarı testi yapılmalıdır. İyi seyirli prematür pubarşlı olgularda puberte normal zamanında başlar. Final boyları genetik ile uyumludur. Fakat puberte öncesi somatik gelişimde geçici bir hızlanma dikkati çekebilmektedir (91). Prematür adrenarsın hiperandrojenizme yol açan diğer nedenlerden ayırıcı tanısı yapılmalı, hiperandrojenik bulguların (hirsutizm, akne, ses kalınlaşması, kliteromegali) olup olmadığı bakılmalıdır (37,208). Prematür adrenarş (PA) genellikle adrenal bezlerin izole uyarılmasına bağlı olarak gelişir. DHEA, DHEA-S, AS ve T düzeyleri yaşa uygun değerlere göre yüksek, ancak puberte evrelemesine göre beklenen sınırlar arasında kalmaktadır (204-205).



Şekil 2.10: Erken pubik kıllanma ile başvuran kızlarda klinik ve laboratuvar değerlendirme. (KY: Kemik yaşı, DHEAS: Dehidroepiandosteron sülfat, $\Delta 4$: Androstenedion, T: testosteron, KAH: Konjenital adrenal hiperplazi)

Erken puberte ve klasik olmayan KAH dışlandığında, hiçbir tedaviye gerek yoktur. Bununla birlikte bu hastaların uzun süreli takibi yapılmalıdır. Çocukluk

çağında PB tanısı konan postpubertal kızların %40'ında polikistik over sendromu gelişebildiği düşünülmektedir (147). Bunlar büyük olasılıkla postpubertal dönemde PCOS ve metabolik sendrom gelişme riski yüksek olan hastalardır ve dikkatli takip edilmelidir. Yakın zamanda yapılan kısa süreli çalışmalar, bu hastalarda insülin duyarlaştırıcı tedavinin, prematür pubarşın PCOS'a ilerlemesini önleyebileceğini öne sürmektedir (163,164). Bununla birlikte, çocuklar ve ergenlerde insülin duyarlaştırıcıların uzun süreli kullanımının güvenliği ile ilgili hiçbir veri bulunmadığından, bu tür ajanların prematür pubarşlı çocuklarda kullanılması önerilmemektedir (165). İzole prematür pubarş muhtemelen erişkin dönemde endokrin veya metabolik anormallikler riski taşımayan hastalardır ve aileler bu durumdan haberdar edilmelidir. Bu nedenle sonuçlarla ilgili elde yeterince veri olmadığından, hastalığın iyi huylu sonuçlarını saptamak için bu hastaların uzun süreli takibi yapılmalıdır (205).

3. MATERYAL VE METOT

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı polikliniğinde Ocak 2008-Aralık 2016 tarihleri arasında erken puberte bulguları ile başvuran ve izlenmiş olan 381'i kız, 23'ü erkek toplam 404 hastanın poliklinik dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Kız olgular çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan kız olguların poliklinik dosya bilgilerinden başvuru şikayeti, şikayetlerinin başlangıç yaşı, başvuru yaşı, özgeçmiş özellikleri (kronik hastalığı ya da ilaç kullanım öyküsü), antropometrik ölçüm değerleri (boy, vücut ağırlık, VKİ ve SDS' leri, KY), anne ve baba boyları, fiziki muayene bulguları ve puberte evreleri, laboratuvar sonuçları, ultrasonografik ve radyolojik görüntüleme bulguları kaydedildi.

Polikliniğimizde olguların boyları duvara monte edilmiş stadiometre (Seca ® marka) ile ayakta nötral pozisyonda dururken, ayakkabısız, topuklar bitişik ve boy ölçerin dikey parçasına değecek şekilde, ağırlık her iki ayağa eşit dağıtılmış biçimde dizlerini kırmadan, baş en çıkıntılı nokta (oksiput) seviyesinde arkaya dik yaslanmış duruşta ölçülüp sonuçlar için, dikey bölmedeki milimetrik duyarlılıktaki rakamların santimetre (cm) değerleri kaydedildi. Hastaların vücut ağırlığı 150 kg-100 gr'a duyarlı dijital tartı (Fakir Hausgerate marka) cihazıyla, her ölçüm öncesi tartı sıfırlanarak, hastalar üzerlerinde ince elbiseleri varken ve ayakkabısız olarak her iki ayağı ile tartının merkezine basacak şekilde tartıya çıkarılarak ölçüldü.

Vücut kitle indeksi=Vücut ağırlık(kg) / Boy² (m²) formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Boy ve VKİ SDS'lerinin değerlendirilmesi Neyzi ve ark.'nın (211) Türk çocukları için hazırladıkları Türk çocuklarının VKİ verilerine göre yapılmıştır. Olguların hedef boyları, anne ve baba boyları kullanılarak; kız çocukları için [(anne boyu+(baba boyu -13)]/2, erkek çocukları için [(anne boyu+13)+baba boyu]/2 formülüyle hesaplanmıştır.

Olguların kemik yaş tayini; çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından, sol el bilek grafilerinden Greulich& Pyle atlası (80) kullanılarak belirlenmiştir. KY ≥ 6 yaş

olan olgularda KY'ye göre ÖSB, Bayley-Pinneau metoduna göre hesaplanmıştır (80).

Pubertal gelişimin evrelendirilmesi erkeklerde pubik kıllanma ve testis volümü, kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma esas alınarak Tanner ve Marshall kriterlerine göre yapılmıştır (2,3). Testis boyutu "Prader orşidometresi" ile sağ ve sol testis volümleri ayrı ayrı ölçülerek kaydedilmiştir (16).

Kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde testiküler büyüme olan olgularda serum FSH, LH ve E2/Testosteron düzeyleri; pubarş ile başvuran olgularda ek olarak serum DHEA-S düzeyi çalışılmıştır. Serum hormon düzeyleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda aynı gün içinde Unicell Dxl 800 immunoassay analizöründe (Beckman Coulter Inc. CA, USA) kemilüminesans immünyöntem ("*immuno chemiluminescent microparticle assay*" - ICMA) ile ölçülmüştür.

Fiziki muayenedeki Tanner evresi, kemik yaşı ve pelvik USG bulguları puberte prekoks ile uyumlu olmakla birlikte bazal LH düzeyi düşük olan hastalara LHRH testi yapılmıştır. Test için; test gününden önce gece saat 22.00'den itibaren aç kalınması ve sabah kahvaltı yapmaması önerilmiş, intravenöz GnRH uyarı testi sabah saat 8.00-10.00 arasında yapılmıştır. İlaç uygulanmadan önce bazal LH, FSH, östradiol değerleri için kan örneği alındıktan sonra hastalara 0,1 mg GnRH (LHRH Ferring® 0.1mg/mL ampul, Almanya) intravenöz yolla verilmiştir. İlaç uygulandıktan sonra 20, 40, 60 ve 90. dakikalarda LH, FSH ve östradiol ölçümleri tekrarlanmıştır. Bazal serum östradiol >20 pg/mL ve b LH \geq 0.3 mIU/mL değerlerinin ölçülmesi puberte lehine değerlendirilmiştir (125, 213). Test sonucunda pik LH değerinin \geq 5 mIU/mL üzerine çıktığı durumlar GEP lehine değerlendirilmiştir (118).

Kızlarda suprapubik pelvik USG çekilerek uterus boyutları, uterus volümü, endometriyal kavite kalınlığı (EKK), korpus/serviks oranı, over boyutları, overlerdeki foliküller ve boyutları değerlendirilmiştir. Pelvik USG'de uterusun tübüler yapısını kaybetmesi, korpus/serviks oranının \geq 1 olması, uterus uzun aksının >34 mm olması, endometriyal kavitenin ölçülebilir kalınlığa gelmesi (endometrium

çizgisel görünümdeyse 0 mm kabul edilmektedir), over uzun çapı 18 mm'yi geçmesi ve overlerde ≥ 10 mm çaplı foliküllerin varlığı puberte lehine değerlendirilmiştir (125-126). Gerçek erken puberte tanısı konulan tüm olgulara etiyolojiye yönelik hipofiz ve kraniyal MRI çekilmiş SSS'ye ait patolojiler araştırılmıştır.

Telarş ile başvuran kız olgularda;

- TY <2 yaş, KY=TY ve pubertenin diğer bulguları saptanmamışsa PT olarak tanımlanmıştır.
- TY>2 yaş, KY=TY ve izole meme gelişimi olup, en az bir yıllık izlem sonunda b LH değeri <0.3 mIU/mL, LHRH testinde pik LH <5 mIU/mL olan, meme büyümesinde gerileme olan veya ilerleme olmayan, hızlı boy uzaması gibi pubertenin diğer bulguları olmayan hastalar PT olarak değerlendirilmiştir.
- TY<8 yaş, KY>TY, pubertenin diğer bulguları (\pm), b östradiol>20 pg/mL, b LH ≥ 0.3 mIU/mL ve LHRH testinde pik LH yanıtı ≥ 5 mIU/mL olan hastalar GEP olarak değerlendirilmiştir.

Pubarş ile başvuran kız olgularda, over ve sürrenalde androjen salgılayan tümörler, androjen üretiminin arttığı KAH gibi nedenler hariç tutularak (209);

- Kızlarda 8 yaşından önce pubertenin diğer bulguları olmaksızın, virilizasyon bulgusu olmayan, KY=TY, b LH<0.3 mIU/mL, LHRH testinde pik LH <5 mIU/mL, serum androjen düzeyleri normal ise PB olarak değerlendirilmiştir.
- Kızlarda 8 yaşından önce pubertenin diğer bulguları (\pm), virilizasyon bulgusu olmayan, KY>TY, b östradiol >20 pg/mL, b LH ≥ 0.3 mIU/mL, LHRH testinde pik LH değeri >5 mIU/ml olan hastalar ise GEP olarak değerlendirilmiştir.

Telarş, pubarş ve hızlı boy uzaması gibi puberte bulguları ile başvuran kız olgular, KY>TY ise, cinsiyet hormonları artmış (östrojen), LHRH testine LH ve FSH cevabının baskılı olması ile PEP olarak değerlendirilmiştir.

Erken puberte bulguları ile başvuran kız olguların tanı dağılımları yapılmış ve olgular GEP, PT, PA ve PEP şeklinde gruplandırılmıştır. Gerçek erken puberte tanılı kız olguların leuprolide asetat (Lucrin depot ®) ile tedavisine öncelikle 3.75 mg/4 hafta intramuskuler olacak şekilde başlanılmıştır. Klinik olarak pubertal bulgularında ilerleme gösteren ve hormon düzeyleri kontrol altına alınamayan vakalarda doz 7.5 mg/4 haftaya çıkılmıştır. Olgular izlem boyunca üçer ay arayla yapılan kontrollerle izlenmiştir. Kontrollerde olguların fiziki muayenesi, antropometrik ve hormonal ölçümleri yapılmıştır. Altı ay ara ile pelvik USG ve kemik yaşları değerlendirilmiştir. Leuprolide asetat tedavisi alan GEP’li kız olguların tanı ve izlemdeki klinik özellikleri, antropometrik ölçümleri, laboratuvar sonuçları ve pelvik USG bulguları karşılaştırıldı.

3.1. İstatistiksel analiz

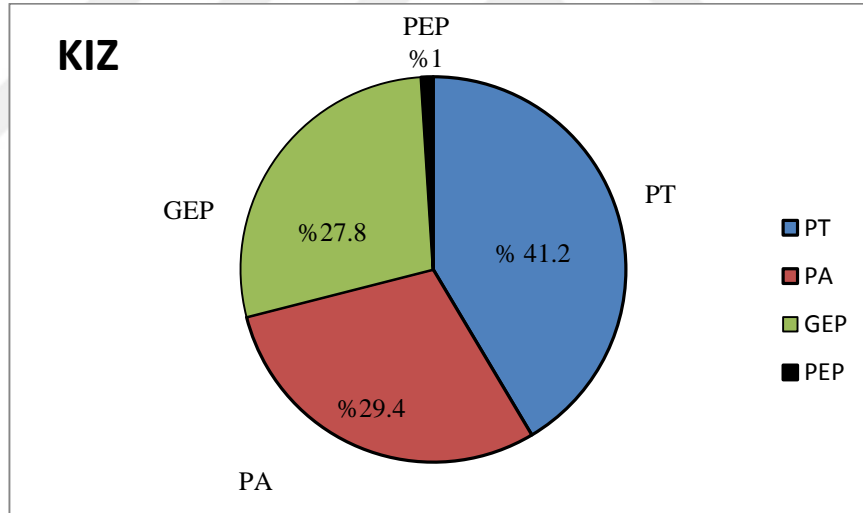
Veriler medyan, minimum ve maksimum değerlerle özetlendi. Zaman içi karşılaştırmalarda her zaman dilimindeki gözlem sayılarının farklı olması nedeniyle zamanlar ikişerli olarak Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi ile karşılaştırıldı. Tip I hatanın sabit tutulabilmesi için alfa yanılma olasılığına Bonferroni düzeltmesi (alfa/karşılaştırma sayısı) uygulandı. Testlerde alfa (anlamlılık düzeyi) 0,05 olarak kabul edildi. Verilerin analizinde IBM SPSS 22.0 paket programı kullanıldı.

3.2. Etik kurul izni

Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı. Onay no: 2017/12-13

4. BULGULAR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı Polikliniğine erken puberte bulguları ile başvuran 404 hastanın 381'i (%94,3) kız, 23'ü (%5,7) erkekti. Kız/erkek oranı 16,5 idi. Tüm olguların tanı dağılımlarına bakıldığında; 1. sırada %39.4 (159 olgu) ile PT, 2. sırada %31.2 (126 olgu) ile PA, 3. sırada %28.5 (115 olgu) ile GEP, en az sıklıkta %1 (4 olgu) ile PEP bulunmaktaydı. Kız ve erkek olgular ayrı ele alındı, 381 kız olguda 1. sırada %41.2 (159 olgu) ile PT, 2. sırada %29.4 (112 olgu) ile PA, 3. sırada %27.8 (106 olgu) GEP, en az sıklıkta %1 (4 olgu) ile PEP bulunmaktaydı (Şekil 4.1). Gerçek erken puberte tanılı 106 kız olgu ayrı olarak incelendi.



Şekil 4.1. Erken puberte bulguları ile başvuran kız olguların tanı dağılımları

4.1. Gerçek Erken Puberte Tanılı Kız Olgular

Gerçek erken puberte tanısı alan 106 kız hasta etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde, 98 olgu (%92.4) altta yatan bir neden saptanmadığı için idiyopatik olarak sınıflandırıldı. Sekiz olguda (%7.5) ise GEP organik nedene bağlı gelişmişti. Bu olguların 5'inde GEP tanısından önce santral sinir sistemi enfeksiyonu

geçirme öyküsü veya tümör tanısı (1 olgu opere sağ temporalde araknoid kist, 1 olgu opere sağ zygomatik malign mezenkimal tümör, 1 olgu opere kraniyofarenjioma, 2 olgu hidrosefali) vardı. 3 olguda GEP tanısı sonrasında yapılan kraniyal görüntüleme organik patoloji saptandı (1 olgu hipofiz makroadenom, 1 olgu tuber sinereum hamartomu, 1 olgu serebellar atrofi). Gerçek erken puberte tanılı kız olgulardan 13'ü tanı konulduktan sonra takibe devam etmedi. Sekiz olgu tedaviyi kabul etmediği için tedavisiz takip edildi. 85 olgu leuprolide asetat (*Lucrin depot*®) tedavisi başlanarak izlendi.

GEP tanılı kız olguların başvuru anında yapılan fiziki muayenesinde Tanner evre-2 meme gelişimi 85 olgu (%79.2), evre-3 meme gelişimi 21 olgu (%19.8), evre-4 meme gelişimi 1 olgu (%0.9) mevcuttu. Pubik kıllanması evre-2 olan 52 olgu (%49), pubik kıllanması evre-3 ve üzeri olan 6 olgu (%5.6), aksiller kıllanması evre 2 ve üzeri olan 49 olgu (%46.2) vardı. Hastaların başvuru şikayetlerine bakıldığında; 69 olguda(%65) meme büyümesi, 21 olguda(%19.8) pubik kıllanma, 12 olguda(%11.3) aksiller kıllanma ve 4 olguda (%3.7) vajinal kanama şikayeti vardı.

GEP tanılı 106 kız olgunun başvuru esnasında ortalama TY: 6.81 ± 1.77 yıl, boy: 122.98 ± 13.32 cm, boy SDS: 0.62 ± 1.25 , vücut ağırlık: 27.10 ± 7.55 kg, vücut ağırlık SDS: 0.82 ± 1.14 , VKİ: 17.53 ± 2.46 kg/m², VKİ SDS: 0.65 ± 0.97 , KY: 8.13 ± 2.28 yıl, TY/KY: 0.85 ± 0.14 , HB: 159.14 ± 4.85 cm, ÖSB: 154.11 ± 6.58 cm idi (Tablo-4.1).

Tablo 4.1. Gerçek erken puberte tanılı kız olguların başvuru antropometrik özellikleri

Özellikler (n=106)	Ortalama±SD
Başvuru takvim yaşı (yıl)	6.81±1.77
Başvuru sırasındaki boyu (cm)	122.98±13.32
Başvuru boy SDS	0.62±1.25
Başvuru vücut ağırlık (kg)	27.10±7.55
Başvuru vücut ağırlık SDS	0.82±1.14

Başvuru VKİ (kg/m ²)	17.53±2.46
Başvuru VKİ SDS	0.65±0.97
Başvuru kemik yaşı (yıl)	8.13±2.28
Başvuru TY / Başvuru KY	0.85±0.14
Hedef boy (cm)	159.14±4.85
Öngörülen son boy (cm)	154.11±6.58

n: Olgu sayısı, SD: Standart deviasyon TY: Takvim yaşı, SDS: Standart deviasyon skoru, KY: Kemik yaşı VKİ: Vücut kitle indeksi

GEP tanıli kız olguların başvuru anında laboratuvar sonuçlarının ortalama değerleri; b LH düzeyi: 0.47±0.65 mIU/mL, b FSH düzeyi: 2.82±1.70 mIU/mL, b LH/FSH oranı: 0.17±0,24 ve E2 düzeyi: 30.69±18,08 pg/mL idi. Gerçek erken puberte tanısı almış 82 kız olguya GnRH uyarı testi yapıldı. GnRH uyarı testi sonucunda ortalama pik LH düzeyi: 9.84±8.04 mIU/mL, pik FSH düzeyi: 13.84±8.47 mIU/mL, pik E2: 44.89±30.33 pg/mL idi (Tablo-4.2).

Tablo 4.2. Gerçek erken puberte tanıli kız olguların başvuru laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları (n=106)		Ortalama±SD
Bazal LH (mIU/mL)		0.47±0.65
Bazal FSH (mIU/mL)		2.82±1.70
Bazal LH / Bazal FSH		0.17±0.24
Bazal Östradiol (pg/mL)		30.69±18.08
GnRH testi sonrası (n:82)	Pik LH (mIU/mL)	9.84±8.04
	Pik FSH (mIU/mL)	13,84±8.47
	Pik Östradiol (pg/mL)	44.89±30.33

n: Olgu sayısı, SD: Standart deviasyon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Luteinize hormon, GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

GEP tanılı kız olguların başvuru sırasında ortalama pelvik USG bulguları; uterus uzun boyut: 34.24±7.56 mm, over uzun boyut: 21.44±6.70 mm, EKK: 0.88±1.32 mm idi (Tablo-4.3). Uterus uzun boyutu ≥ 35 mm olan olgu sayısı 53 (%54), over uzun boyut ≥ 20 olan olgu sayısı 64 (%65.3) ve EKK ≥ 2 mm olan olgu sayısı 31 (%31.6) idi. Sekiz (%7.54) olgunun overlerinde milimetrik boyutta folikül kisti izlendi.

Tablo 4.3. Gerçek erken puberte tanılı kız olguların başvuru pelvik USG bulguları

Pelvik USG bulguları (n=106)	Ortalama±SD
Uterus uzun boyutu (mm)	34.24±7.56
Over uzun boyutu (mm)	21.44±6,70
Endometrial kavite kalınlığı (mm)	0.88±1.32

n: Olgu sayısı, SD: Standart deviasyon, mm: milimetre

4.1.1. Leuprolide Asetat (Lucrin depot ®) Tedavisi Alan GEP Tanılı Kız Olgular

Leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisi alan GEP tanılı 85 kız olgunun tamamı 1 yıl, 50'si 2 yıl, 21'i 3 yıl tedavi aldı. Bu olguların tedavi başlangıç, izlem 1, 2 ve 3. yıl sonundaki antropometrik özellikleri, laboratuvar sonuçları ve pelvik USG bulguları kendi içinde karşılaştırılarak incelendi.

4.1.1.1. Leuprolide Asetat (Lucrin depot ®) Tedavisi Alan GEP Tanılı Kız Olguların 1 Yıl İzlem Verilerin Karşılaştırması

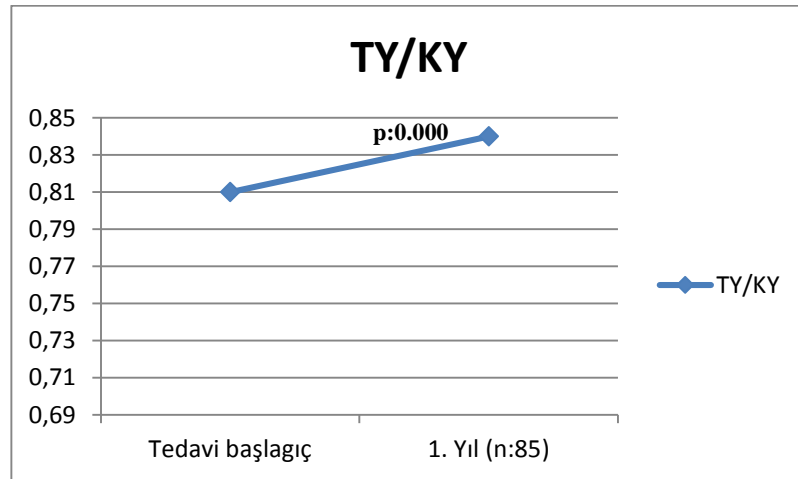
Tedavi alan GEP tanılı 85 kız olgunun tamamı 1 yıl izlemini tamamladı. Tedavi başlangıç ve izlem 1. Yıl sonundaki antropometrik özellikleri, laboratuvar sonuçları ve pelvik USG bulguları karşılaştırıldı. Tedavi alan GEP tanılı 85 kız olgunun tedavi başlangıcında ortalama TY: 7.47±1.77 yıl, boy: 127.85±12.63 cm, boy SDS:0.84±1.18, vücut ağırlık: 29.64±7.11 kg, vücut ağırlık SDS:0.95±1.01, VKİ: 17.81±2.23 kg/m², VKİ SDS: 0.70±0.92, KY: 9.21±2.19 yıl ve TY/KY:0.81±0.11 idi. Bir yıllık izlem sürecinde tedavi etkinliği saptanmaya çalışıldı

(Tablo 4.4). İzlem 1. yıl sonundaki değerler tedavi başlangıcı ile kıyaslandığında boy SDS'leri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı(p:0.113). Vücut ağırlık SDS, VKİ ve VKİ SDS değerlerinde tedavi başlangıcına göre anlamlı artış saptandı (p<0.05). TY/KY oranında ise tedavi başlangıç oranına göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p:0.000) (Şekil-4.2).

Tablo 4.4 Leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisi alan GEP tanılı kız olgularda tedavinin birinci yılında antropometrik özellikleri ve kemik yaşının izlem değerleri.

	Ted. Başlangıç (n:85) Ortalama±SD	Ted. 1.Yıl (n:85) Ortalama±SD	p
TY (yıl)	7.47 (±1,77)	8.41 ±1.79	
Boy (cm)	127.85±12.63	134.14±12.08	
Boy SDS	0.84±1.18	0.89±1.04	0.113
Vücut ağırlık (kg)	29.64±7.11.	34.12±8.35	
Vücut ağırlık SDS	0.95±1.01	1.04±1.04	0.003
VKİ (kg/m ²)	17.81±2.23	18.69±2.49	<0.000
VKİ SDS	0.70 ±0,92	0.80±0.94	0.011
KY (yıl)	9.21±2.19	9.98±1.91	
TY/KY	0.81±0,11	0.84±0.08	<0.000

n: Olgu sayısı, SD: Standart deviasyon, TY: Takvim yaşı, SDS: Standart deviasyon skoru, KY: Kemik yaşı VKİ: Vücut kitle indeksi



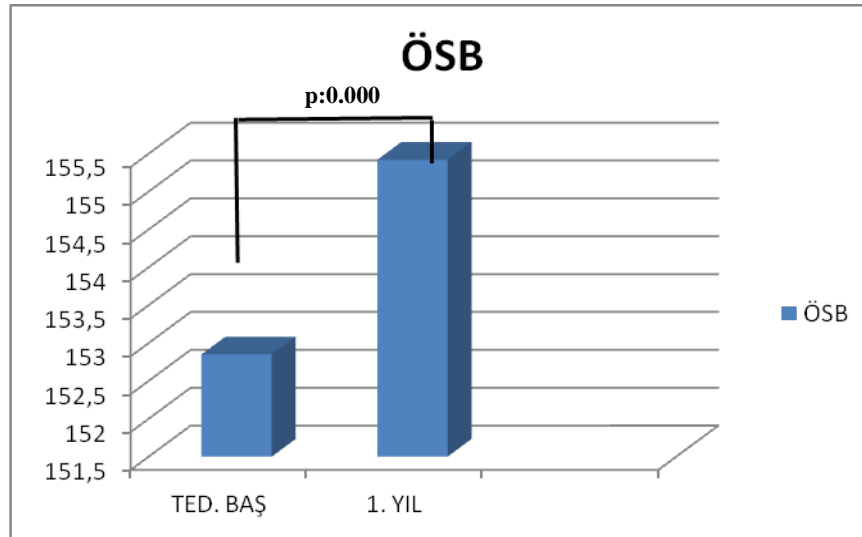
Şekil 4.2. 1 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların TY/KY değişim grafiği

Tedavi alan GEP tanılı 85 kız olgunun tedavi başlangıcında ortalama ÖSB: 152.85±6.34 cm, HB: 159.19±4.83 cm, ΔHB-ÖSB: 6.37±6.42 idi (Tablo 4.5). ÖSB değeri tedavi başlangıcı ile karşılaştırıldığında 1. yıl sonunda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi (Tablo 4.5, Şekil-4.3). Tedavi başlangıç ve 1. yıl sonu ΔHB-ÖSB değerleri karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi (p:0,000) (Şekil 4.4).

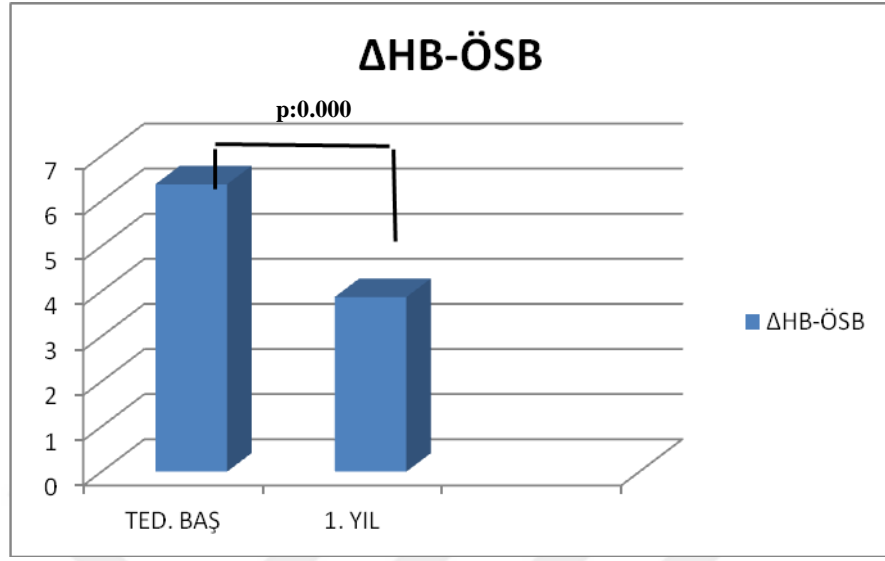
Tablo 4.5. 1 yıl leuprolide Asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların ÖSB ve HB izlem değerleri.

	Ted. Başlangıç (n:85) Ortalama±SD	Ted. 1. Yıl (n:85) Ortalama±SD	p
ÖSB (cm)	152.85±6.4	155.42±6.24	<0.000
HB (cm)	159.19±4.83	159.19±4.83	
ΔHB-ÖSB (cm)	6.37±6.42	3.87±6.29	<0.000

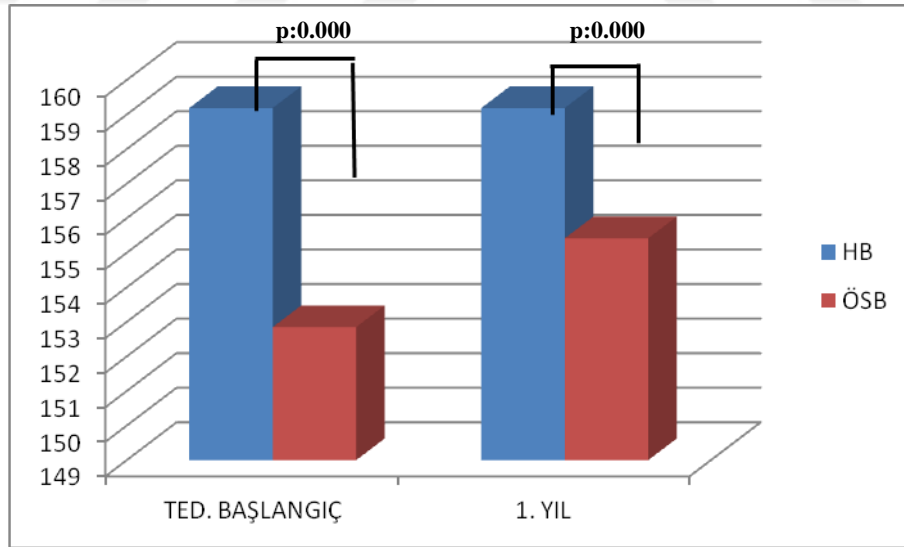
Δ: Fark, HB: Hedef boy, ÖSB: Öngörülen son boy



Şekil 4.3. 1 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların ÖSB değişim grafiği



Şekil 4.4. 1 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların ΔHB-ÖSB değişim grafiği



Şekil 4.5: 1 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların HB ve ÖSB değişim grafiği

Tedavi alan 85 kız olgunun tedavi başlangıcında ortalama laboratuvar verileri; b LH: 0.85 ± 1.35 mIU/mL, b FSH: 3.31 ± 2.21 mIU/mL, b E2: 32.81 ± 21.43

pg/mL ve b LH/FSH: 0.24 ± 0.26 idi. Birinci yıl sonu b LH değeri tedavi başlangıcı ile karşılaştırıldığında, b LH değerinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek düşüklük saptandı ($p=0.051$). Bazal FSH ve E2 değerleri tedavi başlangıcına göre karşılaştırıldığında 1. yıl sonunda bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı ($p<0.05$). Tedavi başlangıcına göre b LH/FSH değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p:0.001$) (Tablo-4.6).

Tablo 4.6. 1 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanımlı kız olguların laboratuvar sonuçlarının izlem değerleri.

	Ted. Başlangıç (n:85) Ortalama±SD	Ted. 1.Yıl (n:85) Ortalama±SD	p
Bazal LH (mIU/mL)	0.85±1.35	0.43±0.30	0.051
Bazal FSH (mIU/mL)	3.31±2.21	1.46±0.91	<0.000
Bazal E2 (pg/mL)	32.81±21.43	22.83±16.22	0.002
Bazal LH/FSH	0.24±0.26	0.35±0.26	0.001

n: Olgu sayısı, SD: Standart deviasyon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Luteinizan hormon

Tedavi alan 85 kız olgunun tedavi başlangıcında ortalama pelvik USG bulguları; uterus uzun boyutu: 37.69 ± 8.87 mm, over uzun boyutu: 22.33 ± 6.53 mm ve EKK: 1.28 ± 1.57 mm idi. İzlem 1. yıl sonu bulguları tedavi başlangıcı ile karşılaştırıldığında; uterus ve over uzun boyut ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma tespit edildi ($p>0.05$). Endometrial kavite kalınlığında ise istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p:0.001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. 1 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanımlı kız olguların pelvik USG bulguların izlem değerleri

	Ted. Başlangıç (n:85) Ortalama±SD	Ted. 1 Yıl (n:85) Ortalama±SD	p
Uterus uzun boyutu (mm)	37.69±8.87	36.63±8.26	0.282
Over uzun buyutu (mm)	22.33±6.53	21.94±5.41	0.595
EKK (mm)	1.28±1.57	0.56±1.31	0.001

n: Olgu sayısı, SD: Standart deviasyon, mm: milimetre

4.1.1.2 Leuprolide Asetat (Lucrin depot ®) Tedavisi Alan GEP Tanılı Kız Olguların 2 Yıl İzlem Verilerin Karşılaştırılması

Tedavi alan GEP tanılı 85 kız olgudan 50'si 2 yıl izlemine tamamladı. İki yıl izlemine tamamlayan olguların tedavi başlangıcıyla, 1 ve 2. yıl sonundaki antropometrik özellikleri, laboratuvar sonuçları ve pelvik USG bulguları karşılaştırıldı. Tedavi alan GEP tanılı 2 yıl izlemine tamamlayan 50 kız olgunun tedavi başlangıcında ortalama TY: 6.98±1.96 yıl, boy: 124.46±13.73 cm, boy SDS: 0.79±1.31, vücut ağırlık: 27.56±7.20 kg, vücut ağırlık SDS: 0.88±1.17, VKİ: 17.43±2.30 kg/m², VKİ SDS: 0.61±1.04, KY: 8.66±2.41 yıl ve TY/KY: 0.80±0.13 idi. İki yıllık izlem sürecinde tedavi etkinliği saptanmaya çalışıldı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8:Leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisi alan GEP tanılı kız olgularda tedavinin ikinci yılında antropometrik özellikleri ve kemik yaşının izlem değerleri.

	Ted. Başlangıç (n:50) Ortalama±SD	p*	Ted. 1.Yıl (n:50) Ortalama±SD	p**	Ted. 2. Yıl (n:50) Ortalama±SD	p***
TY (yıl)	6.98±1.96		7.98±1.95		8.98±1.95	
Boy (cm)	124.46±13.73		131.06±12.99		136.43±12.55	
Boy SDS	0.79±1.31	0.247	0.81±1.08	0.362	0.78±1.19	0.540
Vücut ağırlık (kg)	27.56±7.20		32.09±8.37		36.31±9.73	
Vücut ağırlık SDS	0.88±1.17	0.003	0.98±1.15	0.466	1.06±1.18	0.387
VKİ(kg/m ²)	17.43±2.30	0.000	18.38±2.59	<0.000	19.12±2.89	<0.000
VKİ SDS	0.61±1.04	0.013	0.75±1.09	0.933	0.78±0.98	0.041
KY (yıl)	8.66±2.41		9.61±2.16		10.28±2.01	
TY/KY	0.80±0.13	0.019	0.83±0.08	<0.000	0.87±0.08	<0.000

n: Olgu sayısı, SD: Standart deviasyon, TY: Takvim yaşı, SDS: Standart deviasyon skoru, KY: Kemik yaşı VKİ: Vücut kitle indeksi

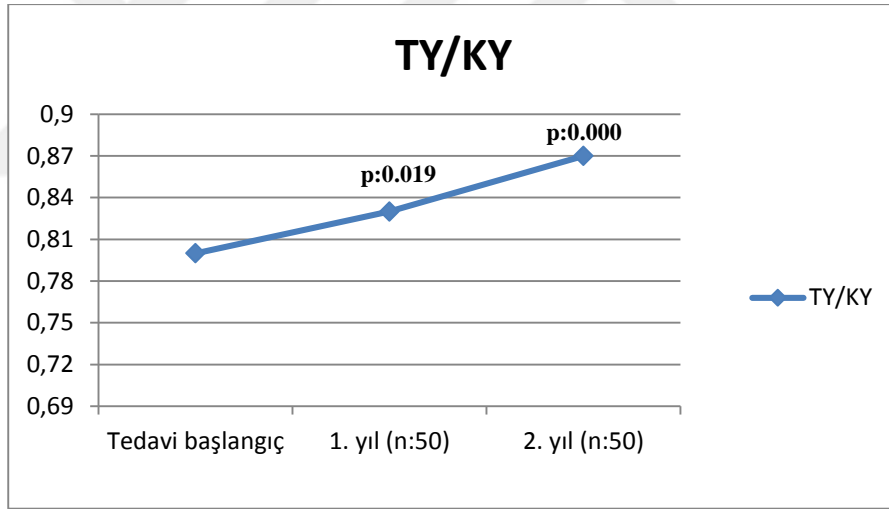
p*: Tedavi başlangıcı ile 1. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

p**: 1. yıl ile 2. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

p***: Tedavi başlangıcı ile 2. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

İzlem 1 ve 2. yıl sonundaki değerler, tedavi başlangıcı ile karşılaştırıldığında 1. yıl sonu boy SDS'inde artış ve 2. yıl sonu boy SDS'inde ise azalma tespit edildi, her iki değerde de tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). İzlem 1 ile 2. yıl sonu boy SDS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.362). Vücut ağırlık SDS değerleri tedavi başlangıç değere göre 1. yıl sonunda istatistiksel olarak anlamlı artış tespit

edildi(p:0.003). Ancak 1 ve 2. yıl sonu vücut ağırlık SDS'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). VKİ ve VKİ SDS değerleri tedavi başlangıcı değerlerine göre 1 ve 2. yıl sonu değerlerinde giderek artış oldu. Tedavi başlangıç ile 1 ve 2. yıl sonu VKİ değerleri karşılaştırıldığında her iki zaman kesitinde de istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p:0.000). İzlem 1 ve 2.yıl sonu VKİ SDS değerlerinde tedavi başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p<0.05); fakat kendi aralarında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.933). Tedavi başlangıç TY/KY oranı ile 1 ve 2. yıl sonundaki TY/KY oranı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p<0.05). Birinci yıl sonuna göre 2. yıl sonu TY/KY oranında da istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi(p:0.000) (Şekil-4.6). İki yıllık izlem süresince KY ilerleme hızında baskılanma olduğu gözlemlendi.



Şekil 4.6. 2 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların TY/KY değişim grafiği

Tedavisinin 2. yılını tamamlayan GEP tanılı 50 kız olgunun tedavi başlangıç ortalama ÖSB: 152.17±6.30 cm, HB: 159.18±4.77 cm, ΔHB-ÖSB: 7.12 ±6.14 cm idi (Tablo 4.9). Tedavi başlangıcı ile karşılaştırıldığında; 1 ve 2. yıl sonunda ÖSB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p<0.05). İkinci yıl sonu ÖSB değerinde 1. yıl sonuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi (p:0.000)

(Şekil-4.7). Tedavi başlangıcına göre Δ HB-ÖSB değerleri karşılaştırıldığında 1 ve 2. yıl sonunda istatistiksel olarak farkın anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$). İkinci yıl sonu Δ HB-ÖSB değeri 1. yıl sonu değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p:0.000$) (Şekil 4.8). Tedavi başlangıç, 1 ve 2. yıl sonundaki Δ HB-ÖSB değerlerine bakıldığında iki yıllık tedavi ile ÖSB'nin HB'ye yaklaştığı gözlemlendi (Şekil 4.8, 4.9).

Tablo 4.9: 2 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanımlı kız olguların ÖSB ve HB izlem değerleri.

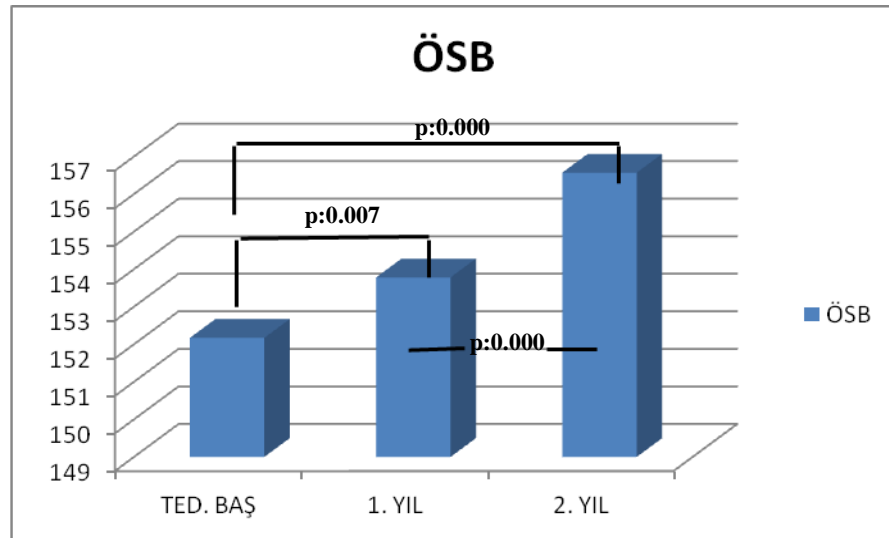
	Ted. Başlangıç (n:50) Ortalama±SD	p*	Ted. 1. Yıl (n:50) Ortalama±SD	p**	Ted. 2. Yıl (n:50) Ortalama±SD	p***
ÖSB (cm)	152.17±6.30	0.007	153.78±5.68	<0,000	156.57±5.69	0.000
HB (cm)	159.18±4.77		159.18±4.77		159.18±4.77	
Δ HB-ÖSB (cm)	7.12±6.14	0.007	5.31±5.83	<0,000	2.52±6.15	0.000

Δ : Fark, HB: Hedef boy, ÖSB: Öngörülen son boy

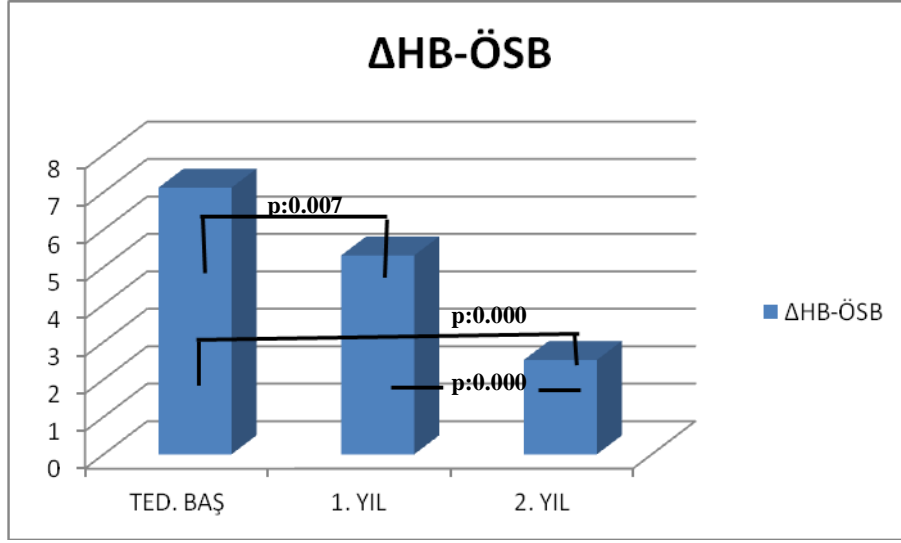
p*: Tedavi başlangıcı ile 1. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

p**: 1. yıl ile 2. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

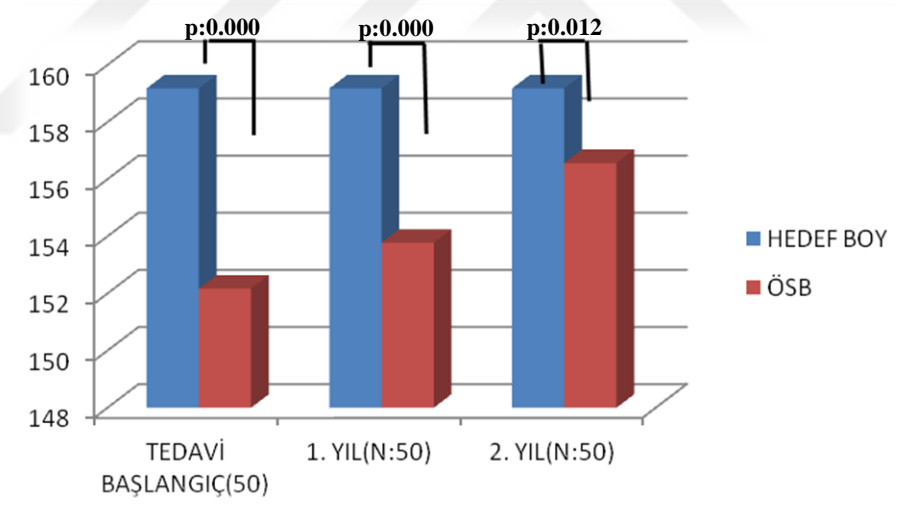
p***: Tedavi başlangıcı ile 2. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması



Şekil 4.7. 2 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanımlı kız olguların ÖSB değişim grafiği



Şekil 4.8.: 2 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların ΔHB-ÖSB değişim grafiği



Şekil 4.9: 2 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların HB ve ÖSB değişim grafiği

Tedavisinin 2. yılını tamamlayan 50 kız olgunun tedavi başlangıcında ortalama laboratuvar değerleri; b LH: 0.73 ± 1.14 mIU/mL, b FSH: 3.06 ± 2.07 mIU/mL, b E2: 34.74 ± 19.58 pg/mL ve b LH/FSH: 0.24 ± 0.23 idi. 1 ve 2. yıl sonu bLH değerleri tedavi başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak

anlamli olmayan dusukluk saptandi ($p>0.05$). 1.yil sonuna gore 2. yıl sonu b LH degerinde istatistiksel olarak anlamli fark saptanmadı ($p:0.714$).

İzlem 1 ve 2.yıl sonu b FSH ve E2 degerleri tedavi baslangic degerleriyle karstlastirildiginda istatistiksel olarak anlamli bir azalma saptandi ($p<0.05$). Tedavi baslangic oranina gore 1 ve 2. yıl sonu b LH/FSH oranlarında belirgin değişiklik olmadı, istatistiksel olarak 1 ve 2. yıl sonunda anlamli fark saptanmadı($p>0.05$). İkinci yıl sonu b LH/FSH oranında, 1. yıl sonu orana göre istatistiksel olarak anlamli olmayan azalma tespit edildi ($p:0.096$) (tablo-4.10).

Tablo 4.10: 2 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanıli kız olguların laboratuvar sonuçlarının izlem değerleri.

	Ted. Başlangıç (n:50) Ortalama±SD	p*	Ted. 1.Yıl (n:50) Ortalama±SD	p**	Ted. 2. Yıl (n:50) Ortalama±SD	p***
Bazal LH (mIU/mL)	0.73±1.14	0.156	0.41±0.32	0.714	0.43±0.55	0.114
Bazal FSH (mIU/mL)	3.06±2.07	<0.000	1.50±1.01	0.236	1.65±1.28	<0.000
Bazal östradiol (pg/mL)	34.74±19.58	0.035	26.61±16.51	0.036	20.24±12.94	<0.000
Bazal LH/FSH	0.24±0.23	0.053	0.34±0.31	0.096	0.27±0.22	0.110

n: Olgu sayısı, SD: Standart deviasyon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Luteinize hormon, mL: mililitre, pg:pikogram

p*: Tedavi başlangıcı ile 1. yıl sonu ortalama değerlerin karstlastırılması

p**: 1. yıl ile 2. yıl sonu ortalama değerlerin karstlastırılması

p***: Tedavi başlangıcı ile 2. yıl sonu ortalama değerlerin karstlastırılması

Tedavisinin 2. yılını tamamlayan 50 kız olgunun tedavi başlangıcında ortalama pelvik USG bulguları; uterus uzun boyutu: 35.54±8.24 mm, over uzun boyutu: 21.16±6.89 mm ve EKK: 1.31±1.45 mm idi. Tedavi başlangic uterus uzun boyut ölçümüne göre 1 ve 2. yıl sonunda belirgin değişiklik olmadı ve istatistiksel olarak anlamli farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İkinci yıl sonu over uzun boyut ölçümleri tedavi başlangıcı değerle karstlastırıldiginda istatistiksel olarak anlamli farklılıksaptanmadı ($p>0.05$). Endometrial kavite kalınlığı ölçümünde tedavi başlangıcına göre 1 ve 2. yıl sonunda da istatistiksel olarak anlamli azalma saptandı($p<0.05$). İkinci yıl sonu pelvik USG bulguları 1. yıl sonu bulgular ile

karşılaştırıldığında uterus uzun boyut, over uzun boyut ve EKK ölçüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-4.11).

Tablo 4.11. 2 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların pelvik USG bulguların izlem değerleri

	Ted. Başlangıç Ortalama±SD	p*	Ted. 1 Yıl Ortalama±SD	p**	Ted. 2. Yıl Ortalama±SD	p***
Üterus uzun boyutu (mm)	35.54±8.24	0.992	35.92±8.29	0.776	36.02±9.65	0.956
Over uzun buyutu (mm)	21.16±6.89	0.873	21.32±5.98	0.107	23.42±6.94	0.062
EKK (mm)	1.31±1.45	0.010	0.63±1.36	0.751	0.52±1.29	0.004

n: Olgu sayısı, SD: Standart deviasyon, mm: milimetre

p*: Tedavi başlangıcı ile 1. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

p**: 1. yıl ile 2. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

p***: Tedavi başlangıcı ile 2. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

4.1.1.3. Tedavi Alan GEP Tanılı Kız Olguların 3 Yıl İzlem Verilerin

Karşılaştırması

Tedavi alan GEP tanılı 85 kız olgudan 21'i 3 yıl izlemine tamamladı. Üç yıl izlemine tamamlayan hastaların tedavi başlangıcıyla, izlem 1., 2. ve 3. yılındaki antropometrik özellikleri, laboratuvar sonuçları ve pelvik USG görüntüleme bulguları karşılaştırıldı. Bu olguların tedavi başlangıcında ortalama takvim yaşı: 6.24±2.12 yıl, boy: 120.92±14.65 cm, boy SDS: 1.08±1.60, vücut ağırlık 25.80±7.49 kg, vücut ağırlık SDS: 1.02±1.29, VKİ: 17.19±2.11 kg/m², VKİ SDS: 0.59±1.03, KY: 8.16±2.70 yıl ve TY/KY: 0.76±0.11 idi. Üç yıllık izlem sürecinde tedavi etkinliği saptanmaya çalışıldı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisi alan GEP tanılı kız olgularda tedavinin üçüncü yılında antropometrik özellikleri ve kemik yaşının izlem değerleri.

	Ted. Başlangıç (n:21) Ortalama ±SD	p*	Ted. 1.yıl (n:21) Ortalama±SD	p**	Ted. 2. Yıl (n:21) Ortalama ±SD	p***	Ted. 3. Yıl (n:21) Ortalama ±SD	p****
TY(yıl)	6.24±2.12		7.29±2.08		8.31±2.05		9.25±2.00	
Boy(cm)	120.92±14,65		127.50±13.33		133.52±13.13		138.31±11.6	
Boy SDS	1.08±1.60	0.821	0.87±1.02	0.330	1.03±1.26	0.035	0.81±1.26	0.108
Vücut ağırlık(kg)	25.80±7.49		30.33±8.76		34.21±9.64		36.71±10.11	
Vücut ağırlık SDS	1,02±1.29	0.031	1.07±1.21	0.767	1.13±1.17	0.266	1.06 ±1.15	0.590
VKİ (kg/m ²)	17.19±2.11	<0.000	18.29±2.72	0.052	18.75±2.63	0.003	19.49±2.55	<0.000
VKİ SDS	0.59±1.03	0.037	0.79±1.18	0.768	0.84±0.92	0.702	0.89±0.84	0.063
KY(yıl)	8.16±2.00		9.15±2.55		9.77±2.27		10.36±1.98	
TY/KY	0.76±0.11	0.135	0.80±0.09	0.003	0.85±0.07	0.002	0,89 ±0.09	<0.000

n: Olgu sayısı, SD: Standart deviasyon, TY: Takvim yaşı, SDS: Standart deviasyon skoru, KY: Kemik yaşı VKİ: Vücut kitle indeksi

p*: Tedavi başlangıcı ile 1. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

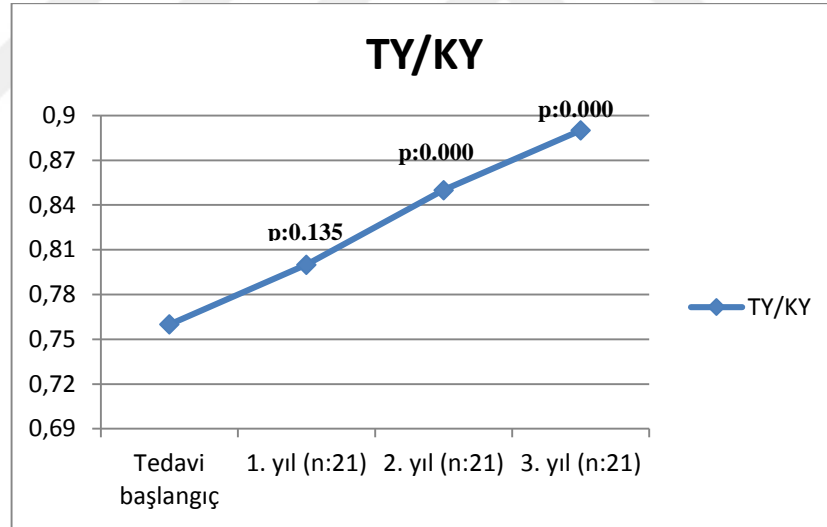
p**: 1. yıl ile 2. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

p***: 2. yıl ile 3. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

p****: Tedavi başlangıcı ile 3. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

İzlem 1, 2 ve 3. yıl sonundaki boy SDS'leri tedavi başlangıcı değer ile karşılaştırıldığında 1, 2 ve 3. yıl sonundaki boy SDS değerlerin tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde azaldığı gözlemlendi(p>0.05). İzlem 2. yıl sonu boy SDS değerinde 1. yıl sonuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış tespit edildi (p:0,330). Ancak 3. yıl sonu boy SDS'inde 2. yıl sonuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p:0.035). Vücut ağırlık SDS'leri tedavi başlangıcı değerle karşılaştırıldığında; 1, 2 ve 3. yıl sonunda da artış oldu. 1.yıl sonu vücut ağırlık SDS artışında istatistiksel açıdan anlamlılık tespit edildi (p:0.031); fakat 2 ve 3. yıl sonu vücut ağırlık SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı (p>0.05). Birinci yıl sonu vücut ağırlık SDS'ye göre 2. yıl sonunda ve 2. yıl sonu sonu vücut ağırlık SDS'ye göre 3. yıl sonunda da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05). İzlem 1, 2 ve 3. yıl sonundaki VKİ değerleri tedavi

başlangıç değere göre her üç zaman kesitinde de istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p < 0.05$). İzlem 1. ile 2. yıl sonu VKİ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0.052$); fakat 3. yıl sonu VKİ değerinde ise 2. yıl sonuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p:0.003$). Tedavi başlangıcı VKİ SDS değerine göre 1. yıl sonu VKİ SDS değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p:0.037$); fakat 2. ve 3. yıl sonundaki VKİ SDS değerlerindeki artışta istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tedavi başlangıç TY/KY oranına göre karşılaştırıldığında 1. yıl sonu TY/KY oranında istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış saptandı ($p:0.135$); fakat izlem 2. ve 3. yıl sonu TY/KY oranlarında her iki zaman kesitinde de istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p < 0.05$) (Şekil-4.10). Üç yıl tedavi alan hastalarda ilk bir yılda KY ilerleme hızında yeterli düzeyde baskılanma gözlenmedi fakat 2 ve 3. yıl tedavi sonunda KY ilerleme hızında anlamlı baskılanma olduğu gözlemlendi.



Şekil 4.10.3 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların TY/KY değişim grafiği

Tedavilerinin 3 yılını tamamlayan GEP tanılı 21 kız olgunun tedavi başlangıcında ortalama ÖSB: 150.34 ± 7.26 cm, HB: 159.38 ± 4.89 cm, Δ HB-ÖSB: 9.37 ± 6.94 cm idi. İzlem sürecinde ortalama ÖSB ve HB değerleri karşılaştırıldı ve tedavi etkinliği saptanmaya çalışıldı (Tablo 4.13). Tedavi başlangıç ÖSB değeri

izlem 1, 2 ve 3. yıl sonundaki değerler karşılaştırıldığında; 1. yıl sonu ÖSB değerindeki artışta anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.120$); ancak 2 ve 3. yıl sonu ÖSB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). İzlem 2. yıl sonu ÖSB değerinde, 1. yıl sonu değere göre ve 3. yıl sonu ÖSB değerinde 2. yıl sonu değere göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p<0.05$) (Şekil 4.11). İzlem 1, 2 ve 3.yıl sonundaki Δ HB-ÖSB değerleri tedavi başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında; 1. yıl sonu Δ HB-ÖSB değerindeki azalışta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$); fakat 2 ve 3. yıl sonundaki Δ HB-ÖSB farkında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma saptandı ($p<0.05$). 2.yıl sonu Δ HB-ÖSB değeri 1. yıl sonu değere göre ve 3. yıl sonu Δ HB-ÖSB değeri 2. yıl sonu değere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi. ($p<0.05$) (Şekil-4.12). Tedavi başlangıç, 1, 2 ve 3. yıl izlem sonunda ÖSB ile HB değerleri karşılaştırıldığında; 1 ve 2. yıl sonunda ÖSB, HB'nin altında kaldı; fakat 3. yıl sonunda ÖSB'nin, HB'ye benzer olduğu gözlemlendi ve aradaki farkta istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.420$) (Şekil 4.13).

Tablo 4.13. 3 yıl Leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanımlı kız olguların ÖSB ve HB izlem değerleri.

	Ted. Başlangıç (n:21) Ortalama±SD	p*	Ted. 1 Yıl (n:21) Ortalama±SD	p**	Ted. 2. Yıl (n:21) Ortalama±SD	p***	Ted. 3.Yıl (n:19) Ortalama±SD	p****
ÖSB (cm)	150.34±7.26	0.120	151.71±6.10	0.001	156.10±5.69	0.003	158.12±5.72	0.001
HB (cm)	159.38±4.89		159.38±4.89		159.38±4.89		159.38±4.89	
Δ HB-ÖSB (cm)	9.37±6.94	0,120	7.45±4.90	0.001	3.05±5.87	0.003	0.63±5.59)	0.001

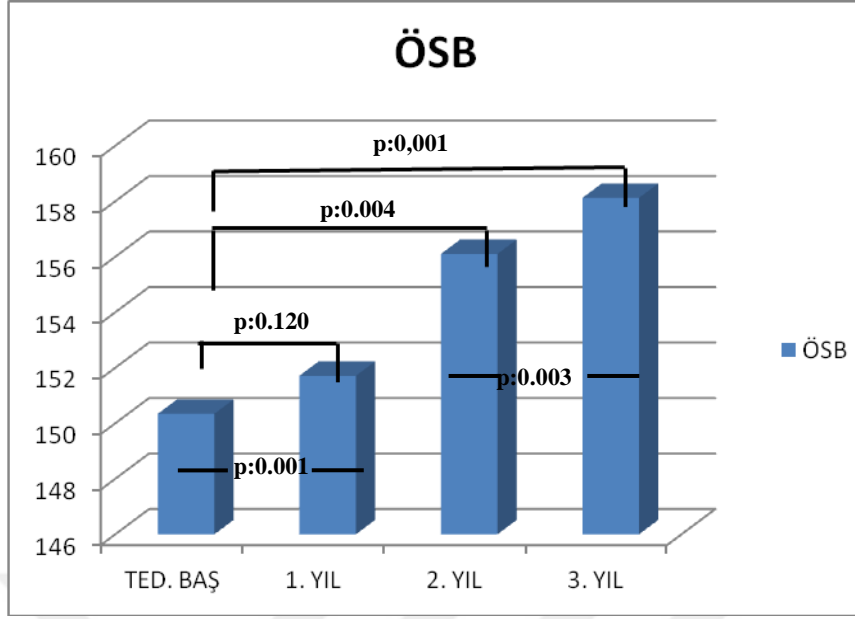
Δ : Fark, HB: Hedef boy, ÖSB: Öngörülen son boy

p*: Tedavi başlangıcı ile 1. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

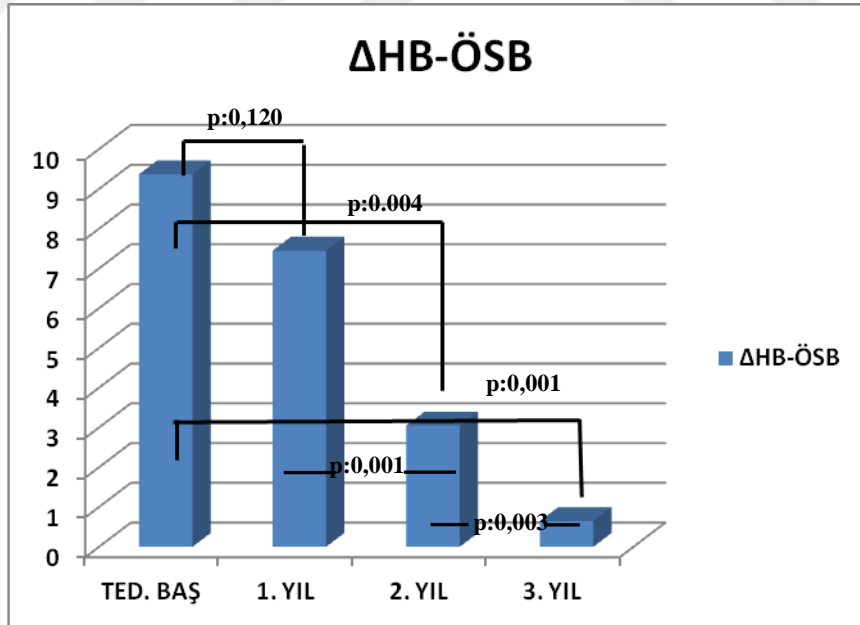
p**: 1. yıl ile 2. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

p***: 2. yıl ile 3. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

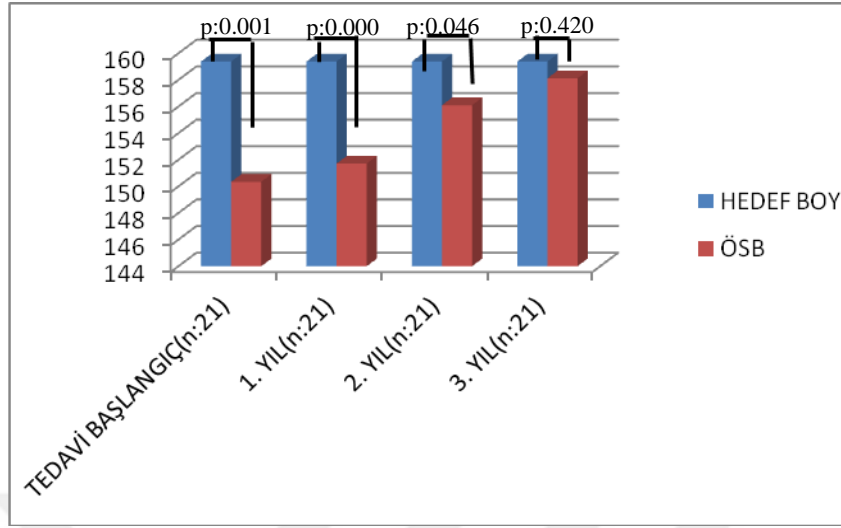
p****: Tedavi başlangıcı ile 3. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması



Şekil 4.11.3 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların ÖSB değişim grafiği



Şekil 4.12. 3 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların ΔHB-ÖSB değişim grafiği



Şekil 4.13. 3 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların HB ve ÖSB değişim grafiği

Tedavilerinin 3 yılını tamamlayan 21 kız olgunun tedavi başlangıcında ortalama laboratuvar değerleri; b LH: 0.94 ± 1.57 mIU/mL, b FSH: 2.52 ± 1.46 mIU/mL, b E2: 32.48 ± 19.58 pg/mL ve b LH/FSH: 0.31 ± 0.23 idi. Tedavi başlangıç b LH değeri ile 1, 2 ve 3. yıl sonu b LH değerleri karşılaştırıldığında; 1 ve 2. yıl sonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0.05$); fakat 3. yıl sonu değerdeki azalmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0.121$). 2.yıl sonu b LH değeri, 1. yıl sonu değere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma saptandı ($p:0.239$); fakat 3. yıl sonu b LH değeri 2. yıl sonu değere göre anlamlı artış tespit edildi ($p:0.007$). Tedavi başlangıç değeriyle karşılaştırıldığında; 1 ve 2. yıl sonu b FSH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0.05$); fakat 3. yıl sonu b FSH değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma tespit edildi ($p:0.085$). İkinci yıl sonu b FSH değerinde 1. yıl sonuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış saptandı ($p:0.422$); fakat 3. yıl sonu b FSH değeri ile 2. yıl sonu değere göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p:0.025$). İzlem 1, 2 ve 3. yıl sonu bazal E2 değerleri ile tedavi başlangıcı değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak 1 ve 2. yıl sonunda anlamlı olmayan azalma saptandı ($p > 0.05$); fakat 3. yıl sonunda anlamlı olan azalma tespit edildi ($p:0.025$). 2. yıl sonu bazal östradiol 1. yıl sonu değere göre ve 3. yıl sonu bazal östradiol 2. yıl sonu değere göre

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi başlangıç değere göre 1, 2 ve 3. yıl sonu b LH/FSH değerleri karşılaştırıldığında; 1, 2 ve 3. yıl sonunda anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tedavinin ilk yılında LH/FSH oranı prepubertal düzeyinin üzerinde seyrederken, 2 ve 3. yılda prepubertal düzeyinin altında seyretti. (Tablo-4.14).

Tablo 4.14. 2 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların laboratuvar sonuçlarının izlem değerleri.

	Ted. Başlangıç (n:21) Ortalama \pm SD	p**	Ted. 1.Yıl (n:21) Ortalama \pm SD	p**	Ted. 2. Yıl (n:21) Ortalama \pm SD	p***	Ted. 3. Yıl (n:21) Ortalama \pm SD	p****
Bazal LH (mIU/mL)	0.94 \pm 1.57	0.042	0.33 \pm 0.22	0.239	0.29 \pm 0.18	0.007	0.42 \pm 0.27	0.121
Bazal FSH (mIU/mL)	2.52 \pm 1.46)	0.003	1.33 \pm 0.67	0.422	1.47 \pm 0.97	0.025	1.89 \pm 1.16	0.085
Bazal Östradiol (pg/mL)	32,48 \pm 20.54	0.823	31.83 \pm 16.78	0.089	22.87 \pm 12.30	0.360	19.91 \pm 15.45	0.025
Bazal LH/FSH	0.31 \pm 0.27	0.848	0.32 \pm 0.23	0.247	0.25 \pm 0.14	0.590	0.28 \pm 0.18	0.689

n: Olgu sayısı, SD: Standart deviasyon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Luteinize hormon
p*: Tedavi başlangıcı ile 1. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması
p**: 1. yıl ile 2. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması
p***: 2. yıl ile 3. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması
p****: Tedavi başlangıcı ile 3. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

Tedavilerinin 3 yılını tamamlayan 21 kız olgunun tedavi başlangıcında ortalama pelvik USG bulguları; uterus uzun boyutu: 32.80 \pm 7.01 mm, over uzun boyutu: 21.33 \pm 4.72 mm ve EKK: 1.09 \pm 1.65 mm idi. İzlem 1, 2 ve 3. yıl sonu pelvik USG bulguları tedavi başlangıcı ile karşılaştırıldı. Tedavi başlangıç uterus uzun boyut değerine göre 1 ve 2. yıl sonu değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$); fakat 3. yıl sonunda istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p:0.030$). Tedavi başlangıç over uzun boyut ölçüm değerine göre 1, 2 ve 3. yıl sonu değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). İzlem 1, 2 ve 3. yıl sonu EKK ölçüm değerlerinin tedavi başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında; 1, 2 ve 3. yıl sonunda da istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0.05$). İzlem 2. yıl sonu EKK ölçüm değeri, 1. yıl sonu değere göre istatistiksel olarak anlamlı

olmayan azalma tespit edildi (p:1.000); fakat 3. yıl EKK ölçüm değerinde 2. yıl sonu değere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış saptandı (p:0.157) (Tablo-4.15).

Tablo 4.15. 3 yıl leuprolide asetat (Lucrin depot ®) tedavisini tamamlayan GEP tanılı kız olguların pelvik USG bulguların izlem değerleri

	Ted. Başlangıç(n :21) Ortalama± SD	p*	Ted. 1. yıl (n:21) Ortalama± SD	p**	Ted. 2. Yıl (n:21) Ortalama± SD	p***	Ted. 3.yıl (n:21) Ortalama± SD	p****
Uterus uzun boyutu (mm)	32.80±7.01	0.835	33.23±8.65	0.287	35.47±9.77	0.629	36.95±9.45	0.030
Over uzun boyutu (mm)	21.33±4.72	0.115	18.90±3.99	0.155	21.76±7.27	0.295	22.65±5.75	0.137
EKK (mm)	1.09±1.12	0.046	0.31±0.65	1.000	0.28±0.90	0.157	0.40±1.04	0.030

n: Olgu sayısı, SD: Standart deviasyon, mm: milimetre

p*: Tedavi başlangıcı ile 1. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

p**: 1. yıl ile 2. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

p***: 2. yıl ile 3. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

p****: Tedavi başlangıcı ile 3. yıl sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Sekonder cinsiyet özelliklerin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlaması erken puberte olarak tanımlanmaktadır (3). Erken pubertede altta yatan neden idiyopatik olabileceği gibi, santral sinir sistemi tümörleri, inflamasyon ve travmayı içeren bazı nörolojik sorunlar olabilir. Erken pubertenin ilerleyici olduğu durumda kızlarda erken menarş, erken epifizyal kapanmaya bağlı erişkin boy kaybı ve olumsuz psikososyal etkilenme gibi sorunlar yaşanabilir. Gerçek erken puberteli olgular GnRH analogları ile tedavi edilmektedir (142-143). Tedavide amaç normal erişkin boya ulaşmayı sağlamak ve erken pubertenin getirdiği psikososyal problemleri önlemektir (114-115, 140-141).

Çalışmamızda GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavi edilen GEP tanılı 85 kız olgunun; tedavi başlangıcı, bir, iki ve üçüncü yıl sonu antropometrik, laboratuvar ve pelvik USG bulgularını karşılaştırarak; GnRHa tedavisinin etkinliğini saptamaya çalıştık.

5.1. Gerçek Erken Puberteli Kız Olguların Genel Özellikleri

Literatürdeki çalışmalarda GEP'li olguların ortalama başvuru yaşı 6-8.5 yıl olarak bildirilmektedir (7,91,126,214). Literatürdeki çalışmalarla benzer olarak, çalışmamızda GnRHa ile tedavi edilen 85 olgunun ortalama başvuru yaşı 6.86 ± 1.68 yıldır. Yapılan çeşitli çalışmalarda GEP tanılı kız olgularda idiyopatik GEP yüzdesi %69-98 olarak verilmiştir (7,91,215). Literatür ile uyumlu olarak olgularımızın %92.9'u (79 olgu) idiyopatik GEP tanısı aldı.

Gerçek erken puberte tedavisinde 1980'li yıllardan beri uzun etkili GnRH kullanılmaktadır (6,212). Leuprolide asetat, GEP tedavisinde günümüzde en sık kullanılan GnRH analoglarından biridir (151-152). Bizim çalışmamızda tüm olguların tedavisine düşük doz leuprolide asetat (3.75 mg/4 hafta) ile başlandı. İzlemede düşük doz tedavi ile pubertal bulguların ilerlemesi, hızlı boy uzaması, kemik yaşındaki ilerlemenin ve laboratuvar bulgularının yeterli derecede kontrol altına alınamaması durumlarında doz 7.5 mg/4 haftaya çıkarıldı. Kim Y.J. ve arkadaşları tarafından Güney Kore'de 2013'te yapılan bir çalışmada düşük doz leuprolide asetat

(3.75 mg/4 hafta) ile tedavi edilen GEP tanılı 54 kız olgunun 51'inde (%94.4) tedavinin etkinliği gösterilmiştir (236). Lee PA ve arkadaşlarının 2011'de yayımlanan çalışmalarında GEP tanılı 49 kız ve 6 erkek olgunun düşük doz (3.75 mg/4 hafta) leuprolide asetat ile tedavi edilmesinin erişkin boyun korunması üzerinde etkili olduğu saptamışlardır (237). Benzer şekilde Brito ve arkadaşları tarafından 2008 yılında Brezilya'da yapılan bir çalışmada da aynı yaklaşım kullanılarak GEP tanısı ile GnRHa tedavisi alan 45 kız olgu incelenmiş ve benzer şekilde düşük doz GnRHa tedavisinin etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışmada 45 hastanın 43'ünde 3.75 mg/4 hafta leuprolide asetat kullanılarak yeterli hormonal supresyon sağlanırken sadece 2 hastada ilaç dozu 7.5 mg/4 hafta olarak arttırılmıştır (238). Çalışmamızda da benzer olarak hastaların büyük çoğunluğunda düşük doz leuprolide asetat (3.75 mg/4 hafta) tedavisinin pubertal bulguların ilerlemesini durdurduğunu ve erişkin boyun korunmasında etkili olduğunu saptadık.

Literatürde GnRHa tedavi sırasındaalerjik reaksiyonlar, enjeksiyon bölgesinde steril apse, menopoz benzeri bulgular, baş ağrısı gibi yan etkiler bildirilmiştir (158). Bizim çalışmamızda bu yan etkiler gözlenmemiştir. Ancak intrakraniyal patolojisi olan bir olguda GnRHa tedavisi sürecinde epileptik nöbet geçirmesi nedeni ile tedavi sonlandırılmıştır.

5.2. GnRHa (leuprolide asetat) Tedavisinin Boy ve Kemik Yaşı Üzerine Etkileri

GnRHa tedavisinin GEP'li olgularda ÖSB'ye olumlu etkisi gösterilmiştir (244-245). GnRHa ile tedavi edilen olgularda en az erişkin boy kaybının, tedavinin erken yaşlarda başladığı durumlarda elde edildiği bildirilmiştir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (162,227-228,230-232,236). Lazar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, GnRHa ile tedavi edilen GEP tanılı 115 olgu yaşa göre üç gruba ayrılarak incelenmiş; 6 yaşından sonra tanı alan GEP'li olgularda tedavi sonrası boy uzama hızının azaldığı gözlenmiş ve bu durum tedavi öncesi büyüme plağında oluşan intrensek değişikliklerin erişkin boya olumsuz etkisi olarak değerlendirilmiştir (246). Casio ve arkadaşları ise 7.5-8.5 yaş arasında GEP tanısı almış hasta grubunun yarısını GnRHa ile tedavi edip, yarısını tedavisiz izleyerek yaptıkları çalışmalarında iki grupta öngörülen son boyun benzer

olduğunu ve hedef boydan farklı olmadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada 7.5-8.5 yaş arasındaki olgularda tedavinin erişkin boy üzerinde olumlu etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (162). Pasquino ve arkadaşları ortalama 6.5 yaşında GnRHa ile tedavi edilen 87 kız olguyu ve ortalama yaşı 6.8 olan tedavisiz izlenen 32 kız olguyla karşılaştırdıklarında tedavi edilen grupta ÖSB'yi 159.8 cm, tedavisiz grupta 154.4 cm bulmuşlar ve farkın anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (247). Farklı sonuçların elde edilmesinin; çalışmalardaki yaş gruplarının farklı dağılımına, olgu sayılarının azlığına, tedavi sürelerine, uygun kontrol gruplarının oluşturulmasındaki yetersizliğe ve bireysel cevaplardaki değişkenliğe bağlı olabileceği öne sürülmüştür (225). Çalışmamızda tedavi başlangıcında ortalama takvim yaşları; bir yıl tedavi alanlarda 7.47 yıl (85 olgu), iki yıl tedavi alanlarda 6.98 yıl (50 olgu) ve üç yıl tedavi alanlarda ise 6.24 yıl (21 olgu) idi. Tedavi süresince tüm gruplarda tedavi başlangıcına göre ÖSB'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptadık. Tedavi başlangıcı değeriyle karşılaştırdığımızda ÖSB değerindeki en iyi sonucu 3 yıl tedavi alan grupta elde ettik. Bu grubun tedavi başlama yaşı diğerlerine göre anlamlı düşüktü ($p<0.05$). GEP tanılı kız olgularda erken dönemde tedavinin başlanması ve uzun süreli GnRH analogu ile tedavinin ÖSB üzerinde en iyi etkinliği sağladığını tespit ettik.

Benzer şekilde Bertolloni ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yayımlanan metaanaliz çalışmasında; GEP tanılı olguların GnRHa ile tedavi edilmesinin ÖSB'yi artırdığı, erişkin boya olumlu etkiye sahip olduğu ve erken dönemde tedavi alan hastaların erişkin boyu yakaladığı saptanmıştır (227). Li Pin ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayımlanan başka bir metaanaliz çalışmasında ise GEP tanılı olguların GnRHa ile tedavisinin erişkin boya pozitif etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (233).

Borges FM ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada, GEP tanısı alan, GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavi edilen 62 olgu (54 kız ve 8 erkek) incelenerek dört gruba ayrılmış; final boya ulaşan 25 kız (grup 1), final boya ulaşmadan tedavisi tamamlanan 18 kız (grup 2), tedavisi devam eden 11 kız (grup 3) ve 5'i final boya ulaşan 8 erkek (grup 4) hastanın, tedavi başında ve sonunda ÖSB değerleri karşılaştırılmış, tüm gruplarda anlamlı oranda artış olduğu saptanmıştır (231). Benzer şekilde Jung ve ark (232), Shin-AeYoon ve ark (235), Lee PA ve ark

(237) ve Brito ve ark (238) çalışmalarında da tedavi başlangıcına göre tedavi sonundaki ÖSB değerlerinde anlamlı artış saptamışlardır. Bu çalışmaların sonuçlarının bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olduğunu gözlemledik.

Lee HS ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada GEP tanılı, 2 yıl GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavi edilen 383 kız hasta incelenmiş, tedavi sonunda ÖSB’de tedavi başlangıcındaki değere göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu ve hastaların hedef boya ulaştıkları gözlenmiştir (230). Bizim çalışmamızda da benzer olarak, 2 yıl tedavi alanlarda ÖSB değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış oldu, fakat izlem sonunda ÖSB’nin HB’nin altında kaldığını, ÖSB’yi yakalamada 2 yıllık tedavi süresinin yetersiz olduğunu tespit ettik.

2013 yılında Shin-Ae Yoon ve arkadaşları tarafından GEP tanılı, GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavi edilen 135 kız olgu (123’ü idiyopatik, 12’si organik nedenli) incelenmiş; tedavi başlangıcında (135 hasta), 1. yıl (135 hasta), 2. yıl (58 hasta), 3. yıl (25 hasta) ve 4. yıl (5 hasta) izlem sonunda olgular tedavi etkinliği açısından değerlendirilmiştir. Tedavinin ilk üç yılında, tedavi süresi artıkça TY/KY oranında tedavi başlangıcına göre anlamlı artış tespit etmişlerdir. Tedavi başlangıcında, 1 ve 2. yıl sonunda ÖSB ve HB arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlar, izlem 3. yıl sonunda ise ÖSB değeri HB’yi yakalamış istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptamamışlardır. Aynı çalışmada Δ HB-ÖSB farkın kapanması için daha uzun süreli tedavi verilmesi gerektiğini tespit etmişlerdir (234). Park ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yayınlanan çalışmada da, GnRHa ile tedavi edilen GEP tanılı 195 kız olguda 3 yıllık tedavinin etkinliği incelenmiş, tedavi süresi ile doğru orantılı olarak ÖSB’de ve TY/KY oranında anlamlı artış tespit edilmiştir (235). Benzer şekilde çalışmamızda da tedavi süresi ile doğru orantılı olarak tedavi başlangıcına göre 1, 2 ve 3. yıl sonu TY/KY oranında ve ÖSB’de anlamlı artış saptadık. Bir ve iki yıl tedavi alanlarda ÖSB HB’nin altında kaldı, 3 yıl tedavi alanların ÖSB’si HB’yi yakaladı. Tedavi başlangıcında, 1 ve 2. yıl sonunda ÖSB ve HB arasında anlamlı farklılık tespit edilirken, 3. yıl sonunda anlamlı farklılık saptamadık.

Jung ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavi ettikleri 59 GEP tanılı kız olguyu incelemiş, tedavi sonu boy SDS

değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlardır (232). Bizim çalışmamızda 1 yıl tedavi alanlarda, tedavi sonunda boy SDS'inde anlamlı olmayan artış oldu fakat 2 ve 3 yıl tedavi alanların boy SDS'inde anlamlı olmayan azalma saptadık. Nitekim Lee JS ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yayımlanan çalışmada GEP tanılı, 18 ay GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavi edilen 38 kız olgu retrospektifolarak incelenmiş, 12ve 18. ay sonunda boy SDS'de anlamlı azalma tespit edilmiştir (229).

GEP tanılı kız olguların GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavisinin 1, 2 ve 3 yıl tedavi sonunda ÖSB'yi artırdığını ve erişkin boy üzerinde olumlu etkisinin olduğunu saptadık. Bir ve iki yıl tedavi edilen olgularda izlem sonunda ÖSB, HB'nin altında kaldığını ancak üçüncü yıl sonunda HB'ye ulaştığını saptadık. Tedavi süresi ile TY/KY oranında artma, KY ilerleme hızında yavaşlama ve ÖSB'de artış arasında pozitif korelasyon saptadık. Diğer araştırmacıların da tespit ettikleri gibi ÖSB'nin HB'ye ulaşması için GnRHa tedavisinin ez az 3 yıl kullanılması gerektiği sonucuna ulaştık. Uzun süreli GnRHa tedavisiyle olguların erişkin boy potansiyellerinin korunabileceğini düşündük.

5.3. GnRHa (leuprolide asetat) Tedavisinin Vücut Ağırlık ve Vücut Kitle İndeksi Üzerine Etkileri

GnRHa'nın tedavi sırasında ve sonrasında VKİ üzerine olan etkisi tartışmalı olup görüş birliğine varılmamıştır. Literatürde tedavinin VKİ'yi artırdığını bildiren çalışmalar yanında (131,219,223,229) GnRHa tedavisi ile VKİ'de değişme olmadığını (221,231,234,236,238,248) veya azalma görüldüğünü bildiren çalışmalar (225,226,228) da yayımlanmıştır. Bizim çalışmamızda bir ve iki yıl tedavi alanlarda VKİ ve VKİ SDS değerlerinde anlamlı artış tespit ettik fakat üç yıl tedavi alanlarda anlamlı farklılık saptamadık. Vücut ağırlığı SDS değerinde 1 yıl tedavi alanlarda anlamlı, ancak 2 ve 3 yıl tedavi alanlarda anlamlı olmayan artış tespit ettik.

Corripio ve arkadaşları tarafından İspanya'da çok merkezli yapılan ve 2016 yılında yayımlanan bir çalışmada, idiopatik GEP tanısı alan 333 kız olguda GnRHa tedavisinin VKİ üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada hastalar 6. ay (n:269), 12. ay (n:232), 24. ay (n:198), 36. ay (n:153), 48. ay (n:105), 60. ayda (n:56) ve erişkin boyda(n:49) değerlendirilmiştir. Çalışmada GnRHa tedavisi süresince, tedavi kesilmesi anında ve erişkin boyda ulaşıldıktan sonra VKİ-SDS'de anlamlı artış olduğu

saptanmıştır (244). Benzer olarak Park ve arkadaşları tarafından 2017’de yayımlanan çalışmada GnRHa ile tedavi edilen GEP tanılı 83 kız olguda, tedavinin 1.yılı sonunda tedavi başlangıcına göre VKİ’de anlamlı artış tespit edilmiştir (254). Çalışmamızda bir yıl tedavi alanlarda, 1. yıl sonunda tedavi başlangıcına göre VKİ değerinde anlamlı artış saptadık.

Arcari A. J. ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada, 2 yıl GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavi edilen idiopatik GEP tanılı 117 kız olgu üç gruba ayrılarak (normal kilolu, fazla kilolu ve obez), 1 ve 2. yıl sonunda VKİ SDS açısından incelenmiştir. Normal ağırlıklı olgularda 1 ve 2. yıl sonunda VKİ SDS’de anlamlı artış olmuş, fakat fazla kilolu ve obez olgularda farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada tüm hastaların ortalama VKİ SDS değerinde 1 ve 2. yıl sonunda anlamlı artış olduğu, olgulardan erişkin boya ulaşan 60 hasta tedavi kesilmesinden dört yıl sonra incelendiğinde VKİ değerinde anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre GnRHa’nın vücut ağırlığı üzerinde olumsuz etkisi olmadığını tespit etmişlerdir (228). Çalışmamızda da benzer olarak 1 ve 2 yıl tedavi alanlarda ortalama VKİ SDS değerinde 1 ve 2. yıl sonunda anlamlı artış saptanırken 3 yıl tedavi alanlarda anlamlı farklılık saptamadık. Borges FM ve arkadaşlarının çalışmasında grupların (grup 1: final boya ulaşan 25 kız, grup 2: final boya ulaşmadan tedavisi tamamlanan 18 kız, grup 3: tedavisi devam eden 11 kız, grup 4: 8 erkek) tedavi başı ve sonundaki vücut ağırlığı SDS ve VKİ değerleri karşılaştırılmış herhangi bir anlamlı fark saptanmamıştır(231). Yang W.J. ve arkadaşları tarafından 2017’de yayımlanan, GnRHa (leuprolide asetat) tedavisinin VKİ üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışmada, 73 kız olgu normal kilolu, fazla kilolu ve obez gruplara ayrılarak incelenmiştir. Tüm olgular ele alındığında tedavi süresince önemli bir VKİ değişimi gösterilememiştir. Bununla birlikte normal ağırlıklı grupta VKİ SDS’de anlamlı artış olduğunu, buna karşılık fazla kilolu grubun VKİ SDS’inde anlamlı değişiklik olmadığını gözlemlemişlerdir (255).

Lee H.S. ve arkadaşlarının çalışmasında GEP tanılı, 2 yıl GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavi edilen 383 kız olgu incelenmiş, hastalar normal kilolu (297 olgu), fazla kilolu (59 olgu) ve obez (27 olgu) olgular olarak sınıflandırılmıştır. Çalışma sonucunda gruplar; tedavinin vücut ağırlık SDS, VKİ, VKİ SDS üzerine etkisi

açısından değerlendirildiğinde sadece normal kilolu grupta VKİ SDS değerinde anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir. Aynı araştırmacılar VKİ'deki değişimin tüm gruplarda GnRHa tedavi etkinliğini etkilemediğini gözlemlemişler ve VKİ SDS'indeki değişiklik ile tedavi yaşı veya vücut ağırlık SDS arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptamamışlardır (230).

Park ve arkadaşlarının çalışmasında GnRHa ile tedavi edilen GEP tanılı 195 kız olguda 3 yıllık tedavi etkinliği incelenmiş, bu hastalardan 195'i bir ve iki, 39'u üç yıl tedavi sonunda değerlendirilmiştir. VKİ SDS'de ilk yılda anlamlı artış olurken ikinci ve üçüncü yılda anlamlı artış görülmemiştir(235). Çalışmamızın sonuçlarının Park ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile benzer olduğunu gözlemledik.

Lee J.S. ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yayınlanan GEP tanılı,18 ay GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavi edilen 38 kız olgu retrospektif olarak incelenmiş, izlem 12 ve 18. ay sonunda VKİ SDS'de anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir (229). Benzer olarak çalışmamızda da 1 ve 2 yıl tedavi sonundaki VKİ SDS değerinde anlamlı artış saptadık. Paterson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada GEP tanısı alan, ortalama 2.9 yıl GnRHa ile tedavi edilen 46 kız olguda tedavi sonrası VKİ SDS'de anlamlı artış saptanmış, fakat daha sonra final boya ulaşan 11 hasta tekrar değerlendirildiğinde VKİ SDS'nin gerilediği ve tedavi öncesi seviyeye indiği tespit edilmiştir (222).

Lazar ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayınlanan çalışmada, GEP tanılı 115 olgu yaşa göre grup 1 (<6 yıl, n:22), grup 2 (6-8 yıl, n:38) ve grup 3'e (8-9 yıl, n:55) ayrılarak, gruplar 2.1-4.8 yıl süreyle GnRHa ile tedavi edilmiştir. Her üç grupta da VKİ SDS değeri tedavi başında ve sonunda benzerlik göstermiş, anlamlı değişiklik saptanmamıştır (238). Çalışmamızda 3 yıl tedavi alanların, tedavi başlangıcında ve tedavi sonu VKİ SDS değerinin benzer oluşu, Lazar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki sonuçlarla benzerdi.

GnRHa tedavisinin VKİ üzerine etkileri hala tartışmalıdır. GnRH analogları ile tedavinin VKİ üzerinde artırıcı etkisi olduğu endişeleri olsada bu çocukların uzun dönem izlemlerinde tedavinin obezite sıklığını artırmadığı ve tedavi kesiminden sonra VKİ SDS değerlerinin tedavi öncesine benzer olduğu bulunmuştur (158).

Çalışmamızda da uzun süreli tedavinin VKİ üzerinde olumsuz etkisi olmadığını tespit ettik.

5.4. GnRHa (leuprolide asetat) Tedavisinin Pelvik Ultrasonografi Bulguları Üzerine Etkileri

Çeşitli çalışmalarda GEP tanılı kız olguların tanısında ve etiyolojinin aydınlatılmasında ultrasonografi kullanımı doğrulanmış ve teşhis anında iç genital organlarda pubertal değişiklikler olduğu gösterilmiştir (249-251). Fakat GnRHa ile tedavi edilen GEP tanılı kız çocuklarında pelvik USG bulgularının takibi ile ilgili çok az çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda GEP tanılı 106 kız olguda tanı esnasında %54'ünde (57 olgu) uterus uzun boyutu ≥ 34 mm, %64'ünde (68 olgu) over uzun boyutu ≥ 18 mm ve %31.6'ında (33 olgu) endometrial kavite kalınlığı ≥ 1 mm üzerinde idi. Jensen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 33 GEP tanılı kız olgunun tanı esnasında olguların %50'sinde uterus ve over boyutlarında artış olduğu saptanmıştır (249). Moreno ve arkadaşlarının çalışmasında 57 GEP tanılı kız olgu tanı esnasında pelvik USG ile değerlendirilmiş, olguların %43.9'unda uterus ve over boyutlarında pubertal değişiklikler olduğu tespit edilmiştir (250). de Vries ve arkadaşlarının çalışmasında GEP tanısı almış olguların %80'inde içgenital organlarda pubertal değişiklikler saptanmıştır (261). Benzer olarak çalışmamızda GEP tanısı alan kız olguların %76.4'ünde (81 olgu) içgenital organlarda pubertal değişiklikler tespit ettik.

Çalışmamızda GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavi edilen GEP tanılı 85 kız olgunun %80'inde (68 olgu) içgenital organlarda pubertal değişiklikler mevcuttu ve literatürdeki diğer sonuçlar ile uyumluydu. Tedavi edilen GEP tanılı kız olgularda 1. yıl sonunda, tedavi öncesine göre uterus ve over boyutlarında belirgin değişiklik olmadı, fakat endometrial kavite kalınlığında anlamlı azalma olduğunu tespit ettik. İki yıl tedavi alan olguların USG bulguları 2. yıl sonunda tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında uterus ve over boyutlarında belirgin değişiklik olmadığını gördük, ancak endometrial kavite kalınlığında anlamlı azalma olduğunu tespit ettik. Üç yıl tedavi alan hastaların 3. yıl sonundaki pelvik USG bulguları tedavi başlangıcına göre değerlendirildiğinde; uterus boyutunda anlamlı artış, endometrial kavite kalınlığında ise anlamlı azalma tespit ettik. Over boyutunda ise tedavi

süresince anlamlı farklılık olmadığını saptadık. Bu değişikliğin, pelvik USG'nin aynı kişiler tarafından yapılmamasından ya da ölçümler sırasındaki farklılıktan olabileceğini düşündük.

de Vries ve arkadaşları tarafından 2011'de yayımlanan prospektif bir çalışmada ortalama 2.5 ± 0.9 yıl GnRHa ile tedavi edilen GEP tanılı 31 kız olgu pelvik USG ile tedavi başlangıcında, 3. ay, 6. ay ve tedavi kesilmesi sırasında değerlendirilmiştir. Endometrial kavite kalınlığı tedaviden önce artmışken tedavi sonuna doğru anlamlı şekilde azalmıştır. Over boyutları ise tedavi başlangıcında düşüş göstermesine rağmen izlemde artmıştır, fakat tedavi sonunda, tedavi öncesi boyutlardan daha düşük değerlerde kalmıştır. Uterus boyutunda tedavi süresince anlamlı değişiklik olmamıştır. Çalışma sonucunda tedavi etkinliğini değerlendirmede uterus boyutlarının değişikliği ve endometrial kavite kalınlığındaki azalmanın over boyutlarındaki değişikliklerden daha anlamlı olduğu tespit edilmiştir (261). Jensen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 33 GEP tanılı kız olgunun tedavi başlangıcındaki bulgularına göre tedavi kesilmesi esnasında uterus ve over boyutlarının anlamlı şekilde azaldığını bildirmişlerdir (249). Benzer olarak Ambrosino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da GnRHa ile tedavi edilen GEP tanılı kız olguların tedavi etkinliğini izlemede pelvik USG kullanımı değerlendirilmiştir. Tedavi sonunda olguların over hacminde ve uterus boyutunda azalma olduğu gösterilmiştir (253). Benzer olarak çalışmamızda tedavi süresince olgularda endometrial kavite kalınlığında anlamlı azalma saptadık. Nitekim Haroush ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, GnRHa ile tedavi edilen GEP tanılı 75 kız olgunun, tedavi süresince uterus ve over boyutları azalmış olsa da tedavi kesiminde uterus ve over boyutlarının tedavi başlangıcındaki boyutlarına göre artmış olduğu saptanmıştır (252).

GnRHa ile tedavi edilen GEP'li kız çocuklarında tedavi etkinliğini değerlendirmede pelvik USG'nin faydası konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Takipte, tedavi etkinliğini belirlemede klinik ve laboratuvar verileri ile pelvik USG bulgularını birlikte değerlendirmek daha faydalıdır.

5.5. GnRHa (leuprolide asetat) Tedavisinin HHG (hipotalamus-hipofizer-gonadal) Aks Üzerine Etkileri

GnRHa ile tedavi edilen GEP'li hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Bazı bilim insanları klinik bulguların değerlendirilmesini önerirken, bazıları da biyokimyasal olarak hormonal değerlendirmeyi ön planda tutmaktadır (258-260). Fakat her iki konuda da yapılan çalışmalar sayıca kısıtlıdır ve savunulan her iki görüş de tartışma konusudur. Lawson ve arkadaşları GEP'li kızlarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde biyokimyasal değerlendirmenin klinik değerlendirmeye göre daha pratik bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Klinik bulgulara (özellikle kemik yaşına) göre karar vermenin zaman kaybına neden olacağını, çünkü klinik değerlendirmenin yapılması için belli bir sürenin geçmesi gerektiğini bildirmişlerdir (261). Gerçek erken puberte tanılı olguların tedavisinde farklı GnRH analoglarının tedavi etkinliği değerlendirilmiştir (116,135,159,164,224,260), fakat leuprolide asetat ile yapılan uzun süreli çalışmalar sınırlıdır.

Bizim çalışmamızda GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavi edilen GEP tanılı 85 kız olguda tedavi başlangıcında, 1, 2 ve 3. yıl sonunda b LH, b FSH, b östradiol ölçümü yapılarak HHG aks üzerindeki etkilerini karşılaştırdık. Bir, iki ve üç yıl tedavi edilen kız hastalarda tedavi başlangıcına göre b LH, b FSH ve b östradiol değerleri azaldı, b FSH'de azalma anlamlıyken, b LH ve b östradioldeki azalmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Tedavinin 1. yılında b LH / b FSH oranı prepubertal değer üzerinde seyrederken, 2 ve 3. yılında ise altında seyretti.

Neely ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada ortalama 4 yıl GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavi edilen GEP tanılı 49 kız ve 6 erkek olguda, 6 ay aralıklarla laboratuvar ölçümleri yapılarak tedavi etkinliği değerlendirilmiştir. Kız olgularda tedavi süresince b LH ve b östradiol değerleri azalmış ve prepubertal seviyenin altında seyretmiştir. Bazal FSH değerinde ise tedavi başlangıcına göre azalma olurken sonrasında artış olmuş ancak tedavi başlangıç seviyenin altında seyretmiştir, b LH / b FSH oranında tedavi süresince azalma olup prepubertal seviyenin altında seyretmiştir. Tedavi boyunca yapılan iv LHRH test sırasında ölçülen pik LH ve pik FSH değerleri prepubertal seyretmiştir. Sonuç olarak aylık

depo leuprolide asetat (3.75 mg/4 hafta) tedavisinin tüm hastalarda HHG akısını etkili şekilde baskıladığını saptamışlardır (256). Clemons ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1.6-3.5 yıl arasında leuprolide asetat (3.75 mg/4 hafta) ile tedavi edilen GEP tanılı kız olgularda ortalama b LH değerinde azalma olmuş fakat prepubertal seviyenin üzerinde seyretmiştir (257). Çalışmamızın sonuçları Clemons ve ark (257) çalışmasının sonuçları ile benzerlik göstermiştir. Benzer olarak Park ve arkadaşları tarafından 2017'de yayımlanan bir çalışmada leuprolide asetat ile tedavi edilen GEP tanılı 83 kız olgu tedavinin 1. yıl sonunda değerlendirilmiş, tedavi başlangıcı değerlerle karşılaştırıldığında b LH, b FSH ve b östradiol değerlerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir (254).

Genel olarak, tedavi etkinliği değerlendirilirken, pelvik USG bulguları ve biyokimyasal hormonal ölçümlerinin yanında pubertal gelişiminin duraklaması veya gerilemesi, büyüme hızının prepubertal düzeye inmesi, kemik yaşındaki hızlı ilerlemenin yavaşlaması ile birlikte değerlendirilmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı Polikliniğinde Ocak 2008-Aralık 2016 tarihleri arasında GEP tanısı alan ve GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavi edilen kız olguların 3 yıllık izlemleri değerlendirildi. Tedavi edilen GEP tanılı kız olguların tedavi başlangıcında ve tedavi süresince antropometrik ölçüm değerleri (boy, vücut ağırlık, VKİ ve SDS' leri, KY, ÖSB), laboratuvar sonuçları ve pelvik USG bulguları değerlendirilerek tedavi etkinliği araştırıldı ve aşağıdaki sonuçlar çıkarıldı.

- 1- GnRHa ile tedavi edilen GEP tanılı 85 kız olgunun ortalama başvuru yaşı 6.86 ± 1.68 yıldır. Etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde; olguların %92.9'u (79 olgu) idiyopatik, %7'sinde (6 olgu) organik patoloji vardı. Olguların çoğu düşük doz leuprolide asetat (3.75 mg/4 hafta) ile tedavi edildi.
- 2- Bir yıl tedavi alan 85 kız olgunun tedavi başlama ortalama yaşı 7.47 ± 1.77 yıldır. İzlem sonunda ortalama boy SDS: 0.89 ± 1.04 , TY/KY: 0.84 ± 0.08 , HB: $159.19 \pm 4.83 \text{ cm}$, ÖSB: $155.42 \pm 6.24 \text{ cm}$ ve $\Delta\text{HB-ÖSB}$: $3.87 \pm 6.29 \text{ cm}$ idi. 1. yıl sonunda TY/KY oranında tedavi başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptadık, boy SDS açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptamadık. 1. yıl izlem sonunda ÖSB'de istatistiksel olarak anlamlı artış ve $\Delta\text{HB-ÖSB}$ farkında ise anlamlı azalma saptadık.
- 3- İki yıl tedavi alan 50 kız olgunun tedavi başlama ortalama yaşı 6.98 ± 1.96 yıldır. İzlemsonunda ortalama boy SDS: 0.78 ± 1.19 , TY/KY: 0.87 ± 0.08 , HB: $159.18 \pm 4.77 \text{ cm}$, ÖSB: $156.57 \pm 6.24 \text{ cm}$ ve $\Delta\text{HB-ÖSB}$: $2.52 \pm 6.15 \text{ cm}$ idi. Tedavi başlangıcına göre 2. yıl sonu TY/KY oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptadık. Tedavi başlangıç ile 2. yıl sonu değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında boy SDS'inde anlamlı olmayan azalma, ÖSB değerinde anlamlı artış ve $\Delta\text{HB-ÖSB}$ değerinde ise anlamlı azalma saptadık.

- 4- Üç yıl tedavi alan 21 olgunun tedavi başlama ortalama yaşı 6.24 ± 2.12 yıldır. İzlem sonunda ortalama boy SDS: 0.81 ± 1.26 , TY/KY: 0.89 ± 0.09 , HB: 159.38 ± 4.89 cm, ÖSB: 156.57 ± 6.24 cm ve Δ HB-ÖSB: 0.63 ± 5.59 cm idi. Tedavi başlangıç TY/KY oranına göre 3. yıl sonu TY/KY oranında istatistiksel olarak anlamlı artış saptadık. Tedavi başlangıç değere göre 3. yıl sonu boy SDS'inde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma saptadık. Tedavi başlangıç değerine göre 3. yıl sonunda istatistiksel olarak ÖSB değerinde anlamlı artış, Δ HB-ÖSB farkında ise anlamlı azalma saptadık. Bu grubun tedaviye başlama yaşı, diğerlerine göre anlamlı şekilde düşüktü ($p < 0.05$).
- 5- Bir ve iki yıl tedavi alanlarda VKİ ve VKİ SDS değerlerinde anlamlı artış oldu fakat üç yıl tedavi alanlarda anlamlı farklılık saptamadık. Vücut ağırlık SDS değerinde ise 1 yıl tedavi alanlarda anlamlı, ancak 2 ve 3 yıl tedavi alanlarda anlamlı olmayan artış tespit ettik.
- 6- Tedavi edilen GEP tanılı 85 kız olgunun tedavi başlangıcında pelvik USG ile değerlendirilmesinde olguların %80'inde (68 olgu) içgenital organlarda pubertal değişiklikler tespit ettik. İzlem 1, 2 ve 3. yıl sonunda, tedavi öncesi bulgularına göre endometrial kavite kalınlığında ise anlamlı azalma olduğunu tespit ettik. Birinci ve ikinci yıl sonunda tedavi öncesine göre değerlendirildiğinde uterus ve over boyutlarında belirgin değişiklik olmadı ancak 3. yıl sonunda ise uterus boyutunda anlamlı artış saptadık.
- 7- Üç yıl tedavi edilen kız olguların izlem süresince tedavi başlangıcına göre b LH, b FSH ve b östradiol değerleri azaldı, b FSH'deki azalma anlamlıyken b LH ve b östradioldeki azalmada anlamlı farklılık saptamadık. Tedavi başlangıç oranına göre b LH / b FSH oranında 1. yıl sonunda anlamlı artış olurken 2 ve 3. yıl sonunda anlamlı olmayan azalma saptadık. Tedavinin ilk yılında bu oran prepubertal seviyenin üzerinde seyrederken, 2 ve 3. yılda ise altında seyretti.

Gerçek erken puberte tanılı kız olguların tedavi süresi ile KY ilerleme hızında baskılanma, ÖSB'de artış ve ÖSB'nin HB'ye yaklaşması arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık. Bir, iki ve üç yıl tedavi edilen hastaların ÖSB'nin

artarak HB'ye yakınlaştığı, fakat sadece 3 yıl tedavi alanlarda ÖSB'nin HB'ye benzer olması bu gruptaki olguların genetik erişkin boy potansiyellerine ulaşabileceklerini düşündük. Bu nedenle GEP tanılı olguların erişkin boy kaybı riskini en az düzeyde tutmak için erken yaşlarda tedaviye başlanması ve daha önceki bazı çalışmalarda da tespit edildiği gibi en az üç yıl süre ile tedavi edilmesi gerektiğini düşündük. Kısa süreli GnRHa ile tedavinin VKİ üzerinde olumsuz etkisini gözlesek, uzun süreli tedavinin VKİ üzerinde olumsuz etkisini saptamadık.

GEP tanılı kız olguların klinik bulgulara göre GnRHa ile tedavi etkinliği değerlendirirken biyokimyasal hormonal ölçümleri ve pelvik USG bulguların yanında büyüme hızının prepubertal düzeye inmesi, kemik yaşındaki hızlı ilerlemenin yavaşlaması kriterleri birlikte değerlendirilmelidir. Gerçek erken puberte tanılı kız olgularda GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavisinin, erişkin boyun korunması üzerinde güvenilir ve yararlı bir tedavi yöntemi olarak değerlendirdik.

KAYNAKLAR

- 1- Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22: 111-51.
- 2- Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.
- 3- Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
- 4- Rosenfeld RL, Cooke DW., Radovick SR. Puberty and its disorders in the female. From *Textbook Pediatric Endocrinology*. Third edition ed by Sperling MA. Saunders comp. Pitsburg, 2008, pp 530-609.
- 5- Hugnes IA. The testes: Disorders of sexual differentiation and puberty in the male. From *Textbook Pediatric Endocrinology*. Third edition ed by Sperling MA. Saunders comp. Pitsburg, 2008, pp 662- 685
- 6- Öcal G. Püberte. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S. (Editörler). *Pediatric Endocrinoloji'de*. Ankara: *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*; 2003. s.137-89.
- 7- Patsch C-J, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002;56(2):129-48.
- 8- Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin pulsations across development. *Horm Res*. 1998;49(3-4):163-8.
- 9- Silveira LG, Tusset C, Latronico AC. Impact of mutations in kisspeptin and neurokinin B signalling pathways on human reproduction. *Brain Res*. 2010;1364:72-80
- 10- Layman LC. Genetic diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. from *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders*. ed by Weiss RE, Refetof S. Elsevier comp. London. 2010. pp 217-225

- 11- Viridis R, Street ME, Bandello MA et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003 168(suppl 2):289-292
- 12- Muir A. Precocious puberty. *Pediatr Rev* 2006; 27: 373-81.
- 13- Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001;22(1):111-51.
- 14- Brioude F, Bouvattier CE, Lombes M. Hypogonadotropic hypogonadism: new aspect in the regulation of hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Ann. Endocrinol (Paris)* 2010;71:33-41
- 15- Kaplan S, Grumbach M, Aubert M. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus. *Recent Prog Hormon Res* 1976;32:161-243.
- 16- Styne DM. The physiology of puberty. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 4th edition. Oxford: Blackwell Science, 2001: 140-164.
- 17- Dungan HM, Gottsch ML, Zen H, et al: The role of Kisspeptin–GPR54 signalling in the tonic regulation and surge release of gonadotropin releasing hormone / luteinizing hormone. *J. Neuroscience* 2007;27:12088-95
- 18- Villanueva C, de Roux N. Biological mechanisms and genes involved in puberty. *Rev Prat.* 2008 30;58:1305-9.
- 19- Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. Ed: Lifshitz F, *Pediatric Endocrinology*. pp. 274-290, Informa Healthcare Inc, New York, USA, 2007.
- 20- Rosenfeld RL, Cooke DW., Radovick SR. Puberty and its disorders in the female. From *Textbook Pediatric Endocrinology*. Third edition ed by Sperling MA. Saunders comp. Pittsburgh, 2008, pp 530-609.

- 21- Hugnes IA. The testes: Disorders of sexual differentiation and puberty in the male. From *Textbook Pediatric Endocrinology*. Third edition ed by Sperling MA. Saunders comp. Pitsburg, 2008, pp 662-685
- 22- Styne DM. The physiology of puberty from. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Ed by Brook CG, Hindmarsh P. C: 4th Ed. London Blackwall Science Ltd. 2001, p. 140-164.
- 23- Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. From *Textbook Pediatric Endocrinology*. Fifth edition. Ed by Lifshitz F. Informa health care. London 2007, pp 272-303
- 24- Styne D. M. : The testes. From: *Pediatric Endocrinology*. Ed. by. Sperling MA. Saunders Comp. Philadelphia. 2002, pp. 465-628.
- 25- Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of Puberty in primates. *Endocrine Rev* 2001; 22(1):111-151.
- 26- Habiby RL, Boepple P, Nachtigal IL, Sluss PM, Crowley WF, Jameson L. Adrenal hypoplasia congenita with hypohypogonadotropic hypogonadism: Evidence that DAX1 mutation lead to combined hypothalamic and pituitary. *J Clin Invest* 1996;98:1055-62.
- 27- Grumbach MM: The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm. Res.* 2002; 57 (suppl 2):2-14.
- 28- Grumbach MM, Styne DM. Puberty. Ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg MD, Larsen PR, eds. *William's Textbook of Endocrinology*, 9th edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998: 1509-1625.
- 29- Cailla H: Detection of minimal levels of serum anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:540-44

- 30- Goodman MH. Basic Medical Endocrinology. 3rd ed. In: Goodman MH (Ed.). Massachusetts: Academic Press Co; 2003; ch 13, p.384-446.
- 31- Rose MP, Das REG, Balen AH. Definition and measurement of follicle stimulating hormone. *Endocr Rev* 2000;21(1):5–22.
- 32- The testes: Disorders of sexual differentiation and puberty in the male. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology*, 2th edition. Philadelphia: Saunders, 2002: 565-628.
- 33- Öcal G. Pubertal fizyoloji. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S. *Pediatric Endokrinoloji Kayseri: Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Dernegi Yayınları*, 2003:137-153.
- 34- Berensztein N, Saraco, Belgorosky A. and Rivarola MA: Secretion of inhibin B by human prepubertal testicular cells in culture. *Europ J Endocrinol* 2000;142: 481-85.
- 35- Muttukrishna S, Farouk A, Sharmas, Evans L, Groome N, Ledger W, Sathanandan M: Serum Activin A and follistatin in disorders of spermatogenesis in men. *Europ J Endocrinol* 2001;144:425-29.
- 36- Luis S, Florio P, Reis FM and Petraglia F: Expression and secretion of activin A: Possible physiological and clinical implications. *Eur J Endocrinol* 2001;145: 225-236.
- 37- Öcal G. Erken puberte. Ed: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, *Pediatric Endokrinoloji*. s. 155-188, *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara, 2003.
- 38- Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*. 1994 Oct 20;331(16):1056-1061.
- 39- Eastell R. Role of oestrogen in the regulation of bone turnover at the menarche. *J Endocrinol*. 2005;185(2): 223-234. Review.

- 40- Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004;10(2):135-47.
- 41- Grispon RP and Rey R. Antimüllerian Hormone and Sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm. Res.* 2010;73:81-92.
- 42- Rey RA Belville C, Nihoul-Feketer C, Calement ML., Forest MG, Lahlou N, Jouberd F, Mowszowicz I, David M, Saka N., Bouvattier C et al: Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;84:627-31.
- 43- Ahmet ML, Ong KKL, Morrel DJ et al: Longitudinal study of Leptin concentrations during puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84:899-905.
- 44- Wauters M, Considine RV, Van Gall LF: Human Leptin; from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Europ. J. Endocrinol.* 2000, 143:293-311.
- 45- Kaplowitz PB. Link between fat and the timing of puberty. *Pediatrics* 2008;121(suppl3):208-217
- 46- Loche S, Cambiaso P, Carta D, Setzu S, Imbimbo BP, Borrelli P, Pintor C, Cappa M. The growth hormone-releasing activity of hexarelin, a new synthetic hexapeptide, in short normal and obese children and in hypopituitary subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(2):674-648.
- 47- Mauras N. Growth hormone, sex steroids, and insulin like growth factor 1: metabolic effects in puberty and beyond. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Pediatric Endocrinology: mechanisms, manifestations, and management.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 299-315.
- 48- Kaminski BA, Palmert MR. Genetic control of pubertal timing. *Curr. Opin Pediatr* 2008;20:458-64.
- 49- Toppari J, Juul A. Trends in puberty timing in humans and environmental modifiers. *Moll Cell Endocrinol.* 2010;324:339-344.

- 50- Garibaldi L. Disorders of pubertal development. Ed: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, Nelson Textbook of Pediatrics. pp. 2309-2311, Saunder Company, Philadelphia, USA, 2008.
- 51- Miller WL. Androgene synthesis in adrenarache. Rev Endocr Metab Disord 2009;10;3-17
- 52- Belgorosky A, Baquendano MS, Guercio G, Rivarola MA. Adrenarache Posnatal adrenal zonation and hormonal and metabolic regulation. Horm. Res. 2008;70:257-67
- 53- Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. Pediatric Endocrinology. Ed. Lifshitz, 5.th Ed. Informe Healthcare New York 2007: 289-290.
- 54- Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. 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): 505-512.
- 55- Rosenfield RL. Puberty in the Female and Its Disorders. In: Sperling MA, ed. Pediatric Endocrinology, 2th edition. Philadelphia: Saunders, 2002: 455-518.
- 56- Lee PA, Guo SS, Kulin HE. Age of puberty: data from the United States of America. APMIS 2001;109: 81-8.
- 57- Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S., Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. Acta Pediatr. 1998;87:1138-45.
- 58- Parent AS, Teilmann G, Juul A. et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. Endocr Rev 2003; 24: 668-93.
- 59- Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. Pediatr Res. 2001; 50(4): 479-486

- 60- Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. Ed: Liftshitz F, Pediatric Endocrinology. pp. 274-290, Informa Healthcare Inc, New York, USA, 2007.
- 61- Kılıç Ğ. Derman O, Kanbur N. Adölsan jinekolojisi. Katkı Pediat Derg 2005; 27(4):293-316
- 62- Kale G, Kutluk T. Adölsan. Pediatrı Katkı dergisi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı ve Çocuk sağlığı Enstitüsü yayınları, 2000.
- 63- Abbassi V. Growth and normal puberty. Pediatrics 1998; 102: 507-511.
- 64- Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics. 1999;104(4 Pt 1): 936-41.
- 65- Herman-Giddens ME, Bourdony C, Slora E, Wasserman R. Early puberty: a cautionary tale. Pediatrics. 2001 Mar;107(3):609-10.
- 66- Rosenfield RL. Puberty and its disorders in female. In: Sperling MA editors. Pediatric Endocrinology. 3rd ed. Saunders&Elsevier Inc. Philadelphia, USA; 2008.
- 67- Juul A, Teilmann G, Scheike T. et al. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. Int J Androl 2006; 29: 247-55.
- 68- 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.
- 69- Sun SS, Schubert CM, Liang R, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, et al. Is sexual maturity occurring earlier among U.S. children? J Adoles Health 2005;37(5):345-55.

- 70- Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics* 2002;110(4):752-7.
- 71- Delemarre-van de Waal HA, van Coeverden SC, Engelbregt MT. Factors affecting onset of puberty. *Horm Res* 2002;57:15-8.
- 72- Karlberg J. Secular trends in pubertal development. *Horm Res* 2002;57:19-30.
- 73- Muinich Keizer SM, Mul D. Trends in pubertal development in Europe. *Hum Reprod Update*. 2001;7(3): 287-291. Review.
- 74- Delemarre-van de Waal HA. Secular trend of timing of puberty. *Endocr Dev*. 2005;8:1-14. Review.
- 75- Toto L., Savage M. O., Antoniazzi F., Buzi F. et al: Optimal therapy of pubertal disorders in precocious / early puberty. *J. Pediatr. Endocr. Metab*. 2001; 14: 985-96.
- 76- Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH, Skakkebaek NE. Role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics* 2008;121:S167-71.
- 77- Saka HN, Neyzi O. Puberte başlangıç yaşı değişiyor mu? *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40:7-14.
- 78- Ersoy B, Balkan C, Gunay T. et al. Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Hum Dev* 2004; 76: 115-25.
- 79- Tanner JM, Whitehouse RH. et al. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. *Ann Hum Biol* 1976; 3: 109-26.
- 80- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist Ed. 2. Stanford, University. Press. 185.
- 81- Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, Sevinç O. Pubertal development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(10):951-61.

- 82- Rosenfeld R L, Cooke D W, Radovick S R. Puberty and its disorders in the female. From *Textbook Pediatric Endocrinology*. Third edition ed by Sperling MA. Saunders comp. Pitsburg, 2008, pp 530-609.
- 83- Styne D. M.: Puberty and its disorders in boys. *Endocr. Metab. North. Amer.* 1991; 20: 43-70.
- 84- Cisternino M, Dondi E, Martinetti M. et al. Exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to short-term adrenal stimulation and evidence for CYP21B gene point mutations in true precocious puberty. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 555.
- 85- Öcal G. Erken puberte. Ed: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, *Pediatric Endocrinoloji*. s. 155-188, *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara, 2003.
- 86- Hugnes IA. The testes: Disorders of sexual differentiation and puberty in the male. From *Textbook Pediatric Endocrinology*. Third edition ed by Sperling MA. Saunders comp. Pitsburg, 2008, pp.662-685
- 87- Lee PA, Kerrigan JR. Precocious puberty. *Textbook Pediatric Endocrinology*: Ed by Pescovitz OH and Eugster EA. Lippincott Williams and Wilkins comp. New York. 2004. pp 317-48
- 88- Taher BM, Ajlouni HK, Hamamy HA, Shegem NS, Madanat AY. Precocious puberty at an endocrine centre in Jordan. *Eur J Clin Invest* 2004;34(9):599–604.
- 89- Kronenberg HM. Sexual precocity. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, and Larsen PR editors. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Saunders&Elsevier Inc. Philadelphia, USA; 2008.
- 90- Ojeda SR, Heger S. J. New thoughts on female precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Metab.* 2001 Mar;14(3): 245-56.

- 91- Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1(4):164–74.
- 92- Papathanasiou A, Hadjiathanasiou C. Precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3:182-7.
- 93- Sam AH, Dhillon WS. Kisspeptin: a critical regulator of puberty and reproductive function. *Curr Drug Targets*. 2010;11:971-7
- 94- Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, Bianco SD, Kuohung W, Xu S, Gryngarten M, Escobar ME, Arnhold JJ, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2276-80
- 95- Gianetti E, Seminara S. Kisspeptin and KISS1R: a critical pathway in the reproductive system. *Reproduction*. 2008;136: 295-301
- 96- Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, Seminara SB, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC. A GPR54- activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008; 14;358:709-15
- 97- Topaloğlu K, Reimann F, Güçlü M. et. al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for neurokinin B in central control of reproduction. *Nat. Gen*. 2009: 41; 354 -8
- 98- Rance NE, Krajewski SJ, Smith MA, Cholanian M, Dacs PA. Neurokinin B and the hypothalamic regulation of reproduction. *Brain Res*. 2010;1364:116-28.
- 99- Brown RS, Brook CGD. Problems of puberty and adolescence. In: Brook CGD (Ed.). *Handbook of Clinical Endocrinology*. 1st ed. USA: Blackwell Co; 2008. p.59-84.

- 100- Sunil Kumar Kota, Kirtikumar Modi, Ratan Jha, 1 and Surya Narayan. *Mandal17- α -Hydroxylase deficiency: An unusual case with primary amenorrhea and hypertension Indian J Endocrinol Metab.* 2011; 15(2): 127–129.
- 101- Listernick R, Charrow J, Gutmann DH. Intracranial gliomas in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 1999;89(1):38–44.
- 102- Ng S, Kumar Y, Cody D, Smith C, Didi M, Donaldson M. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child* 2003;88(5):414-8.
- 103- Debeneix C, Bourgeois M, Trivinc., Sainte-Rose C, Brauner R Hypothalamic Hamartoma: comparison of clinical presentation and magnetic resonance images. *Horm. Res.* 2001; 56: 12-18.
- 104- Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 617-41.
- 105- Junier MP, Wolff A, Hoffman GE, Ma YJ, Ojeda SR. Effect of hypothalamic lesions that induce precocious puberty on the morphological and functional maturation of the luteinizing hormone-releasing hormone neuronal system. *Endocrinology.* 1992;131(2):787-98.
- 106- Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child* 1992;67(9):1107–10.
- 107- Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours. *Arch Dis Child* 1995;73(2):141–6.
- 108- Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349(17):1614–27.

- 109- Darcan S, Goksen D, Ozen S, Ozkinay F, Durmaz B, Lalli E. Gonadotropin-dependent precocious puberty in a patient with X-linked adrenal hypoplasia congenita caused by a novel DAX-1 mutation. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(2):153-6.
- 110- Bereket A, Turan S, Alper G, Comu S, Alpay H, Akalin F. Two patients with Kabuki syndrome presenting with endocrine problems *J. Pediatr. Endocr. Metab.* 2001; 14: 215-20. 35.
- 111- Mul D, Versluis-den Bieman HJ, Slijper FM, Oostdijk W, Waelkens JJ, Drop SL. Psychological assessments before and after treatment of early puberty in adopted children. *Acta Paediatr.* 2001;90: 965 –971
- 112- Kawame H, Hasnibal MC, Hudgins L, Pagon RA. Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome. *J. Pediatr.* 1999;134: 480-85. 33.
- 113- Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM and Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995;80:276-9
- 114- Mauras N: Pubertal disorders, Meet-The-Professor. Handouts. ENDO 2002. San Francisco. P. 258-63.
- 115- Bridges N: Disorders of Puberty Form. *Clinical Pediatric Endocrinology* 4 th Ed. Ed by Brook CG, Hindmarsh P. C. London, Blackwell Science. 2001, p:165-79.
- 116- Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123(4):752-62.
- 117- Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB Jr. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Nov;71(5):1251-8.

- 118- Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr*. 1995;127: 40–46.
- 119- Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep;89(9):4338-42.
- 120- Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gauher T, Argente J, Stere M: Normal range for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J. Pediatr*. 1995; 127: 40-46.
- 121- Resende E A, Lara B H, Reis J D, Ferreira B P, Pereira G. A and. Borges M F. Assessment of Basal and Gonadotropin-Releasing Hormone-Stimulated Gonadotropins by Immunochemiluminometric and Immunofluorometric assays in normal children *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001;92:1424-29
- 122- Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 2:2-14.
- 123- Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Ovaries in sexual precocity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 42 (2):135-40.
- 124- Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update*. 2001; 7(3): 292-302.
- 125- Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358:2366–2377.
- 126- Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(1):18-31.
- 127- Eckert KL, Wilson DM, Bachrach LK, Anhalt H, Habiby RL, Olney RC, Hintz RL, Neely EK. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics* 1996;97(4):517-9.

- 128- Garibaldi LR, Aceto T Jr, Weber C, Pang S. The relationship between luteinizing hormone and estradiol secretion in female precocious puberty: evaluation by sensitive gonadotropin assays and the leuprolide stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(4):851-6.
- 129- Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(3):474-9.
- 130- de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):891-8.
- 131- Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):415-23.
- 132- Haber HP, Wollman HA, Ranke MB: Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Europ. J. Pediatr.* 199;154:182-86.
- 133- Cassio A, Cacciari E, Zucchizi S, Balsamo A, Diepoli M, Orsini F: Central precocious Puberty: Clinical and imaging aspects. *J. Pediatr. Endocr. Metab.* 2000;13:703-8.
- 134- Galluzzi F, Salti R, Bindi G, Pasquini E, La Cauza C. Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy. *Acta Paediatr.* 1998; 87 (5): 521-7.
- 135- Partsch CJ, Dreyer G, Gosch A, Winter M, Schneppenheim R, Wessel A, Pankau R. Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome. *J Pediatr.* 1999; 134(1): 82-9.

- 136- Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinnea method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr* 1995;126(6):955-8.
- 137- Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Lughetti L, Venturoli S & Flamingi C. Pelvic sonography and uterine artery color doppler analysis in the diagnosis of female precocious puberty. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2002; 19: 386-391.
- 138- Partsch C, Heger S and Sippel WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin. Endocrinol.* 2002;56:129-148.
- 139- Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Bréart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics* 2002;109(1):61-7.
- 140- Bundak R, Darendeliler F, Günöz H, Baş F, Saka N., Neyzi O. Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: No evidence for secular trend. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2008;1:8-14
- 141- Derter-Klein K: Precocious puberty: Who has it ? Who should be treated ? *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1999;84:411-14
- 142- Cohen D, Janfaza M, Klein KO. Importance of leuprolidine acetate variable dosing for precocious puberty. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2009;22:629-34
- 143- Mul D and Hughes I A. The use of GnRH agonists in precocious puberty *Europ. J. Endocrinol.* 2008;159(suppl1):3-8
- 144- Eugster E A, Clarke W, Kletter GB, Lee PA, Neely EK, Reiter EO, Saenger P, Shulman D, Silverman L, Flood L, Gray W and Tierney D. Efficacy and Safety of Histrelin Subdermal Implant in Children with Central Precocious Puberty: A Multicenter trial. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2007;92:1697-1704
- 145- Papatthaniou A, Hadjiathanasiou C. Precocious puberty. *Pediatric Endocrinol. Rev.* 2006;3:182-87

- 146- Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004;10(2):135-47.
- 147- Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):411-4.
- 148- Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3483-9.
- 149- Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child*. 1989 Aug;64(8):1170-6.
- 150- Mull D, Oostdyk W, Otten BJ, Rouwe C, Janson M, Wall HA, Waelkens JJ, Drop SLS: Final height latter LHRH/A treatment for central precocious puberty. The Dutch experience. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000;13: 765-72.
- 151- Tuvemo T, Gustafsson J, Proos LA; Swedish Growth Hormone Group. Suppression of puberty in girls with short-acting intranasal versus subcutaneous depot GnRH agonist. *Horm Res* 2002;57:27-31.
- 152- Heinrichs C, Craen M, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P, Fawe L, Bourguignon JP. Variations in pituitary-gonadal suppression during intranasal buserelin and intramuscular depot-triptorelin therapy for central precocious puberty. Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology. *Acta Paediatr* 1994;83(6):627-33.
- 153- Saenger P. Treatment of precocious puberty. Uptodate [serial online]. 2012. <http://www.UpToDate.com/home/index.html>.
- 154- Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N, and for the Triptorelin 3-month CPP Study Group. Three-month sustained- release triptorelin (11, 25 mg) in the treatment of central precocious puberty *Eur. J. Endocrinol.* 2006;154:119 -24

- 155- Lampit M, Golander A, Guitmann H, Hochberg Z: Estrogen minidose replacement during GnRH agonist therapy in central precocious puberty: A pilot study. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2002;87:687-90.
- 156- Delemarre H, Waal V. Gonadotropin releasing hormone analogue treatment. In: Partsch JC, Sippel GW, Heger S (Eds.). *Abnormalities in puberty. Scientific and Clinical Advances. Endocr Dev* 2005;8:94–125
- 157- Wierman ME, Beardsworth DE, Crawford JD, Crigler JF Jr, Mansfield MJ, Bode HH et al. Adrenarche and skeletal maturation during luteinizing hormone releasing hormone analogue suppression of gonadarche. *J Clin Invest* 1986;77(1):121–6.
- 158- Carel JC, Leger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366-77.
- 159- Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, Satoh M, Kugu K. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1371-6.
- 160- Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4711-6.
- 161- Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J, Chaussain JL. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1973-8.
- 162- 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.

- 163- Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Borrelli P, Osio D, Mengarda F, De Luca F, Tatò L. End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: the data of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:773-80.
- 164- Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty: lessons from a 15 years prospective trial. German Decapeptyl Study Group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:747-58.
- 165- Sam AH, Dhillon WS. Kisspeptin: a critical regulator of puberty and reproductive function. *Curr Drug Targets*. 2010;11:971-7
- 166- Holland JF: Gonadotropin-Independent precocious puberty. *Endocrinol Metab. North Amer.* 1991;20:191-210.
- 167- Nokomoto JM, Zimmerman D, Jones E. A, Loke KY, Sidding K, Dolan MA, Brickman AS, Van Dop C. Concurrent hormone resistance (pseudohypoparathyroidism type Ia) and hormone independence (testotoxicosis) caused by a unique mutations in the Gsa gene. *Biochem Mol. Med.* 1996;58:18-24.
- 168- Yang X-H, Chen R-M, Zhang Y, Lin X-Q. Etiology and prognosis of peripheral precocious puberty in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2011;13(12):947-50.
- 169- Hung W: Ovaries and variants of female sexual development. From *Clinical Pediatric Endocrinology*. Ed by Hung W. Mosby year book. Boston, 1991; pp. 226-67
- 170- Lightner ES, Kelch RP. Treatment of precocious pseudopuberty associated with ovarian cysts. *Amer. J. Dis. Child.* 1984;138:126-28.
- 171- Moss EH, Caty H, Sprigg A. A retrospective study of large ovarian masses in pediatric practice. *Eur. J. Radiol* 1993;17:159-65.

- 172- Plesner KB, Jacobsen BB, Kock KE, Rix M, Rosshoj S: Granulosa cell tumors in children. *Ugeskr. Laeger* 2000;162:3731-3.
- 173- Robertson DM, Stephan T, Pruyers E, Burgers HG, McCloud P, Tsipos A, Groome N et al. Inhibin/activin as diagnostic marker of ovarian cancers. *Mol. Cell. endocrinol.* 2002;191:97-103.
- 174- Frish LS, Copeland KC, Boepple PA. Recurrent ovarian cysts in childhood: diagnosis of McCune Albright syndrome by bone scan. *Pediatrics* 1992;90:102-4
- 175- Wemeau-Jacquemont C. Precocious Puberty and ovarian follicular cysts. *Pediatric.* 1988;43:355-60.
- 176- Sivasankaran S, Itam P, Ayensu-Coker L, Sanchez J, Egler RA, Anderson ML, Brandt ML, Dietrich JE. Juvenile granulosa cell ovarian tumor: a case report and review of literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009;22:114-7
- 177- Speiser P. Congenital adrenal hyperplasia. Meet-the-Professor Handout Endo. 2001. pp. 270-75.
- 178- Lee PA, Kerrigan JR. Precocious puberty. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Pediatric Endocrinology: mechanisms, manifestations, and management.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 316-333.
- 179- Brauner R, Bashamboo A, Rouget S, Goulet M, Philibert P, Thibault H et al. Clinical, biological and genetic analysis of prepubertal isolated ovarian cyst in 11 girls. *Plos One* 2010;5(6):11282.
- 180- Venera M., Rey R, Bergada I, Mendeliharzu H, Campo S, Chemes H: Sertoli cell proliferations of infantile testis. An intratubular form sertoli cell tumor ? *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25: 1237-44.
- 181- Sangkhathat S, Kanngurn S, Jaruratanasirikul S, Tuhtawe T, Chaiyapan T et al. Peripheral precocious puberty in male caused by Leydig cell adenoma harboring a somatic mutation of the LHR gene: report a case. *J. Med. Assoc. Thai.* 2010;93:1093-7

- 182- Xiang SL, He LP, Ran XW, Tian HM, Li XJ, Liang JZ. Primary glucocorticoid resistance syndrome presenting as pseudo-precocious puberty and galactorrhea. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2008;39:861-4.
- 183- Drut R, Wludarski S, Segatelli V, de Oliveira E, Barbosa A, Matheus A et al. Leydig cell tumor of the testis with histological and immunohistochemical features of malignancy in a 1-year-old boy with isosexual pseudoprecocity. *Int J Surg Pathol* 2006;14(4):344–8.
- 184- Schwabe J, Calaminus G, Vorhoff W, Engelbrecht V, Hauffa BP, Göbel U. Sexual precocity and recurrent β -human chorionic gonadotropin upsurges preceding the diagnosis of a malignant mediastinal germ-cell tumor in a 9-year-old boy. *Ann Oncol* 2002;13(6):975–7.
- 185- Raine EJ, Donaldson DCM., Gregory WJ, Vliet VG. Practical endocrinology and diabetes in children. 3rd ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell Co; 2006; ch 5, 101-268
- 186- Alikashiöglu A, Gönc AN, Akçoren EZ, Kale G. Çiftçi AO, Şenocak ME, Yordam N. Feminizing sertoli cell tumor associated with Peutz-Jeghers syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2002;15:449-52.
- 187- Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, Kirschner LS, Atkins DC, Lu Q, Yuc W, Mitsiaden CS, Flor AW, Chrousos GP. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant p450 aromatase gene transcription. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83:1348-57.
- 188- Phornphutkul C, Okubo T, Wu K, Harel Z, Tracy TF, Pinar H et al. Aromatase P450 Expression in a Feminizing Adrenal Adenoma Presenting as Isosexual Precocious Puberty. *JCEM* 2001;86(2):649–52.
- 189- Kiss J, Balla B, Kósa JP, Borsy A, Podani J, Takács I, Lazáry A, Nagy Z, Bácsi K, Kis A, Szlávy E, Szendroi M, Speer G, Orosz L, Lakatos P. Gene expression patterns in the bone tissue of women with fibrous dysplasia. *Am J Med Genet.* 2010;152:2211-20

- 190- Davies JH, Barton JS, Gregory JW, Mills C. Infantile McCune-Albright syndrome. *Pediatr. Dermatol.* 2001; 8:504-6.
- 191- Schwartz RA, Spicer MS, Leevy CB, Ticker JB, Lambert WC. Cutaneous fibrous dysplasia: an incomplete form of the MAS. *Dermatology* 1996;192: 258-61.
- 192- Dutta S, Bagga A. McCune Albright syndrome and hypophosphatemic rickets. *Indian J. Pediatr.* 1999; 66: 628-31.
- 193- Aycan Z, Önder A, Çetinkaya S. Eight-year follow-up of a girl with McCune-Albright syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(1):40–2.
- 194- Shinagawa T, Katsumata N, Sato N, Horikawa R, Tanae A, Tanaka T. Japanese familial patients with male-limited precocious puberty. *Endocr J* 2000;47(6):777–82.
- 195- Anne M. Lenz, MD, Dorothy Shulman, MD, Erica A. Eugster, MD, Samar Rahhal, MD, John S. Fuqua, MD, Ora H. Pescovitz, MD, Katherine A. Lewis, MD. Bicalutamide and Third-Generation Aromatase Inhibitors in Testotoxicosis *Pediatrics* 2010;126:728-33
- 196- Reiter EO, Norjavaara E. Testotoxicosis: current review point *Pediatr. Endocrinol Rev.* 2005;3:77-86
- 197- Kremer H, Martens JW, van Reen M, Verhoef-Post M, Wit JM, Otten BJ et al. A limited repertoire of mutations of the luteinizing hormone (LH) receptor gene in familial and sporadic patients with male LH-independent precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(3):1136–40.
- 198- Diamantopoulos S, Bao Y. Gynecomastia and premature thelarche. A guide for general practitioners. *Pediatr. Rev.* 2007;28(9):57-68.
- 199- Yıldız İ, Gökçay G, Darendeliler F, Baysal S. Çocuk sağlığı izlem birimine başvuran prematür telarç vakaları. *Çocuk Dergisi* 2011;11(4):151. 6

- 200- Stanhope R, Adams J, Brook CGD. Fluctuation of breast size in isolated premature thelarche. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:454-455.
- 201- 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.
- 202- Nebesio TD, Eugster EA. Current concepts in normal and abnormal puberty. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007;37:50-72.
- 203- Coher A, Zecca S, Gaggero M, Dassori A, Parodi L, Martella M, Romano C. Premature thelarche the long-term follow-up *Horm. Res.* 1996;46 (suppl 2): 104.
- 204- Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche – physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol* 2004;60(3):288-96.
- 205- Ibáñez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature Adrenarche— Normal Variant or Forerunner of Adult Disease. *Endocr Rev* 2000;21(6):671-96.
- 206- Kaplowitz P. Two perspectives on changes in normal age for the onset of puberty in girls. *Pediatric Endocrinol. Rev.* 2007;4:274-77
- 207- Rosenfeld RL:. Hyperandrogenism in peripubertal girls. *Pediatr. Clin. North. Amer.* 1990;37:1333-58.
- 208- Ibanez L, Virdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizzoni L, Albisu MA, Carrascosa A, Bernasconi S, Vicens-Calvet E. Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Feb;74(2): 254-257
- 209- Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Feb 3. pii: S2213-8587(15)00380-0.

- 210- Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1(4):164–74.
- 211- O.Neyzi, H.Günöz ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14.
- 212- Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting lhrh agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52(2):370-2.
- 213- Harrington J, Palmert MR, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Arch Dis Child*. 2014; 99(1):15-20.
- 214- Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr* 2000;137(6):819–25.
- 215- Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:695–701.
- 216- Nield LS, Cakan N, Kamat D. A practical approach to precocious puberty. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007; 46 (4):299-306.
- 217- Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev*. 2005; 8:94-125.
- 218- Foster CM. Editorial: does lupron dosage make a difference in outcome when treating children with precocious puberty? *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(5):1667-8.

- 219- Bayley N, Pinneau Sr. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952;40(4):423-41.
- 220- Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with reevaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res* 1997;47(2):54-61.
- 221- Antoniazzi F, Cisternino M, Nizzoli G, Bozzola M, Corrias A, De Luca F, De Sanctis C, Rigon F, Zamboni G, Bernasconi S, et al. Final height in girls with central precocious puberty: comparison of two different luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatments. *Acta Paediatr* 1994;83(10):1052-6.
- 222- Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(5):626-34.
- 223- Traggiai C, Perucchin PP, Zerbini K, Gastaldi R, De Biasio P, Lorini R. Outcome after depot gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: effects on body mass index and final height. *Eur J Endocrinol* 2005;153(3):463-4.
- 224- Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4583-90. Brito VN, Latronico
- 225- Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L and De Aloysio D (2003) Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22, 227–283.
- 226- Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, Messina MF, Lombardo F. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-

- suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004;150(4):533-7.
- 227- Silvano Bertelloni & Francesco Massart & Mario Miccoli 2 & Giampiero I. Baroncelli. Adult height after spontaneous pubertal growth or GnRH analog treatment in girls with early puberty: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* (2017) 176:697–704
- 228- A. J. Arcari, M. G. Freire, M. G. Ropeleto, I. Bergada and E. Escobar. Body mass index in girls puberty during and after treatment with GnRH analogues. Arcari et al. *Internatiol Journal Pediatric Endocrinology* (2016) 2016:15
- 229- Lee SJ, Yang EM, Seo JY, Jong KC. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. *Chonnam Med J.* 2012;48:27-31
- 230- Hae Sang Lee, Jong Seo Yoon, Jung Ki Roh, Jin Soon Hwang. Changes in body mass index during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty and early puberty. *Endocrine* (2016) 54:497–503
- 231- Maria de Fátima Borges, Priscila de Melo Franciscan, Thamy Contursi Cambraia, Débora Matias Oliveira, Beatriz Pires Ferreira, Elisabete Aparecida Mantovani Rodrigues de Resende1, Heloísa Marcelina Cunha Palhares. Evaluation of central precocious puberty treatment with GnRH analogue at the Triangulo Mineiro Federal University (UFTM). *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59/6
- 232- Mo Kyung Jung, Kyung Chul Song, Ah Reum Kwon, Hyun Wook Chae, Duk Hee Kim, Ho-Seong Kim. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:214-219
- 233- Pin Li, PhD, Yan Li and Chung-Lin Yang. Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Treatment to Increase Final Stature in Children With Precocious Puberty. *Medicine* , Volume 93, Number 27, December 2014

- 234- Shin-Ae Yoon, Heon-Seok Han, Heon Kim, Sung-Cheol Yun. Different clinical courses of central precocious girls according to their age at presentation and treatment. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013;18:19-25
- 235- Hong K. Park, Hae S. Lee, Jung H. Ko, T. Hwang, Jung S. Lim and Jin S. Hwang. The effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment over 3 years on bone mineral density and body composition in girls with central precocious puberty. *Clinical Endocrinology* (2012) 77, 743–748
- 236- You Jin Kim, Hae Sang Lee, Young Jun Lee, Jung Sub Lim, Se Young Kim, Eun Young Kim, Dong Kyu Jin, Il Tae Hwang, Jin Soon Hwang. Multicenter clinical trial of leuprolide acetate depot (Luphere depot 3.75 mg) for efficacy and safety in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013;18:173-178
- 237- Peter A Lee, E Kirk Neely, John Fuqua, Di Yang, Lois M Larsen, Cynthia Mattia-Goldberg and Kristof Chwalisz. Efficacy of Leuprolide Acetate 1-Month Depot for Central Precocious Puberty (CPP): Growth Outcomes During a Prospective, Longitudinal Study. Lee et al. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2011, 2011:7
- 238- Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold JJ, Mendonca BB. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2662-9.
- 239- Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, Tatò L. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1096-101.
- 240- Zou CC, Liang L, Dong GP, Zhao ZY. Peripheral precocious puberty: a retrospective study for six years in Hangzhou, China. *J Paediatr Child Health* 2008;44(7-8):415–8.

- 241- Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child* 1994;70(2):116–8.
- 242- Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1393–401.
- 243- Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3644–50.
- 244- Raquel Corripio, Leonardo soriano-guillen, Francisco-javier herrero, ramon canete, lidia Castro-fejioo, aranzazu escribano, rafael espino, jose-ignacio labarta, jesus argente, the spanish PUBERE group. Changes in Body Mass Index in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty under Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy: The Spanish Registry. *Horm Res Paediatr* – August 13, 2016.
- 245- Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Moretto M, Di Domenico K, Becker E, Jrand Spritzer PM (2002a) Ovarian and uterine findings in pelvic sonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty. *J Ultrasound Med* 21, 1237–1246.
- 246- Liora Lazar, Anna Padoa, and Moshe Phillip. Growth Pattern and Final Height after Cessation of Gonadotropin-Suppressive Therapy in Girls with Central Sexual Precocity. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2007, 92(9):3483–3489
- 247- Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):190-195.
- 248- de Vries L, Horev G, Schwartz M and Phillip M (2006) Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol* 154, 891–898.

- 249- Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM and Muller J (1998) Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr* 132, 105–108.
- 250- Moreno – Perez O, Carles Genoves C, Moreno Macian F, Rius Peris J, Albiach Mesado V. Complete isosexual precocious puberty: Clinical and laboratory features. *An Pediatr (Barc)*. Nov;69(5):413-9.
- 251- Liat de Vries, Moshe Phillip. Pelvic ultrasound examination in girls with precocious puberty is a useful adjunct in gonadotropin–releasing hormone analogue therapy monitoring. *Clinical Endocrinology*, September 2011, Pages 372-377.
- 252- Avi Ben-Haroush, Hadassa Goldberg-Stern, Moshe Phillip and Liat de Vries. GnRH agonist treatment in girls with precocious puberty does not compromise post-pubertal uterine size. Oxford University Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2006, Page 895 of 900.
- 253- Ambrosino MM, Hernanz-Schulman M, Genieser NB, Sklar CA, Fefferman NR and David R (1994) Monitoring of girls undergoing medical therapy for isosexual precocious puberty. *J Ultrasound Med* 13, 501–508.
- 254- Jina Park, Jae Hyun Kim. Change in body mass index and insulin resistance after 1-year treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22:27-35.
- 255- Won Jun Yang, Keun Hyeok Ko, Kon Hee Lee, Il Tae Hwang, Yeon Joung Oh. The different effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth between normal-weight and overweight girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22:49-54.
- 256- E. Kirk Neely, Peter A. Lee, Clifford A. Bloch, Lois Larsen, Di Yang, Cynthia Mattia-Goldberg, and Kristof Chwalisz. Leuprolide Acetate 1-Month Depot for Central Precocious Puberty: Hormonal Suppression and Recovery.

International Journal of Pediatric Endocrinology. Volume 2010, Article ID 398639, 9 pages.

- 257- R. D. Clemons, M. S. Kappy, T. E. Stuart, A. H. Perelman, and F. T. Hoekstra, "Long-term effectiveness of depot gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of children with central precocious puberty," *American Journal of Diseases of Children*, vol. 147, no. 6, pp. 653–657, 1993.
- 258- Lawson ML, Cohen N. A single sample subcutaneous luteinizing hormone (LH)-releasing hormone (LHRH) stimulation test for monitoring LH suppression in children with central precocious puberty receiving LHRH agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(12): 4536-40.
- 259- Parker KL, Baens-Bailon RG, Lee PA. Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(1):50-2.
- 260- Cook JS, Doty KL, Conn PM, Hansen JR. Assessment of depot leuprolide acetate dose-adequacy for central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74(5):1206-9.
- 261- de Vries L, Phillip M. Role of pelvic ultrasound in girls with precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:148–152.