

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



**KOÇ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

TEZİN BAŞLIĞI

**Erken Ergenlik ve Normal Ergenlik Varyantlarında
Erişkin Boy Tahmini:
‘Otomatik Kemik Yaşı Tayini’
Sınırlılıkları Ortadan Kaldırabilir mi?**

**Uzmanlık Öğrencisinin Adı
Murat Hüseyin Yiğit**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL- 2023

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



**KOÇ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

TEZİN BAŞLIĞI

**Erken Ergenlik ve Normal Ergenlik Varyantları
Vakalarında Erişkin Boy Tahmini:
‘Otomatik Kemik Yaşı Tayini’
Sınırlılıkları Ortadan Kaldırabilir mi?**

**Uzmanlık Öğrencisinin Adı
Murat Hüseyin Yiğit**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Rahime Gül Yeşiltepe MUTLU**

Jüri Üyeleri: Ünvan / Ad-Soyad:

İmza

Üye (Danışman)

Prof. Dr. Rahime Gül Yeşiltepe Mutlu

Üye

Prof. Dr. Şükrü Hatun

Üye

Prof. Dr. Betül Büyüktiryaki

ONAY

Bu tez çalışması, 13.10.2023 tarihinde Anabilim Dalı Başkanı tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Ad-Soyad/ İmza

Prof. Tuğba Gürsoy

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı Başkanı

TEŞEKKÜR SAYFASI

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerinin yanı sıra tecrübelerinden büyük kazanç sağladığım ve yetişmemde sonsuz emekleri olan değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Tuğba Gürsoy, Sn. Prof. Dr. Çiğdem Arıkan'a sonsuz teşekkürlerimi arz ederim.

Asistanlığım süresince benden destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen sayın tez danışmanım Prof. Dr. Rahime Gül Yeşiltepe Mutlu ve Prof. Dr. Şükrü Hatun'a ve tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen Uzm.Dr. Elif Eviz'e sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlık sürecinde benden desteğini hiçbir zaman esirgemeneyen, bu uzun ve zorlu süreci kolaylaştıran başta Dr Aydın Çelikyurt olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Bu süreçte desteğini ve sabrını benden esirgemeyen kıymetli aileme sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

ÖZET

Erken Ergenlik ve Normal Ergenlik Varyantları Vakalarında Erişkin Boy Tahmini: ‘Otomatik Kemik Yaşı Tayini’ Sınırlılıkları Ortadan Kaldırabilir mi? Dr Murat Hüseyin Yiğit

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
13.10.2023**

Erken ergenlik vakalarında kemik yaşı tayini, çoğunlukla Greulich Pyle atlası ile yapılmakta ve değerlendirenler arasında önemli farklılıklar olabilmektedir. Bu araştırmada otomatik kemik yaşı tayini yöntemi olan BoneXpert ile saptanan tahmini erişkin boyu hesaplarının, klinisyen tarafından Greulich Pyle atlasına göre belirlenen kemik yaşına dayalı tahmini erişkin boyları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Haziran 2016-Kasım 2018 arasında erken ergenlik şüphesi ile başvuran, BoneXpert programı kullanılarak kemik yaşı tayini yapılan 44 kız olgu çalışmaya dahil edildi. Başvuruda klinisyen tarafından Greulich Pyle atlası ve BoneXpert yöntemi kullanılarak toplam 3 farklı kemik yaşı tayini yapıldı. Bu değerler temel alınarak, 3 ayrı yöntem kullanılarak 7 farklı tahmini erişkin boy (TEB) hesabı yapıldı. Olguların tahmini erişkin boyu ve finale yakın boyları (FYB) karşılaştırıldı.

Olguların takvim yaşı 9.29 yıl iken, klinisyen Greulich Pyle atlasına göre 11, BoneXpert-Greulich Pyle’ye göre 10.7, BoneXpert Tanner-Whitehouse yöntemine göre 10.3 yıl idi. Tedavi başlanmayan ve tedavi başlanan olguların finale yakın boyları sırasıyla 158.4 cm, 160.8 cm olup aralarında anlamlı fark yoktu. TEB - FYB farkı değerlendirildiğinde Greulich-Pyle atlası, Bayley Pineau formülüyle hem klinisyen hem BoneXpert ile yapılan TEB’lerin diğer yöntemlere göre FYB’u tahmin etmede daha başarılı olduğu ($p < 0.001$) saptandı.

Kemik yaşının boy yaşına oranının $< \%110$ ve $\geq \%110$ olmasına göre yapılan analizde ise FYB’ler, $< \%110$ olanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti.

Kemik yaşı tayini ve tahmini erişkin boy hesabı için BoneXpert programı daha objektif bir yöntem olabilir ancak bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca kemik yaşının, boy yaşının $\%110$ ’undan daha küçük olması durumunda büyüme potansiyelinin olumsuz etkilenmediği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Erken ergenlik, kemik yaşı, BoneXpert, tahmini erişkin boyu, finale yakın boy

ABSTRACT

Adult Height Estimation in Cases of Precocious Puberty and Normal Puberty Variants: Can 'Automatic Bone Age Determination' Eliminate the Limitations?

Dr Murat Hüseyin Yiğit
Department of Pediatrics
13.10.2023

Bone age determination in cases of precocious puberty is mostly performed with the Greulich Pyle atlas and there may be significant differences between evaluators. In this study, we aimed to compare the estimated adult height calculations determined by BoneXpert, an automated bone age determination method, with the estimated adult height based on bone age determined by the clinician according to the Greulich Pyle atlas.

Between June 2016 and November 2018, 44 female patients with suspected precocious puberty who underwent bone age determination using the BoneXpert program were included in the study. At presentation, a total of 3 different bone ages were determined by the clinician using the Greulich Pyle atlas and the BoneXpert method. Based on these values, 7 different predicted adult height (PAH) calculations were made using 3 different methods. Predicted adult height and near-final height (NFH) of the subjects were compared.

The calendar age of the patients was 9.29 years, 11 years according to the clinician Greulich Pyle atlas, 10.7 years according to BoneXpert-Greulich Pyle, and 10.3 years according to the BoneXpert Tanner-Whitehouse method. The NFH of the untreated and treated patients were 158.4 cm and 160.8 cm, respectively, and there was no significant difference between them. When PAH - NFH was evaluated, it was found that PAHs performed with the Greulich-Pyle atlas, Bayley Pineau formula and both clinician and BoneXpert were more successful compared to other methods ($p < 0.001$).

In the analysis according to the ratio of bone age to height age $<110\%$ and $\geq 110\%$, NFHs were statistically significantly higher in those $<110\%$.

The BoneXpert program may be a more objective method for bone age determination and estimated adult height calculation, but further studies are needed in this regard. In addition, it should be taken into consideration that growth potential is not adversely affected when bone age is less than 110% of height.

Keywords: precocious puberty, bone age, BoneXpert, predicted adult height, near final height

İÇİNDEKİLER

Özet	iv
İngilizce Özet (Abstract)	v
İçindekiler	vi-vii
Şekil ve Tablo Listesi	viii
Kısaltmalar	x-xi
1. GİRİŞ.....	11
1.1. Terimler Sözlüğü.....	11
1.1. Hipotezler.....	13
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1. Ergenlik Tanımı.....	14
2.2. Ergenlik Fizyolojisi.....	14
2.3. Normal Pubertal Gelişim.....	18
2.4. Puberte Prekoks.....	20
2.4.1. Santral Puberte Prekoks.....	23
2.4.1.1. Santral Puberte Prekoks Etiyolojisi.....	23
2.4.2. Periferik Puberte Prekoks.....	24
2.4.2.1. Periferik puberte prekoksun klinik ve laboratuvar bulguları.....	24
2.4.3. Erken ergenlik ile başvuran çocukların değerlendirilmesi.....	25
2.4.3.1. Öykü	25
2.4.3.2. Antrometrik ölçümlerin ve puberte bulgularının değerlendirilmesi.....	25
2.4.3.3. Erken ergenlikte eşlik eden diğer bulguların değerlendirilmesi.....	26
2.4.3.4. Erken ergenlikte radyolojik değerlendirme.....	26
2.4.3.5. Erken ergenlikte kemik yaşı değerlendirmesi.....	27

2.4.3.6. Erken ergenlikte tahmini erişkin boyunun hesaplanması.....	28
2.5. Pubertenin Normal Varyantları.....	29
2.5.1. Prematür Telarş.....	29
2.5.2. Prematür Adrenarş.....	30
2.5.3. Prepubertal vajinal kanama (Prematür Menarş)	31
2.6. Puberte prekoksta tedavi.....	31
2.6.1. Santral puberte prekoks tedavisi.....	31
2.6.2. Periferik puberte prekoks tedavisi.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. İstatistiksel Analizler.....	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	64
7. KAYNAKLAR	65
8. EKLER (Etik Kurul Onayı).....	74

ŞEKİL ve TABLO LİSTESİ

Şekil-1: Hipotalamus Hipofiz Gonad Aksı.....	16
Şekil-2: Tanner Evrelemesi.....	18
Tablo-1 Kız çocuklarında Telarş Evreleri.....	19
Tablo-2 Kız çocuklarında Pubarş Evreleri.....	19
Tablo-3 Erkek çocuklarında Puberte Evreleri.....	19
Tablo-4 Puberte Prekoks Etyolojisi ve Pubertenin Normal Varyantları.....	22
Tablo-5: İlerleyici Santral Puberte Prekoks Düşündürülen Bulgular.....	32
Tablo-6: Kohort-1'in ilk başvuru antropolometrik ölçümleri	39
Tablo-7: Kohort-1'deki olguların ilk başvuru sırasındaki Tanner Evreleri.....	40
Tablo-8: Kohort 1'deki olguların ilk başvuru sırasındaki KY ölçümleri.....	41
Tablo-9:Kohort-1'deki olguların HB, HB-SDS, TEB, TEB-SDS, FYB, FYB-SDS değerleri.....	43
Tablo-10: Kohort 1'deki olguların TEB-SDS ve FYB-SDS farkları	43
Tablo-11: Tedavi başlanma durumuna göre başvuru sırasındaki demografik verilerin, puberte evrelerinin; boy, boy-SDS'lerinin ve son başvuru sırasındaki FYB ve FYB-SDS'lerinin; HB'lerinin ve menarş yaşlarının karşılaştırılması.....	44
Tablo-12: Kohort 2'deki olguların ilk başvuru sırasındaki antropometrik ölçümleri	45
Tablo-13: Kohort 2'deki olguların ilk başvuru sırasındaki Tanner evrelemeleri.....	46
Tablo-14: Kohort 2'de ilk başvuru sırasında ölçüm yöntemlerine göre KY	46
Tablo-15: Kohort 2'de olguların HB'leri, TEB ve standart sapmaları	48
Tablo-16: Kohort 2'de olguların TEB-SDS ve FYB-SDS farkları	49
Tablo-17: Kohort 2'deki olguların Klinisyen-GP yöntemi ile bakılan KY/BY oranının <110 veya ≥ 110 olma durumuna göre karşılaştırılması.....	50
Tablo-18: Kohort 2'deki olguların BX-GP yöntemi ile bakılan KY/BY oranının <110 veya ≥ 110 olma durumuna göre karşılaştırılması	51
Tablo-19: Kohort 2'deki olguların BX-TW yöntemi ile bakılan KY/BY oranının <110 veya ≥ 110 olma durumuna göre karşılaştırılması	52
Tablo-20: Kohort 1'deki olguların ilk başvuru sırasındaki KY ölçümleri.....	53
Tablo-21: Kohort 2'de HByi yakalayan ve yakalayamayan olguların KY'leri, KY/BY'nin karşılaştırılması	55
Tablo-22: Kohort 2'de HB'yi yakalayan ve yakalayamayan olguların TEB ve TEB-SDS açılarından karşılaştırılması.....	57

Kısaltmalar

AHP:	Adult Height Predictor
ARC:	Arkuat Çekirdek
AVPN:	Anteroventral Periventriküler Çekirdek
BH:	Büyüme Hormonu
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BP:	Bayley Pineau
BY:	Boy Yaşı
DHEA:	Dihidroepiandrosteron
DHEA-S:	Dihidroepiandrosteron Sülfat
DHT:	Dihidrottestosteron
E2:	Östradiol
FSH:	Folikül Stimule Edici Hormon
FB:	final boy
FYB:	Finale Yakın Boy (near final height)
GABA:	Gaba Amino Bütirik Asit
GnRH:	Gonadotropin Releasing Hormon
GP:	Greulich Pyle
HB:	hedef boy
hCG:	İnsan Koryonik Gonadotropin
HH:	Hipotalamik Hamartom
HHG:	Hipotalamik Hipofiz Gonadal Aks
IGF-1:	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFBP-1:	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1
İHH:	İdiyopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm
KAH:	Konjenital Adrenal Hiperplazi
KISS:	Kisspeptin Proteini
KY:	Kemik yaşı
LH:	Lüteinize Edici Hormon
LHRH:	Lüteinize Edici Releasing Hormon
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSH:	Melanosit Uyarıcı Hormon
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi

NE: Nörepinefrin
NKB: Nörokinin B
NPY: Nöropeptit-Y
PA: Prematür Adrenarş
PCOS: Polikistik Over Sendromu
PPP: Periferik Puberte Prekoks
PT: Prematür Telarş
RWT: Roche Wainer Tissen
SDS: Standart Deviasyon Skoru
SPP: Santral Puberte Prekoks
SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
TEB: Tahmini erişkin boyu
TW: Tanner Whitehouse
TY: Takvim yaşı
USG: Ultrasonografi
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

1.GİRİŞ

1.1. Terimler Sözlüğü

Takvim yaşı (kronolojik yaş): Bir çocuğun doğum tarihine göre belirlenen yaşı

Boy yaşı: Bir büyüme tablosunda 50. persantile uygun çocuğun boyuna karşılık gelen yaş

Kemik yaşı: Kronolojik yaşı aksine, radyografi ile belirlenen kemiğin gelişim evresi (yıl olarak)

Final boy (FB): 6 aylık bir süre boyunca büyüme hızının 0.5 cm/yılın altında olması ve kemik yaşının kızlarda en az 15, erkeklerde en az 17 yaşında olması olarak tanımlanır.

Finale yakın boy (FYB): Boy artışının 1.0 cm den az olduğu 12 aylık bir gözlem periyodunun sonunda ulaşılan boy veya kemik yaşının kızlarda en az 14, erkeklerde en az 16 yaş olması olarak tanımlanır (1,2).

Hedef boy (HB):

Kız çocuk için HB: $[(\text{Anne boy} + \text{Baba boy} - 13) \pm 7\text{cm}] / 2$ iken;

Erkek çocuk için HB: $[(\text{Anne boy} + \text{Baba boy} + 13) \pm 7\text{cm}] / 2$ olarak hesaplanır.

Tahmini Erişkin boyu (TEB): Yaş, boy, ağırlık, kemik yaşı ve ebeveyn boy durumlarına göre birçok farklı yöntemle hesaplanan ölçümler olarak tanımlanır.

Ergenlik klasik tanımıyla, çocukluktan erişkinliğe geçiş döneminin yaşandığı, vücutta çeşitli fizyolojik ve psikolojik değişimlerin gerçekleştiği bir süreçtir. Ergenlik kız çocuklarında meme tomurcuklanması ile başlarken, erkek çocuklarda testis hacminin artması ile başlar. Kız çocuklarda telarş olarak tanımlanan meme gelişimini, adrenarş olarak tanımlanan pubik ve aksiller kıllanma takip eder. Ardından boy uzamasındaki hızlanma ve sonrasında ilk menstrüel kanama olarak tanımlanan menarş gerçekleşir. Erkek çocuklarda ise testis hacim artışı ve ardından penis büyümesi, pubik ve aksiller kıllanma izler ve hızlı boy uzama dönemi yaşanır.

Ergenliğe ait fiziksel değişikliklerin, kızlarda 8 yaşından önce, erkeklerde ise 9 yaşından önce gerçekleşmesi normal gelişim dışında bir durum olarak kabul edilmektedir. Bu durum hızlı bir büyüme dönemine ve epifiz plaklarının erken kapanması sonucu HB'ye ulaşamamaya sebep olur. Bu durum, genellikle "puberte prekoks" (erken puberte) terimi ile ifade edilir. Bu durumun üç farklı nedeni vardır. Santral erken puberte: Hipotalamus/hipofiz/gonad (HHG) aksı, kızlarda 8 yaşından önce, erkeklerde 9 yaşından önce aktive olur. Bu durumda normal ergenlikte beklenen hormonal ve fiziksel gelişmeler belli bir sırayla meydana gelir. Bu durum, kızlarda daha sık olmakla beraber her iki cinsiyette de görülür ve çoğunlukla etyolojisi saptanamaz (3-6). Periferik (yalancı) erken puberte; erken puberte bulguları, HHG aksı aktive olmadan, gonad ve gonad dışı (adrenal bez gibi) kaynaklardan seks steroidlerinin salgılanmasına bağlı olarak gelişir. Bu durum genellikle erkeklerde görülür ve çoğunlukla spesifik bir nedenle ilişkilidir (7). İnkomplet erken ergenlik veya ergenlik varyantları; meme gelişimi ve pubik tüylenme gibi ergenliğin temel bulguları HHG aks aktive olmadan tek başlarına görülür. Bu durumlar sırasıyla prematür telarş ve prematür pubarş/adrenarş olarak adlandırılır (8).

Günümüzde, erken ergenlik sıkça sözlü/yazılı basında yer alan ve ailelerin endişeli olduğu bir konu olmakla birlikte erken ergenlik şikayeti ile başvuran çocukların sadece %10'unda erken ergenlik kriterleri bulunmaktadır (9). Bu nedenle meme gelişimi ve/veya genital bölgede tüylenme yakınması ile getirilen çocukların puberte bulgularının ilerlemesi, büyüme hızlanması ve kemik yaşı (KY) ilerlemesi açısından değerlendirilmesi ve gereksiz tedaviden kaçınılması önemlidir.

Tüm dünyada ve ülkemizde erken ergenlik tanısı alan çocuk sayısı son yıllarda artmaktadır. Günümüzde erken ergenlik tanısı koyarken ayrıntılı anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik incelemelerden faydalanılmaktadır. KY'nin, takvim yaşına (TY) göre ileri olması erken ergenlik tanısını desteklemektedir. KY tayini için sıklıkla kullanılan yöntem olan 'sol el bileği grafisi' KY atlasları kullanılarak radyolog

ve/veya çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından yapılan nispeten ‘subjektif’ tahminlere dayanmaktadır. Oysa ki günümüzde hızla yaygınlaşan dijital yöntemlerin, radyolojik değerlendirmede rol aldığı ‘otomatik KY hesaplama yöntemleri’ ile de KY değerlendirmesi yapılabilir. Bu yöntemlerden birisi de ‘**BoneXpert**’ (BX) olarak adlandırılan bir yazılımdır. Bu program yapay zeka temelli bir program olarak tanıtılsa da, yapay zeka tanımından farklı olarak öğrenme özelliği barındırmayan otomatik kemik yaşı tayin programıdır. Bu yöntemle KY daha objektif olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmamız tek merkezli ve prospektif bir çalışma olup BoneXpert programı kullanılarak yapılan erişkin boy tahminlerinin klasik yöntemlerle yapılan değerlendirmeye göre üstün olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Erken ergenlik sebebi ile değerlendirilen kız çocuklarının, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), KY, boy yaşı (BY) ve tahmini erişkin boyları (TEB) değerlendirildi. Başvuru sırasında KY tayinleri; Greulich-Pyle (GP) KY atlası kullanılarak klinisyen belirlemesi ile (Klinisyen-GP), ayrıca BoneXpert yöntemi ile GP (BX-GP) ve Tanner-Whitehouse (TW) (BX-TW) atlasına göre toplam üç farklı şekilde KY tayini yapıldı. Daha sonra üç farklı tahmini boy hesaplama yöntemiyle [Bayley Pineau (BP), Roche-Wainer-Thissen (RWT) ve BoneXpert adult height predictor (AHP)] 7 farklı TEB hesabı yapıldı. Olguların TEB-SDS değerleri ile Finale yakın boy SDS (FYB-SDS)’leri karşılaştırıldı.

1.2. Hipotezler

1. Otomatik bir sistem olan BX ile KY tayini güvenilir bir yöntemdir ve klinisyen tarafından yapılan KY tayinlerine göre doğruluk düzeyi daha az değildir.
2. Erişkin boy tahmini için BX kullanılarak yapılan KY tayini güvenle kullanılabilir.
3. $(KY < BY \times \%110)$ olan vakalar KY, TY’a göre > 2 SD olsa bile final boyları olumsuz etkilenmez. Dolayısıyla KY’nın TY’ye göre ne kadar ileri olduğundan ziyade BY’ye göre ne kadar ileride olduğunu saptamak tedavi kararı için daha önemlidir.
4. 8 yaşından sonra LHRH (Luteinizing Hormon- Releasing Hormon) analogu başlanmış olan olgular ile tedavi almayan olguların boy prognozları arasında fark yoktur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ergenlik Tanımı

Ergenlik, her iki cinsiyette fiziksel, hormonal ve psikososyal değişiklikleri içeren çocukluktan erişkinliğe bir geçiş dönemi olarak tanımlanır. Bu dönemde ikincil cinsiyet karakterlerin gelişimi, vücut yağ dağılımı değişimi, iskelet olgunlaşmasında hızlanma ve kemik epifiz hatlarında kapanma gerçekleşir (10). Ergenlik, hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımında artış ile başlar ve cinsiyet hormonlarının artmasıyla birlikte cinsiyete özgü karakterler ortaya çıkar. Bu süreç gonadarş olarak isimlendirilir (11).

HHG aksı, fetal hayatla birlikte başlar ve üreme fonksiyonları elde edilinceye kadar devam eder. İnfanlarda mini puberte olarak adlandırılan dönemde HHG aksı aktive olur. Süt çocukluğu döneminde HHG aksı baskılanarak gonadotropinlerin düşük seviyede kaldığı döneme girer. Pubertal dönemde HHG aksı yeniden aktive olarak pubertal gelişim süreci başlar. Ancak bu aksın çocukluk döneminde baskılanıp, ergenlikte yeniden aktive olmasını sağlayan mekanizmalar ve ergenliğin başlangıç yaşını belirleyen etkenler tam olarak aydınlatılamamıştır (12).

Ergenlik başlangıç yaşı toplumlar arasında farklılık gösterir ve son yıllarda erken yaşlara doğru kaymaktadır. Bu durum beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerden kaynaklanabilmektedir (13,14). Ergenlik zamanını genetik ve çevresel faktörler etkilemektedir. Malnutrisyon, kronik hastalık, ağır fiziksel aktivite, psikolojik travmalar gibi durumlar ergenlikte gecikmelere neden olabilir (15). Ayrıca obezite kızlarda erken ergenliğe yol açabilen diğer faktörlerden biridir. (16).

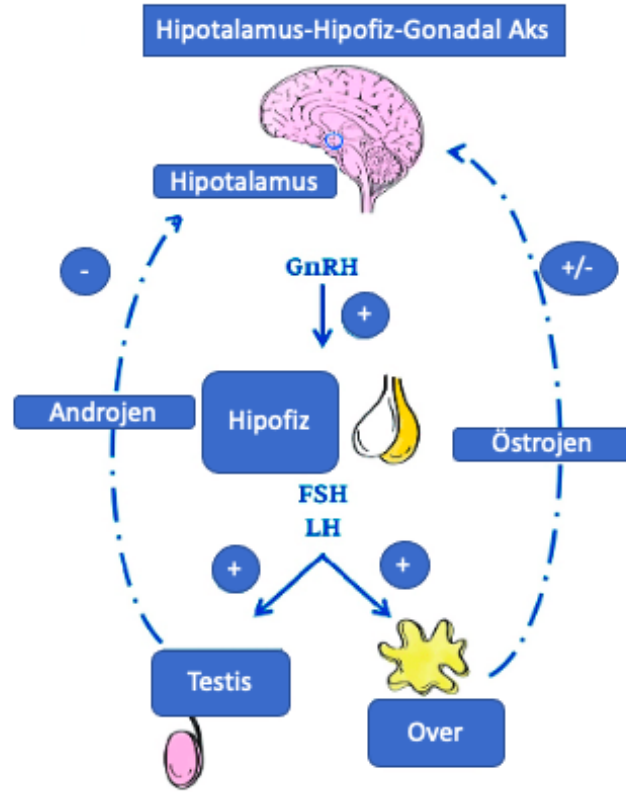
2.2. Ergenlik Fizyolojisi

HHG aksı üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinden sorumlu bir sistemdir. Bu aks, hipotalamustan salgılanan Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) tarafından kontrol edilir. GnRH, hipotalamustaki GnRH nöronları tarafından üretilir ve pulsatil olarak salınır. Bu salınım ile ön hipofizden Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ve Luteinize Edici Hormon (LH) salınımını uyarır. Bu hormonlar, gonadları (yumurtalık ve testis) uyarak üreme fonksiyonlarını kontrol eder (17,18). GnRH salınımının sürekli olarak yapılması, hipofizdeki GnRH reseptörlerinin sayısının ve aktivitesinin azalmasına neden olur ve bu da gonadotropin salgılanmasını baskılar (19).

GnRH nöronları, fetal dönemde oluşur, ve bu nöronlar çok sayıda yönlendirme sinyali alarak doğru yöne göç ederler. Bu sinyaller arasında, hücre-hücre etkileşimlerini kontrol eden moleküller, adhezyon molekülleri, sitokinler, hücre dışı matriks molekülleri, transkripsiyon faktörleri ve çeşitli kimyasal moleküller yer alır (20,21). Bu yönlendirme sinyalleri arasında, fibroblast büyüme faktörü 8 (*FGF8*), kromodomain helikaz DNA bağlayıcı protein 7 (*CHD7*), cinsiyet belirleme bölgesi Y kutusu 10 (*SOX10*), prokinetikin-2 (*PROK2*), prokinetikin reseptörü 2 (*PROKR2*), WD tekrar bölgesi 11 (*WDR11*), semaforin-3A (*SMA3A*), *KISS1*, *KISS1R*, *DAX1*, *LEP*, *LEPR*, *TAC3*, *TACR3*, *GNRH1* ve Kalmann proteini geni (*ANOS1*) gibi çok sayıda gen yer alır (10,11).

ANOS1 geni, GnRH nöronlarının göç etmesinde ve koku almayı sağlayan olfaktör bulbus nöronlarının gelişiminde önemli rol alır. *ANOS1* geninde mutasyon gelişmesi durumunda hipogonadotropik hipogonadizm ve anosmi/hiposmi ile karakterize Kalmann Sendromu gelişir (22). GnRH nöronlarının gelişim sürecinde görevli genlerde gelişen fonksiyon kaybı mutasyonu, hipogonadotropik hipogonadizm konjenital formlarına sebep olur.

Gonadotropinler, FSH ve LH olarak bilinen glikoprotein yapıda hormonlardır. Hipofiz bezi tarafından salgılanan bu hormonları alfa alt birimleri aynı olup, beta alt birimleri hormona özgüdür (23). Gonadotropinlerin görevleri arasında puberte başlangıcını sağlamak, over ve testis fonksiyonları düzenlemek, cinsel farklılaşmayı ve üreme işlevlerini desteklemek yer alır. FSH, kız çocuklarda over folikül gelişimini sağlar ve östrojen salgısını uyarırken; erkeklerde sperm gelişimini destekler. LH, kızlarda ovulasyonu tetikler ve progesteron salgısını sağlarken; erkeklerde ise testosteron salgısını uyarır (10). Puberte öncesi dönemde, GnRH salgılanması inhibitör mekanizmaların etkisi altında baskılanır ve özellikle kızlarda FSH düzeyi LH'ya göre yüksektir. Puberte ilerledikçe pulsatil salınım devam eder ve gonadotropin seviyeleri geceleri artmaya başlar (24).



Şekil 1: Hipotalamus-Hipofiz-Gonad aksı

Cinsiyet steroidleri, kızlarda östrodiol ve progesteron, erkeklerde ise testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) şeklinde üretilen hormonlardır. Testosteron erkek cinsiyet özelliklerinin gelişiminden sorumlu iken, DHT dış genital yapıların virilizasyonunu sağlar. Östrojenin aktif formu olan östradiol (E_2) ile meme ve uterus gelişimi uyarılır, yağ birikimi sağlanır ve kemik mineral yoğunluğu artırılır. Cinsiyet hormonları, gonadotropinlerin salgılanmasını hipotalamus ve hipofiz düzeyinde negatif ya da pozitif geri bildirim yoluyla denetlerler (Şekil 1) (25).

Pubertede etkili diğer hormonlar arasında inhibin, aktivin, leptin ve follistatin yer almaktadır. İnhibin, erkeklerde testislerdeki sertoli hücrelerinden, kızlarda ise overlerdeki granulosa hücreleri tarafından salgılanır. İnhibin hormonu FSH salınımını negatif geri bildirim ile inhibe eder (26). Aktivin hormonu ise inhibine ters etki göstererek FSH sekresyonunun artışını sağlar. Follistatin hormonu ise aktivin hormonlarını bağlayarak FSH salgısını baskılar (27). Leptin hormonu ise yağ dokusundan salgılanarak hipotalamustaki reseptörleri etkileyerek yağ dokusu ve enerji durumu hakkında bilgi verip iştahı baskılar ve vücut ağırlığını düzenler. Somatometre hipotezine göre pubertenin başlaması için vücut

yağ kütlesinin belirli bir orana ulaşması gerektir. Leptin hormonu bu hipotezi destekler niteliktedir (11).

Hipotalamo-hipofizer sistem, gebeliğin 20. haftasında aktive olur ve hipotalamustan salınan GnRH'nın hipofizer gonadotroplara ulaşmasıyla gerçekleşir. Doğum sırasında kız ve erkek çocuklarında gonad hormonları ve gonadotropinler pubertal seviyelerdedir. Bu dönem "mini puberte dönemi" olarak adlandırılır (12). Mini puberte döneminde gonadotropinler hormon düzeyleri 4-10. haftalarda en yüksek düzeye çıkar, altıncı ayda ise prepubertal düzeylere iner (28).

Prepubertal dönemde, gonadal hormonların negatif geri bildirimi ve santral inhibitör mekanizmalar aktivasyonu nedeniyle GnRH nöronal sistemi baskılanır (9). Pubertal dönemin başlamasındaki en önemli mekanizmalar ise GnRH nöronal sistemi üzerindeki inhibitör mekanizmaların azalması, aktive edici mekanizmaların etkinleşmesi ve hipotalamo-hipofizer sistemde oluşan negatif geri bildirim duyarlılığının azalmasıdır. Bu dönemde nöroendokrin sistem, genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (29).

Pubertenin başlaması için GnRH nöronlarının aktivasyonu ve olgunlaşması gereklidir. GnRH salınımının düzenlenmesinde glial hücre ile nöronlar arasındaki sinyal yolu önemlidir. Bu sinyal yolunda Oct 2, TTF1 ve EAP1 gibi transkripsiyon faktörleri rol oynar. Pubertal dönemde GnRH nöronları üzerindeki inhibisyon azalırken ve aktivasyon artar (28,30). GnRH salınımının inhibisyonunda GABAerjik sistemler etkili iken, aktivasyonda ise glutamat ve kisspeptin rol alır. Kızlardaki GnRH sisteminde daha çok sinaptik temas olduğu için HHG aksının kızlarda erkeklerden daha kolay aktive olabileceği düşünülmektedir (31).

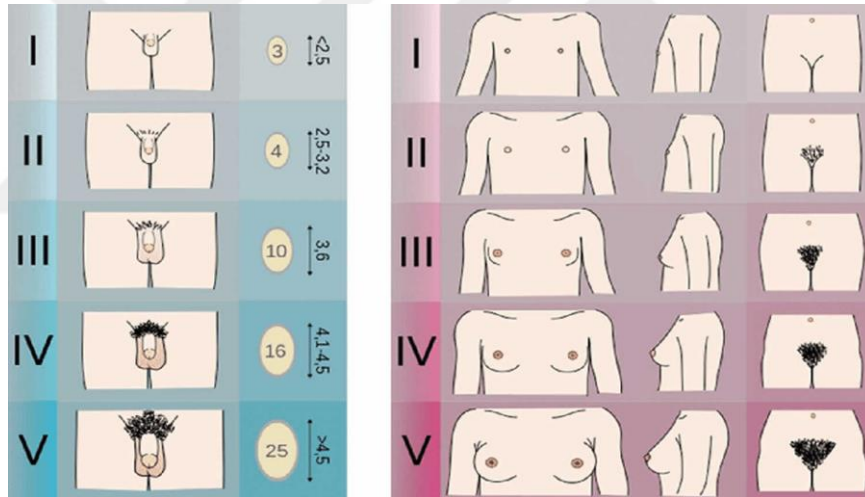
Puberte başlaması sürecinde astroglial yapılar da önemli rol oynar. Astroglial yapılar nörotransmitter reseptörleri içerir ve hücreler arası sinyal iletiminde rol oynar. Bu yapılar tarafından büyüme faktörleri ve glutamat gibi nöroaktif maddeler üretilir (32). Puberte başlama zamanında *KISS1* ve *GPR54* genleri önemli bir rol oynar (33). *KISS1* geni, hipotalamustan kisseptin proteini sentezlenmesinden sorumludur. Bu proteinin GPR54 reseptörüne bağlanmasıyla ve GnRH'nın pulsatil salınmasıyla beraber puberte başlar. *KISS1*/GPR54 sisteminin aktive olmasına neden olan mutasyonlar santral puberte prekoksia (SPP), inaktive olmasına neden olanlar ise hipogonadotropik hipogonadizme sebep olur (34).

Puberte döneminde, gonadarş ve adrenarş olarak adlandırılan iki temel fizyolojik değişiklik gelişir. Gonadarş, pulsatil salgılanan GnRH'nın LH sekresyonunu arttırması

sonucunda, testis ve overlerde seks steroidlerinin üretilmesi sonucu gerçekleşir. Adrenarş ise, ACTH (adrenokortikotrop hormon) uyarısı ile adrenal bezin zona retikularisinde DHEA (dihidroepiandrosteron), DHEA-S (dihidroepiandrosteron sülfat) ve androstenodion üretimi ile oluşur (35). Adrenarş, gonadarştan önce gerçekleşir ve androjenik değişikliklere neden olarak pubik ve aksiller kıllanmadan sorumludur (11).

2.3. Normal Pubertal Gelişim

Puberte, HHG aksının aktifleşmesi ve GnRH'nın pulsatil salınımı ile başlar. Bu aktivasyon sonucu sekonder cinsiyet karakterlerinin ortaya çıkması, büyümenin hızlanması, kemik mineral yoğunluğunda ve VKİ'de artış gibi fiziksel değişiklikler gelişir (10). Pubertedeki fiziksel gelişim, Tanner evrelemesi kullanılarak değerlendirilir. Kız çocuklarında meme gelişimi (telarş) ve pubik kıllanma (pubarş), erkek çocuklarında ise testis volümü ve pubik kıllanma değerlendirilerek beş evrede incelenir (Şekil 2) (36-38).



Şekil 2: Tanner Evrelemesi

Tablo 1: Kız çocuklarında telarş evreleri

Evre 1	Prepubertal dönem, meme dokusu gelişmemiştir
Evre 2	Meme tomurcuğu oluşmaya başlamış, papilla belirgin olup areola çapı artmaya başlamıştır
Evre 3	Meme ve areola hacim kazanmıştır
Evre 4	Areola ve papilla daha da büyüyüp, meme üzerinde ayrı bir kabarıklık oluşturmuştur
Evre 5	Erişkin form, areolaya ait çıkıntı gerileyip meme dokusuna kaynamıştır, papilla kabarık haldedir

Tablo 2: Kız çocuklarında pubarş evreleri

Evre 1	Pubik bölgede kıllanma yoktur
Evre 2	Labium majörler üzerinde ince ve hafif pigmentli kıllar mevcuttur
Evre 3	Pigmentli kıllar kıvrık ve koyu olup mons pubis üzerine yayılmaya başlamıştır
Evre 4	Kıllanma mons pubisi kaplamış olup henüz kasıklara yayılmamıştır
Evre 5	Erişkin tipinde kıllanma, kıllanma kasıklara yayılmıştır

Tablo 3: Erkek çocuklarında puberte evreleri

	Pubik Kıllanma	Testis Hacmi
Evre 1	Prepubertal dönem, pubik kıllanma yoktur	<4 ml
Evre 2	Skrotumda tek tük kıllar belirmeye başlar Penis ve skrotum hafifçe büyür	4-9 ml
Evre 3	Kıllar koyu ve kıvrımlı olup miktarı artar ve simfisis pubis üzerinde yayılmaya başlar. Penis ve skrotum büyümesi devam eder	9-14 ml
Evre 4	Kıllar koyu ve kıvrımlı olup, kıllanma pubik bileşkeyi geçerek yayılır	15-20 ml
Evre 5	Erişkin tipi kıllanma, kıllar tüm pubik bölgeyi kaplar	≥20 ml

Kızlarda normal pubertal gelişim 8-13 yaşları arasında başlar. Ortalama 10-11 yaşlarında telarş (Tanner evre 2) ortaya çıkar. Bu durumu sırasıyla pubarş ve menarş takip eder. Östrojen, meme dokusu gelişimi üzerindeki en etkili hormondur. Pubarş ise adrenal bezden salgılanan androjenlerin etkisiyle oluşur. Meme gelişiminden yaklaşık olarak 6-12 ay sonra pubarş; yaklaşık 2-2,5 yıl sonra menarş gelişir (39). Kızlarda Tanner evrelemesine göre pubertal gelişim evreleri belirlenir ve her evre yaklaşık 12-15 ay sürer. Kızlar hızlı boy uzamasını telarş evre 2-3'te iken yaklaşık 11-12 yaşları arasında gerçekleştirirler. Puberte boyunca kızlar ortalama boy uzaması 20-25 cm iken, menarş sonrası ise ortalama boy uzaması 4-6 cm'dir. Bunlara ek olarak, vücut ağırlığında ve vücut yağ oranında da artış gerçekleşir (40).

Erkeklerde normal pubertal gelişim 9-14 yaşlarında başlar. Erkeklerde Tanner sınıflandırmasına göre pubik kıllanma ve genital gelişim evreleri belirlenir. Erkek çocuklarında pubertenin ilk belirtisi testis volümünün artmasıdır. Testis volümünün ölçümü Prader orşidometresi ile yapılır. Testis volümünün ≥ 4 ml veya çapının $\geq 2,5$ cm olması Tanner evre 2'yi gösterir. Bunu takiben sırasıyla skrotumda pigmentasyon artışı, penis büyümesi, pubik ve aksiller kıllanma ve ardından spermarş (sperm üretiminin başlaması) görülür. Bu süreç ortalama olarak 3,5 yıl sürer. Erkeklerde boy uzamasındaki hızlanma pubertenin ileri evrelerinde Tanner evre 4-5 iken gelişir. Bu dönem ortalama 13-14 yaşlarında gerçekleşir ve boy uzaması 18 yaş sonrasına kadar devam edebilir (41).

Puberte yaşının başlama zamanı genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörler de etkilidir. Puberte zamanlamasında en önemli faktör %50-80 oran ile genetik faktörlerdir (42). Çevresel faktörler ise çeşitli mekanizmalar aracılığıyla puberte yaşının başlama zamanını ve seyrini etkileyebilir (40). Ayrıca beslenme, obezite, kronik hastalıklar gibi faktörler de puberte yaşını etkileyebilir. Düşük doğum ağırlığı ve intrauterin büyüme geriliği erken puberteye neden olabilir (43,44). Endokrin bozucular gibi bazı kimyasal maddelerin (fitalatlar, bisfenol A, organoklorür pestisitler gibi) de puberte yaşının erkene kaymasına neden olabileceği bildirilmiştir (45).

2.4. Puberte Prekoks

Puberte prekoks, erken ergenlik olarak da bilinen, normalden daha erken başlayan bir ergenlik dönemidir. Bu durum, hem kız çocuklarında hem de erkek çocuklarında meydana gelebilir. Puberte prekoks, kız çocuklarında, 8 yaşından önce meme gelişimi ile karakterizedir. Erkek çocuklarında ise 9 yaşından önce testis hacminin ≥ 4 ml olması tanı

kriterleri olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, normal puberte başlangıcından 2,5 SD (standart sapma) önce başlaması da diğer bir tanımlamadır (46,47).

Puberte prekoks bulguları arasında büyüme hızlanması, KY'nin ilerlemesi ve yaşa göre yüksek hormon seviyeleri yer almaktadır. Bu durum hem psikososyal gelişimi hem de yapısal büyümeyi önemli ölçüde etkileyebilir (48).

Puberte prekoks etyolojisi arasında hormonal düzensizlikler, beyin tümörleri, kalıtsal faktörler ve bazı çevresel faktörler bulunmaktadır. Tedavi genellikle, altta yatan nedenin belirlenmesine ve tedavi edilmesine yöneliktir. Puberte prekoks tedavi edilmediği takdirde, psikososyal problemler, boy kısalığı ve kemik gelişimi bozuklukları gibi uzun süreli etkilere yol açabilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde kızlarda puberte prekoks vakalarında son yıllarda özellikle 20 yıl öncesine göre artış olduğu bildirilmektedir. Yıllık insidansın %0,01 - %0,05 arasında olduğu belirtilmiş ve kızlarda erkeklere oranla 4-10 kat daha fazla olduğu görülmüştür. (49). Son yüzyılda, birçok Avrupa ülkesinde de puberte başlama yaşının daha erken yaşlara kaydığı gözlemlenmiştir. Ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda ise bu erkene kaymanın yavaşladığı hatta durduğu gözlemlenmiştir (50). Kore'de yapılan bir çalışmada ise kızlarda SPP (santral puberte prekoks) insidansının kızlarda 100.000'de 3.3'ten, 100.000'de 50.4'e önemli ölçüde arttığı, erkeklerde ise SPP insidansının 100.000'de 0,3'ten, 100.000'de 1,2'ye yükseldiği bildirilmiştir. Kızlarda SPP insidansının artışı 6 yaş üzerindeki vakalarda daha yüksek iken, 6 yaşın altındaki vakalarda daha küçük artışlar gözlenmiştir. Erkeklerde yıllık insidansın 8 yaş altındaki çocuklarda değişmeyip, 8 yaşın üzerindeki çocuklarda arttığı görülmüştür (51).

Puberte prekoks, altta yatan nedenlere göre santral puberte prekoks (SPP) ve periferik puberte prekoks (PPP) olarak iki ana grupta sınıflandırılabilir. SPP'de HHG aksın aktif olup ve gonadotropin bağımlıdır. PPP'de ise HHG aksından bağımsızdır ve gonadotropin salınımı yoktur. PPP, cinsiyet steroidlerinin ekzojen kaynaklarına bağlı gelişir (52). Ayrıca normal pubertal gelişimin varyantları da mevcut olup prematür pubarş, prematür telarş ve prematür menarş şeklinde sınıflandırılabilir (53).

Tablo 4. Puberte Prekoks Etiyolojisi ve Pubertenin Normal Varyantları

1. Santral Puberte Prekoks (GnRH bağımlı)	
• İdiyopatik • Merkezi sinir sistemi tümörleri (LH-salgılayan adenom, kraniofaringiom, astrositom, ependimom, pinealom, gliom vb) • Edinsel lezyonlar (inflamasyon, apse, travma, cerrahi, kemoterapi, radyasyon vb) • Konjenital anomaliler (hamartom, hidrosefali, araknoid kist, myelomeningosel vb) • Genetik (KISS1, MKRN3 fonksiyon kaybı mutasyonları vb)	
2. Periferik Puberte Prekoks (GnRH bağımsız)	
a. Kız	
İzoseksüel • McCune Albright Sendromu • Folikül kistleri • Teratom • Granüloza hücreli tümör • Aromataz enzim fazlalığı • Peutz-Jeghers Sendromu	Heteroseksüel • Konjenital adrenal hiperplazi • Adrenal tümör • Glukokortikoid reseptör defekti
b. Erkek	
İzoseksüel; • Konjenital adrenal hiperplazi • McCune Albright Sendromu • Testis veya adrenal tümörler • Glukokortikoid reseptör defekti • Ailevi testotoksikoz	Heteroseksüel; • Adrenokortikal tümör • Seks kord tümörler • Östrojen maruziyeti
3. Pubertenin normal varyantları	
• Prematür telarş • Prematür adrenarş • Prepubertal vajinal kanama (Prematür menarş)	

Kız çocuklarında erken ergenlik konusu dünyada olduğu gibi ülkemizde de güncel bir konu olup pek çok araştırma yapılmaktadır. Bilimsel literatürün yanı sıra günümüzde erken ergenlik konusu sözlü/yazılı basında sıkça yer almakta ve ailelerin endişeleri artmaktadır. Halbuki araştırmalar göstermektedir ki erken ergenlik bulguları ile çocuk endokrinolojisi polikliniklerine başvuran çocukları sadece %10'ununda erken puberte kriterleri bulunmaktadır (9). Gerçekten de olguların büyük kısmı tedavi gerektiren 'progresif santral puberte prekoks' olgularından ziyade tedavi ihtiyacı olmayan yukarıda tanımlamaları verilmiş olan 'normal varyant veya erken normal ergenlik' veya yapısal erken ergenlik gruplarındaki çocuklardır (53,54).

Pratik uygulamalarda ise bu klinik tabloların birbirinden ayırdedilmesi her zaman kolay olmamaktadır. Bu sebeple bazı durumlarda ergenlik baskılayıcı tedavi başlanması konusunda hekimler arasında görüş ayrılıkları bulunmaktadır (53).

Geçtiğimiz yıllarda çocuk endokrin polikliniklerine erken ergenlik şüphesi sebebiyle başvuran olguların sayısındaki artış ile puberte baskılayıcı tedavi başlanma oranı da önemli ölçüde artmıştır. Nitekim 2020 yılında toplam 200.000 kutu Leuprolide asetat (LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormon) analogu) satılmasına rağmen 2021'in ilk yarısında bu sayı 250.000'i bulmuştur. Oysa pek çok araştırma göstermektedir ki 8 yaşından sonra bu tedavinin başlanması son boy üzerine olumlu etki yaratmamaktadır. 28 günde bir intramuskuler veya subkutan (İM/SC) enjeksiyon şeklinde uygulanan bu tedavi pek çok durumda uygun maliyetli olmadığı gibi, her ay sağlık kuruluşuna başvuru gerektirmekte ve bu durum hem çocuk, hem aile, hem de sağlık çalışanları için bir yük oluşturmaktadır (54).

2.4.1 Santral puberte prekoks

2.4.1.1 Santral puberte prekoks etyolojisi

Santral puberte prekoks vakalarının %75'inin idiyopatik nedenli olup kızlarda bu oran %90 iken, erkeklerde %60-70 arasındadır (55). Hastaların %10-15'inde merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri görülebilmektedir ve bu durum erkeklerde daha sık rastlanır (56). Hipotalamik hamartom, santral puberte prekoks en sık neden olan MSS lezyonudur. Bu lezyon, puberte bulgularının 2 yaşından önce görülmesi ve gonadotropin bağımlı olması durumunda şüphelenilmelidir (57). Hipotalamik hamartom, geniş bir epileptik durum ile ilişkili olabilir ve klinik izlem sırasında fokal ya da generalize refrakter epilepsi gelişebilir. Nörofibromatozis tip 1, meningomyelosel ve neonatal ensefalopatili hastalarda santral puberte sıklığının arttığı görülmüştür (58).

2.4.1.2 Santral puberte prekoksun klinik ve laboratuvar bulguları

Puberte prekoks tanısı için öncelikle LH, FSH ve gonadal cinsiyet steroidlerinin seviyeleri değerlendirilmelidir. Ancak bazal LH ve FSH değerleri prepubertal ve pubertal ayrımı tam olarak yapamamaktadır. Bu sebeple GnRH stimülasyon testi altın standart olarak kabul edilmektedir (48).

GnRH stimülasyon testi, 2.5 µg/kg dozunda GnRH intravenöz olarak uygulanır. 0, 15, 30, 45, 60, 90 dakikalarda LH ve FSH tetkikleri için kan örnekleri alınır. Bu test santral puberte prekoks ve periferik puberte prekoks ayırıcı tanısında önemlidir (59).

Gonadotropin stimölasyon testi sonrası LH/FSH değeri 0,66'dan yüksek olması puberte prekoks tanısı için anlamlıdır (60).

LH ve FSH referans değeri kulanılan biyokimyasal yönte me bağı olarak değışebilir. GnRH stimölasyon testinde immüno florometrik ve immünokemilüminometrik yöntemlerin kulanımı, LH baskın yanıt alınması puberte prekoks lehine olduğunu gösterir (61). Pubertenin normal varyantlarında ise FSH dominant yanıt mevcuttur (62). İmmünokemilüminometrik yöntem kulanıldığında GnRH stimölasyon testinde uyarılmış LH değeri 5 IU/L ve bazal LH değeri 0,3 IU/L üzerinde olması puberte lehinedir ve santral aksın aktive olduğunu düşündürür. İmmüno florometrik yöntem kulanıldığında ise bazal LH > 0,6 IU/L, pik LH değeri ise kızlarda >6,9 IU/L, erkeklerde >9,6 IU/L olması pubertal olarak kabul edilir. (63,64). Yavaş ilerleyen santral puberte prekoksta ise gonadotropin seviyeleri benzer olabilir (65).

Erkek çocuklarda LH, testosteron ve inhibin düzeylerinin pubertal ilerleme ile pozitif ilişkili olduğu ve yaşla arttığı belirtilmektedir (66). Sabah ölçülen plazma testosteron değeri 20 ng/dL üzerinde olması, santral puberte prekoks tanısını destekler. Kızlarda ise serum östradiol (E₂) seviyesi dalgalı olup düşük duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle, östradiol seviyesinin 12 pg/mL üzerinde olması, pubertal gelişme için bir gösterge olarak kulanılabilir. Ancak çok yüksek östradiol seviyeleri (100 pg/mL üzeri) genellikle over kisti veya tümörünü gösterir (67).

2.4.2 Periferik puberte prekoks

2.4.2.1 Periferik puberte prekoksun klinik ve laboratuvar bulguları

Periferik puberte prekoks, santral puberte prekoks gibi normal puberte yaşına gelmeden önce ikincil cinsiyet özelliklerinin erken gelişimidir. Ancak bu durum, GnRH salınımıyla bağlantılı olmadan, endojen veya ekzojen kaynaklardan üretilen cinsiyet hormonlarıyla meydana gelir. Anormal derecede yüksek östrojen seviyeleri veya over veya adrenal bez tümörlerinden kaynaklanan androjen salınımı nedeniyle gerçekleşebilir. Santral puberte prekoks'a göre çok nadir görülür. PPP'de FSH ve LH seviyeleri prepubertaldir ve GnRH stimölasyon testi sonucunda önemli ölçüde artış olmaz (59).

Aşırı steroid hormonlarının çocuğun fenotipini değıştirmesi nedeniyle, PPP tanılı çocuklar izoseksüel veya heteroseksüel olabilirler. Virilizan adrenal tümörler veya over tümörlerine bağı heteroseksüel periferik puberte prekoks gelişme olasılığı düşüktür (68).

Kızlarda izoseksüel periferik puberte prekoks genellikle telarş ile başlar ve sonrasında pubarş gelişebilir. Bazı vakalarda aralıklı olarak vajinal kanama da eşlik

edebilir. Erkeklerde ise izoseksüel PPP'de pubik kıllanma, ter kokusu, sık ereksiyon ve gece ejakülasyon gibi özellikler görülebilir. Heteroseksüel PPP'de kızlarda ses kalınlaşması, akne oluşumu ve klitoromegali gelişebilirken, erkeklerde ise jinekomasti görülür (69).

2.4.3 Erken ergenlik ile başvuran çocukların değerlendirilmesi

2.4.3.1 Öykü

Başlangıç aşamasında öncelikle ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Erken ergenlik ile başvuran olgularda puberte bulgularının ne zaman başladığı ve nasıl ilerlediği, sosyal özellikler, aile bireylerinde erken puberte olup olmadığı, ekzojen cinsiyet hormonu maruziyeti, büyüme temposunda ve davranışlarda değişiklikler, şiddetli baş ağrısı, konvülsiyon gibi hamartom ve benzeri intrakranial patolojilere işaret edebilecek bulgular sorgulanmalıdır (68). Genel olarak erken ergenlik tanısı konan kızların % 90'ında, erkeklerin ise % 50'sinde santral erken puberte tanısı konmaktadır. Santral erken puberte vakalarında erkek olgularda daha sık organik lezyon saptanmaktadır (3).

2.4.3.2. Antrometrik ölçümlerin ve puberte bulgularının değerlendirilmesi

Antropometrik ölçümler, vücut bileşenlerinin boyutlarını ve birbirlerine oranlarını belirlemek için kullanılan bir dizi yöntemdir. Bu ölçümler arasında boy, kilo, baş çevresi, kol uzunluğu, bacak uzunluğu, VKİ, cilt kalınlığı, vücut yağ yüzdesi gibi birçok farklı parametre yer almaktadır. Bu ölçümler, çocuğun yaş ve cinsiyetine göre değerlendirilir. Çocuğun büyüme eğilimi ve sağlık durumu hakkında kantitatif olarak bilgi verir. Antropometrik ölçümler ayrıca obezite, beslenme yetersizliği ve diğer büyüme gelişme sorunları gibi sağlık problemlerinin tespitinde kullanılır. Sağlıklı bir büyüme ve gelişme için, antropometrik ölçümlerin düzenli olarak yapılması ve izlenmesi gerekmektedir.

Her sağlıklı çocukta olduğu gibi erken ergenlikle başvuran çocuklarda da antropometrik ölçümlerin yapılması fizik muayenenin önemli bir adımıdır. Bunun dışında güncel boy ile HB ilişkisi, puberte bulgularının değerlendirilmesi, dermatolojik muayene (örneğin caffè-au lait lekeleri) ve göz dibi incelemesi (intrakranial basınç artışı), görme alanı muayenesini (MSS'de kitle) kapsar (8).

Gonadların boyutlarının artması gonadotropin bağımlı olduğundan SPP ve PPP ayırıcı tanısında en önemli bulgu erkeklerde testis hacmi, kızlarda ise over/uterus boyutlarıdır. Erkeklerde testis hacminin ≥ 4 ml veya uzun çapının ≥ 25 mm olması santral erken puberte lehine kabul edilmelidir (9).

2.4.3.3. Erken ergenlikte eşlik eden diğer bulguların değerlendirilmesi

Fizik muayene esnasında ise cilt yağ dağılımı, akne, stigma varlığı, vücut kokusu, tiroid muayenesi, abdominal palpasyon, kas yapısındaki değişiklikler, cilt lezyonları, iştah artışı, büyüme hızı ve antropometrik ölçümler gibi faktörler değerlendirilmelidir. Tanner evrelemesine göre ikincil cinsiyet özellikleri evrelendirilmeli ve merkezi sinir sistemi lezyonu şüphesi uygun tetkikler yapılmalıdır (71). Pubertenin başlanması ve ilerlemesi, fiziksel değişikliklerin izlemi ile belirlenir. Kızlarda östrojen, meme ve vulva gelişimini, vücut yağ oranının artışı ve dağılımını sağlarken; erkeklerde testosteron olarak testis ve penis büyümesi, kemik gelişimi, sakal gelişimi, kas kitlesinde artış ve vücut yağ dağılımında değişimlere neden olur. Erkeklerin %40' ında geçici olarak pubertal jinekomasti görülebilir. Kızlarda santral puberte prekoks, artan büyüme hızı veya meme gelişimiyle kendini gösterirken; erkeklerde santral puberte prekoks tipik olarak testis büyümesi veya hacminde artış ile bulgu verir (47).

2.4.3.4. Erken ergenlikte radyolojik değerlendirme

Santral puberte prekoks, MSS lezyonlarının semptomu olabilir ve tanısı konulduktan sonra magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da bilgisayarlı tomografi (BT) çekilerek varlığı saptanabilir. Santral puberte prekoks erkeklerde daha çok organik nedenli iken, kızlarda çoğunlukla idiyopatiktir. Erkek çocuklara kraniyal MRG yapılması önerilirken, 6 yaşından büyük kızlarda kraniyal görüntüleme tartışmalıdır ve 6 yaşından küçük kız hastalarda nörolojik semptom yoksa kraniyal görüntüleme önerilmez (72).

KY tayini için sol el bileği grafisi kullanılır ve puberte prekoks vakalarında sıklıkla KY ileridir. KY, TY'ye göre 1 yıl ya da 2 SDS ileride olursa puberte prekoks açısından anlamlıdır. Erişkin boy tahmini yapmak için Bayle-Pinneau (BP) yöntemi kullanılır ve santral puberte prekoksun yönetiminde önemlidir (73,74).

Ultrasonografi (USG), genital organların iç yapısı hakkında bilgi sağlayan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Puberte prekoks tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılır. Kızlarda uterus ve over boyutları, pelvik USG ile değerlendirilmelidir. Ultrasonografide, uterusun uzun eksen ≥ 35 mm, over hacmi ≥ 2 ml ve korpus-serviks oranı ≥ 1 olması puberte lehine değerlendirilir. Multifoliküler over, santral uyarımın radyolojik bir bulgusu olarak görülebilir. Bilateral over büyümesi ise SPP tanısı için anlamlı bir bulgudur (75).

Ek olarak, USG adrenal veya over patolojilerini ekarte etmek için de kullanılabilir (74). Ayrıca yapılan çalışmalarda, uterin arter renkli doppler analizinin GnRH stimülasyon testi sonuçları ile uyumlu olduğu ve santral puberte prekoks ve diğer formları ayırt etmek için iyi bir tanı aracı olabileceği bildirilmiştir (77).

2.4.3.5. Erken ergenlikte kemik yaşı değerlendirilmesi

KY'nin değerlendirilmesi, büyümenin bir ölçüsü olarak kullanılır. Birçok tıbbi durumun değerlendirilmesinde önemli bir araçtır. Bu durumlar arasında büyüme geriliği, hormon bozuklukları, kemik hastalıkları ve genetik bozukluklar yer alabilir. KY'nin değerlendirilmesi, çocukların büyüme ve gelişmesini takip etmek için de kullanılır.

KY'yi değerlendirilirken geleneksel yöntemler arasında Greulich-Pyle, Tanner-Whitehouse ve Thiemann-Nitz yöntemleri yer almaktadır. Bu yöntemler, radyolojik görüntülerin kullanılmasıyla kemik gelişimini değerlendirmektedir. Greulich-Pyle yöntemi, görüntülerden elde edilen verileri kullanarak KY tahmininde bulunur. Tanner-Whitehouse yöntemi ise, kemik gelişiminde farklı aşamaları değerlendirerek KY tahmini yapar. Thiemann-Nitz yöntemi ise, femurun baş ve boyun ölçümüne dayanarak KY tahmininde bulunur. Bu yöntemlerin bazı sınırlılıkları vardır. Örneğin cinsiyet, ırk ve beslenme faktörleri gibi değişkenlere bağlı olarak farklı sonuçlar ortaya çıkabilir (78,79).

Geleneksel yöntemlerin dışında yeni yöntemler arasında otomatik KY yöntemleri yer almaktadır. Bu yöntemler, otomatik analizler yaparak KY belirler. Bu yöntemler, geleneksel yöntemlere göre daha hızlı sonuç verirler. Sol el bileği KY'yi belirlemek için kullanılan yöntemler, birçok ülkede rutin olarak uygulanmaktadır (80,81). KY'nin tespiti, çocuğun büyüme potansiyeli ve erişkin boyu tahmininde önemli bir parametredir.

Sonuç olarak, KY'nin değerlendirilmesi için geleneksel ve yeni yöntemlerin bir kombinasyonu kullanılabilir. Bu yöntemlerin her birinin avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Yeni teknolojilerin gelişmesiyle birlikte, KY'nin değerlendirilmesi daha doğru ve güvenilir olması mümkün olabilir (82).

BoneXpert, bir otomatik KY tespiti aracıdır. 2008 yılında Danimarka merkezli Visiana şirketi tarafından KY değerlendirmesi için geliştirilmiştir. Bu program, KY'yi birkaç adımda otomatik olarak analiz eder. İlk adımda, radyolojik görüntünün 13 noktasının yoğunluğunun tanımlanır. İkinci adımda, 13 nokta ayrı ayrı değerlendirilir. Son adımda ise, GP ve TW kriterlerine göre KY hesaplanır (83).

BX ile yapılan birçok çalışma, farklı popülasyonlardaki güvenilirliğini ve hassasiyetini doğrulamıştır. Avrupa'da sağlıklı çocuklar ve çeşitli endokrin sorunları olan

çocuklar üzerinde yapılan çalışmaların yanı sıra, ABD, Brezilya, Çin ve Japonya gibi ülkelerde de birçok çalışma yapılmıştır. BX'in KY tespiti için uygun bir araç olduğu, geleneksel yöntemlerden daha hızlı sonuç verdiği ve değerlendiricinin değişkenliğini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (84-86).

2.4.3.6. Erken Ergenlikte tahmini erişkin boyunun hesaplanması

Erişkin boyunu genetik ve çevresel koşullar ile birlikte birçok faktör belirler. Çocuğun erişkin boyu; anne-baba boyları, çocuğun o andaki boyu ve KY göz önünde bulundurularak farklı formüllerle hesaplanabilir. Bayley-Pinneau, Tanner-Whitehouse ve Roche-Wainer-Thissen yöntemleri bulunmaktadır. Bu yöntemlerden en çok kullanılan Greulich-Pyle atlasına uygun KY ile hesaplanan Bayley-Pinneau metodudur. Ancak, iskelet displazileri ve normal büyüme hızı olmayan çocuklarda erişkin boyu, KY'ye göre öngörülen boy ile uyumsuz olabilir. Bu yöntemler belli bir yanılma payı ile erişkin boyunu öngörebilirler ve hiçbiri mutlak kesinlikte değildir. Dokuz yaşın altındaki çocuklarda bu tahminlerin yanılma payı daha fazladır (74).

Puberte baskılayıcı tedavi olan LHRH analog tedavisi başlanması için genellikle en sık gerekçe, olguların TEB'lerinin HB'lerine göre kısa olması durumudur. Bunun için kullanılan KY tayini ise oldukça subjektif bir değerlendirmedir. Aynı sol el bileği grafisi farklı klinisyenler ve radyologlar tarafından farklı olarak yorumlanabilmektedir. Ayrıca aynı klinisyen aynı grafiyi farklı zamanlarda değerlendirdiğinde farklı yorumlar yapabilmektedir. Başka bir deyişle hem gözlemciler arası ve gözlemci içi değişkenlik çok yüksektir. Bu subjektivitenin ortadan kaldırılması ve daha objektif kriterlere dayanarak tedavi kararı alabilmek için son yıllarda yapay zeka ürünü olan otomatik KY tayin sistemlerinin kullanımı gelişmiş ülkelerde yaygınlaşmaktadır. Bu program ile erişkin boy tahmini yapmak da mümkündür (80,87).

BoneXpert programı, erkeklerde 2.5-19 yaş arası, kızlarda ise 2-18 yaş arası için kullanımı doğrulanmıştır. Birden fazla etnik köken için uygulanabilir ve tüm yaygın KY ölçekleriyle uyumludur (88). Yapılan testlerde duyarlılığı sırasıyla $\leq 0,18$ yıl ve $\leq 0,72$ yıldır. Her bir kemik için görsel geri bildirimde bulunur ve derecelendirme yanlış olma riski taşıyorsa görüntüyü otomatik olarak reddeder. TEB'i öngörmede, standart sapma miktarları sırasıyla erkeklerde 2,8 cm ve kızlarda 3,1 cm olarak hesaplanmıştır (89,90). Teknik ayrıca kemiklerin kortikal kalınlığı ile uzunluğu ve genişliği arasındaki ilişkiden kemik sağlığı indeksi de sağlayabilir. Son yıllarda otomatik sistemler kullanılarak KY'nin ölçümünde gerçekleşen gelişmeler çok daha objektif bir değerlendirme sağlamaktadır.

Modeller, sürekli olarak iyileştirilmekte, doğrulanmakta olup bu durum erişkin boyu tahmininin değerlendirmesinde artan doğruluk sağlamaktadır (91,92).

Bunun yanı sıra tedavi kararı verilirken KY'nin TY'ye göre ileri olması genellikle en önemli kriter olarak görülmesine rağmen; BY hesabı ve KY'nin BY'na göre ne kadar ileride olduğunun değerlendirilmesi göz ardı edilmektedir. Oysa bazı araştırmalar KY, TY'ye göre belirgin olarak ileri olsa bile BY'nın %120'sinden fazla değilse final boyun olumsuz etkilenmediğini ortaya koymuştur (93).

2.5 Pubertenin Normal Varyantları

2.5.1 Prematür Telaarş

Prematür telarş, 8 yaşından önce izole meme gelişimiyle karakterizedir. Bu durum iyi huyludur ve kendi kendini sınırlar. Genellikle meme gelişimi Tanner evre 2'yi geçmez ve gerileme gösterir, ancak nadiren puberta prekoks durumuna ilerleme görülebilir (94). Olguların %60'ı Tanner evre 2, %30'u Tanner evre 3 ve %10'u Tanner evre 4 meme gelişimi göstermektedir. Meme dokusu genellikle hassastır ve palpasyonla ağırlıdır (95).

Prematür telarş olgularında temel olay FSH artışıdır. Bu artışa granuloza hücrelerinden salgılanan inhibin-B hormonunun sebep olduğu düşünülmektedir. İnhibin-B granuloza hücrelerinden üretilir. Prematür telarş, artan FSH etkisiyle olan foliküler gelişim ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda, prematür telarş tanılı hastalarda inhibin-B ve FSH konsantrasyonlarının normal olgulara göre yüksek olması bu durumu destekler niteliktedir (71).

İki yaşından önce başlayan prematür telarş olgularında FSH ile birlikte LH da yüksek seviyelere çıkabilir ve bu durum mini puberteyle ilişkilendirilmiş olup tedavi gerektirmez. Prematür telarş olgularında over ve uterus boyutları normal olup bazal gonadotropin ve östradiol değerleri prepubertal aralıktadır.

Prematür telarş izole meme gelişiminden puberte prekoks ile ilerleyen sürecin başlangıcı olabilir. Olguların %10-18,4 oranında puberte prekoks ile ilerlediği öne sürülmüştür. Bu olgularda primer hipotiroidi ekarte edilmelidir. Bu nedenle, bu hastaların büyüme ve KY takibi yapılmalıdır (96).

Prematür telarşın patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, obezite, endokrin bozucu kimyasallar, meme duyarlılığında artış, over kistleri tarafından östrojen salınması, adrenal kökenli öncülerden östrojen üretimi, gıdadan ekzojen östrojen kontaminasyonu (soya ürünleri) ve HHG aksının geçici aktivasyonu prematür telarşın olası nedenleri arasındadır (4).

2.5.2 Prematür Adrenarş

Prematür adrenarş, kızlarda 8 yaşından önce, erkeklerde ise 9 yaşından önce pubik veya aksiller kıllanması olarak adlandırılan bir durumdur. Bu durumda diğer pubertal bulgular eşlik etmez ve tedavi gerekmez. Prematür adrenarşın en yaygın nedeni, adrenal korteksin zona retikularis tabakasından artan androjen sekresyonudur. Adrenarş, adrenal korteksteki 17-alfa hidroksilaz ve 17,20 liyaz aktivitelerindeki artışa bağlı olarak artan androjen salgısıyla ortaya çıkar. Serum DHEA ve metaboliti DHEA-S seviyelerinin 40 ug/dL'nin üzerine çıkması, adrenarşın biyokimyasal belirticidir (97).

Fiziksel olarak adrenarşın göstergesi pubarşır ve kasık ve aksiller kılların gelişimi, ciltte ve saçta yağlanma, akne-komedon ve yetişkin apokrin kokusuyla karakterizedir. Adrenarş normal çocuklarda 6 ila 8 yaşında görülebilir ve pubarş eşlik etmez. Prematür adrenarş tanılı çocuklar genelde yaşlılarından daha uzun ve daha kiloludur. Prematür adrenarş obezite, hiperinsülinizm, dislipidemi ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir (98).

Prematür adrenarş tanısı koymak için konjenital adrenal hiperplazi, androjen üreten tümörler ve puberte prekoks gibi diğer hiperandrojenik durumlar dışlanmalıdır. Yapılan çalışmalarda, obezite ve tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda yüksek steroid konsantrasyonlarının yanı sıra adrenal steroidojenik enzim gen ekspresyonunda artış gözlenmiştir (99). Bazı çalışmalarda ise intrauterin gelişim geriliği ve düşük doğum ağırlığı ile prematür adrenarş arasında bir ilişki bulunmuştur. Özellikle düşük doğum ağırlığı öyküsü olan olgularda erken çocukluk döneminde hızlı kilo alımıyla birliktelik mevcut ise, puberte öncesi DHEA-S seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür (100).

Bu çalışmalarda, kızlarda erkeklerle karşılaştırıldığında prematür adrenarşın 5 kat daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni, kızlarda periferde androjen öncüllerinin aktif öncüllere dönüşümünün daha yüksek oranlarda gerçekleşmesidir. Bu durum kızlarda vücuttaki yağ dokusu oranının daha yüksek olmasıyla açıklanmaktadır. Klinik olarak androjen etkisi kızlarda daha yaygın olsa da, sadece biyokimyasal olarak adrenarşın erkeklerde daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Prematür adrenarş olan hastalarda metabolik sendrom ve polikistik over sendromu gelişme olasılığı yüksektir. Bu hastalarda yüksek DHEA-S, testosteron ve androstenedion konsantrasyonları KY ilerlemesiyle ilişkilidir. Bu nedenle bu hastaların KY, büyüme hızı ve puberte prekoks takibi yakından yapılması önemlidir (101).

2.5.3 Prepubertal Vajinal Kanama (Prematür Menarş)

Prematür menarş, prepubertal dönemde vajinal kanama ile karakterize bir durumdur. Bu durum genellikle iyi huyludur ve kendi kendini sınırlar. Pubertal bulgular bu duruma eşlik etmez. İzole veya tekrarlayan menarş periyotları ile kendini gösterebilir. Yapılan çalışmalarda, 1-4 menarş periyodundan sonra bu durumun durduğu görülmüştür. Bu olguların çoğunluğunda normal pubertal gelişim gözlenmiştir. Beklenmedik vajinal kanamanın ayırıcı tanısında over kistleri, enfeksiyonları ve tümörleri, yabancı cisim, cinsel istismar, McCune Albright sendromu ve puberte prekoks yer alır. Prematür menarş, bir dışlama tanısıdır ve bu olgular vajinal kanamaları durana kadar takip edilmelidir (102). Prematür menarşın patofizyolojisi net olarak ortaya konamamıştır ancak endometriyumun çok düşük prepubertal östrojen seviyelerine karşı hassasiyetinden kaynaklandığı düşünülmektedir (103).

2.6. Puberte prekokssta tedavi

2.6.1 Santral puberte prekoks tedavisi

GnRH analog tedavisi, santral puberte prekoks tedavisinde en sık kullanılan yöntemlerden biridir. GnRH analogları, başlangıç aşamasında gonadotropin sentezini uyarak etki gösterirler. Ancak kronik olarak uygulandığında, sürekli bir agonist etki göstererek LH ve FSH inhibisyonuna neden olurlar. Bu da gonadal aktiviteyi ve klinik olarak pubertenin ilerlemesini baskılar. Tedavide kullanılan GnRH analogları, doğal GnRH decapeptidinin sentetik bir versiyonudur. Hipofiz bezine etki ederek GnRH reseptörlerinde azalmaya neden olurlar (104,105).

Santral puberte prekoks, MSS lezyonlarına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu durumda altta yatan nedene yönelik tedavi uygulanır. Cerrahi rezeksiyon, morbidite ve mortalite riski taşıdığı için hipotalamik hamartomun tam olarak çıkarılamadığı durumlarda klinik olarak puberte prekoks devam edebilir (106).

Gonadotropin salgılatıcı hormon antagonistleri ise GnRH etkisini hemen bloke ederler. Bu ilaçlar daha çok yardımcı üreme yöntemlerinde kullanılırlar. Santral puberte prekokssta kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (107).

Tedavi kararı verilirken yaş, pubertal ilerleme durumu, büyüme hızı, KY ve TEB gibi faktörler dikkate alınır. SPP'nin tedavi endikasyonları için kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır, ancak psikolojik etkilere, kısa boy kaygısına ve erken menarş olasılığına bağlı olarak değişebilir. Bu durumlarda, aile ve hekim birlikte fikir birliğine varmalıdırlar (108).

İlerleyici puberte bulguları olan çocuklarda erken gebelik ve cinsel istismar gibi psikolojik etkilerin yanı sıra boy kısalığı riski de bulunmaktadır. Bu nedenle, ilerleyici puberte bulguları olan <7 yaş kızlar ve <9 yaş erkekler için GnRH agonisti tedavisi önerilmektedir. Ancak, 7 yaşından büyük hastalar için tedavi kararı tartışmalıdır ve klinik progresyona göre karar verilmelidir (109).

Tablo 5: İlerleyici santral puberte prekoks düşündüren bulgular (3)

Büyüme hızı >6 cm/yıl
3-6 aydan daha kısa sürede telarş evresinde ilerleme
KY ile TY farkının >1,5-2 yıl olması
TEB'in HB'nin altında olması veya TEB'in izlemde azalması
Bazal LH >0,3 IU/L
GnRH stimülasyon testinde pik LH >5,0 IU/L, pik LH/FSH oranı >0,66
Uterus uzun çap >35 mm
Over hacmi > 2-3 ml

Yapısal erken puberte vakalarında, menstürasyon zamanını tahmin etmek için bir yöntem bulunmamaktadır ve adet görür görmez büyümenin birden duracağı varsayımı doğru değildir. Bu tür vakaların büyük çoğunluğu, ilerleyici puberte ölçütlerini karşıladığı için ilerleyici olarak kabul edilir. Ancak, bu ölçütlerin her zaman doğru olmayabileceği ve klinikte LHRH uyarı testinde pik LH/FSH oranının yeterince dikkate alınmadığı belirtilmektedir (110).

KY belirgin ilerlememiş olan ve boy uzunluğu ortalama üstü olan 7-9 yaş arası kız çocuklarında tedavi önerilmez, ancak bu hastaların düzenli olarak izlenmesi önerilir. Araştırmalar, tedavi başlama yaşı ve boya etkisi ile ilgili farklı sonuçlar vermektedir. Bir meta analiz çalışmasında, puberte prekoks tanılı hastalarda FB uzunluğuna ulaşmada GnRH agonisti tedavisinin önemli bir etkisi olmadığı görülmüştür (111).

Puberte sürecinin etkin bir şekilde durdurulması için kullanılan doz, uygulama şekli ve analog tipine göre farklılıklar gösterir. Depo preparatları en yaygın kullanılan seçenekler arasındadır ve hastalar daha iyi uyum sağlar. Leuprolid ve triptorelin en yaygın kullanılan formlar olup depo formları 28 günde bir şekilde uygulanabilir. Son yıllarda subkutan yöntem, intramusküler uygulamaya göre daha çok tercih edilmektedir. Avrupa ve Asya'da leuprolid asetat 3,75 mg dozunda başlanarak takipte dozlar artırılabilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde ise başlangıç dozu 7,5 mg ile 15 mg arasında değişebilir. Üç aylık kullanım için dozlar 11,25 mg veya 30 mg şeklinde olup ağırlık bazında dozlama önerilmez (112).

Tedavide hedef, hipofiz gonadotropin ve gonadal cinsiyet steroid sekresyonunun baskılanmasıdır. Tedavi sonucunda erken menarş ve erken cinsel aktivitenin önlenmesi, ikincil cinsiyet özelliklerinin durdurulması hedeflenir. Uzun vadeli tedavi hedefleri arasında ise genel psikososyal iyilik halinin sağlanması, boy potansiyelinin korunması veya iyileştirilmesi, normal kemik yoğunluğuna ve vücut kompozisyonuna ulaşılması yer alır (113).

GnRH agonist tedavisinin izlemi için tedavinin ilk yılında 3 aylık, sonraki yıllarda 6 aylık periyotlarla izlem önerilmektedir. Kontrol muayenelerinde boy, kilo, vücut oranları ölçülmeli ve pubertal evreleme değerlendirilmelidir. Bunun yanı sıra, pelvik USG, GnRH stimülasyon testi, bazal östradiol ve testosteron seviyeleri de yardımcı olabilir. Hormon seviyelerinin prepubertal aralığa gerilemesi tedavi yanıtı açısından yeterli baskılanma olduğunu gösterir (114).

GnRH agonist tedavisinin 11 yaşında sonlandırılmasının optimal boy sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber son yıllarda tedavinin 10 yaşında kesilmesinin final boyda olumsuz bir sonuca yol açmadığı da ileri sürülmektedir. Tedavi kesildikten sonra puberte belirtileri genellikle aylar içinde ortaya çıkar ve menarş başlama süresi ortalama 16 aydır (115). Tedavinin yan etkileri arasında baş ağrısı, mide bulantısı, sıcak basması, lokal alerjik reaksiyon ve enfeksiyon gelişme riski gibi durumlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, uzun dönem izleminde doğurganlık üzerinde negatif bir etki saptanmamıştır. Tedavinin kemik metabolizması ve vücut kompozisyonunda büyük değişikliklere neden olarak vücut yağ oranını artırdığı ve yağsız vücut kütleini azalttığı belirtilmiştir (116). Bununla birlikte GnRH agonist tedavisi obeziteyle ilişkilendirilmemiştir. GnRH agonist tedavisi başlandıktan sonra düşen östrojen konsantrasyonlarına bağlı çekilme kanaması olabilir, ancak iki aylık tedavi sonrası devam eden vajinal kanama varsa başka bir etiyoloji araştırılmalıdır (117).

2.6.2 Periferik puberte prekoks tedavisi

Periferik puberte prekoksun tedavisi altta yatan etyolojisine göre verilmelidir. Etiyolojik nedenleri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

- a) Gonadal nedenler: McCune Albright sendromu, ailesel testotoksikoz, over tümörleri, Leydig hücreli tümörler gibi nedenler gonadlardan kaynaklanan aşırı derecede hormon üretimine bağlıdır.
- b) Adrenal nedenler: Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal adenom veya karsinomlar adrenal bezlerden kaynaklanan aşırı hormon üretimine neden olabilir.
- c) hCG (insan koryonik gonadotropin) üreten tümörler: Koryoepitelyom, disgerminom, teratom, hepatom gibi tümörler hCG üretebilirler.
- d) Diğer nedenler: Primer hipotiroidizm gibi bazı durumlar, periferik puberte prekoksun nedeni olabilir. İyatrojenik nedenler de bu duruma neden olabilir ve bu genellikle hormon içeren ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkar.

Periferik puberte prekoksun kızlarda en sık görülen nedeni over folikül kistleridir. Bu kistlerden salgılanan östrojen hormonu sebebi ile feminizasyon ortaya çıkabilir. Bu nedenle, pelvik USG ile değerlendirme yapılması önerilir. Bazı durumlarda, küçük kistler zamanla kendiliğinden küçülebilir ve östrojen seviyesi düşebilir. Bu durumda çekilme kanaması olabilir ve bu olgular prematür menarş vakaları ile karışabilir, bu nedenle periferik puberte prekoks açısından takip edilmelidir.

Kistlerin tedavisi konservatif yöntemlerle yapılabilir ve haftalar veya aylar içinde küçülebilirler. Ancak kistlerin küçülmemesi veya tekrarlaması durumunda cerrahi tedavi önerilir. Buna rağmen, cerrahi müdahale sonrasında bile kist tekrarı görülebilir. Tedavi kararında östrojen hormonunun KY'nin hızla olgunlaşmasına neden olabileceği, erişkinlikte boy kısalığına neden olabileceği, psikolojik etkilere yol açabileceği ve over kistinin torsiyona neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (118).

Overin primer tümörleri, tüm pediatrik neoplazmların yaklaşık olarak %1'ini oluşturur. Kız çocuklarda periferik puberte prekoksun nadir nedenlerinden biridir. Granüloza hücreli tümör en sık görülen tiptir. Prepubertal kızlarda, palpe edilen adneksiyel kitle, serum ve idrarda yüksek östrojen seviyeleri ile düşük gonadotropin düzeyleri ile karakterizedir. İki taraflı meme gelişimi yaygın bir belirtidir ve nadiren galaktore görülebilir (119). Ayrıca östrojen salgısı nedeniyle belirgin hızlanmış büyüme ve erken menstruasyon görülebilir. Kız çocukların %90'ında izoseksüel periferik puberte prekoks görülürken, nadiren virilizasyon da görülebilir.

Endokrin belirtilerin erken tanınmasıyla erken teşhis ile peritoneal yayılma riski düşer ve prognoz önemli ölçüde iyileşir. Tümör hücrelerinin östrojen salgılanmasının sebep olduğu pubertal ilerleme, düşük GnRH ve prepubertal gonadotropin düzeylerinden bağımsızdır. Çoğu hastada inhibin ve anti-müllerian hormon seviyeleri yükselir ve

ameliyat sonrası normale döner. İnhibin seviyesi, tümörün yayılması ve nüksetmesi ile ilişkilidir. Östrojen seviyeleri genellikle ameliyat öncesi yüksektir ve ameliyat sonrası tipik olarak düşer (120). Bu nedenle klinik takip parametresi olarak kullanılabilir.

Sertoli-Leydig hücreli tümörler nadiren görülür. Bu tümörler androjen salgılayarak virilizasyon, sekonder amenore ve periferik puberte prekoksia neden olabilirler.

Testosteron, Leydig hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Leydig hücreli tümörlerde plazmada testosteron seviyesi yüksek olabilir. Bu tümörler genellikle benign karakterlidir, testiste büyüme ve periferik puberte prekoksia neden olabilirler. Tanıda USG kullanılabilir ve bazı durumlarda kesin tanı için eksizyonel biyopsi yapılabilir. Daha önce orşiektominin rutin prosedür olduğu düşünülse de, artık testis koruyucu tedaviye yönelik takipler önerilmektedir (121).

Germ hücreli tümörler çocuklarda nadir görülen tümörlerdir. Anatomik konumlarına ve salgıladıkları maddeye bağlı olarak puberte anormalliklerine neden olabilirler. Bu tümörler, human koryogonadotropin hormonu (hCG) benzeri biyolojik aktiviteye sahip olarak Leydig hücre hiperplazisi ve testosteron salgısını artırabilirler. Serum FSH seviyeleri bu tümörlerde düşük olduğundan, sertoli hücre hiperplazisi ve sperm üretimi gerçekleşmez. hCG üreten tümöre sekonder olarak gelişen PPP gelişen erkeklerde hafif büyümüş testis görülür. Bu tümörler kızlarda ise PPP'ye neden olmaz. Düşük serum FSH nedeniyle folliküller olgunlaşamaz. hCG ve alfa-fetoprotein (AFP) bu hastalarda yüksek seviyelerde olabilir ve tanı ve tedavinin izlenmesinde yardımcı olabilirler (122).

Ailesel testotoksikoz, nadir bir genetik durumdur ve erkeklerde LH genindeki aktive edici mutasyon nedeniyle ortaya çıkar. Leydig hücre olgunlaşması ve testosteron salgılanması artar (123). Otozomal dominant geçiş gösterir ve etkilenen erkekler tipik olarak üç yaşında puberte bulguları ile ortaya çıkarlar. Bilateral testis büyümesi sık görülen bir bulgudur ve nadiren testiküler mikrolitiazis görülür. Hızlandırılmış iskelet olgunlaşması, erken epifiz fuzyonu ve sonuç olarak yetişkin boyunun kısalması ile birlikte gider. Tedavinin amacı, virilizasyonu en aza indirmek ve yetişkin boy potansiyelini en üst düzeye çıkarmaktır. Spironolakton, testolakton, bikalutamid ve anastrozol tedavi seçenekleri arasındadır (124).

McCune-Albright sendromu, doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkan cafe-au-lait lekeleri ve kemikte fibroz displazi gibi belirtiler ile karakterize bir hastalıktır. Kızlarda tekrarlayan over kistleri; erkeklerde otonom testosteron üretimi de sık görülen bulgulardır. Nadiren olgularda hipertiroidizm, büyüme hormonu fazlalığı,

FGF-3 aracılı fosfat kaybı ve yenidoğan hiperkortizemisi de görülebilir (125). Bu sendrom, Gs uyarıcı proteinin alt biriminin postzigotik mutasyonlarından kaynaklanmaktadır, kız çocuklarında erkeklere göre daha sık görülür. İzole menstrüasyon yaşamın ilk aylarında veya ilk yıllarında görülebilir. Daha sonra meme büyümesi ve pubik kıllanma gelişebilir. Tedavide aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır (126).

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal bezde steroidogenezin kalıtsal bir bozukluğudur. Bu hastalık, kortizol üretiminde yer alan bazı enzimlerin fonksiyonel kusurundan kaynaklanarak kortizol üretiminde bozulmaya neden olur. Bu nedenle kortikotropin salgılatıcı hormon ve adrenokortikotropik hormon aşırı salgılanır ve adrenal bez hiperplazisine neden olur. Hastaların %90'ından fazlasında 21-hidroksilaz enzim eksikliği görülür (127). Kortizol sentezleyemeyen hastaların adrenal korteksleri kortikotropin tarafından uyarılarak kortizol öncüllerini aşırı üretir. Bu nedenle kız çocuklarda virilizasyon ve kuşkulu genitalya; erkek çocuklarda hızlı büyüme, KY ilerlemesi, pubik kıllanma ve penis büyümesi görülebilir. Ayrıca aldosteron eksikliğine bağlı olarak tuz kaybı gelişebilir ve bu durum hipovolemik şoka neden olabilir. KAH olgularının çoğu günümüzde doğumdan hemen sonra teşhis edilir (128). Tanı amniyotik sıvıda 17-hidroksiprogesteron ölçümüyle prenatal olarak da konulabilir ve tedavi edilebilir. Deksametazon tedavisi kullanılarak virilizasyonun önüne geçilebilir. Tedavide glukokortikoid ve mineralokortikoid ilaçlar kullanılır. Özellikle kızlarda cerrahi tedavileri sonrası normal doğurganlık sağlanabilir (129).

Prepubertal çocuklarda östrojen maruziyeti, kızlarda erken puberte gelişimi, erkeklerde ise heteroseksüel erken puberte gelişimine neden olabilir. Bunun sonucunda gelişen semptomlar arasında meme gelişimi, areola, linea alba, genital ve cilt kıvrımlarında hiperpigmentasyon ve kızlarda vajinal akıntı ve menstrüasyon yer alabilir (57). Bazı çevresel maddelerden fitatlar, bisfenol A, polibromlu difenil eterler ve organoklorür pestisitler, östrojenik etki göstererek puberte prekoks gelişimine neden olabilirler (52).

Juvenil hipotiroidide ise gecikmiş puberte, boy kısalığı, puberte prekoks ve izole menarş görülebilir. Puberte prekoks gelişimi, yüksek serum prolaktinin gonadal steroidogenezini uyarmasıyla ilişkilidir. Bu olgularda prolaktin seviyesi ile puberte prekoksun derecesi benzerdir. Tiroid hormon replasman tedavisi ile klinik düzelme sağlanabilir (4).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2016-30 Kasım 2018 tarihleri arasında Koç Üniversitesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğimize erken ergenlik şüphesi ile başvuran, puberte prekoks ve normal erken ergenlik gibi puberte varyantları nedeniyle izlenmekte olan 6-10 yaş arası 76 kız çocuğun iletişim bilgilerine hastane kayıtlarından ulaşıldı. Bu olguların ebeveynleri/bakım veren kişiler ile telefonda görüşülerek araştırma hakkında bilgi verilerek hastaneye davet edildi. Bunlardan ebeveyni araştırmaya katılmayı kabul eden 44 olgu araştırmaya dahil edildi. Araya giren ciddi hastalığı olan, bu süreçte kilo alımını ve büyüme hızını etkileyecek ilaç tedavisi altında olan (steroid, psikostimülan, antiepileptik, tiroid hormon ve büyüme hormonu replasman tedavisi gibi), bu döneme ait tıbbi kaydı bulunmayan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen 44 olgunun tamamı ‘kohort-1’ olarak tanımlanıp bu olguların ilk başvuru sırasındaki yaşları, boy, boy-SDS, VKİ, VKİ-SDS, puberte evreleri kaydedildi. İlk başvuru sırasında olguların KY tayini, pediatrik endokrinolog tarafından GP atlası kullanılarak (Klinisyen-GP), ayrıca BX yöntemi ile GP (BX-GP) ve Tanner-Whitehouse (TW) (BX-TW) atlasına göre toplam 3 farklı şekilde yapıldı. Daha sonra 3 farklı tahmini boy hesaplama yöntemiyle [Bayley Pineau (BP), Roche-Wainer-Thissen (RWT) ve BoneXpert adult height predictor (AHP)] 7 farklı TEB hesabı yapıldı.

TEB₁: Klinisyenin GP yöntemiyle tayin ettiği KY temel alınarak BP ile hesaplanan TEB

TEB₂: Klinisyenin GP yöntemiyle tayin ettiği KY temel alınarak RWT ile hesaplanan TEB

TEB₃: BX-GP yöntemiyle tayin edilen KY temel alınarak BP ile hesaplanan TEB

TEB₄: BX-GP yöntemiyle tayin edilen KY temel alınarak RWT ile hesaplanan TEB

TEB₅: BX-TW yöntemiyle tayin edilen KY temel alınarak BP ile hesaplanan TEB

TEB₆: BX-TW yöntemiyle tayin edilen KY temel alınarak RWT ile hesaplanan TEB

TEB₇: BX-GP yöntemiyle tayin edilen KY’nin AHP ile hesaplanan TEB

Katılımcıların son vizitlerinde, hem çocuktan hem de ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alındı. Bu ziyaret sırasında çocuğun ve mümkünse her iki ebeveynin boyları Harpender stadiometresi cihazında ayakta, araştırmacının kendisi tarafından ölçülerek hem çocuğun güncel boyu ve BY, hem de HB’leri hesaplandı. Ölçümler ve veriler hastane veritabanı sistemine kaydedildi. Ayrıca hastaların menarş

durumu sorgulandı. Katılımcının final veya finale yakın boya ulaşmış ulaşmadığı yıllık büyüme hızına ve KY'ye bakarak değerlendirildi. KY tayini için sol el-bilek grafisi çekilerek BoneXpert programı ile değerlendirildi.

Kohort-1'de, herhangi bir zamanda ergenlik baskılayıcı tedavi başlanmış olan olgular ve tedavi almayan olgular olmak üzere 2 ayrı alt grup şeklinde, FYB, FYB-SDS, HB'ye ulaşmış ulaşmamış durumları açısından analiz edildi.

Kohort-1 içinden, düşük doğum ağırlığı öyküsü olmayan, başlangıçta veya izlemde puberte durdurucu tedavi başlanmamış olan 26 olgu 'Kohort-2' olarak tanımlanıp ayrıca analiz edildi. Bu olguların 7 farklı TEB ve TEB-SDS değerleri, FYB, FYB-SDS'leri, HB ve HB-SDS'leri karşılaştırıldı. Bu kohortta ayrıca olguların başlangıçtaki BY'ları ve 3 farklı KY değeri ve KY/BY oranları analiz edildi. İlk başvuru sırasında KY, BY'nın %110'undan küçük ($KY < \%110 \times BY$) olan olgularla KY, BY'nın %110'undan büyük veya eşit ($KY \geq \%110 \times BY$) olan olgular, HB'lerine ulaşma durumları açısından karşılaştırıldı.

Oksolojik verilerin hesaplanmasında www.ceddcozum.com, CDC büyüme hesaplamaları kullanıldı (168).

Tek merkezli, prospektif çalışma olarak tasarlananan bu çalışma için Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'unun 19.1.2022 tarihli ve 2022.006.IRB1.006 protokol nolu onayı alındı.

3.2. İstatistiksel analizler

SPSS 26 IBM programında veriler analiz edildi. Sürekli dağılan değişkenleri tanımlamak için median, minimum ve maximum değerleri; kategorik değişkenleri tanımlamak için sıklık ve yüzde terimleri kullanıldı. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlı farkı belirlemek için bağımsız gruplarda Mann-Whitney U testi bağımlı gruplarda Wilcoxon testi, ikiden fazla bağımlı grup karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Farkın gruplardan hangileri arasında olduğunu belirleyebilmek için Wilcoxon testi ile ikili grup karşılaştırmaları yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki istatistiksel farkı belirlemek için Ki-Kare testi, eğer beklenen 5'in altında ise Fisher's Exact testi kullanıldı. $p < 0.005$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 44 olgunun tamamı (Kohort-1) kız çocuk olup başvuru sırasında 25'i normal erken ergenlik, 6'sı santral puberte prekoks, 5'i prematür telarş 8'i ise prematür adrenarş tanısı almıştı. Bu olguların TY ortalanca değeri 9.29 (7.19 – 11.02) yıl iken, BY ortalanca değeri 9.97 (7.03 – 12.53) yıl idi. Başvuru sırasında boy ortalanca değeri: 137.85 (121.7 – 154.7) cm, boy-SDS ortalanca değeri: 0.71 (-1.27 – 2.44); VKİ ortalanca değeri: 18.47 (14,2 – 29.9) kg/m², VKİ-SDS ortalanca değeri: 0.82 (-1.23 – 2.36) idi. Ortanca HB: 161.2 (148.3 – 171.4) cm, ortalanca HB-SDS: -0.32 (-2.31 – 1.25) idi. Ortanca anne boyu: 159 (148.6 – 172.8) cm, ortalanca anne boyu-SDS: -0.59 (-2.27 – 1.74) iken, ortalanca baba boyu: 175.5 (157.6 – 198) cm, ortalanca baba boyu-SDS: -0.19 (-2.67 – 2.99) idi. Kohort-1'deki olguların ilk başvuruındaki, antropometrik ölçümleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Kohort-1'in ilk başvuruındaki antropometrik ölçümleri (n: 44)

	Ortanca (min - max)
TY (yıl)	9.29 (7.19 – 11.02)
BY (yıl)	9.97 (7.03 – 12.53)
Boy (cm)	137.85 (121.7 – 154.7)
Boy-SDS	0.71 (-1.27 – 2.44)
VKİ (kg/m ²)	18.47 (14,2 – 29.9)
VKİ-SDS	0.82 (-1.23 – 2.36)
HB (cm)	161.2 (148.3 – 171.4)
HB-SDS	-0.32 (-2.31 – 1.25)

Başvuru sırasında olguların %9'unun telarş evresi 1, %32'sinin telarş evresi 2, %32'sinin telarş evresi 3, %23'ünün telarş evresi 4 ve %4'ünün telarş evresi 5 idi; pubarş evresi %34'ünde evre 1, %27'sinde evre 2, %25'inde evre 3, %11'inde evre 4 ve %2'sinde evre 5 ile uyumluydu (Tablo 7).

Tablo 7. Kohort 1’deki olguların ilk başvuru sırasındaki Tanner Evreleri (n: 44)

Telarş (%)	
Evre 1	9
Evre 2	32
Evre 3	32
Evre 4	23
Evre 5	4
Pubarş (%)	
Evre 1	34
Evre 2	27
Evre 3	25
Evre 4	11
Evre 5	2

Olguların ortalama KY tahminleri, Klinisyen-GP’ye göre 11 (7.83 – 13) yıl, BX-GP’ye göre 10.7 (7.24 – 13.2) yıl, BX-TW’e göre 10.3 (6.41 – 12.47) yıl olup, BX-TW ile yapılan KY tahmini, diğer iki KY tahminine göre anlamlı olarak düşük idi. ($p < 0.001$) (Tablo 8).

Tablo 8. Kohort 1’deki olguların ilk başvuru sırasındaki KY ölçümleri (n:44)

	Ortanca (min – max)
Klinisyen-GP (yıl)	11 (7.83 – 13)
BX-GP (yıl)	10.7 (7.24 – 13.2)
BX-TW (yıl)	10.3 (6.41 – 12.47)
p	$<0.001^*$

*İstatistiksel fark BX-TW ile Klinisyen-GP ve BX-GP arasında idi.

Olguların Klinisyen-GP KY’ye göre hesaplanan ortalama TEB ve TEB-SDS’leri sırasıyla, TEB₁: 160.8 (149.2 – 175.4) cm, TEB₁-SDS: -0.39 (-2.18 – 1.87); TEB₂: 161.2 (153.5 – 171.9) cm, TEB₂-SDS : -0.31 (-1.63 – 1.33) olarak hesaplandı. BX-GP yöntemiyle tayin edilen KY temel alınarak TEB₃: 161.2 (147.1 – 175.4) cm ve TEB₃-

SDS: -0.33 (-2.50 – 1.87) ; TEB₄: 161.8 (154.4 – 171.8) cm ve TEB₄-SDS: -0.29 (-1.37 – 1.31) olarak hesaplandı. BX-TW yöntemiyle tayin edilen KY temel alınarak, TEB₅: 163.3 (150.6 – 177.8) cm ve TEB₅-SDS: 0.00 (-1.96 – 2.24); TEB₆: 162.1 (155.2 – 172.4) cm ve TEB₆-SDS: -0.19 (-1.25 – 1.41) olarak hesaplandı. BX-GP ile ölçülen KY temel alınarak AHP ile hesaplanan TEB₇: 162.6 (148.5 – 173.6) cm ve TEB₇-SDS -0.1 (-2.28 – 1.59) olarak hesaplandı. Olguların son başvuruda ortanca FYB: 158.4 (143.4 – 168.2) cm, ortanca FYB-SDS'leri -0.76 (-3.06 – 0.75) idi. Kohort 1'deki olguların HB, HB-SDS, TEB, TEB-SDS, FYB ve FYB-SDS değerleri Tablo 9'da verilmiştir.



Tablo 9. Kohort 1'deki olguların HB, HB-SDS, TEB, TEB-SDS, FYB, FYB-SDS değerleri (n:44)

	Ortanca (min-max)
HB (cm)	161.2 (148.3 – 171.4)
HB-SDS	-0.32 (-2.31 – 1.25)
TEB ₁ (cm)	160.8 (149.2 – 175.4)
TEB ₁ -SDS	-0.39 (-2.18 – 1.87)
TEB ₂ (cm)	161.2 (153.5 – 171.9)
TEB ₂ -SDS	-0.31 (-1.63 – 1.33)
TEB ₃ (cm)	161.2 (147.1 – 175.4)
TEB ₃ -SDS	-0.33 (-2.50 – 1.87)
TEB ₄ (cm)	161.8 (154.4 – 171.8)
TEB ₄ -SDS	-0.29 (-1.37 – 1.31)
TEB ₅ (cm)	163.3 (150.6 – 177.8)
TEB ₅ -SDS	0.00 (-1.96 – 2.24)
TEB ₆ (cm)	162.1 (155.2 – 172.4)
TEB ₆ -SDS	-0.19 (-1.25 – 1.41)
TEB ₇ (cm)	162.6 (148.5 – 173.6)
TEB ₇ -SDS	-0.1 (-2.28 – 1.59)
FYB (cm)	158.4 (143.4 – 168.2)
FYB-SDS	-0.76 (-3.06 – 0.75)

TEB-SDS, FYB-SDS ve HB-SDS arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. ($p < 0.001$). İkili grup karşılaştırmalarında FYB-SDS ile tüm TEB-SDS'ler ve HB-SDS arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. ($p < 0.001$)

Son başvuruda ortanca kemik yaşları BX-GP'ye göre: 15.6 (12.64-18.14) yıl iken, BX-TW'e göre: 14.9 (12.27-15) yıl olarak saptandı. Olguların ortalama menarş yaşı: 10.9 (8.08-12.75) yıl idi.

Tablo 10’da hesaplanan TEB-SDS’lerin FYB-SDS’den farkları (Delta-SDS) olarak verilmiş olup, buna göre Δ_1 -SDS: 0.38 (-0.86 – 1.63), Δ_2 -SDS: 0.69 (-0.71 – 1.74), Δ_3 -SDS: 0.58 (-0.90 – 1.74), Δ_4 -SDS: 0.72 (-0.38 – 1.70), Δ_5 -SDS: 1.04 (-0.74 – 2.24), Δ_6 -SDS: 0.84 (-0.27 – 1.81), Δ_7 -SDS: 0.77 (-0.20 – 1.76), HB-SDS’nin FYB-SDS’den farkı: 0.26 (-0.76 – 2.75) olarak saptandı. Aralarında yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark olup ($p < 0.001$), ikili karşılaştırmalarda Δ_1 -SDS ile Δ_5 -SDS, Δ_6 -SDS ve Δ_7 -SDS arasında anlamlı farklılık ($p_1: < 0.001$, $p_2: < 0.001$, $p_3: < 0.001$); Δ_2 -SDS ile Δ_6 -SDS ve Δ_7 -SDS arasında anlamlı farklılık ($p_1: < 0.001$, $p_2: 0.006$); Δ_3 -SDS ile Δ_5 -SDS ve Δ_7 -SDS arasında anlamlı farklılık ($p_1: < 0.001$, $p_2: 0.002$); Delta4-SDS ile Delta6-SDS arasında anlamlı farklılık ($p: < 0.001$) vardı.

Tablo 10. Kohort 1’deki olguların TEB-SDS ve FYB-SDS farkları (n:44)

	Ortanca (min – max)
Δ_1 -SDS	0.38 (-0.86 – 1.63)
Δ_2 -SDS	0.69 (-0.71 – 1.74)
Δ_3 -SDS	0.58 (-0.90 – 1.74)
Δ_4 -SDS	0.72 (-0.38 – 1.70)
Δ_5 -SDS	1.04 (-0.74 – 2.24)
Δ_6 -SDS	0.84 (-0.27 – 1.81)
Δ_7 -SDS	0.77 (-0.20 – 1.76)
HB-SDS – FYB-SDS	0.26 (-0.76 – 2.75)
p	<0.001

Kohort 1’de tedavi başlanmayan ve başlanan olgular değerlendirildiğinde başvuru sırasındaki ortalanca yaşları, telarş evreleri, pubarş evreleri, boy, boy-SDS, VKİ, VKİ-SDS ve boy yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p_1: 0.169$, $p_2: 0.195$, $p_3: 0.93$, $p_4: 0.992$, $p_5: 0.144$). FYB açısından değerlendirildiği zaman tedavi başlanmayan grupta ortalanca FYB: 158.4 cm, tedavi başlanan grupta ortalanca FYB:

160.8 cm olup aralarında istatistiksel olarak fark yoktu (p : 0.540); ortalanca FYB-SDS tedavi başlanmayanlarda: -0.76, tedavi başlananlarda: -0.39 olup istatistiksel olarak farklı değildi (p : 0.535). Tedavi başlanmayan grupta olguların ortalanca HB'leri: 160.53, ortalanca HB-SDS'leri: -0.43 iken, tedavi başlanan olguların ortalanca HB'leri: 160.65, ortalanca HB-SDS'leri: -0.41 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p_1 : 0.953, p_2 : 0.198). Ortanca menarş yaşı, tedavi başlanmayan grupta: 10.98 iken, tedavi başlanan grupta: 10.41 olup benzerdi (p : 0.198) (Tablo 11).

Tablo 11. Tedavi başlanma durumuna göre başvuru sırasındaki demografik verilerin, puberte evrelerinin; boy, boy-SDS'lerinin ve son başvuru sırasındaki FYB ve FYB-SDS'lerinin; HB'lerinin ve menarş yaşlarının karşılaştırılması

	Tedavi başlanmayan (n:38) Ortanca	Tedavi başlanan (n:6) Ortanca	p değeri
Başvuru yaşı (yıl)	9.36	8.88	0.182
İlk boy (cm)	138.2	137.7	0.992
İlk boy-SDS	0.67	1.19	0.144
VKİ (kg/m ²)	18.47	18.81	0.608
VKİ-SDS	0.82	0.97	0.572
BY (yıl)	10.05	9.94	0.925
FYB (cm)	158.4	160.8	0.540
FYB-SDS	-0.76	-0.39	0.535
HB (cm)	161.22	160.47	0.960
HB-SDS	-0.32	-0.44	0.953
Menarş yaşı (yıl)	10.92	10.46	0.198

Kohort 2'deki olguların başvuru sırasındaki ortalanca yaş değeri: 9.36 (7.68 – 9.98) yıl, ortalanca BY: 9.7 (7.61 – 11.89) yıl, ortalanca boy: 136.4 (125.3 – 150.4) cm, ortalanca boy-SDS: 0.3 (-1.27 – 2.26), ortalanca VKİ: 18 (14.2 – 23) kg/m², ortalanca VKİ-SDS: 0.67

(-1.23 – 1.84) idi. Ortanca HB: 161.4 (151.7 – 167.3) cm iken, ortanca HB-SDS: -0.29 (-1.79 – 0.61) idi. Ortanca anne boyu: 159.5 (148.6 – 167), ortanca anne boyu-SDS: -0.59 (-2.27 – 0.57), ortanca baba boyu: 175.6 (160 – 183) cm, ortanca baba boyu-SDS -0.17 (-2,34 – 0.86) idi. Kohort 2'nin ilk başvuru sırasındaki demografik verileri ve antropometrik ölçümleri Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Kohort 2'deki olguların ilk başvuru sırasındaki antropometrik ölçümleri (n:44)

	Ortanca (min – max)
TY (yıl)	9.36 (7.68 – 9.98)
BY (yıl)	9.7 (7.61 – 11.89)
Boy (cm)	136.4 (125.3 – 150.4)
Boy-SDS	0.3 (-1.27 – 2.26)
VKİ (kg/m ²)	18.0 (14.2 – 23)
VKİ-SDS	0.67 (-1.23 – 1.84)
HB (cm)	161.4 (151.7 – 167.3)
HB-SDS	-0.29 (-1.79 – 0.61)

Kohort 2'deki olguların başvuru sırasında %7.7'si telarş evre 1'de, %38.5'i telarş evre 2'de, %30.8'i telarş evre 3'de, %23.1'i telarş evre 4'de idi. Kohort 2'deki olgular arasında ilk başvuruda telarş evresi 5 olan kimse yoktu. Olguların %34.6'sı adrenarş evre 1'de, %26.9'u adrenarş evre 2'de, %30.8'i adrenarş evre 3'de, %3.8'i adrenarş evre 4'de ve %3.8'i adrenarş evre 5'de idi (Tablo 13).

Tablo 13. Kohort 2'deki olguların ilk başvuru sırasındaki Tanner evrelemeleri

Telarş (%)	
Evre 1	7.7
Evre 2	38.5
Evre 3	30.8
Evre 4	23.1
Evre 5	0
Pubarş (%)	
Evre 1	34.6
Evre 2	26.9
Evre 3	30.8
Evre 4	3.8
Evre 5	3.8

Olguların ortalama KY tahminleri, sırasıyla Klinisyen-GP'ye göre: 10.75 (8 – 12) yıl, BX-GP'ye göre: 10.64 (8.19 – 12.97) yıl, BX-TW'e göre: 10.28 (7.93 – 12.39) yıl idi (Tablo 14). BX-TW yöntemine dayalı KY hem klinisyen-GP ölçümünden ($p < 0.001$) hem de BX-GP yöntemine dayalı KY ölçümünden ($p < 0.001$) istatistiksel anlamlı olarak daha küçüktü. Klinisyen-GP ve BX-GP arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p: 0.611$).

Tablo 14. Kohort 2'de ilk başvuru sırasında ölçüm yöntemlerine göre KY (n:26)

	Ortanca (min – max)
Klinisyen-GP (yıl)	10.75 (8 – 12)
BX-GP (yıl)	10.64 (8.19 – 12.97)
BX-TW (yıl)	10.28 (7.93 – 12.39)
p	<0.001*

*İstatistiksel fark BX-TW ile Klinisyen-GP ve BX-GP arasında idi.

Olguların klinisyen tarafından GP yöntemine göre tayin edilen KY'ye göre hesaplanan ortanca TEB ve TEB-SDS'leri sırasıyla, TEB₁: 160.8 (151 – 169.7) cm, TEB₁-SDS: -0.39 (-1.90 – 0.98); TEB₂: 161.3 (156.8 – 168.4) cm, TEB₂-SDS: -0.3 (-1 – 0.79) olarak hesaplandı. BX-GP yöntemiyle tayin edilen KY temel alınarak ortanca TEB₃: 161.6 (147.1 – 168.2) cm ve ortanca TEB₃-SDS: -0.27 (-2.5 – 0.76); ortanca TEB₄: 161.6 (154.4 – 169.3) cm ve ortanca TEB₄-SDS: -0.25 (-1.37 – 0.92) olarak hesaplandı. BX-TW yöntemiyle tayin edilen KY temel alınarak hesaplanan ortanca TEB₅: 162.5 (150.6 – 169.9) cm ve ortanca TEB₅-SDS: -0.12 (-1.96 – 1.01); ortanca TEB₆: 162.0 (155.9 – 170.2) cm ve ortanca TEB₆-SDS: -0.19 (-1.15 – 1.06) olarak hesaplandı. BX-GP ile ölçülen KY temel alınarak AHP ile hesaplanan TEB₇: 162.3 (148.5 – 169.2) cm ve ortalama TEB₇-SDS: -0.15 (-2.28 – 0.91) olarak hesaplandı. Son başvuruda ortanca boyları: 158.4 (145.5 – 167.8) cm, ortanca boy SDS'leri: -0.76 (-2.74 – 0.69) idi. Kohort 2'deki olguların HB'ları, TEB'leri, FYB ve standart sapmaları Tablo 15'de verilmiştir.

TEB-SDS'ler, FYB-SDS ve HB-SDS istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0.001$). İkili karşılaştırmalara yapıldığı zaman TEB₁-SDS ile TEB₂-SDS, TEB₄-SDS, TEB₅-SDS, TEB₆-SDS arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken ($p_1: 0.003$, $p_2: 0.004$, $p_3: 0.002$, $p_4: < 0.001$); TEB₁-SDS ile FYB-SDS ve HB-SDS arasında anlamlı farklılık yoktu ($p_1: 0.073$, $p_2: 0.187$). TEB₂-SDS ile TEB₆-SDS ve FYB-SDS arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p_1: 0.001$, $p_2: < 0.001$). TEB₃-SDS ile FYB-SDS arasında anlamlı farklılık vardı ($p: 0.002$). TEB₄-SDS ile TEB₆-SDS ve FYB-SDS arasında anlamlı farklılık vardı ($p_1: < 0.001$, $p_2: < 0.001$). TEB₅-SDS ile FYB-SDS arasında anlamlı farklılık ($p: < 0.001$); TEB₆-SDS ile FYB-SDS ve HB-SDS arasında anlamlı farklılık vardı ($p_1: < 0.001$, $p_2: < 0.001$). TEB₇-SDS ile FYB-SDS arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p: < 0.001$).

Tablo 15. Kohort 2’de olguların HB’leri, TEB ve standart sapmaları (n:26)

	Ortanca (min – max)
HB (cm)	161.4 (151.7 – 167.3)
HB-SDS	-0.29 (-1.79 – 0.61)
FYB (cm)	158.4 (145.5 – 167.8)
FYB-SDS ^{§§}	-0.76 (-2.74 – 0.69)
TEB ₁ (cm)	160.8 (151 – 169.7)
TEB ₁ -SDS [†]	-0.39 (-1.90 – 0.98)
TEB ₂ (cm)	161.3 (156.8 – 168.4)
TEB ₂ -SDS [‡]	-0.3 (-1 – 0.79)
TEB ₃ (cm)	161.6 (147.1 – 168.2)
TEB ₃ -SDS [§]	-0.27 (-2.5 – 0.76)
TEB ₄ (cm)	161.6 (154.4 – 169.3)
TEB ₄ -SDS [¶]	-0.25 (-1.37 – 0.92)
TEB ₅ (cm)	162.5 (150.6 – 169.9)
TEB ₅ -SDS ^{**}	-0.12 (-1.96 – 1.01)
TEB ₆ (cm)	162.0 (155.9 – 170.2)
TEB ₆ -SDS ^{††}	-0.19 (-1.15 – 1.06)
TEB ₇ (cm)	162.3 (148.5 – 169.2)
TEB ₇ -SDS ^{‡‡}	-0.15 (-2.28 – 0.91)

*TEB-SDS’ler, FYB-SDS ve HB-SDS arasındaki istatistiksel analiz $p < 0.001$.

† TEB₁-SDS ve TEB₂-SDS, TEB₄-SDS, TEB₅-SDS ve TEB₆-SDS arasında istatistiksel anlamlı fark var (p_1 : 0.003, p_2 : 0.004, p_3 : 0.002, p_4 : <0.001).

‡ TEB₂-SDS ile TEB₆-SDS ve FYB-SDS arasında istatistiksel anlamlı fark var (p_1 : 0.001, p_2 : <0.001).

§ TEB₃-SDS ile FYB-SDS arasında istatistiksel anlamlı fark var (p : 0.002).

¶ TEB₄-SDS ile TEB₆-SDS ve FYB-SDS arasında istatistiksel fark var (p_1 : <0.001, p_2 : <0.001).

** TEB₅-SDS ile FYB-SDS arasında istatistiksel anlamlı fark var (p : <0.001).

†† TEB₆-SDS ile FYB-SDS ve HB-SDS arasında istatistiksel fark var (p_1 : <0.001, p_2 : <0.001).

‡‡ TEB₇-SDS ile FYB-SDS arasında istatistiksel fark var (p : <0.001).

§§ FYB-SDS ile HB-SDS arasında istatistiksel fark var (p : 0.005).

Tablo 16’da hesaplanan TEB-SDS’lerinin FYB-SDS’den (Delta-SDS) verilmiş olup buna göre Δ_1 -SDS 0.13 (-0.86 – 1.63), Δ_2 -SDS: 0.73 (-0.71 – 1.74), Δ_3 -SDS: 0.38 (-0.53 – 1.42), Δ_4 -SDS: 0.78 (-0.38 – 1.60), Δ_5 -SDS: 0.83 (-0.65 – 1.63), Δ_6 -SDS: 0.88 (-0.27 – 1.7 Δ_7 -SDS: 0.73 (-0.07 – 1.56) olarak saptandı. Δ -SDS’ler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup, yapılan ikili analizlerde Δ_1 -SDS ile Δ_2 -SDS, Δ_4 -SDS Δ_5 -SDS, Δ_6 -SDS ve Δ_7 -SDS arasında (p_1 : 0.003, p_2 : 0.004, p_3 : 0.002, p_4 : <0.001, p_5 : 0.002); Δ_2 -SDS ile Δ_6 -SDS arasında (p : 0.001); Δ_3 -SDS ile Δ_7 -SDS arasında (p : 0.006); Δ_4 -SDS ile Δ_6 -SDS arasında (p : <0.001) istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

Tablo 16. Kohort 2’de olguların TEB-SDS ve FYB-SDS farkları

	Ortanca (min – max)
Δ_1 -SDS	0.13 (-0.86 – 1.63)
Δ_2 -SDS	0.73 (-0.71 – 1.74)
Δ_3 -SDS	0.38 (-0.53 – 1.42)
Δ_4 -SDS	0.78 (-0.38 – 1.60)
Δ_5 -SDS	0.83 (-0.65 – 1.63)
Δ_6 -SDS	0.88 (-0.27 – 1.7)
Δ_7 -SDS	0.73 (-0.07 – 1.56)
p	<0.001

*Anlamlı farklılık Δ_1 -SDS ile Δ_2 -SDS, Δ_4 -SDS Δ_5 -SDS, Δ_6 -SDS ve Δ_7 -SDS arasında; Δ_2 -SDS ile Δ_6 -SDS arasında; Δ_3 -SDS ile Δ_7 -SDS arasında;); Δ_4 -SDS ile Δ_6 -SDS arasında saptandı.

Kohort 2’deki olgular, her üç yöntemle hesaplanan KY’nin BY’ye oranının <%120, $\geq$ %120 ve <%110, $\geq$ %110 olmasına göre değerlendirildi. Buna göre KY’nin BY’ye oranının $\geq$ %120 olması klinisyenin ölçümüne ve BX-GP yöntemine göre iki olguda, BX-TW yöntemine göre 1 olguda mevcuttu; $\geq$ %110 olma durumu ise klinisyen ölçümüne ve BX-TW yöntemine göre 6 olguda, BX-GP yöntemine göre 7 çocukta mevcuttu. Olgular ölçüm yöntemlerine göre $\geq$ %110 ve <%110 olma durumuna göre analiz edildi.

Klinisyen-GP yöntemiyle hesaplanan KY’nin BY’ye oranının <%110 ve $\geq$ %110 olmasına göre yapılan analizde her iki grubun başvuru sırasındaki yaş, boy, boy-SDS,

VKİ, VKİ-SDS, BY ve menarş yaşları istatistiksel olarak benzerdi. KY/BY oranı <110 olanların ortalama HB'leri: 162.2, HB-SDS'leri: -0.17; KY/BY ≥ 110 olanların HB'leri: 157.2, HB-SDS'leri: -0.93 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p_1 : 0.015, p_2 : 0.015). Her iki grupta FYB ve FYB-SDS'leri sırasıyla 160.7, -0.41 ve 150.1, -2.03 olup KY/BY <110 olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (p_1 : 0.001, p_2 : 0.001). KY/BY <110 olanların %85'i, KY/BY ≥ 110 olanların %50'si HB'yi yakalamış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p : 0.112) (Tablo 17).

Tablo 17. Kohort 2'deki olguların Klinisyen-GP yöntemi ile bakılan KY/BY oranının <110 veya ≥ 110 olma durumuna göre karşılaştırılması

	Klinisyen-GP KY/BY <110 , (n: 20) Ortanca	Klinisyen-GP KY/BY ≥ 110 , (n: 6) Ortanca	p
Başvuruda yaş (yıl)	9.29	9.4	0.808
Başvuruda boy (cm)	139	134.6	0.083
Başvuruda boy-SDS	0.63	0.00	0.068
Başvuruda VKİ (kg/m ²)	17.66	18.62	0.903
Başvuruda VKİ-SDS	0.63	0.76	0.626
BY (yıl)	10.19	9.34	0.083
FYB (cm)	160.7	150.1	0.001
FYB-SDS	-0.41	-2.03	0.001
HB (cm)	162.2	157.2	0.015
HB-SDS	-0.17	-0.93	0.015
Menarş yaşı (yıl)	11.17	11	0.715
HB'yi yakalama (± 5 cm) (%)	85	50	0.112

BX-GP yöntemiyle hesaplanan KY'nin BY'ye oranının <110 ve ≥ 110 olmasına göre yapılan analizde her iki grubun başvuru sırasındaki yaş, boy, boy SDS,

VKİ, VKİ-SDS, BY, HB, HB-SDS ve menarş yaşları açısından istatistiksel olarak benzerdi. Her iki grupta FYB ve FYB-SDS'leri sırasıyla 160.9 cm, -0.38 ve 155.2cm, -1.25 olup KY/BY <110 olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (p_1 : 0.016, p_2 : 0.016). KY/BY <110 olanların %84'ü, KY/BY ≥ 110 olanların %57'si HB'yi yakalamış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p : 0.293) (Tablo 18).

Tablo 18. Kohort 2'deki olguların BX-GP yöntemi ile bakılan KY/BY oranının <110 veya ≥ 110 olma durumuna göre karşılaştırılması

	BX-GP KY/BY <110 , (n: 19) Ortanca	BX-GP KY/BY ≥ 110 , (n: 7) Ortanca	p
Başvuruda yaş (yıl)	9.39	9.34	0.977
Başvuruda boy (cm)	139	135	0.183
Başvuruda boy SDS	0.64	0.80	0.157
Başvuruda VKİ (kg/m ²)	17.35	18.68	0.665
Başvuruda VKİ-SDS	0.6	0.84	0.435
BY (yıl)	10.19	9.42	0.183
FYB (cm)	160.9	155.2	0.016
FYB-SDS	-0.38	-1.25	0.016
HB (cm)	161.75	157.3	0.193
HB-SDS	-0.25	-0.92	0.193
Menarş yaşı (yıl)	11.17	10.75	0.664
HB'yi yakalama (± 5 cm) (%)	84	57	0.293

BX-TW yöntemiyle hesaplanan KY'nin BY'ye oranının <110 ve ≥ 110 olmasına göre yapılan analizde her iki grubun başvuru sırasındaki yaş, boy, boy-SDS, VKİ, VKİ-SDS, BY, HB, HB-SDS ve menarş yaşları açısından istatistiksel olarak benzerdi. Her iki grupta FYB ve FYB-SDS'leri sırasıyla 160.7 (min – max) cm, -0.41

(min – max) ve 153.5 (min – max) cm, -1.51 (min – max) olup KY/BY <%110 olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (p_1 : 0.028, p_2 : 0.028). KY/BY <%110 olanların %85'i, KY/BY $\geq$ %110 olanların %50'si HB'yi yakalamış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p : 0.112) (Tablo 19).

Tablo 19. Kohort 2'deki olguların BX-TW yöntemi ile bakılan KY/BY oranının <%110 veya $\geq$ %110 olma durumuna göre karşılaştırılması

	BX-TW KY/BY <%110, (n: 20) Ortanca	BX-TW KY/BY $\geq$ %110, (n: 6) Ortanca	p
Başvuruda yaş (yıl)	9.39	9.21	0.831
Başvuruda boy (cm)	139	134.55	0.180
Başvuruda boy SDS	0.63	0.07	0.162
Başvuruda VKİ (kg/m ²)	17.66	18.62	0.903
Başvuruda VKİ-SDS	0.63	0.94	0.503
BY (yıl)	10.19	9.32	0.180
FYB (cm)	160.7	153.5	0.028
FYB-SDS	-0.41	-1.51	0.028
HB (cm)	161.7	157.25	0.295
HB-SDS	-0.25	-0.93	0.295
Menarş yaşı (yıl)	11.17	10.62	0.242
HB'yi yakalama (± 5 cm) (%)	85	50	0.112

Kohort 2'de HB'yi yakalayan ve yakalamayan olgular birbirleri ile karşılaştırıldığında başvuruda yaş, boy, boy-SDS, VKİ, VKİ-SDS, BY, telarş evreleri, pubarş evreleri, HB'leri ve menarş yaşları birbirleri ile istatistiksel olarak benzerdi. HB'yi yakalayanlarda FYB: 159.8 ± 4.27 cm, FYB-SDS: -0.54; HB'yi yakalayamayanlarda FYB: 152.4 cm, FYB-SDS: -1.68 idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p_1 : 0.045, p_2 : 0.045) (Tablo 20).

Tablo 20. Kohort 2’de HB’yi yakalayan ve yakalayamayan olguların demografik verileri ve demografik verilerin karşılaştırılması

	HB’yi yakalayan Ortanca (n:20)	HB’yi yakalayamayan Ortanca (n:6)	p
Başvuruda yaş (yıl)	9.17	9.6	0.100
Başvuruda boy (cm)	136	137.2	1.000
Boy-SDS	0.63	0.07	0.273
Başvuruda VKİ (kg/m ²)	18.47	16.01	0.039
VKİ-SDS	0.93	-0.29	0.018
Telarş (%)			
Evre 1	5	16.7	0.184
Evre 2	45	16.7	
Evre 3	35	16.7	
Evre 4	15	50	
Evre 5	-	-	
Pubarş evre (%)			
Evre 1	30	50	0.083
Evre 2	25	33.3	
Evre 3	40	-	
Evre 4	5	-	
Evre 5	-	16.7	
BY (yıl)	9.61	9.85	1.000
FYB (cm)	159.8	152.4	0.045
FYB-SDS	-0.54	-1.68	0.045
HB (cm)	161.45	160.87	0.715
HB-SDS	-0.29	-0.38	0.715
Menarş yaşı (yıl)	11.21	10.62	0.106

Kohort 2’de klinisyen-GP, BX-GP ve BX-TW yöntemlerine dayalı bakılan KY’larının HB’yi yakalama ve yakalayamama durumuna göre aralarında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık yoktu (p_1 : 0.495, p_2 : 0.144, p_3 : 0.181). HB'yi yakalayanlar ve yakalayamayanlar arasında BX-GP'nin ≥ 2 SDS olma oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p : 1.000). HB'yi yakalayan ve yakalayamayan grupta Klinisyen-GP, BX-GP ve BX-TW ölçümlerine göre KY/BY $\geq \%110$ olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p_1 : 0.112, p_2 : 0.347, p_3 : 0.146). KY/BY oranı her üç ölçüm yöntemine göre $\geq \%120$ olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p_1 : 0.347, p_2 : 0.074, p_3 : 0.231) (Tablo 21).



Tablo 21. Kohort 2’de HB’yi yakalayan ve yakalayamayan olguların KY’leri, KY/BY’nin karşılaştırılması

	HB’yi yakalayan Ortanca (n:20)	HB’yi yakalayamayan Ortanca (n:6)	p
Klinisyen-GP (yıl)	10.5	11	0.495
Klinisyen-GP KY/BY (%)			
<%110	85	50	0.112
≥%110	15	50	
Klinisyen-GP KY/BY (%)			
<%120	95	83	0.347
≥%120	5	17	
BX-GP (yıl)	10.43	11.06	0.144
BX-GP-SDS (%)			
<2 SDS	70	67	1.000
≥2 SDS	30	33	
BX-GP KY/BY (%)			
<%110	80	50	0.146
≥%110	20	50	
BX-GP KY/BY (%)			
<%120	95	84	0.347
≥%120	5	17	
BX-TW (yıl)	10.21	10.58	0.181
BX-TW KY/BY (%)			
<%110	85	50	0.074
≥%110	15	50	
BX-TW KY/BY (%)			
<%120	100	83	0.231
≥%120	-	17	

Kohort 2’de HB’yi yakalayanlarda TEB₁:160.95 cm, TEB₂: 161.3 cm, TEB₄: 161.65 cm, TEB₆: 162.05 cm; HB’yi yakalayamayanlarda TEB₁: 155.8 cm, TEB₂: 160.6

cm, TEB₄: 160.5 cm, TEB₆: 161.2 cm olup aralarında istatistiksel olarak fark yoktu (p_1 : 0.072, p_2 : 0.605, p_3 : 0.411, p_4 : 0.411). HB'yi yakalayanlarda TEB₃: 162.25 cm, TEB₅:164.1 cm, TEB₇: 162.65 cm; HB'yi yakalayamayanlarda TEB₃: 156.6 cm, TEB₅:159.9 cm, TEB₇: 158.45 cm olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p_1 : 0.022, p_2 : 0.038, p_3 : 0.048). HB'yi yakalayanlarda TEB₁-SDS: -0.37, TEB₂-SDS: -0.3, TEB₄-SDS: -0.25, TEB₆-SDS: -0.19; HB'yi yakalayamayanlarda TEB₁-SDS: -1.16, TEB₂-SDS: -0.42, TEB₄-SDS: -0.43, TEB₆-SDS: -0.32 olup her iki grup istatistiksel olarak benzerdi (p_1 : 0.077, p_2 : 0.605, p_3 : 0.447, p_4 : 0.411). HB'yi yakalayanlarda TEB₃-SDS: -0.16, TEB₅-SDS: 0.12, TEB₇-SDS: -0.1; HB'yi yakalayamayanlarda TEB₃-SDS -1.04, TEB₅-SDS: -0.52, TEB₇-SDS: -0.75 olup HB'yi yakalayanlarda anlamlı olarak daha yüksekti (p_1 : 0.021, p_2 : 0.038, p_3 : 0.048) (Tablo 22).

Tablo 22. Kohort 2’de HB’yi yakalayan ve yakalayamayan olguların TEB ve TEB-SDS açılarından karşılaştırılması

	HB’yi yakalayan Ortanca (n:20)	HB’yi yakalayamayan Ortanca (n:6)	p
TEB ₁ (cm)	160.95	155.8	0.072
TEB ₁ -SDS	-0.37	-1.16	0.077
TEB ₂ (cm)	161.3	160.6	0.605
TEB ₂ -SDS	-0.3	-0.42	0.605
TEB ₃ (cm)	162.25	156.6	0.022
TEB ₃ -SDS	-0.16	-1.04	0.021
TEB ₄ (cm)	161.65	160.50	0.411
TEB ₄ -SDS	-0.25	-0.43	0.447
TEB ₅ (cm)	164.1	159.9	0.038
TEB ₅ -SDS	0.12	-0.52	0.038
TEB ₆ (cm)	162.05	161.20	0.411
TEB ₆ -SDS	-0.19	-0.32	0.411
TEB ₇ (cm)	162.65	158.45	0.048
TEB ₇ -SDS	-0.1	-0.75	0.048

5.TARTIŞMA

Çalışmamız ülkemizde otomatik kemik yaşı tayini yöntemi kullanılarak yapılan ilk prospektif çalışma olup, erken ergenlik şüphesi ile başvuran hastaların BX ile yapılan KY tayini temel alınarak yapılan TEB hesaplamalarının, en az pediatrik endokrinolog tarafından yapılan KY tayinine dayanan TEB hesapları kadar geçerli olduğunu göstermiştir. Otomatik KY tayini yöntemlerinden birisi olan BX yönteminin, son yıllarda kullanımı yaygınlaşmış olup, bu yöntem sayesinde olgular daha objektif olarak değerlendirilebilmektedir. Çalışmamızda BX programı kullanılarak KY tayinine dayanan TEB'ler, FYB ve FYB-SDS'leri ile kıyaslandığında, klasik yöntemlerle hesaplanan TEB'lere oldukça yakın bir öngöründe bulunduğu gösterildi.

KY tayini pediatri ve pediatrik endokrinoloji pratiğinde boy kısalığı, erken ergenlik ve gecikmiş ergenlik gibi klinik tabloların tanı, izlem ve tedavi izlemi açısından son derece önemlidir. Bugüne kadar kullanılan geleneksel yöntemlerin kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunların en önemlileri oldukça zaman alıcı olmaları, hem değerlendirici içi (intra-rater) hem de değerlendiriciler arası (inter-rater) değişkenliğinin yüksek olması, kronolojik karşılaştırmayı zorlaştırmaları ve grafinin bir kopyasına sahip olma gereksinimlerini içerir. Otomatik kemik yaş tespit yöntemleri, anlık sonuçlar sunar, değerlendirici değişkenliği ortadan kaldırır ve yalnızca yazılıma erişim gerektirir. Bu alanla ilgili birçok araştırma devam etmektedir ve sonuçlar çok umut vericidir. Bu programlar geleneksel yöntemlerle karşılaştırmalı olarak klinik çalışmalarda doğrulanmıştır (80). Bu otomatik araçların daha kabul edilebilir olması ve daha yaygın kullanıma devam etmesi beklenmektedir.

KY değerlendirmesi, erken puberte tanılı olguların yönetiminde tedavi ve izlem kararlarını belirleyen parametrelerden birisidir. Çünkü TEB, KY hesaplamalarına göre yapılır ve TEB hesaplaması tedavi kararını vermekte önemli bir parametredir. Nitekim, 2011 yılında Allali ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada erken ergenlik olgularında, TEB>155 cm olan grupta GnRh agonist tedavisinin verilmemiş olması buna örnektir (130). Böylece TEB hesabının puberte prekoks tedavisinde son derece kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TEB>155 cm olan 38 olguya GnRh agonist tedavisi verilmemiş ve bu olguların FYB'lerinin ortalaması 158.4 cm'dir.

7-9 yaş grubunda KY değerlendirmesi yapılırken, el bilek grafisinde sesamoid kemik görüldüğünde KY'nin 11 yaş olarak kabul edilmesi pediatrik endokrinologlar

arasında genel bir yaklaşım olarak izlenmektedir (basılmamış anektodal veri). KY değerlendirilmesinde kliniğimizde kullandığımız BX gibi otomatik KY değerlendirme programları bu anlamda daha objektif değerlerdir yapmayı sağlar. Şu anda <https://www.ceddcozum.com/> ile yapılan TEB hesaplarında KY, TY ve HB'nin dikkate alındığı yöntemler kullanılmaktadır. TEB hesabının matematiksel bir modele dayalı olduğunu, ilk baştaki kesitsel değerlendirmeden daha çok izlemde TEB'de giderek azalmanın dikkate alınması gerektiği akılda tutulmalıdır. TEB hesaplama formüllerinden biri olan RWT yönteminde HB de dikkate alınmakla beraber bazı araştırmalar bu yöntemin daha abartılı TEB hesabına yol açtığını göstermiştir (105). Bizim çalışmamızda da başvuru anında hesaplanan TEB değerleri içinde RWT ile hesaplananlar, BP yöntemine göre hesaplanan TEB değerlerine göre daha yüksek idi.

Yakın geçmişte, KY değerlendirmesinin farklı yöntemlerle yapıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan 2018 yılında Jeong ve arkadaşları tarafından Güney Kore'de yapılan çalışmada pediatrik endokrinolog tarafından uygulanan 3 ayrı kemik yaşı değerlendirme yöntemi kıyaslanmış olup, BP, TW2 Mark, RWT erişkin boy tahmin yöntemleri yüksek korelasyon göstermiştir. Ayrıca TEB-FYB farkına bakıldığında BP yöntemi ile yapılan TEB hesabının; TW2 Mark ve RWT yöntemlerine kıyasla daha yakın tahminde bulunduğu gösterilmiştir (131). Roemmich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en yakın TEB tahmininde bulunan yöntemin TW2, ardından sırasıyla RWT ve BP olduğu gösterildi (132). Bramswig ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise erkek olgular için en iyi tahmin yönteminin RWT olduğu, kız olgular için üç yöntemin birbirinden farklı olmadığı gösterilmiştir (133). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 7 ayrı TEB hesaplaması birbirleri ile yüksek korelasyon göstermiş olsa da her iki kohort grubunda da BP yöntemi ile yapılan TEB hesaplamalarının Jeong ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde daha güvenilir erişkin boy tahmini sağladığını göstermiştir. Kohort 1'deki olguların ortanca FYB'u 158.4 cm, FYB-SDS: -0.76 idi. Bu grubun HB 161.2 cm, HB-SDS: -0.32 SDS idi. Bu olguların 7 farklı yöntemle yapılan TEB değerlendirmelerinde Klinisyen-GP-BP yöntemi ile yapılan TEB ile BX-GP-BP yöntemi ile yapılan TEB hesaplarının istatistiksel olarak birbirine benzer olduğu ve FYB ile aralarındaki farkın diğer 5 yönteme göre daha az olduğu, başka bir deyişle bu yöntemlerle yapılan TEB hesabının FYB'a en yakın olduğu ve BX- GP-KY tahmininin Klinisyen GP- KY tahmininden daha az üstün olmadığı bulunmuştur.

BX programı kullanılarak yapılan çalışmalardan biri olan Rijn ve arkadaşlarının çalışmasında sağlıklı 226 erkek ve 179 kız olgu BX ile hesaplanan kemik yaşları takvim yaşına göre erkeklerde sadece 0,28 yıl, kız olgularda ise 0,2 yıl geride olduğu, böylece BX programının güvenilir bir KY tahmin aracı olduğu gösterilmiştir (134). Martin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada puberte prekoks tanılı 13 erkek, 103 kız olgunun klinisyen tarafından yapılan ve BX ile otomatik KY ölçümleri kıyaslanmış, ortalama BX GP KY – ortalama klinisyen GP KY farkı: -0.19 saptanmış (135). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ortalama BX GP KY – ortalama klinisyen GP KY farkı : -0.3 yıl, ortalama BX TW KY – ortalama klinisyen KY farkı: -0.7 yıl olduğu görülmüştür. Alshamrani ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 392 olguda BX BP KY'nin klinisyen-KY ile anlamlı farkı olmadığı; ancak BX TW KY'nin klinisyene göre anlamlı olarak geride olduğu görülmüştür (136). Benzer şekilde çalışmamız BX TW yöntemi ile yapılan KY tahmininin (10.3 yıl) GP ile yapılan tahminlere (klinisyen GP: 11 yaş, BX GP:10.7 yaş) göre anlamlı olarak geride olduğunu göstermiştir (tablo 8).

Literatürde BX yöntemi kullanılarak yapılan KY ve TEB hesaplamalarına dayanan ve FB/ FYB'nin değerlendirildiği çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri Choukair ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma olup kronik endokrinopatisi (Konjenital adrenal hiperplazi, büyüme hormonu eksikliği) olan 48'i kız 82 hastanın KY tayini hem konvansiyonel (klinisyen tarafından) hem de BX ile GP metodu kullanılarak analiz edilmiş ve FYB hesaplanmıştır. BX yöntemi ile hesaplanan PAH ortalaması 156.2 cm iken konvansiyonel yöntem ile 153.9 cm bulunmuştur. Bu olguların erişkin endokrinoloji polikliniğine geçişleri sırasında değerlendirilen FYB ortalaması 156.3 cm bulunmuş olup, yazarlar KY ve TEB tayininde BX kullanımının endokrinolojik patolojilerde daha iyi performans gösterdiğini ileri sürmüştür (137). Thodberg ve arkadaşları tarafından yapılan iki farklı çalışmadan (Zürich ve Paris Longitudinal çalışmaları) (90,138) ilkinde 231 ikincisinde ise 108 sağlıklı çocuk, final boy/FYB ulaşana kadar izlenmiştir. Her 2 çalışmada da model performansını değerlendirmek için Ortalama Kare Hatası (Mean Squared Error (MSE)) kullanılmış ve BX yönteminin objektif bir TEB hesabı sağladığı sonucuna ulaşılmıştır. Slovenya'da yapılmış olan bir başka çalışmada ise puberte prekoks olgularda BX yöntemi kullanılarak TEB hesaplaması ve FYB değerlendirmesi yapılmış ancak BX ile konvansiyonel yöntem arasında bir karşılaştırma yapılmamıştır (139).

Pediatric pratiğinde genel yaklaşım, erken ergenlik nedeniyle başvuran olgularda KY değerlendirilirken, KY'nın TY'a göre ne kadar ileride olduğunun değerlendirilmesi olup çoğu zaman bu olguların BY değerlendirmesi yapılmamakta ve KY ile BY arasındaki ilişki değerlendirilmemektedir. Oysa bazı araştırmalar KY, TY'ye göre ileri olsa bile BY'nin %120'sinden fazla değilse final boyun olumsuz etkilenmediğini ortaya koymuştur (93). Bir grup çocuğun, ergenlik öncesi boy persentilleri HB'lerine göre (bunda en çok yağ dokusu artış/fazla kalorili beslenme etkili) ileri bulunabilmektedir; bu çocukların genellikle KY'ları da TY'a göre ileri olabilmekte ve puberte bulguları da ortalamadan daha erken ortaya çıkabilmektedir. Bu çocuklar 'yapısal büyüme ileriliği' ve daha sonra karşımıza 'yapısal erken ergenlik vakaları' olarak karşımıza çıkabilmektedir (54). 170 İsrailli (60 kız), 335 Polonyalı (162 kız), 8-18 yaş arasında çocukların yıllık olarak izlemine dayalı bir araştırmada ergenlik öncesi HB'lerine göre daha ileri persentilde (positive «height gap») olan çocukların pubertesi daha erken olduğu ve bu çocukların daha sonra «fizyolojik catch down» yaparak HB persentillerine indiği gösterilmiştir (140). Benzer şekilde, Danimarka ve İsrail'den yapılan diğer çalışmalara göre, 6-12 ay ve 5-7 yaştaki büyüme paterni, puberte başlangıcı ve temposunu etkilemekte ve uzun kızlar erken, kısa kızlar geç puberteye girmektedir (141, 142). Bütün bu veriler dikkate alınarak, periferik, genetik erken puberte, SGA ve ek MSS sorunu olan vakalar dışında 7-9 yaş arasında pubertesi başlayan kızlarda «Yapısal gecikmiş puberte» kavramından esinlenerek «yapısal erken puberte» kavramının kullanılması önerilebilir (54). UpToDate2022'de bu konudaki öneri KY ileriliği için BY'a göre ileri (>%120'den fazla) olma ölçütünün kullanılması olup, böyle durumlarda FB'un olumsuz etkilenebileceği belirtilmiştir, bununla birlikte bu sonuca referans olarak verilen araştırma 1990 yılında yapılmıştır (93) ve buna benzer bir çalışma daha sonra tekrarlanmamıştır. Araştırmamızda, SGA doğum öyküsü olan olguların dışlandığı kohort-2'nin başlangıç KY ve BY değerlendirildiğinde, olguların %97'sinin (25 olgu) KY (her 3 yöntemle göre de), BY'nın %120'sinden geride olup bu olguların 20'si HB'yi yakalamıştı. Her üç KY tayin yöntemine göre KY/BY> %110 olan olguların, KY/BY<%110 olan olgulara göre FYB ve FYB-SDS'leri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. KY/BY> %110 olan olguların HB'yi yakalama oranı %50 iken, KY/BY<%110 olan olgularda bu oran %50 saptanmıştır. Bu sonuçlar, KY'nın BY'a göre %10 veya daha az artış göstermesinin, KY'nın TY'a göre olan ileriliğinden bağımsız olarak, normal büyüme potansiyeli ile sonuçlandığını göstermektedir.

Hiç kuşku yok ki, günümüzde erken ergenlik, dünyada olduğu gibi ülkemizde de ailelerde endişe kaynağı olmaktadır. Ancak erken ergenlik şikayeti ile polikliniklere başvuran çocukların sadece %10'unda erken ergenlik kriterleri bulunmaktadır (9). Özellikle son 20-25 yılda, 7-9 yaş arası kızlarda "erkence puberte" olarak isimlendirilen vakaların arttığı görülmüştür. Bu artışın nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da obezite artışı ile yakın bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, beslenme ve stres gibi çevresel faktörler genetik ve hormonal değişimlerin de bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir (143). 2021 yılında ülkemizde Cemeroğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada erken ergenlik döneminin başlamasına yönelik kaygıların temel sebebi psikososyal sorunlar ve erişkin boyunun kısa olma endişesi olarak görüldü. Ebeveynlere normal ergenlik döneminin zamanlaması konusunda eğitim vermek, gereksiz yönlendirmelerin, ebeveyn kaygısının ve topluma ekonomik yükün önlenmesinde yardımcı olabildiği gösterilmiştir (144). Çalışmamıza dahil edilen olguların başvurusundaki ortalama yaşının 9,09 yıl olması ve bu olguların sadece % 13'ünün santral puberte prekoks tanısı ile tedavi edilmesi de bu verileri desteklemektedir.

GnRH agonisti tedavisi, erken puberte tedavisinde puberteyi baskılamak için kullanılan bir yöntemdir. Bu tedavi, hipofiz bezindeki gonadotropin salınımını engelleyerek ergenlik belirtilerinin ilerlemesini durdurur. Ancak, tedavi ihtiyacı olan vakaların belirlenmesi konusunda zorluklar vardır (115). Literatürdeki verilere göre, ABD'de median tedavi yaşı 9 ve tedaviye başlanan vakaların %11,6-15'i 8 yaşından küçüktür. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise 770 kızın ortalama tedavi yaşı $7,9 \pm 1,35$ yıldır ve GnRH agonisti tedavisi başlanan vakaların çoğunluğu 7-9 yaş arasındadır, özellikle 8-9 yaş grubunda yoğunlaşmaktadır. Bu eğilim, ülkemizde ve Danimarka'da yayınlanan son makalelerde de teyit edilmekte olup, tedaviye başlanan vakaların büyük bir kısmı idiyopatik grupta yer almaktadır. Bu veriler, 7-9 yaş aralığındaki kızlarda GnRH agonisti tedavisi kullanımındaki artışı desteklemektedir (145). Ancak, GnRH agonisti tedavisinin FB üzerine olan olumlu etkisi konusunda klinik araştırmaların sonuçları çelişkilidir. Özellikle, 6 yaşından önce tanı konulan puberte prekoks vakalarında yapılan çalışmalar, GnRH agonisti tedavisinin nihai boy üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Ancak idiyopatik santral puberte prekoks kız çocuklarında tedavinin FB üzerine etkisi konusunda sağlam bir kanıt yoktur (146). Türkiye'de yapılan çalışmalar da, GnRH agonisti tedavisi verilen ve verilmeyen kız çocuklarının nihai boyları arasında bir fark olmadığını göstermektedir. Ancak, bazı

vakalarda GnRH agonisti tedavisinin final boy üzerine olumlu etkisi olabileceği belirtilmektedir. Örneğin, düşük doğum ağırlığı ve/veya prematüre doğum yapmış olan kız çocukları, ailesel erken puberte vakaları, nöromotor gelişim sorunu olanlar, organik lezyon saptananlar, evlat edilmiş kızlar, 6-8,3 yaş arasında hızlı tempolu kız çocukları (KY, TY yaşına göre 2,6 yıl ileride ya da meme gelişim evre 3 ve üzerinde olanlar) gibi az sayıda vakada GnRH agonisti tedavisinin final boy üzerine olumlu etkisi beklenmektedir (112,116, 147-149). Bir metaanaliz çalışmasında, tedavi almamış 300 kız çocuk ile GnRH agonisti kullanan 183 kız çocuğun verileri bir araya getirilerek analiz edilmiştir. Sonuçlar, spontan puberte ile HB'ye ulaşma arasında ve GnRH agonisti tedavisi ile HB'ye ulaşma arasında bir fark olmadığını göstermektedir (106). Bizim çalışmamızda da Kohort 1'de puberte durdurucu (GnRH agonisti) tedavi almayan 38 olgu ile, tedavi alan 6 olgunun FYB'de istatistiksel anlamlı fark olmaması bu çalışmaları destekler niteliktedir.

Diğer yandan, GnRH agonisti tedavisinin puberte gelişimini geciktirdiği ve supresyon sonucunda östrojen ve büyüme hormonu arasındaki sinerjiyi engellediği unutulmamalıdır. Ayrıca, tedavi kesildiğinde pubertal büyüme atılımı olmaması da bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, GnRH agonisti tedavisi kararını verirken, her bir vakaya özgü durum dikkate alınmalı ve tedavinin yararları ile zararları titizlikle değerlendirilmelidir (150).

Çalışmamızın, ülkemizde otomatik KY değerlendirme sistemi olan BX programının kullanıldığı ilk çalışma olması bakımından önemli olduğunu düşünüyoruz. Uluslararası literatürde BX'in puberte prekokslu olgularda kullanımıyla ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamız, BX'in puberte prekoks ve erkence puberte, yapısal erken puberte gibi fizyolojik puberte varyantı olgularında kullanımı ile ilgili veri sunmaktadır. Prospektif çalışma dizaynı, bu araştırmanın bir diğer güçlü yanı olarak sayılabilir. Bununla birlikte çalışmamız çeşitli kısıtlılıkları da barındırmaktadır. Davet edilen olguların tamamının araştırmaya katılamaması nedeniyle örnek büyüklüğünün azlığı bunlardan birisidir. Katılım oranının düşük olması araştırmamızın izlem döneminde yaşanan Covid 19 pandemisi ile ilişkili olabilir. Ayrıca bazı olguların çalışmaya tek ebeveyn ile gelmesi, bazı ebeveynlerin boy ölçümlerinin yapılamamasına ve dolayısıyla HB hesaplanırken aileden alınan sözel bilgiye göre hareket edilmesi bir başka kısıtlılık olarak kabul edilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Erken ergenlik olgularında tahmini boy hesabı için BoneXpert otomatik kemik yaşı tayini yöntemi en az pediatrik endokrinoloji uzmanı tarafından yapılan bir kemik yaşı tahmini kadar geçerli görünmektedir. Hatta daha objektif bir seçenek olması, kullanım kolaylığı ve zaman kazanımı açısından daha tercih edilebilir bir yöntem olabilir. Bu yöntem ile elde edilen kemik yaşı tahminleri ve buna dayanarak yapılan erişkin boy tahminleri sayesinde, poliklinik ziyaretleri sırasında zaten endişeli olan ebeveynlere tek bir erişkin boy tahmini yerine bir aralık vermek mümkün olabilir. Bununla birlikte otomatik kemik yaşı tayin sistemlerinin yaygın olarak kullanılabilmesi için gelecekte daha geniş vaka grupları üzerinde yapılacak yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın bir diğer önemli çıkarımı da erken ergenlik belirtileri ile başvuran olguların kemik yaşlarının sadece takvim yaşı ile kıyaslanması yerine boy yaşları ile de kıyaslanmasının gerekli olduğudur. Nitekim kemik yaşının, boy yaşının %110'undan daha küçük olması durumunda büyüme potansiyelinin olumsuz etkilenmediği göz önünde bulundurulmalıdır. Boy yaşı değerlendirmesi ile birlikte erken ergenlik şikayetiyle başvuran olguların ayırıcı tanısında yapısal erken ergenlik gibi tedavi gereksinimi olmayan tabloların ayırımı da mümkün olacak ve gereksiz tedaviden kaçınılması sağlanacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Johnston DI, Betts P, Dunger D, et al. A multicentre trial of recombinant growth hormone and low dose oestrogen in Turner syndrome: near final height analysis. *Arch Dis Child* 2001; 84: 76-81.
2. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB Jr, Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 569-573.
3. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366-2377.
4. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009; 1: 164-174.
5. Teilmann G, Boas M, Petersen JH, et al. Early pituitary-gonadal activation before clinical signs of puberty in 5- to 8-year-old adopted girls: a study of 99 foreign adopted girls and 93 controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2538-2544.
6. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics* 2006; 118: 391-399.
7. Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res.* 2009; 71 Suppl 1: 64-67.
8. Nebesio TD, Eugster EA. Current concepts in normal and abnormal puberty. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2007; 37: 50-72.
9. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3644-3650.
10. Garibaldi LR, Chemaitilly W. Physiology of Puberty. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21th ed: Elsevier Inc.; 2020. p. 2898-2899.
11. Witchel SF, Topaloglu AK. Puberty: Gonadarche and Adrenarche. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology.* Eighth ed 2019. p. 394-446.
12. Kurtoğlu S, Baştuğ O. Mini puberty and its interpretation. *Turk Pediatr Ars.* 2014; 49: 186-191.
13. Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty. *Front Pediatr.* 2019; 7: 147.
14. Mendle J, Beltz AM, Carter R, Dorn LD. Understanding Puberty and Its Measurement: Ideas for Research in a New Generation. *J Res Adolesc.* 2019; 29: 82-95.
15. Howard, S.R., de Roux, N., Leger, J., Carel, J.-C. and Dunkel, L. (2019). Puberty and Its Disorders. In *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology* (eds M.T. Dattani and C.G.D. Brook).
16. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics.* 2002; 110: 903-910.
17. Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol.* 2015; 38: 73-88.
18. Gan EH, Quinton R. Physiological significance of the rhythmic secretion of hypothalamic and pituitary hormones. *Prog Brain Res.* 2010; 181: 111-126.
19. Breyer P, Haider A, Pescovitz OH. Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of girls with central precocious puberty. *Clin Obstet Gynecol.* 1993; 36: 764-772.

20. Cariboni A, Maggi R, Parnavelas JG. From nose to fertility: the long migratory journey of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Trends Neurosci.* 2007; 30: 638-644.
21. Beate K, Joseph N, Nicolas de R, Wolfram K. Genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism: role of GnRH receptor and other genes. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012: 147893.
22. Díaz-Balzac CA, Lázaro-Peña MI, Ramos-Ortiz GA, Bülow HE. The Adhesion Molecule KAL-1/anosmin-1 Regulates Neurite Branching through a SAX-7/L1CAM-EGL-15/FGFR Receptor Complex. *Cell Rep.* 2015; 11: 1377-1384.
23. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology.* 2006; 147: 1166-1174.
24. Kim SW, Kim YB, Lee JE, et al. The influence of gonadotropin releasing hormone agonist treatment on the body weight and body mass index in girls with idiopathic precocious puberty and early puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 22: 95-101.
25. Clarkson J, Herbison AE. Development of GABA and glutamate signaling at the GnRH neuron in relation to puberty. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 254-255: 32-38.
26. Welt CK, Smith ZA, Pauler DK, Hall JE. Differential regulation of inhibin A and inhibin B by luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and stage of follicle development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 2531-2537.
27. de Kretser DM, Hedger MP, Burger HG. Gonadal peptides: Inhibins, activins, follistatin, and Müllerian-inhibiting substance (Antimüllerian hormone). In Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, Potts Jr JT, Weir GC, editors, *Endocrinology: Adult & Pediatric*. 7th ed. Vol. 1 and 2. Philadelphia PA USA: Elsevier. 2016. p. 2037 – 2050
28. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev.* 2001; 22: 111-151.
29. Chen M, Eugster EA. Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment. *Paediatr Drugs.* 2015; 17: 273-281.
30. Bourguignon JP, Gérard A, Alvarez Gonzalez ML, Franchimont P. Neuroendocrine mechanism of onset of puberty. Sequential reduction in activity of inhibitory and facilitatory N-methyl-D-aspartate receptors. *J Clin Invest.* 1992; 90: 1736-1744.
31. Wray S. Development of luteinizing hormone releasing hormone neurones. *J Neuroendocrinol.* 2001; 13: 3-11
32. Ojeda SR, Heger S. New thoughts on female precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14: 245-256.
33. Castellano JM, Navarro VM, Fernández-Fernández R, et al. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. *Endocrinology.* 2005; 146: 3917-3925.
34. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet.* 2009; 41: 354-358.
35. Mouritsen A, Aksglaede L, Soerensen K, et al. The pubertal transition in 179 healthy Danish children: associations between pubarche, adrenarche, gonadarche, and body composition. *Eur J Endocrinol.* 2012; 168: 129-136.
36. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969; 44: 291-303.
37. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970; 45: 13-23.

38. Slyper AH. The pubertal timing controversy in the USA, and a review of possible causative factors for the advance in timing of onset of puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65: 1-8.
39. Delemarre-van de Waal H. Secular trend of timing of puberty. *Endocr Dev*. 2005; 8: 1-14.
40. 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.
41. Garibaldi LR, Chermaitilly W. Disorders of Pubertal Development Nelson Textbook of Pediatrics. 21th ed2020. p. 2899-912.
42. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 2364-2368.
43. Van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Early influences on the tempo of puberty. *Horm Res*. 2006; 65 Suppl 3: 105-111.
44. Voordouw JJ, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Intrauterine growth retardation and puberty in girls. *Twin Res*. 2001; 4: 299-306.
45. Massart F, Parrino R, Seppia P, Federico G, Saggese G. How do environmental estrogen disruptors induce precocious puberty? *Minerva Pediatr*. 2006; 58: 247-254.
46. D. Sömen Bayoğlu, "Ergenlik Dönemi Cinsel Gelişim Ergenlik Dönemi Cinsel Gelişim View project" Aile hekimliğinde güncel yaklaşımlar, pp. 325-331.
47. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab*. 2016; 60: 163-172.
48. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1393-1401.
49. Andrew Muir; Precocious Puberty. *Pediatr Rev* October 2006; 27 (10): 373–381.
50. de Muinich Keizer SM, Mul D. Trends in pubertal development in Europe. *Hum Reprod Update*. 2001; 7: 287-291.
51. Kim SH, Huh K, Won S, Lee KW, Park MJ. A Significant Increase in the Incidence of Central Precocious Puberty among Korean Girls from 2004 to 2010. *PLoS One*. 2015; 10:e0141844.
52. Schoeters G, Den Hond E, Dhooze W, van Larebeke N, Leijls M. Endocrine disruptors and abnormalities of pubertal development. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 102: 168-175.
53. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 33: 101265.
54. Yeşiltepe Mutlu G, Hatun Ş. Early Normal Puberty and Accelerated Puberty in Girls: How Can We Avoid Unnecessary Treatment and Identify Children Who Are Likely to Benefit from Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment? *Turk Arch Pediatr*. 2023.
55. Sultan C, Gaspari L, Kalfa N, Paris F. Clinical expression of precocious puberty in girls. *Endocr Dev*. 2012; 22: 84-100.
56. Kota AS, Ejaz S. Precocious Puberty. 2023 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31335033.
57. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update*. 2001; 7: 292-302.
58. Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A pediatrician's guide to central precocious puberty. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015; 54: 414-424.

59. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 54: 289-294.
60. Kaplowitz P, Bloch C; Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. *Pediatrics*. 2016; 137.
61. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:1424-1429.
62. Sathasivam A, Rosenberg HK, Shapiro S, Wang H, Rapaport R. Pelvic ultrasonography in the evaluation of central precocious puberty: comparison with leuprolide stimulation test. *J Pediatr*. 2011; 159: 490-495.
63. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr*. 1995; 127: 40-46.
64. Brito VN, Batista MC, Borges MF, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 3539-3544.
65. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr*. 2014; 82: 73-80.
66. 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: 415-423.
67. Lee PA, Gollenberg AL, Hediger ML, Himes JH, Zhang Z, Louis GM. Luteinizing hormone, testosterone and inhibin B levels in the peripubertal period and racial/ethnic differences among boys aged 6-11 years: analyses from NHANES III, 1988-1994. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73: 744-751.
68. V. J. Nahime Brito Ana Claudia Latronico Ivo P Arnhold Berenice Bilharinho Mendonça, "Update on the Etiology, Diagnosis and Therapeutic Management of Sexual Precocity revisão", *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2008.
69. M. Berberoğlu "Erken Puberte", *Türkiye Çocuk Hast. Derg. / Turkish J. Pediatr. Dis*, 2010, vol. 4, no. 1, pp. 61-64.
70. Striano S, Santulli L, Ianniciello M, Ferretti M, Romanelli P, Striano P. The gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome: facts, hypotheses, and perspectives. *Epilepsy Behav*. 2012; 24: 7-13.
71. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 48: 62-89.
72. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 4455-4561.
73. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd edition. Stanford: Stanford University Press; 1966. p.185
74. 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: 423-441.
75. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154: 891-898.
76. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs*. 2004; 6: 211-231.

77. Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Venturoli S, Flamigni C. Pelvic sonography and uterine artery color Doppler analysis in the diagnosis of female precocious puberty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19: 386-391.
78. Murray RO. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method). *Proc R Soc Med.* 1976; 69: 542.
79. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, Stanford University Press, Stanford 1976.
80. Prokop-Piotrkowska M, Marszałek-Dziuba K, Moszczyńska E, Szalecki M, Jurkiewicz E. Traditional and New Methods of Bone Age Assessment-An Overview. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021; 13: 251-262.
81. Anink J, Nusman CM, van Suijlekom-Smit LW, van Rijn RR, Maas M, van Rossum MA. Automated determination of bone age and bone mineral density in patients with juvenile idiopathic arthritis: a feasibility study. *Arthritis Res Ther.* 2014 27; 16: 424.
82. Mergler S, de Man SA, Boot AM, et al. Automated radiogrammetry is a feasible method for measuring bone quality and bone maturation in severely disabled children. *Pediatr Radiol.* 2016; 46: 1017-1022.
83. Martin DD, Deusch D, Schweizer R, Binder G, Thodberg HH, Ranke MB. Clinical application of automated Greulich-Pyle bone age determination in children with short stature. *Pediatr Radiol.* 2009; 39: 598-607.
84. Martin DD, Meister K, Schweizer R, Ranke MB, Thodberg HH, Binder G. Validation of automatic bone age rating in children with precocious and early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011; 24: 1009-1014.
85. Martin DD, Heil K, Heckmann C, Zierl A, Schaefer J, Ranke MB, et al. Validation of automatic bone age determination in children with congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Radiol.* 2013; 43: 1615-1621.
86. DD Martin, HH Thodberg. Validation of a new version of BoneXpert bone age in children with congenital adrenal hyperplasia (CAH), precocious puberty (PP), growth hormone deficiency (GHD), Turner syndrome (TS), and other short stature diagnoses, ESPE-2019, Vienna, abstract.
87. Yeşiltepe Mutlu G, Çapacı M, Uzunköprü G, Hatun Ş. Erken Ergenlik Vakalarında Kemik Yaşı Değerlendirilmesi ve Tahmini Boy Hesabı ile İlgili Sınırlılıklar: Otomatik Kemik Yaşı Değerlendirmesi (Bonexpert) Bir Çözüm Olabilir mi? Sözlü bildiri, Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, Antalya, 2019.
88. Thodberg HH, van Rijn RR, Jenni OG, Martin DD. Automated determination of bone age from hand X-rays at the end of puberty and its applicability for age estimation. *Int J Legal Med.* 2017; 131: 771-780.
89. Artioli TO, Alvares MA, Carvalho Macedo VS, et al. Bone age determination in eutrophic, overweight and obese Brazilian children and adolescents: a comparison between computerized BoneXpert and Greulich-Pyle methods. *Pediatr Radiol.* 2019; 49: 1185-1191.
90. Martin DD, Schittenhelm J, Thodberg HH. Validation of adult height prediction based on automated bone age determination in the Paris Longitudinal Study of healthy children. *Pediatr Radiol.* 2016; 46: 263-269.
91. Twilt M, Pradsgaard D, Spannow AH, Horlyck A, Heuck C, Herlin T. Joint cartilage thickness and automated determination of bone age and bone health in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017; 15: 63.
92. Schündeln MM, Marschke L, Bauer JJ, et al. A Piece of the Puzzle: The Bone Health Index of the BoneXpert Software Reflects Cortical Bone Mineral Density in Pediatric and Adolescent Patients. *PLoS One.* 2016; 11: e0151936.

93. Kreiter M, Burstein S, Rosenfield RL, et al. Preserving adult height potential in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Pediatr*. 1990; 117: 364-370.
94. Crofton PM, Evans NE, Wardhaugh B, Groome NP, Kelnar CJ. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62: 205-209.
95. de Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M. Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. *J Pediatr*. 2010; 156: 466-471.
96. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr*. 1995; 126: 11-14.
97. Witchel SF, Pinto B, Burghard AC, Oberfield SE. Update on adrenarche. *Curr Opin Pediatr*. 2020; 32: 574-581.
98. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Premature adrenarche--a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr*. 2015; 83: 221-231.
99. Gawlik AM, Shmoish M, Hartmann MF, Wudy SA, Hochberg Z. Steroid Metabolomic Signature of Insulin Resistance in Childhood Obesity. *Diabetes Care*. 2020; 43: 405-410.
100. Mäntyselkä A, Jääskeläinen J, Lindi V, et al. The presentation of adrenarche is sexually dimorphic and modified by body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 3889-3894.
101. Sopher AB, Jean AM, Zwany SK, et al. Bone age advancement in prepubertal children with obesity and premature adrenarche: possible potentiating factors. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19: 1259-1264.
102. Nella AA, Kaplowitz PB, Ramnitz MS, Nandagopal R. Benign vaginal bleeding in 24 prepubertal patients: clinical, biochemical and imaging features. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 27: 821-825.
103. Merckx M, Weyers S, Santegoeds R, De Schepper J. Menstrual-like vaginal bleeding in prepubertal girls: an unexplained condition. *Facts Views Vis Obgyn*. 2011; 3: 267-170.
104. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13 Suppl 1: 723-737.
105. Bereket A. A Critical Appraisal of the Effect of Gonadotropin-Releasing Hormon Analog Treatment on Adult Height of Girls with Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017; 9: 33-48.
106. Bertelloni S, Massart F, Miccoli M, Baroncelli GI. 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.
107. Lewis KA, Goldyn AK, West KW, Eugster EA. A single histrelin implant is effective for 2 years for treatment of central precocious puberty. *J Pediatr*. 2013; 163: 1214-1216.
108. Partsch CJ, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002; 16: 165-189.
109. Lee PA. Advances in the management of precocious puberty. *Clin Pediatr (Phila)*. 1994; 33: 54-61.
110. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev*. 2005; 8: 94-125.

111. Carel JC, Roger M, Ispas S, et al. 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: 1973-1978.
112. Onat PŞ, Erdeve ŞS, Çetinkaya S, Aycan Z. Effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment on final height in girls aged 6-10 years with central precocious and early puberty. *Turk Pediatri Ars.* 2020; 55: 361-369.
113. Boot AM, De Muinck Keizer-Schrama S, Pols HA, Krenning EP, Drop SL. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 370-373.
114. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF Jr, Crigler JF Jr, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 4480-4488.
115. Kaplowitz PB. Update on Precocious Puberty: Who Should Be Treated? *Adv Pediatr.* 2020; 67: 93-104.
116. Vuralli D, Ozon ZA, Gonc EN, Alikasifoglu A, Kandemir N. Long-term effects of GnRH agonist treatment on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020; 33: 99-105.
117. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr.* 2019; 91: 357-372.
118. Papanikolaou A, Michala L. Autonomous Ovarian Cysts in Prepubertal Girls. How Aggressive Should We Be? A Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015; 28: 292-296.
119. Lack EE, Perez-Atayde AR, Murthy AS, Goldstein DP, Crigler JF Jr, Vawter GF. Granulosa theca cell tumors in premenarchal girls: a clinical and pathologic study of ten cases. *Cancer.* 1981; 48: 1846-1854.
120. Choong CS, Fuller PJ, Chu S, et al. Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary, a rare cause of precocious puberty in a 12-month-old infant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 49-56.
121. Mennie N, King SK, Marulaiah M, Ferguson P, Heloury Y, Kimber C. Leydig cell hyperplasia in children: Case series and review. *J Pediatr Urol.* 2017; 13: 158-163.
122. Englund AT, Geffner ME, Nagel RA, Lippe BM, Braunstein GD. Pediatric germ cell and human chorionic gonadotropin-producing tumors. Clinical and laboratory features. *Am J Dis Child.* 1991; 145: 1294-1297.
123. Egli CA, Rosenthal SM, Grumbach MM, Montalvo JM, Gondos B. Pituitary gonadotropin-independent male-limited autosomal dominant sexual precocity in nine generations: familial testotoxicosis. *J Pediatr.* 1985; 106: 33-40.
124. Gurnurkar S, DiLillo E, Carakushansky M. A Case of Familial Male-limited Precocious Puberty with a Novel Mutation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021; 13: 239-244.
125. Boyce AM, Florenzano P, de Castro LF, Collins MT. Fibrous Dysplasia / McCune-Albright Syndrome. 2015 Feb 26 [updated 2019 Jun 27]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.

126. Boyce AM, Chong WH, Shawker TH, et al. Characterization and management of testicular pathology in McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 1782-1790.
127. Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Rev.* 2009; 30: 49-57.
128. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003; 349: 776-788.
129. F. Uruç, A. Verit, "Konjenital adrenal hiperplazi ve erkek infertilitesi", *Andrology bülteni*, 2014, vol.23, pp 182-185.
130. Allali S, Lemaire P, Couto-Silva AC, Prété G, Trivin C, Brauner R. Predicting the adult height of girls with central precocious puberty. *Med Sci Monit.* 2011; 17: 41-48.
131. Jeong SW, Cho JH, Jung HW, Shim KS. Near final height in Korean children referred for evaluation of short stature: clinical utility and analytical validity of height prediction methods. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018; 23: 28-32.
132. Roemmich JN, Blizzard RM, Peddada SD, et al. Longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. IV: Predictions of adult height by the Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner-Whitehouse methods compared. *Am J Hum Biol.* 1997; 9: 371-380.
133. Brämshwag JH, Fasse M, Holthoff ML, von Lengerke HJ, von Petrykowski W, Schellong G. Adult height in boys and girls with untreated short stature and constitutional delay of growth and puberty: accuracy of five different methods of height prediction. *J Pediatr.* 1990; 117: 886-891.
134. van Rijn RR, Lequin MH, Thodberg HH. Automatic determination of Greulich and Pyle bone age in healthy Dutch children. *Pediatr Radiol.* 2009; 39: 591-597.
135. Martin DD, Sato K, Sato M, Thodberg HH, Tanaka T. Validation of a new method for automated determination of bone age in Japanese children. *Horm Res Paediatr.* 2010; 73: 398-404.
136. Alshamrani K, Offiah AC. Applicability of two commonly used bone age assessment methods to twenty-first century UK children. *Eur Radiol.* 2020; 30: 504-513.
137. Choukair D, Hückmann A, Mitnacht J, et al. Near-Adult Heights and Adult Height Predictions Using Automated and Conventional Greulich-Pyle Bone Age Determinations in Children with Chronic Endocrine Diseases. *Indian J Pediatr.* 2022; 89: 692-698.
138. Thodberg HH, Jenni OG, Caflisch J, Ranke MB, Martin DD. Prediction of adult height based on automated determination of bone age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 4868-4874.
139. Knific T, Lazarevič M, Žibert J, et al. Final adult height in children with central precocious puberty - a retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 1008474.
140. Limony Y, Koziel S, Friger M. Association between the onset age of puberty and parental height. *PLoS One.* 2019; 14: e0211334.
141. Upners EN, Busch AS, Almstrup K, et al. Does height and IGF-I determine pubertal timing in girls? *Pediatr Res.* 2021; 90: 176-183.
142. German A, Shmoish M, Hochberg Z. Predicting pubertal development by infantile and childhood height, BMI, and adiposity rebound. *Pediatr Res.* 2015; 78: 445-450.
143. Yesiltepe Mutlu G, Eviz E, Haliloglu B et al. The effects of the covid-19 pandemic on puberty: a cross-sectional, multicenter study from Turkey. *Ital J Pediatr.* 2022; 48: 144.

144. Cemeroglu AP, Kaval D, Ozcan O. Etiology of Increased Referrals for Evaluation of Early Puberty in a Tertiary Care Center in Turkey: True Precocious Puberty, Obesity, or Parental Anxiety and Lack of Knowledge? *Glob Pediatr Health*. 2021; 8: 2333794X211009096.
145. Helvacioğlu D, Demircioğlu Turan S, Güran T, et al. Cranial MRI Abnormalities and Long-term Follow-up of the Lesions in 770 Girls With Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106: 2557-2566.
146. Kaplowitz PB, Backeljauw PF, Allen DB. Toward More Targeted and Cost-Effective Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Girls with Central Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr*. 2018; 90: 1-7.
147. Savaş-Erdeve Ş, Şıklar Z, Hacıhamdioğlu B et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Treatment in Females with Moderately Early Puberty: No Effect on Final Height. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016; 8: 211-217.
148. Demirkale ZH, Abali ZY, Bas F, Poyrazoglu S, Bundak R, Darendeliler F. Comparison of the Clinical and Anthropometric Features of Treated and Untreated Girls with Borderline Early Puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019; 32: 264-270.
149. Korkmaz O, Sari G, Mecidov I, Ozen S, Goksen D, Darcan S. The Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy May Not Impact Final Height in Precocious Puberty of Girls With Onset of Puberty Aged 6 - 8 Years. *J Clin Med Res*. 2019; 11: 133-136.
150. Briscoe A, Chen K, Klein KO. No pubertal growth spurt, rapid bone maturation, and menarche post GnRHa treatment in girls with precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022; 35: 1401-1409.