

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERKEN ERGENLİK TANISI ALAN HASTALARIMIZIN
ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Gülizar TOY USTA

TRABZON – 2020

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERKEN ERGENLİK TANISI ALAN HASTALARIMIZIN
ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Gülizar TOY USTA

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülay KARAGÜZEL**

TRABZON – 2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tez danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren, tezimin hazırlanmasında her türlü bilimsel katkı ve manevi desteğini esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Gülay KARAGÜZEL'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, pediatri çalışanlarına ve tezimin istatistiği aşamasında bize katkıda bulunan Biyoistatistik A.D.'dan Prof. Dr. Kemal TURHAN ve Öğr.Gör. Gülbahar Merve ÇAKMAK ŞILBIR'a teşekkürlerimi sunarım.

Hekimlik hayatım boyunca bana her türlü desteği veren aileme sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Manevi desteği ve bilimsel katkılarıyla hep yanımda olan eşim Murat USTA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülizar TOY USTA
Trabzon, Eylül 2020

ÖZET

ERKEN ERGENLİK TANISI ALAN HASTALARIMIZIN ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş-Amaç: Erken ergenlik çocuk endokrinoloji polikliniklerinde sık görülen bir sorundur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda dünyada ve ülkemizde erken ergenlik şikâyeti ile çocuk endokrinoloji polikliniklerine başvuran olgu sayısı artmıştır. Bu çalışmada; erken ergenlik belirtileri ile başvuran ve santral erken ergenlik (SEE) tanısı alan olguların gonadotropin salgılatıcı hormon analog (GnRHa) tedavisi süresince antropometrik ve klinik bulguları ile tedavinin boy kazanımı ve vücut kitle indeksi (VKİ) üzerine etkileri yanında luteinize hormon salgılatıcı hormon (LHRH) uyarı testinin tanıdaki yerinin değerlendirilerek ilk bölgesel verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metot: Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne 2009-2019 tarihleri arasında erken ergenlik yakınmasıyla başvuran olguların dosyaları incelenerek yapıldı. Bu çalışmaya erken ergenlik belirtileri ile başvuran sekiz yaş altındaki kız ve dokuz yaş altındaki erkek olgular veya yaşına göre ergenlik evresi ileri olan, bazal serum luteinize hormon (LH) ile, kız olgularda bazal serum östradiol, erkek olgularda bazal serum testosteron düzeyleri yüksek olan veya LHRH uyarı testi sonucu “santral erken ergenlik” ile uyumlu olan Çocuk Endokrinoloji Polikliniğimizde en az altı ay süreyle takip ve tedavi edilen olguların verileri dâhil edildi. İnkomplet erken ergenliği olan olgular (prematür telarş, prematür menarş, prematür adrenarş/pubarş) veya erkence ergenlik tanısı olanlar veya kronik bir hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Sekiz yaşından küçük kızlarda telarş $\geq$ evre 2 olması ve dokuz yaşından küçük erkeklerde testis hacmi ≥ 4 ml olması; bazal LH ≥ 0.2 mIU/mL ve/veya uyarılmış LH ≥ 5 mIU/mL yanında kemik yaşı (KY)/takvim yaşı (TY) > 1.2 olması SEE kriteri olarak kabul edildi. SEE tanılı olgularımızda antropometrik, klinik ve laboratuvar bulgular değerlendirildi.

Bulgular: Erken ergenlik belirtileri ile başvuran 522 olgumuzun %85'i (n=443) kız ve %15'i (n=79) erkekti. Bu olgularımızın %37.9'u (n=198) erken ergenlikti. Erken ergenliği olan olgularımızın %97'si (n=191) SEE ve %3'ü (n=7) periferik erken ergenlikti. SEE'li 191 olgudan %90'ı (n=172) kız ve %10'u (n=19)

erkekti. SEE olanların %90'ı (n=171) idiyopatik, %10'u (n=20) organik nedenlere bağlıydı. Olgularımızda belirgin bir endokrin bozucuya maruziyet saptanmadı. SEE tanılı tüm kız olgularımızın %82.5'inde bazal LH düzeyi ≥ 0.2 mIU/mL ve bazal LH düzeyi ortalaması 1.66 ± 1.70 mIU/mL idi. SEE tanılı tüm kız olgularımızın LHRH ile uyarılmış pik LH düzeyi ortalaması 12.97 ± 10.09 mIU/mL idi, ve olgularımızın %61'inde uyarılmış LH düzeyi ≥ 5 mIU/mL idi. En az iki yıl GnRHa tedavisi alan kız olgularımızın başlangıca göre birinci yıl, ikinci yıl ve son kontrol VKİ-persentil ve VKİ-SDS'nda artış olmasına rağmen farklılık anlamlı değildi. Bu olgularımızda son kontrol KY/TY ve $\Delta(KY-TY)$ tedavi öncesiyle kıyaslandığında anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Tedavinin ikinci yılındaki büyüme hızı ve büyüme hızı-SDS birinci yıl ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.005$). Son kontrol öngörülen boy ve öngörülen boy-SDS başlangıca göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$). Başlangıçtaki VKİ'ne göre normal olan kız olgularımızın başlangıca göre son kontrol VKİ-SDS'u farkı anlamlı değildi ($p > 0.05$), fakat başlangıçtaki kilolu/obez olan kız olgularımızın başlangıca göre son kontrol VKİ-SDS'nda anlamlı artış vardı ($p < 0.05$). Ayrıca sadece leuprolid asetat alan VKİ normal ve fazla kilolu/obez olgularımızda son kontrol VKİ-SDS'unda başlangıç ile kıyaslandığında farklılık anlamlı değildi.

Sonuç: Çalışmamız SEE tanılı kız olgularımızda GnRHa tedavisinin uzun dönemde antropometriye etkilerini gösteren bir çalışmadır. Bu çalışmada LHRH uyarı testinin tanıdaki yeri ve önemi gösterildi. Literatürle uyumlu olarak olgularımızın çoğu idiyopatik SEE idi ve çalışmamızda kız cinsiyet baskındı. Çalışmamızda değerlendirilen antropometrik ve klinik bulguların sonuçları dikkate alındığında SEE tanılı olgularımızın tedavisinde GnRHa'nın etkin ve yan etkisinin çok düşük olduğu görüldü. Tedavi başlangıcında VKİ normal olan kız olgularımızın tedavi sürecindeki VKİ-SDS'ndaki anlamlı artışı, SEE tanılı kız olguların GnRHa tedavisine başlarken sağlıklı yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarına özen gösterilmesinin gerekliliğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Boy kazanımı, erken ergenlik, gonadotropin salgılatıcı hormon analogları, vücut kitle indeksi.

SUMMARY

EVALUATION OF THE CHARACTERISTICS AND TREATMENT

RESULTS OF PATIENTS WITH PRECOCIOUS PUBERTY

Introduction-Aim: Precocious puberty is a common problem in pediatric endocrinology outpatient clinics. In recent studies, it is reported that the number of cases admitted to the pediatric endocrinology outpatient clinic with the complaints of precocious puberty in the world and in our country has increased. In this study; it was aimed to obtain the first regional data by evaluating the anthropometric and clinical findings of the treatment during gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa) treatment and the effects of the treatment on height gain and body mass index, as well as the role of luteinizing hormone-releasing hormone stimulation (LHRH) test in diagnosis of patients who presented with early puberty symptoms and were diagnosed with central precocious puberty (CPP).

Material-Method: This study was done by examining the files of the patients who applied to Karadeniz Technical University Medical Faculty Pediatric Endocrinology Department between 2009-2019 with the complaint of precocious puberty. The data of girls under eight years of age and boys under nine years of age who presented with early puberty symptoms or who had an advanced puberty stage according to their age, with basal serum luteinizing hormone, in female patients with high basal serum estradiol, in male cases with high basal serum testosterone levels or the result of LHRH stimulation test compatible with CPP of patients who were followed up and treated for at least six months in our Pediatric Endocrinology Department, were included in the study. Patients with incomplete early puberty or those with early puberty or a chronic disease were excluded. The diagnosis of CPP was accepted as the thelarche is $\geq$ stage 2 in female patients under the age of eight, and the testicular volume is ≥ 4 ml in male patients under the age of nine; basal LH value ≥ 0.2 mIU/mL and/or stimulated LH value ≥ 5 mIU/mL and bone age (BA)/chronological age (CA) > 1.2 of patients. Anthropometric, clinical and laboratory findings were evaluated in our CPP cases.

Results: Of our 522 cases admitted with early puberty symptoms, 85% (n=443) were boys and 15% (n=79) were girls and 37.9% (n = 198) of these cases were precocious puberty. In precocious puberty cases, the percentage of CPP was

97% (n = 191) and the percentage of peripheral precocious puberty was 3% (n=7). Ninety percent of 191 (n=172) cases with CPP were girls and 10% (n=19) were boys. Of those with CPP, 90% (n=171) were idiopathic and 10% (n=20) due to organic causes. No significant endocrine disruption exposure was found in our patients. Basal LH level was ≥ 0.2 mIU/mL in 82.5% of all girls with a diagnosis of CPP, and the mean basal LH level was 1.66 ± 1.70 mIU/mL. The mean LHRH-stimulated peak LH level was 12.97 ± 10.09 mIU/mL in all girls with a diagnosis of CPP, and the stimulated LH level was ≥ 5 mIU/mL in 61% of our patients. Although there were increases in BMI-percentile and BMI-SDS in the first year, second year and last control in our girl cases who received GnRHa treatment for at least two years, the differences were not significant. In these cases, final control BA/KA and $\Delta(BA-TA)$ were significantly lower than before treatment ($p < 0.05$). Growth rate and growth rate-SDS in the second year of treatment were significantly lower compared to the first year ($p < 0.005$). Final control predicted adult height (PAH) and PAH-SDS were significantly higher than baseline ($p < 0.001$). The final control BMI-SDS of our female cases who were normal according to their BMI was not significant ($p > 0.05$), but there was a significant increase in the final control BMI-SDS of our overweight / obese female cases compared to the baseline ($p < 0.05$). In addition, the difference was not significant in the last control BMI-SDS in our normal and overweight / obese patients who only received leuprolide acetate compared to baseline.

Conclusion: Our study is a study showing the long-term effects of GnRHa treatment on anthropometry in our female patients with CPP. In this study, the site and importance of LHRH stimulation test in diagnosis was demonstrated. Consistent with the literature, most of our cases were idiopathic CPP and female gender was dominant in our study. Considering the results of the anthropometric and clinical findings evaluated in our study, it was seen that GnRHa was effective and had very low side effects in the treatment of our patients with CPP. In order to better manage the potential negative effects of GnRHa on weight, we recommend that patients with SEE who receive long-term GnRHa treatment should receive consultancy services for their lifestyle and eating habits during the treatment.

Key words: Body mass index, gonadotropin-releasing hormone analogues, height gain, precocious puberty.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
TABLolar LİSTESİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Normal Ergenlik	3
2.1.1. Ergenlik Fizyolojisi.....	3
2.1.2. Ergenlikte Fiziksel Değişiklikler	7
2.1.2.1. Kız Çocuklarında Fiziksel Değişiklikler.....	7
2.1.2.2. Erkek Çocuklarında Fiziksel Değişiklikler.....	9
2.1.3. Ergenlik Yaşını Etkileyen Faktörler.....	10
2.1.3.1. Genetik Faktörler.....	11
2.1.3.2. Beslenme.....	12
2.1.3.3. Endokrin Bozucular.....	12
2.1.3.4. Diğer nedenler.....	13
2.2. Erken Ergenlik ve Nedenleri.....	14
2.2.1. Gonadotropin Bağımlı (Santral, Gerçek) Erken Ergenlik.....	14
2.2.2. Gonadotropin Bağımsız (Periferik, Yalancı) Erken Ergenlik.....	16

2.2.3. İnkomplet Erken Ergenlik (Normal-Varyant Ergenlik)	17
2.2.4. Erken Ergenlikte Tanı.....	18
2.2.4.1. Klinik Değerlendirme.....	18
2.2.4.2. Laboratuvar.....	19
2.2.4.3. Görüntüleme Yöntemleri	20
2.2.5. Tedavi	21
2.2.5.1. Santral Erken Ergenlikte Tedavi.....	21
2.2.5.2. Periferik Erken Ergenlikte Tedavi.....	22
2.2.5.3. Tedavinin Yan Etkileri.....	22
2.3. Erken Ergenlik (Erkene Kaymış Ergenlik).....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. Olguların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	24
3.2. Olguları Dışlama Kriterleri.....	25
3.3. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler	25
3.4. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	74
7. KAYNAKLAR.....	78

KISALTMALAR DİZİNİ

17-OHP	: 17-Hidroksiprogesteron
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
DHEA	: Dehidroepiandrostenedion
DHEA-S	: Dehidroepiandrostenedion sülfat
E2	: Östradiol
FMPP	: Ailevi erkek-sınırlı erken ergenlik (Familial male-limited precocious puberty)
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GnRHa	: Gonadotropin salgılatıcı hormon analogu
hCG	: Human koryonik gonadotropin
HHG	: Hipotalamus-hipofiz-gonad
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
KY	: Kemik yaşı
LH	: Luteinize hormon
LHRH	: Luteinize hormon salgılatıcı hormon
MAS	: McCune-Albright sendromu
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
ÖB	: Öngörülen boy
PA	: Prematür adrenarş
PEE	: Periferik erken ergenlik
PT	: Prematür telarş
PP	: Prematür pubarş
SDS	: Standart deviasyon skoru
SEE	: Santral erken ergenlik
SSS	: Santral sinir sistemi
T	: Testosteron
TY	: Takvim yaşı
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: Hipotalamo-hipofizer gonadal eksen.....	6
Şekil 2.2: Kızlarda Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre pubik kıllanma ve meme gelişim evreleri.....	8
Şekil 2.3: Erkeklerde Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre pubik kıllanma ve genital gelişim evreleri.....	10
Şekil 2.4: Ergenliğin başlangıcını ve ilerlemesinde rol alan genler.....	11
Şekil 4.1: Çalışmada değerlendirilen olguların tanısal dağılımı.....	28
Şekil 4.2: Tüm SEE olgularımız ile SEE kız ve erkek olgularımızda idiyopatik ve organik nedenlerin yüzde dağılımları	29
Şekil 4.3: GnRHa alan tüm kız olgularımızın başlangıç, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 24. ay ile başlangıç, son kontrol VKİ, VKİ persentil ve VKİ-SDS değerleri.....	41
Şekil 4.4: GnRHa alan tüm kız olgularımızın başlangıç 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 24. ay ile başlangıç ve son kontrol KY, KY/TY ve $\Delta(KY-TY)$ değerleri.....	42
Şekil 4.5: GnRHa alan tüm kız olgularımızın 12.ay-24.ay büyüme hızı değerleri (A) ile, başlangıç ve son kontrol öngörülen boy ve öngörülen boy-SDS değerleri.....	43
Şekil 4.6: Normal ve fazla kilolu/obez olgularımızda başlangıç, birinci yıl, ikinci yıl ve son kontrol KY, KY/TY, $\Delta(KY-TY)$ değerleri.....	47
Şekil 4.7: Normal ve fazla kilolu/obez olgularımızın başlangıç, birinci yıl, ikinci yıl ve son kontrol VKİ ve VKİ-SDS değerleri.....	48
Şekil 4.8: Normal ve fazla kilolu/obez olgularımızın 1.yıl-2.yıl büyüme hızı (A) değerleri ile; başlangıç-son kontrol öngörülen boy ve öngörülen boy-SDS değerleri.....	49

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Kızlarda Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre meme gelişim evreleri.....	7
Tablo 2.2: Kızlarda Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre pubik kıllanma evreleri.....	8
Tablo 2.3: Erkeklerde Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre genital gelişim evreleri.....	9
Tablo 2.4: Erkeklerde Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre pubik kıllanma evreleri.....	9
Tablo 2.5: Başlıca endokrin bozucular	13
Tablo 2.6: Erken ergenlik ve inkomplet erken ergenlik sınıflandırması	14
Tablo 2.7: Santral erken ergenlik ve periferik erken ergenlik.....	15
Tablo 2.8: Erken ergenlik tedavileri.....	22
Tablo 4.1: Santral erken ergenlik tanılı kız ve erkek olgularımızın (n=191) Tanner sınıflandırmasına göre ergenlik evrelerinin dağılımı.....	30
Tablo 4.2: Santral erken ergenlik tanılı kız ve erkek olgularımızın (n=191) antropometrik ve ailesel verileri	31
Tablo 4.3: Santral erken ergenlik tanılı kız ve erkek olgularımızın hormonal bulguları	32
Tablo 4.4: Bazal LH ≥ 0.2 mIU/mL olup uyarılmış LH piki 3-5 mIU/mL olan (n=22) ve uyarılmış LH piki ≥ 5 mIU/mL olan (n=87) alt gruplarda olgularımızın klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.....	33
Tablo 4.5: Santral erken ergenlik tanılı kız olgularımızın ultrasonografik özellikleri.....	34
Tablo 4.6: Kız ve erkek olgularımızın (n=191) aldıkları GnRHa çeşidine göre dağılımları.....	35
Tablo 4.7: Leuprolid asetat tedavisi alan kız olgularımızın (n=81) başlangıç ve son kontrol klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.	35

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 4.8: Leuprolid asetat alan kız olgularımızın (n=44) başlangıç, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve 24.ay klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.....	37
Tablo 4.9: Leuprolid asetat alan kız olgularımızın (n=44) başlangıç, 3. ay, 6.ay, 12.ay ve 24.ay verileriyle ilgili kıyaslamalarının istatistiksel sonuçları.....	37
Tablo 4.10: Triptorelin asetat alan tüm kız olgularımızın (n=18) başlangıç ve son kontrol klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.	38
Tablo 4.11: GnRHa alan kız olgularımızın (n=98) başlangıç ve son kontrol klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.	39
Tablo 4.12: GnRHa tedavisi alan kız olgularımızın (n=52) başlangıç, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve 24.ay klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.....	40
Tablo 4.13: GnRHa alan kız olgularımızın (n=52) başlangıç, 3. ay, 6.ay, 12.ay ve 24.ay klinik özellikleri ve kemik yaşı kıyaslamalarının istatistiksel sonuçları.....	40
Tablo 4.14: İdiopatik SEE olgularımızda antropometrik ve kemik yaşı verileri, LH bazal, FSH bazal, LH/FSH bazal, LH pik, FSH pik, LH/FSH pik, sT4 ve TSH değerleri arasında yapılan korelasyon analizleri.	44
Tablo 4.15: SEE tanılı kız olgularımızın vücut kitle indeksine göre normal ve fazla kilolu/obez alt gruplarındaki verileri.....	46
Tablo 4.16: GnRHa tedavisi alan VKİ normal olgularımızda yapılan korelasyon sonuçları.	50
Tablo 4.17: GnRHa tedavisi alan fazla kilolu/obez olgularımızda yapılan korelasyon sonuçları.....	50
Tablo 4.18: Vücut Kitle İndeksi normal olan kız olgularımızın (n=51) başlangıç, birinci yıl ve ikinci yıl klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.....	51
Tablo 4.19: Vücut Kitle İndeksi normal olan kız olgularımızın (n=80) başlangıç ve son kontroldeki verileri.	52
Tablo 4.20: GnRHa tedavisi tamamlanan ve VKİ normal olan olgularımızın (n=44) başlangıç, 1.yıl, 2.yıl ve son kontrol VKİ, VKİ-SDS, klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.....	53

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 4.21: GnRHa tedavisi tamamlanan ve VKİ normal olan olgularımızın (n=44) başlangıç, 1.yıl, 2.yıl ve son kontrol verilerinin anlamlılık sonuçları.....	53
Tablo 4.22: Fazla kilolu/obez olan kız olgularımızın (n=26) başlangıç, birinci yıl ve ikinci yıl verileri.....	53
Tablo 4.23: Fazla kilolu/obez olgularımızın (n=49) başlangıç ve son kontrol klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.....	54
Tablo 4.24: GnRHa tedavisi tamamlanan fazla kilolu/obez olan olgularımızın (n=23) başlangıç, 1.yıl, 2.yıl ve son kontrol VKİ, VKİ-SDS, klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.....	54
Tablo 4.25: GnRHa tedavisi tamamlanan ve fazla kilolu/obez olan olgularımızın (n=23) başlangıç, 1.yıl, 2.yıl ve son kontrol anlamlılık sonuçları.....	55
Tablo 4.26: GnRHa tedavisi alan normal ve fazla kilolu/obez alt gruplarında VKİ-SDS fark düzeyleri (n=73).....	55
Tablo 4.27: Normal ve fazla kilolu/obez alt gruplarında VKİ-SDS fark düzeyleri (n=73).	56
Tablo 4.28: GnRHa tedavisi alan normal (n=80) ve fazla kilolu/obez (n=49) olan kız olgularımızın başlangıç ve son kontrol GnRHa dozlarının kıyaslama sonuçları.....	56
Tablo 4.29: LA tedavisi alan VKİ normal (n=54) ve fazla kilolu/obez (n=34) olgularımızın başlangıç, 1.yıl ve son kontrol VKİ ve VKİ-SDS değerleri.....	57
Tablo 4.30: LA tedavisi alan VKİ normal (n=54) ve fazla kilolu/obez (n=34) olgularımızın başlangıç, 1.yıl ve son kontrol VKİ ve VKİ-SDS değerlerinin kıyaslamalarının istatistiksel sonuçları.....	57

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ergenlik, sekonder seks karakterlerinin geliştiği, cinsel olgunlaşma ve üreme yeteneğinin kazanıldığı çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemidir. Hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin aktivasyon kazanması ile ergenlik başlar, seks hormonlarının etkilediği organlar gelişir ve ikincil cinsiyet özellikleri ortaya çıkar. Kızlarda meme tomurcuklarının oluşması, erkeklerde ise testislerde büyüme ergenliğin ilk işaretidir. Diğer fiziksel değişiklikler; pubik ve aksiller kıllanma, vücut yağ ve kas dağılımının değişimi, iskelet gelişiminde hızlanma ve boy uzamasında sıçrama şeklindedir (1,2,3).

Kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce ergenlik bulgularının ortaya çıkması "erken ergenlik" olarak tanımlanır. Erken ergenlik; gonadotropin bağımlı (santral erken ergenlik=gerçek erken ergenlik) veya gonadotropin bağımsız (periferik erken ergenlik=yalancı erken ergenlik) erken ergenlik olarak sınıflandırılır. Hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini hem fizyolojik ergenlikte hem de santral erken ergenlikte aktiftir. Periferik erken ergenlikte ise hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini aktif değildir, seks steroid artışı endojen veya eksojen kaynaklı olabilir. Santral erken ergenliğin etiyojisi cinsiyetler arasında farklılık gösterir. Kızlarda santral erken ergenlik olgularının yaklaşık %90'ı idiyopatiktir. Erkeklerde ise santral erken ergenlik organik beyin lezyonları ile daha çok ilişkilidir. Periferik erken ergenlik genellikle gonadal veya adrenal bozukluğa sekonderdir. Ergenlik varyantları olarak da adlandırılan, patolojik olmayan ve genellikle tedavi gerektirmeyen izole prematür telarş, prematür adrenarş ve izole prematür menarşın "erken ergenlik"ten ayrımının yapılması gerekir. Ergenlik belirtilerin kızlarda 7-8 yaşlarında, erkeklerde ise 9-10 yaşlarında başlaması "erkence ergenlik" olarak tanımlanır. Erkence ergenlikte sıklıkla büyüme hızı ve kemik olgunlaşmasında önemli bir artış olmadan klinik daha yavaş ilerler, bu çocuklar genellikle tedavi gereksinimi olmadan final boya ulaşırlar. Bununla birlikte büyüme hızlanması, kemiklerde olgunlaşma ve ergenlik bulguları hızlı ilerlerse final boy kaybı ile "kısa boy" riski açısından tedavi gerekebilir (4-9).

Erken ergenlik; boy kısalığı, erken menarş ve davranışsal sorunlara yol açabileceğinden tedavi edilmektedir. Tedavi kararında ergenliğin ilerleme hızı, kemik yaşının ileriliği ile öngörülen boyda kayıpların oluşması ve psikolojik durum değerlendirmesi önemlidir. Santral erken ergenlik tedavisinde gonadotropin

salgılatıcı hormon analogları kullanılır. Periferik erken ergenlik ise altta yatan nedene yönelik tedavi edilir. Tedavinin amacı çocuğun fiziksel ve psikolojik olarak olumsuz etkilenmesini önlemektir (5,10,11).

Bu çalışmada Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'mize erken ergenlik belirtileri ile başvuran ve santral erken ergenlik tanısı alan olgularımızın gonadotropin salgılatıcı hormon analog tedavisi süresince antropometrik ve klinik bulguları ile tedavinin boy kazanımı ve vücut kitle indeksi üzerine etkileri yanında luteinize hormon salgılatıcı hormon uyarı testinin tanıdaki yerinin değerlendirilerek ilk bölgesel verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Ergenlik

Ergenlik üreme fonksiyonunun kazanıldığı ve cinsel gelişimin tamamlandığı dönemdir. Bu dönemde bir dizi biyolojik ve fiziksel dönüşüm görülür, aynı zamanda psikososyal gelişim gerçekleşir. Ergenlikte oluşan ana fiziksel değişiklikler; gonadların ve genital organların olgunlaşarak değişimi, seksüel kıllanma, kızlarda meme gelişimi, erkeklerde ses kalınlaşmasının ortaya çıkması, vücut yağ dağılımının değişmesi, iskelet gelişimi ve boy uzaması ile kızlarda menstürasyonun, erkeklerde spermatogenezin başlamasıdır. Normal ergenliğin başlangıç yaşı kızlarda 8-13 yaş, erkeklerde 9-14 yaş olarak tanımlanır. Ortalama ergenlik başlangıç yaşı kızlarda 10.5, erkeklerde 11.5 yaş civarındadır. Kızlarda meme tomurcuklanması (telarş) genellikle ilk ergenlik belirtisidir (10-11 yaş), yaklaşık 6-12 ay sonra pubik kıllanma (pubarş) gelişir. Telarştan yaklaşık 2-2.5 yıl sonra ilk menstrüel kanama (menarş) görülür, bu süre altı yıla kadar da uzayabilir. Erkeklerde testis hacminin ≥ 4 mL veya uzun çapın 2.5 cm'ye ulaşması (11-12 yaş civarında) ergenliğin ilk belirtisidir. Bunları skrotum derisinin incilmesi, pigmentasyonu, penis büyümesi, aksiller ve pubik kıllanma takip eder. Her iki cinsiyette de pubarş, adrenal androjen üretimindeki artışa (adrenarş) bağlıdır. Dehidroepiandrosteron sülfatın serum konsantrasyonu, adrenarşın en iyi göstergesidir (12-19).

2.1.1. Ergenlik Fizyolojisi

Ergenliğin başlaması, ilerlemesi ve üreme yeteneğinin kazanılması karmaşık bir dizi nöroendokrin mekanizmalarla kontrol edilir. Hipotalamik-hipofiz-gonadal (HHG) eksen üreme fonksiyonu ve ergenlik için seks steroidlerin üretimini düzenler. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)'nın etkisi ile sentezlenen lüteinize hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) over ve testisler üzerinden gametogenezi ve seks steroidlerinin üretimini sağlar. LH ve FSH'nun sentezi ve salgılanması GnRH, gonadal seks steroidleri, hipofiz ve overlerde üretilen aktivin, inhibin ve follistatinin pozitif ve negatif geri bildirimi ile düzenlenir. Böylelikle GnRH, FSH, LH ve seks steroidleri cinsel olgunlaşmayı sağlar. Ergenliğin başlangıcını düzenleyen mekanizmalar tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen, son yıllarda

keşfedilen bazı hormonlar ve reseptörler bu önemli fizyolojik sürecin açıklanmasına katkı sağlamıştır (20,21).

GnRH üretiminde rol oynayan nöronlar, gelişimin erken safhasında primitif olfaktör plaktan köken alır ve daha sonra medial bazal hipotalamusa göç eder. Gestasyonun 9. haftasında hipofizden hem LH hem de FSH sentezlenmeye başlar. Gonadotropinlerin fetal dolaşıma salınması 12. gestasyonel haftada olur. Testosteron 12-14. haftalarda erkek fetüsün serumunda tespit edilebilir hale gelir ve erkek cinsiyet gelişimi başlar. Gestasyonun ortalarında dolaşımdaki FSH ve LH seviyeleri en yüksek düzeye ulaşır. Bu dönemde erkek fetüste testosteron, dişi fetüste ise östrojen düzeyleri yüksektir, gestasyon sonlarına doğru seviyeleri giderek azalır. Plasental östrojenin üretimindeki kademeli artışa bağlı olarak fetal HHG eksenin aktivitesi baskılanır ve gebeliğin sonunda her iki cinsiyette de fetal serum gonadotropin seviyeleri düşük veya saptanamayan değerlerde olabilir (22-24).

GnRH salgılanma miktarı ve sıklığı bebeklik, çocukluk, ergenlik ve yetişkinlik döneminde değişiklik gösterir. HHG eksenini ergenliğin dışında fetal ve neonatal dönemde geçici olarak aktive olur (minipuberte) ve bu dönemlerde hem gonad hormonları hem de gonadotropinler pubertal düzeyler civarındadır. Erkeklerde serum LH düzeyi doğumdan sonraki birinci haftada pubertal düzeyde olup sonraki ikinci ve onuncu haftalar arasında pik yaparak dördüncü ve altıncı aylarda prepubertal düzeylere düşer. Kız çocuklarda da durum benzer olup LH değerleri daha düşük seyreder. Buna karşılık FSH düzeyleri kızlarda erkeklere göre daha yüksektir ve birinci hafta ile üçüncü ay arasında en yüksek düzeye ulaşır (22,25).

Erken çocukluk ile 8-9 yaş arasında, serum LH ve seks hormonlarının düşük düzeyleri eksenin inaktif olduğunu destekler. Ergenliğin 1-3 yıl öncesinde GnRH epizodik boluslar halinde salınır. Hipotalamustan pulsatil salgılanan GnRH'nun ön hipofizden FSH ve LH salgılatması ile normal ergenlik başlar. Ergenlik döneminde baskın gonadotropin LH'dur. Ergenlik çağına LH gündüzleri yaklaşık 90 ila 120 dakikalık aralıklarla salgılanır (17,18).

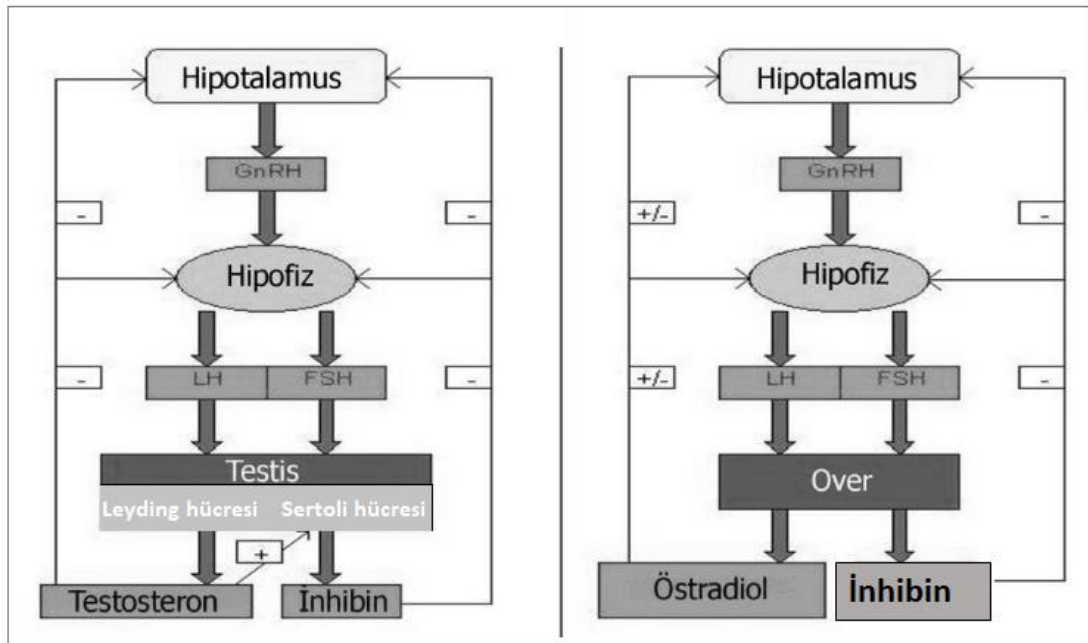
Erkeklerde FSH sertoli hücrelerini uyararak spermatogenezi başlatırken, LH testosteron üretmek ve spermatogenezi sürdürmek için leyding hücrelerini uyarır. Kızlarda ise FSH granüloza hücrelerini uyararak androjenlerin aromatisasyonu yoluyla östrojen üretimini sağlarken, LH androstenedion ve testosteron üretmek için

teka hücrelerini uyarır (17,25). Erkeklerde seks steroidleri testosteron, dihidrotestosteron ve adrenal androjenlerdir; kızlarda ise ovaryan östradiol, progesteron ve adrenal androjen öncülleridir (20). En aktif östrojen türevi östradioldür ve serumda büyük oranda seks hormon bağlayıcı globüline bağlanır. Östrojen meme gelişiminin başlaması ve ilerlemesi, genital organların ve vajinal mukozanın matürasyonu, uterus büyümesi ve dişi tipte vücut yağ dağılımının gelişmesinden sorumludur. Gonadal steroidlerin kemik matürasyonu üzerine de direkt etkisi vardır. Östrojen ayrıca büyüme hormonunun (BH) salgılanmasını artırır. Seks steroidleri ve BH'nun etkisi ile büyüme hızlanır. Diğer taraftan östrojen uzun dönemde epifizlerin kapanmasından ve büyümenin durmasından da sorumludur (26-29). Testosteron dolaşımında % 97-99 oranında SHBG'e bağlı olarak bulunur. Serbest formu hücre çekirdeğindeki reseptörlere bağlanarak etki eder. Testosteron ses kalınlaşmasına, vücut yapısında erkek tipi değişikliklere neden olurken, testosterondan 5-alfa redüktaz enzimi ile sentezlenen dihidrotestosteron sakal ve bıyık çıkması, penis büyümesi gibi ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşmasından sorumludur. Testosteronun az bir kısmı östrojene aromatize olarak kemik matürasyonunu uyarır (24-32).

Çocukluk döneminde santral inhibitör mekanizmaların etkisi ile HHG eksenii baskılıdır. İnhibitör mekanizmaların ortadan kalkmasıyla, HHG eksenii yeniden aktive olur ve ergenlik başlar. İnhibitör mekanizmaların nasıl ortadan kalktığı henüz tam olarak anlaşılamamakla birlikte astro-nöronal sistemde olgunlaşma, bazı genler, hormonlar ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşim olduğu düşünülmektedir (24,33). Prepubertal dönemde GnRH salınımının inhibisyonunda gama-amino bütirik asit (GABA), preproenkefalin ve dinorfin rol oynar. Glutamik asit, kisspeptin ve nörokinin-B ise GnRH salınımını uyaran başlıca faktörlerdir. Nörepinefrin (NE), nöropeptid Y (NPY) ve epifiz bezinden salgılanan melatonin de ergenlik için uyarıcıdır. NPY ve NE'nin ergenliği başlatmaktan ziyade başlamış olan matürasyonun devam etmesinde etkin olduğu düşünülmektedir. Ergenliğin başlangıcını düzenleyen önemli faktörlerden biri de leptindir. Leptin adipoz doku üretilen peptid yapıda bir hormondur ve salgılanması hipotalamik nöropeptitler tarafından düzenlenir. Leptin enerji metabolizması, termogenez, kilo alma, vücut kitle indeksi (VKİ) ve üreme fonksiyonu üzerine etkilidir. Ergenliği başlatmak ve

sürdürmek için GnRH puls uyarıcısına gerekli kritik enerji yeterliliğini bildirir. Yoğunluğu vücut yağ miktarı ile orantılıdır. Konjenital leptin eksikliğinde ergenlik başlangıcında gecikme görülür. Ghrelin BH salgılatıcı reseptörün endojen ligantıdır. Gastrik mukozadan salınır ve açlık durumunda artar. Ghrelin hipofizden BH, prolaktin ve adrenokortikotropik hormonun salgılanmasını uyarır, ayrıca gıda alımının hipotalamik kontrolünü tetikler. Ghrelin genellikle VKİ ile negatif korelasyon gösterir (20,34-39).

Kızlarda östrojen, erkeklerde ise testosteron GnRH ve gonadotropin sekresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar (**Şekil 2.1**). Aktivin, follistatin ve inhibin de gonadlardan salınan ve FSH salgılanmasını etkileyen hormonlardır. Aktivin ve follistatin kızlarda granüloza, erkeklerde ise sertoli hücrelerinde sentezlenir. Aktivin hipofizde FSH sentez ve salınımını uyarır. Follistatin ise endojen aktivin inhibitörüdür ve aktivine bağlanarak FSH salınımını baskılar. İnhibin kızlarda granüloza, erkeklerde ise sertoli ve leyding hücrelerinde sentezlenir ve FSH salınımını inhibe eder (25,40,41).



Şekil 2.1: Hipotalamo-hipofizer gonadal eksen.

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon, FSH: Folikül stimule edici hormon, LH: Luteinize hormone

2.1.2. Ergenlikte Fiziksel Değişiklikler

2.1.2.1. Kız Çocuklarında Fiziksel Değişiklikler

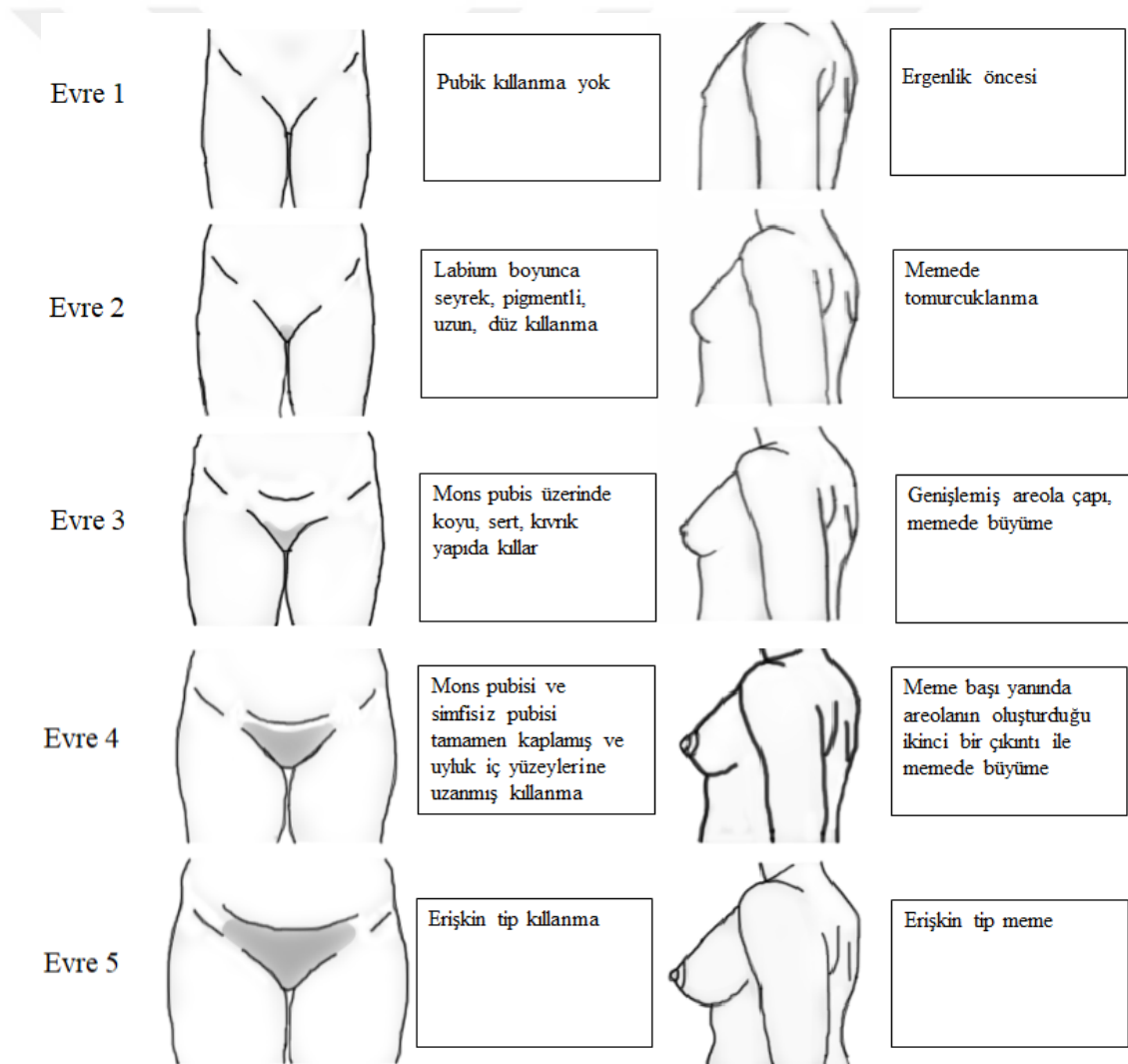
Kızlarda ergenlik 10.5 yaş civarında genellikle meme gelişimi ile başlar. Ergenlik gelişiminin evrelendirmesinde Tanner-Marshall sınıflandırması kullanılır (**Şekil 2.2) (Tablo 2.1 ve Tablo 2.2)** (13). Tanner evrelerinden her biri ortalama bir yıl sürer (13,25,42). Overlerde östradiol salgılanmasındaki artış meme gelişimini sağlar. Meme gelişimi genellikle çift taraflıdır ancak başlangıçta tek taraflı da olabilir. Tutarlı olarak yaklaşık altı ay sonra pubik kıllanma başlar, fakat olguların % 15'inde pubarş ergenliğin ilk bulgusu olabilir. Seks steroidlerinin artışı ile epifizler uyarılır ve büyüme atağı görülür. Büyüme atağı sıklıkla 11-13 yaşları arasındadır. Adrenarş, gonad matürasyonundan 1-2 yıl önce başlar, fakat kliniğe yansıma yaşı değişkendir. Tutarlı olarak yaklaşık 2.5 yıl sonra menarş (12.5 yaş civarında) olur. Östradiolün artmasıyla labium minuserde büyüme, vajinal mukozanın yapısının değişmesi, uterus ve gonadlarda morfolojik farklılaşmalar (endometrial duvar kalınlığı ve uterus hacminin artması) ve vücutta dişi tipte yağ dağılımı gözlemlenir. Uterus çocukluk döneminde gözyaşı şeklindeyken ergenliğin gelişimiyle armut şeklini alır. Uterusun yüksekliği prepubertal dönemde 3.5 cm'in altındayken ergenlikte 5-8 cm'ye ulaşır. Benzer şekilde over volümleri de artar. Ergenliğin başlamasıyla adrenal androjenlerin artmasına bağlı akne oluşabilir ve vücut kokusu değişir (15,16,24,26,38,43-45).

Tablo 2.1: Kızlarda Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre meme gelişim evreleri (13).

Evre 1	Ergenlik öncesidir, sadece meme başı gözlenir, meme dokusu palpe edilmez
Evre 2	Memelerde tomurcuklanma başlar, meme dokusu palpe edilir, areola hafif genişler
Evre 3	Meme dokusu ve areola genişler, ancak konturları pek belirgin değildir ve birbirinden ayrılmaz
Evre 4	Memeler daha da büyür; meme seviyesinin üstünde areola da ikinci bir çıkıntı meydana getirir
Evre 5	Memeler erişkin halini alır, oluşan areolar ikinci çıkıntı meme seviyesine geriler, sadece meme başı çıkıntılı bir şekilde görülür

Tablo 2.2: Kızlarda Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre pubik kıllanma evreleri (13).

Evre 1	Pubik kıllanma henüz başlamamıştır
Evre 2	Labia major boyunca ve mons pubiste az sayıda, ince, düz ya da hafif kıvrık kıllardan oluşan kıllanma başlamıştır
Evre 3	Kıllar daha kalın, pigmente, kıvrık ve sıktır, mons pubiste daha geniş alana yayılmıştır
Evre 4	Kıllanma mons pubisi tamamen kaplamış ve uyluk iç yüzlerine uzanmıştır
Evre 5	Erişkin özellikte kıllanma mevcuttur



Şekil 2.2: Kızlarda Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre pubik kıllanma ve meme gelişim evreleri.

2.1.2.2. Erkek Çocuklarındaki Fiziksel Değişiklikler

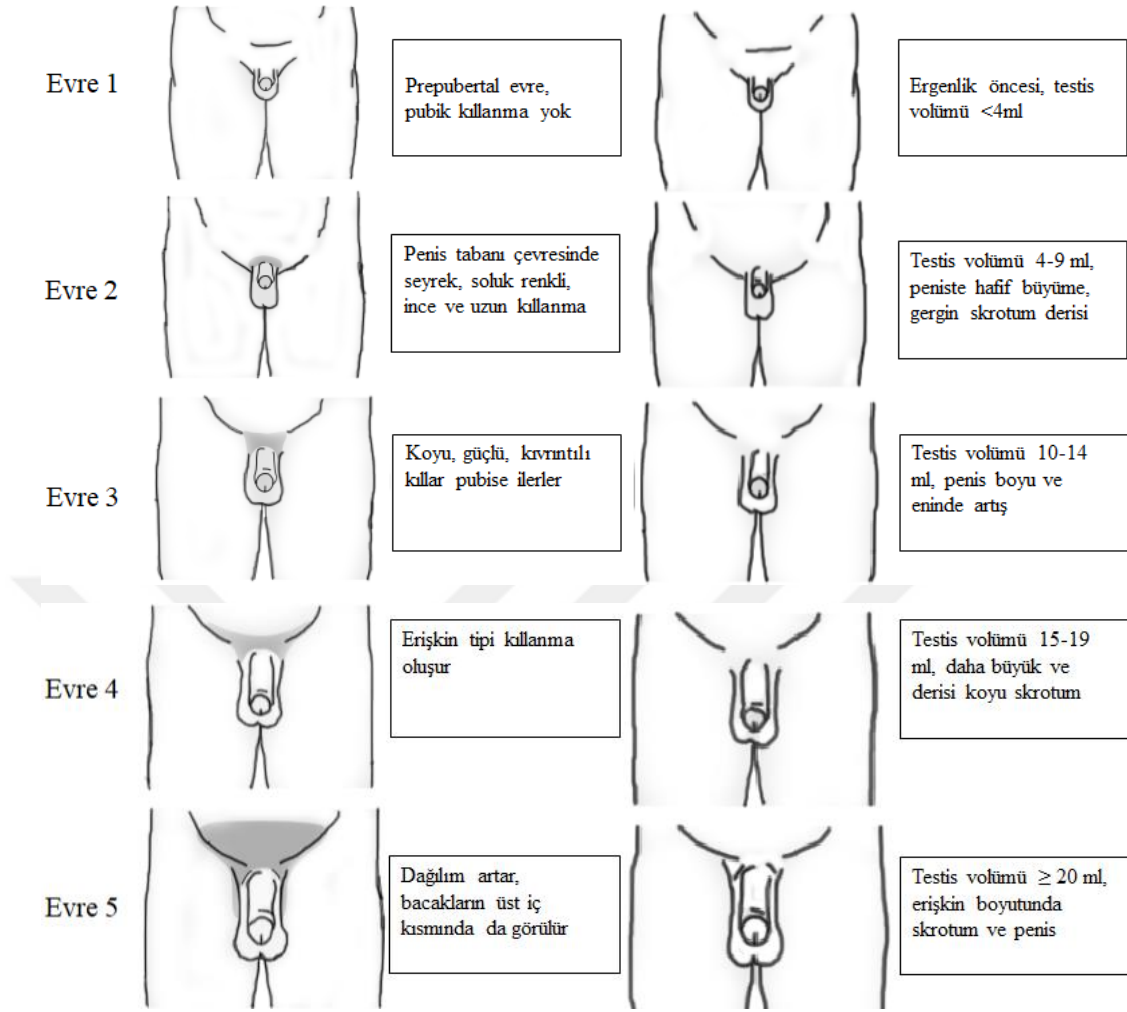
Erkeklerde ergenlik gelişiminin evrelendirmesi testis hacmindeki değişikliklere göre yapılır ve evrelendirme için Tanner-Marshall sınıflandırması kullanılır (14). Testis hacmi "Prader orşidometresi" ile değerlendirilir. Testis hacminin ≥ 4 ml veya uzun çapın 2.5 cm'yi aşması ergenlik olarak kabul edilir (**Şekil 2.3**) (**Tablo 2.3 ve Tablo 2.4**) (14,25). Testis hacim artışını skrotum derisinin incelenmesi ve pigmentasyonu, penis büyümesi, pubik ve aksiler kıllanma takip eder. Erkeklerde testosteron ve metabolitlerinin etkisi ile krikoid kıkırdak ve larenks kasları gelişir, ses kalınlaşır, kemik kitlesi ve kas gücü artar; büyüme atağı, libido artışı ve agresif davranışlar görülür. Cilt kalınlaşır, yüz, göğüs, karın, sırtın üst kısmı ile aksiller bölgede kıllanma görülür ve on beş yaş civarında sakal çıkar (14,20,25).

Tablo 2.3: Erkeklerde Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre genital gelişim evreleri (14).

Evre 1	Ergenlik öncesi dönemdir, testisler (1-3 ml)
Evre 2	Testi volümü ≥ 4 ml, skrotum büyümeye ve derisi koyulaşma başlar
Evre 3	Testis ve skrotum daha da büyümüştür, penis boyu ve eni artar
Evre 4	Skrotum daha büyük ve derisi daha koyudur, glans penis genişler, penis boyu ve eni artmaya devam eder
Evre 5	Skrotum ve penis erişkin boyuttadır

Tablo 2.4: Erkeklerde Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre pubik kıllanma evreleri (14).

Evre 1	Ergenlik öncesi dönemdir, pubis üzerinde birkaç ince tüy (vellus) olabilir
Evre 2	Penis kökünde tek tük koyu renkli kıllar belirmeye başlar
Evre 3	Kıllar sıklaşır, koyulaşır, pubis üzerine yayılmaya başlar
Evre 4	Kıllar sık, koyu renkli, kıvrık ve yaygındır; ancak yine de erişkindeki kadar yaygın değildir
Evre 5	Kıllar erişkin şeklinde ve miktarında tüm pubik bölgeyi kaplar, erişkin erkeklerin çoğunda kıllar uyluk ve göbeğe doğru yayılım gösterir, yüz ve göğüs kılları da çıkar, bu evre ırk ve yapısal özelliklere göre çok farklılık gösterir



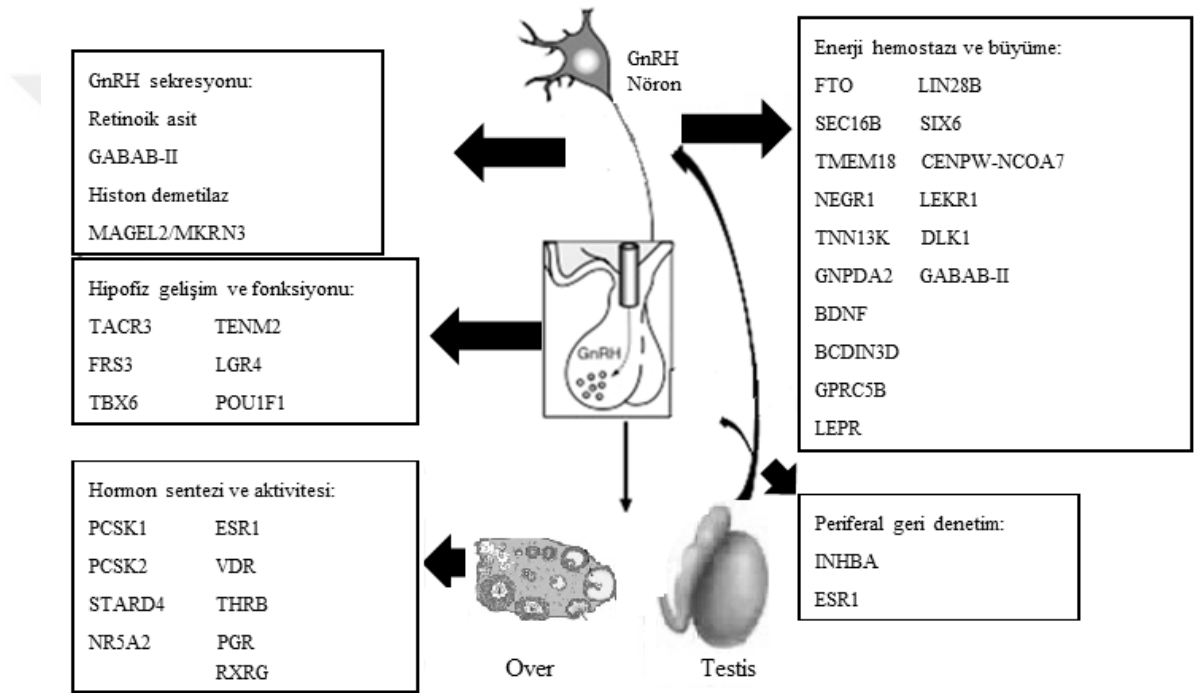
Şekil 2.3: Erkeklerde Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre pubik kıllanma ve genital gelişim evreleri.

2.1.3 Ergenliğin Başlama Yaşını Etkileyen Faktörler

Ergenliğin başlama yaşı yirminci yüzyılın ilk yarısından itibaren özellikle kızlarda belirgin düşüş göstermiştir (38). Genetik ve çevresel faktörler, sosyoekonomik durum, stres, metabolik hız, iskelet matürasyonu ve vücut yağ oranı gibi birçok faktör ergenliğin başlangıcını etkiler. Beslenme, kronik hastalıklar, sık enfeksiyon geçirme ve endokrin bozuculara (insektisitler, antiandrojenler, östrojen benzeri etki yapan çeşitli kimyasallar gibi) maruziyet de ergenliğin başlangıcını etkileyen faktörlerdir (20,38,46,47).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Tek yumurta ikizlerinde ve anne-kız ikilisinde ergenlik başlama yaşının benzer olması; siyah ırkta beyaz ırka göre ergenliğin daha erken başlaması genetik faktörlerin belirlediğini desteklemektedir. Ergenliğin başlangıcını ve ilerlemesini düzenleyen mekanizmalarda rol oynayan genler ve bu genlerdeki mutasyonlar ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. **Şekil 2.4**'te erken ergenlik ilişkili genler görülmektedir. LIN28B geni kızlarda menarş ve telarş; erkeklerde ses kalınlaşması ve pubarş yaşının erkene kayması; her iki cins için büyüme hızının artması ve boy kısalığı ile ilişkilidir (16,20,38,48).



Şekil 2.4: Ergenliğin başlangıcını ve ilerlemesinde rol alan genler.

MKRN3, DLK1, KISS1 ve KISS1R genlerindeki mutasyonların kız ve erkeklerde santral erken ergenliğe (SEE) neden olduğu gösterilmiştir. Leptin reseptörünü kodlayan LEPR-LEPROT; nörokinin B reseptörünü kodlayan TACR3; prohormon konvertaz enzimlerini kodlayan PCSK1 ve PCSK2; hipofiz gelişimi ve fonksiyonunu düzenleyen POU1F1, TENM2 ve FRS3; VKİ ilişkili FTO, SEC16B, TMEM18, NEGR1 ve IRX3 gibi genlerin ergenlikle ilişkisi tanımlanmıştır. SEE ve gecikmiş ergenlikte rol oynayan diğer genler; ANOS1, FGFR1, FGF8, PROK2,

PROK2R, CHD7, NSMF, GNRH1, GNRHR, TAC3, SEMA3A, SOX10, IL17RD, FEZF1, WDR1H genleridir ve bu genlerin sayısı zamanla artmaktadır (38,49).

2.1.3.2. Beslenme

Ergenliğin başlangıcında beslenmenin rolüyle ilgili çok sayıda çalışma vardır. Aşırı beslenme ve obezitenin ergenliği tetiklediği, özellikle süt çocukluğu döneminde hızlı kilo alan çocuklarda insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyinin arttığı ve bu çocuklarda insülin direnci ile prematür adrenarş sıklığının arttığı bildirilmiştir. Özellikle kızlarda beslenme değişiklikleri ve VKİ, ergenliğin başlangıç yaşında önemli bir role sahiptir. Yüksek VKİ menarş yaşının erkene kaymasıyla ilişkili olabilir. Obez kızlarda menarş yaşının erkene kaydığı buna karşılık malnütrisyon, malabsorbsiyon, kronik hastalıklar, herhangi bir spor dalıyla özel olarak uğraşma, anoreksiya nervoza, yorucu fiziksel yaşam koşulları ergenlikte gecikmeye veya amenoreye neden olabilir (38,39,48,50,51).

2.1.3.3. Endokrin Bozucular

Endokrin bozucu (EB)'lar endokrinolojik etkiye sahip çok çeşitli kimyasal ve hormonal maddelerdir. Çok sayıda EB vardır. EB'ların çoğu östrojenik etki gösterirken az bir kısmı anti-östrojenik, anti-androjenik veya androjenik etkiler gösterir. Ayrıca EB'ların tiroid hormonlarını ve mineralokortikoidleri de etkileyebilir. **Tablo 2.5'te** başlıca EB'lar listelenmiştir (52).

Kızlarda östrojenik yapıda olan EB'lar erken ergenlik ve prematür telarş ile ilişkilidir. Çeşitli hayvan deneylerinde bitki kaynaklı olan fitoöstrojenlere (koumestrol, ayçiçeği, genistein, daidzein, soya kökenli gıdalarda, arpa, yulaf, buğday, çavdar, zearalanol) uterus volümünde artış gösterilmiştir. DDT'lar besinlerde birikir, östrojenik etkiye sahiptir. PBB grubu kimyasallara maruz kalan kızlarda daha erken menarş görülür. Zayıf östrojenik etkiye sahip olan ve plastiklerde bulunan BPA erken telarşa neden olur. Sentetik EB'ların büyük bir grubu olan fitalatlar birçok kişisel bakım ürününde, gıda ambalajlarında, plastikler, kozmetikler, tıbbi ürünler, boyalar, oyuncaklar ve bazı pestisitlerde bulunur. Fitalatlar anti-androjenik özelliktedir; bazıları (bütil benzil fitalat) erken ergenliğe, bazıları (di-etilheksil fitalat) geç ergenliğe neden olur. Dietilstilbesterol (DES) nonsteroid yapıda sentetik

östrojendir ve spontan abortus, ektopik gebelik, prematüre doğum vevajen adenokarsinomu ile ilişkili bulunmuştur (36,52).

Tablo 2.5: Başlıca Endokrin Bozucular.

Kategori	Kimyasallar
<u>Pestisitler</u>	
• Herbisitler	2,4-diklorofenosiasetik asit, 2,4,5-triklorofenoksiasetik asit, alaklor, amitrol, atrazin, linuron, metribuzin, nitrofen, trifluralin
• Fungisitler	Benomil, heksaklobenzen, ipradiyon, mankozep, manep, metiram, miklobütanil, prokloraz, proksimidon, triadimefon, vinklozolin, zinep, ziran.
• İnsektisitler	Karbaril, klordan, dikofol, oieldrin, DDT ve metabolitleri, endosülfan, heptaklor, heptaklor epoksit, heksakloroksidoheksan (tüm izomerleri), lindani methomil, metoksiklor, mireks, oksikiordan, paratyon, permetrin, toksafen, transnonaklor
• Nematositler	Aldikarp, dipromoklorpropan
<u>Endüstriyel Bileşikler</u>	Bisfenol A (BPA), kadmiyum, dioksinler, kurşun, civa, polibrominli bifeniller (PBB), poliklorlu bifeniller (PCB), pentaklorofenol, pentanonilfenol, fitalatlar, oktoklorostiren ve stiren dimerleri ve trimerleri

DDT: Dikloro difenil trikloroetan, BPA: Bisfenol A, PCB: Poliklorlu bifeniller PBB: Polibrominli bifeniller

Erkeklerde de benzer şekilde; deri endüstrisi atıkları (androjenik), fitalatlar ve DDT, DES, fungusitler (östrojen ve androjen reseptör antogonisti) gibi EB'lara bağlı; erken ergenlik, gecikmiş ergenlik, hipospadias, kriptorşidizm, testis kanseri, epididim kisti, infertilite, vajinal poş ve jinekomasti görülebilir (36,38,52,53).

2.1.3.4. Diğer Nedenler

Gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerden evlat edinilen çocuklarda erken ergenlik görülme sıklığı daha fazladır. Evlat edinilen bu çocuklarda erken ergenlik nedeni bilinmemekle birlikte beslenme, etnik faktörler ve psikolojik strese bağlı olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Bu çocuklarda sıklıkla kendi ülkelerinde yaşadıkları dönemde beslenme ve diğer çevresel faktörlere bağlı intrauterin ve postnatal gelişme geriliği görülür. Beslenme alışkanlıklarının değişmesi, daha iyi beslenme olanakları bulmaları ve ardından görülen hızlı büyüme, düşük doğum

ağırlıklı çocuklarda görülene benzer bir mekanizmayla erken ergenliğe yol açar. Ancak gelişme geriliği olmayan evlat edinilen çocuklarda da erken ergenlik görüldüğünü gösteren çalışmalar vardır (48,54-57).

Prematürite ve düşük doğum ağırlığı, özellikle ilk iki yaşta hızlı boy veya kilo artışı ve erken ergenlik ile ilişkilidir. Bu olgularda erken ergenliğin obezite, insülin direnci ve yüksek androjen düzeyleriyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (38,39).

2.2. Erken Ergenlik ve Nedenleri

Erken ergenlik kızlarda sekiz yaşından önce meme gelişiminin, erkeklerde dokuz yaşından önce testis gelişiminin (testis hacmi ≥ 4 ml) başlaması olarak tanımlanır. Gonadotropin bağımlı (santral erken ergenlik=gerçek erken ergenlik) SEE veya gonadotropin bağımsız (periferik erken ergenlik=yalancı erken ergenlik) PEE olarak sınıflandırılır. SEE'te HHG eksenini fizyolojik ergenlikte olduğu gibi aktiftir. PEE'te ise HHG eksenini aktif değildir, seks steroidleri artışı endojen veya eksojen kaynaklı olabilir (**Tablo 2.6**) (4,20,38).

Tablo 2.6: Erken ergenlik ve inkomplet erken ergenlik sınıflandırması.

<u>1- Santral Erken Ergenlik</u> • İdiyopatik santral erken ergenlik • Santral Sinir Sistemi Lezyonları (Organik)
<u>2- Periferik Erken Ergenlik</u>
<u>3- İnkomplet Erken Ergenlik (Normal-Varyant Ergenlik)</u> • Prematür telarş • Prematür pubarş/adrenarş • Prematür izole menarş

2.2.1. Santral Erken Ergenlik ve Nedenleri

Santral erken ergenlik HHG eksenini fizyolojik olarak normal, ancak olması gerekenden daha erken dönemde aktivasyonu sonucu ortaya çıkar ve her zaman izoseksüeldir. Kızlarda erkeklere göre 5-10 kat daha sık görülür ve kızlarda yaklaşık %90 idiyopattır. Erkeklerde ise %25-75 santral sinir sistemi (SSS) lezyonlarına

bağlıdır. Sık görülen SSS lezyonları; hamartom, teratom, ependimom, astrositom, germinom, optik sinir gliomu ve nörofibrom gibi tümörlerdir. Tümörler en sık posterior hipotalamusta, epifizde veya median eminense bulunur ve üçüncü ventrikülün zeminine baskı yapar. Hamartom TGF-alfa (transforme edici büyüme faktörü alfa) salgılamasına neden olabilir. TGF-alfa da GnRH salgılamasına yol açarak plazmadaki seks steroidlerini artırır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de hamartom, tüber cinereuma veya üçüncü ventrikül tabanına bağlı kitle olarak görülür. Hidrosefali, meningomiyelosel, araknoid kistler, ağır kafa travması, kraniyal radyasyon, cerrahi nedenler, SSS enfeksiyonları ve boş sella sendromu da SEE'ge neden olabilir (**Tablo 2.7**) (4,20,38).

Tablo 2.7: Santral Erken Ergenlik ve Periferik Erken Ergenlik.

SEE nedenleri	PEE nedenleri
1-İdiopatik SEE	1-Otonom gonadal aktivasyon
2-Santral Sinir Sistemi Lezyonları	-McCune-Albright sendromu ve tekrarlayan over kistleri
-Hipotalamik hamartom	-Ailevi erkek-sınırlı erken ergenlik
-Diğer hipotalamik tümörler	2-Tümörler
-Gliom	-Germ hücreli over tümörleri
-Astrositom	-Androjen üreten over tümörleri
-Ependimom	-Leyding hücreli testis tümör
-Pinealom	- hCG üreten tümör
-Germ hücreli tm	3-Adrenal hastalıklar
-Kranial mlaformasyonlar	-Konjenital adrenal hiperplazi
- Subrasellar araknoid kist	-Adrenal tümörler
- Hidrosefali	-Generalize glukokortikoid direnci
- Septaoptik displazi	4-Çevresel nedenler
- Myelomeningosel	-Eksojen steroid ve steroid benzeri ajanlara maruziyet
- Ektopik nörohipofiz	-Evlatlık durumu
-Kranial hasarlar	5-Tedavi edilmemiş primer hipotiroidi
- Enfeksiyonlar	
- Kafa travması	
- Perinatal durumlar	

2.2.2. Periferik Erken Ergenlik ve Nedenleri

Periferik erken ergenlik HHG eksen aktivasyonu olmaksızın, gonadotropinlerden bağımsız olarak ekzojen veya endojen kaynaklı seks steroidlerinin artışıyla ortaya çıkar. PEE izoseksüel veya heteroseksüel olabilir (4,20,38).

PEE nedenleri; otonom gonadal aktivasyon, (McCune-Albright sendromu, tekrarlayan over kistleri, ailevi erkek-sınırlı erken ergenlik), tümörler (germ hücreli over tümörleri, androjen üreten over tümörleri, leyding hücreli testis tümörü, insan kaynaklı gonadotropin [hCG] üreten tümör), adrenal hastalıklar (konjenital adrenal hiperplazi, adrenal tümörler, generalize glukokortikoid direnci), çevresel nedenler (eksojen steroid ve steroid benzeri ajanlara maruziyet, evlatlık durumu) ve tedavi edilmemiş primer hipotiroididir (**Tablo 2.7**) (4,38,58).

Over kist ve tümörlerine bağlı erken meme gelişimi ve vajinal kanama görülebilir (59). McCune-Albright sendromu (MAS)'nda, adenilat siklazı aktive eden Gs proteininin Gsα alt birimini kodlayan gende (GNAS1 geni) mutasyon vardır. Bu mutasyona bağlı çoklu endokrinopatiler ortaya çıkabilir. MAS'da; erken ergenlik, cafe-au-lait lekeleri ve kemiklerde fibröz displazisi başlıca bulgulardır. MAS kızlarda erkeklerden siktir ve ergenlik bozuklukları daha erken yaşlarda ortaya çıkar. MAS'lı kızlarda kistlerine bağlı tekrarlayan vajinal kanamalar da görülebilir (38,58,60).

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), erkeklerde izoseksüel, kızlarda heteroseksüel PEE'ğe neden olur. Erkeklerde pubik kıllanma ve peniste büyüme olmasına karşın testis volümleri prepubertaldir. Klasik-olmayan KAH'li kızlarda pubik ve/veya aksiller kıllanma ile virilizasyon görülebilir. Klasik-KAH yenidoğan döneminde daha sık görülürken, klasik-olmayan KAH daha ileri yaşlarda prematür pubarş, prematür adrenarş ve hızlı kemik gelişimi şeklinde ortaya çıkar (38).

"Ailevi erkek-sınırlı erken ergenlik (FMPP; ailesel testotoksikoz)", erkeklerde görülen izoseksüel PEE nedenidir. Otozomal dominant kalıtım gösterir. LH reseptöründe aktive edici mutasyona bağlı gonadotropinler leydig hücrelerini uyarır ve testosteron salınır. Ergenlik bulguları erken dönemde (genellikle 2-3 yaşlarında) ortaya çıkar ve testislerde simetrik büyüme olur. Erkeklerde hCG salgılayan germ hücreli tümörler LH reseptörlerini uyarak testosteron sentezini artırır ve PEE'ğe

neden olur. Bu tümörler gonad, karaciğer, beyin, retroperiton ve mediastende yerleşebilir (38,61).

Ekzojen seks steroidleri veya steroid benzeri bileşikler de PEE nedeni olabilir. Östradiol içeren bazı kremler, merhemler, fitoöstrojenler, lavanta yağı ve androjen içeren kremlere maruziyet PEE'ğe neden olur (4,20,38,58,62).

2.2.3. İnkomplet Erken Ergenlik (Normal-Varyant Ergenlik)

2.2.3.1. Prematür Telaarş

Prematür telarş kızlarda ergenliğin diğer bulguları olmadan meme dokusunun gelişmesidir. Meme gelişimi tek veya çift taraflı olabilir. Genelde ilerleyici değildir. HHG ekseninin geçici kısmi aktivasyonu, over kistine bağlı geçici östradiol salgılanmasıyla, soya bazlı formülalardaki östradiole veya meme dokusunun östradiole karşı duyarlılığının artmasına bağlı prematür telarş gelişebilir (63,64). Bu olgularda kemik yaşı (KY)'nın takvim yaşı (TY)'ndan ileri olması veya büyüme hızında artma görülmez (36,65). LH ve östradiolün serum konsantrasyonları prepubertaldır. Prematür telarşlı olguların izleminde az bir kısmında SEE riski olduğu için yakın takibi önerilir (4,38).

2.2.3.2. Prematür Adrenarş (Prematür Pubarş)

Kız çocuklarında sekiz yaşından önce meme gelişimi ve/veya vajinal kanama olmaksızın; erkek çocuklarda ise dokuz yaşından önce testis volümünde artış ve diğer ergenlik belirtileri olmaksızın aksiller ve/veya pubik kıllanmanın başlamasıdır. Kızlarda, siyah ırkta, obezlerde ve insülin direnci olanlarda daha sıktır (66,67). İzole prematür adrenarşta HHG eksenini aktif değildir. Prematür adrenarşta adrenal androjen biyosentez basamaklarında erken, hızlanmış fonksiyonel bir aktivite vardır. Bununla birlikte prematür adrenarşta hiperandrojeneminin diğer bulguları (hirsutizm, kliteromegali, akne, ses kalınlaşması) sorgulanıp olası diğer nedenlerden ayırıcı tanısı yapılır (36,38). Hiperandrojeninemi genellikle adrenal kaynaklı olmakla birlikte, over kaynaklı da olabilir. Over veya adrenalde androjen salgılayan tümörler, klasik-olmayan KAH, hiperinsülinemi, kortizol direnci sendromları ayırıcı tanıda dikkate alınır (68). Ayrıca KAH ve prematür adrenarşın ayırımı için KY ve büyüme hızı takibi, seçilmiş olgulara ACTH uyarı testi yapılır (36,38).

Prematür adrenarş saptanması; metabolik sendrom (hiperinsülinemi, hipertansiyon, obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı), tip 2 diyabet ve kızlarda polikistik over sendromu için bir risk faktörüdür (36,66).

2.2.3.3. Prematür Menarş

Prematür menarş meme gelişimi ve/veya adrenarş olmaksızın izole, kendini sınırlayan vajinal kanama olarak tanımlanır (69,70). Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte endometriumun östradiol duyarlılığının artmasına ve HHG eksenin geçici aktivasyonuna bağlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Pelvik ultrasonografik (US) görüntüleme normaldir, gonadotropinlerin düzeyi prepubertaldir. Ayırıcı tanıda; cinsel istismar, genital ya da vajinal travma, enfeksiyon akılda tutulmalıdır. Tekrarlayan vajinal kanamalarda fonksiyonel over kistleri ve MAS akla gelmelidir (36,63,71).

2.2.4. Erken Ergenlikte Tanı

Erken ergenlik belirtileri ile gelen olgularda tanıya yönelik detaylı öykü alınıp, iyi bir klinik değerlendirme ile laboratuvar ve radyolojik tetkikler kullanılarak periferik veya santral erken ergenlik ayrımı yapılır.

2.2.4.1. Klinik Değerlendirme

Kızlarda tek ya da çift taraflı meme gelişimi, pubik kıllanma, vajinal akıntı veya kanama görülebilir. Erkeklerde ise; testis hacmi artar, penis boyu uzar, pubik kıllanma, erkek tipi kas gelişimi, akne, ses kalınlaşması, ereksiyon sıklığında artış görülür. Her iki cinsiyette büyüme hızı ve KY/TY oranı artar. Akranlarına göre hızlı büyüyen bu çocukların epifizleri erken kapandığı için final boy (FB)'ları genetik potansiyel altında kalır. Olguların; ergenlik belirtilerinin başlangıç yaşı ve ilerleme hızı, beslenme, evlatlık durumu, olası SSS belirtileri (baş ağrısı, görme bozukluğu veya nöbet), hipofizer yetmezlik belirtileri (yorgunluk, poliüri, polidipsi), MAS belirtileri (kemik kırıkları, over kisti, vajinal kanama), hipotiroidi belirtileri (kısa boy, öğrenme güçlüğü vb), kronik bir hastalık varlığı, ilaç kullanımı, kozmetik ürünler yoluyla eksojen steroid maruziyeti, kranial radyoterapi, doğum öncesi ve doğum sonrası erken döneme ait olası etkenler (gebelik yaşı, doğum şekli, doğum

ağırlığı, travma, ilaç kullanımı) açısından sorgulanır. Ayrıca ebeveyn ve kardeşlerin boyları ile ergenlik yaşları, ailede erken veya geç ergenlik durumu da sorgulanmalıdır (36,38).

Fizik muayenede; antropometrik veriler (ağırlık, ağırlık-SDS, boy, boy-SDS, VKİ, VKİ-SDS, VKİ persentil, büyüme hızı ve büyüme hızı-SDS) ve ergenlik evresi ile birlikte nörolojik bulgular (makrosefali, nistagmus, görme alanı kusurları, nörogelişimsel eksiklik gibi), nörofibromatozis veya MAS'u düşündürecek cilt lezyonları yanında psikolojik durum da değerlendirilir. İzole vajinal kanamalarda cinsel istismar, yabancı cisim ve vajinal enfeksiyon ihtimali göz önünde bulundurulur (38,41,42,72).

2.2.4.2. Laboratuvar

Erken ergenliğin tanısında ilk aşamada serum LH ve gonadal steroidlerin düzeyleri (kızlarda östrojen, erkeklerde testosteron) saptanır. SEE'te kızların serum östrojen ve erkeklerin serum testosteron düzeyleri ergenlik evresine ve KY'na uygunluk gösterse de bazal değerlerle tanı her zaman mümkün değildir. Erkeklerde testosteron düzeyleri genellikle >20 ng/dL, kızlarda östrojen düzeyleri dalgalanmalar göstermekle birlikte >12 pg/mL'dir. Over ve testis tümörlerine bağlı gelişen PEE'te ise serum bazal östrojen (>75 pg/mL) ve bazal testosteron (>45 ng/dL) daha yüksek düzeylerde (36,38).

Gonadotropin seviyeleri ölçümü için çeşitli testler kullanılır; bunlar immünofluorometrik (IFMA), immünokemilüminesans (ICMA), elektrokemilüminesans (ECL), radioimmunoassay (RIA)'dir. Ölçüm yöntemine göre normal aralıklar değişmektedir. Bu nedenle testin yorumlanabilmesi için ölçüm yönteminin bilinmesi gerekir. Serum LH düzeyi HHG eksenin aktivasyonunu öngörmek için iyi bir başlangıç testidir. LH düzeyi ≥ 0.6 IU/L (IFMA), LH ≥ 0.2 IU/L (ICMA) olması ergenlik ile uyumlu kabul edilir (38,73,74). Tanıda altın standart LHRH uyarı testidir. İntravenöz LHRH (2.5 µg/kg) agonisti uygulanarak yapılır (36,75). Test başlangıcından itibaren 120 dakika boyunca her 30 dakikada (0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk ve 120.dk) bir LH, FSH ile başlangıç ve 120. dk'da kızlarda östrojen, erkeklerde testosteron düzeyleri için kan örnekleri alınır (75). Kızlarda uyarılmış LH düzeyi ICMA ile ≥ 5 mIU/mL, RIA ile >15 mIU/mL, IFMA ile >6

mIU/mL olması ergenlik ile uyumlu kabul edilir (36,38,73,75). Erkeklerde ise uyarılmış LH düzeyinin ICMA ile $5 \geq$ mIU/mL, RIA ile >25.5 mIU/mL, IFMA ile >10 mIU/mL olması ergenlik ile uyumlu olarak değerlendirilir. LHRH uyarı testinde LH/FSH oranı da önemlidir (36,38,75). Bu oranın RIA ile >0.7 mIU/mL, IFMA ve ICMA ile >0.3 mIU/mL olması ergenlik ile uyumlu olarak kabul edilir. Prematür telarşta FSH baskın yanıt alınırken "yavaş ilerleyen ergenlik"te LH ve FSH değerleri yakındır. Bazal LH düzeyi çok yüksek, FSH normal ise hCG salgılayan tümörler (hepatoblastom, koryon epitelyoma, testis ve over karsinomları, mediastinel trofoblastik tümör gibi) olabilir. Ayırıcı tanı için gerekli olgularda; hCG, CEA, AFP gibi tümör belirteçleri bakılır. PEE'te bazal LH ve uyarılmış LH yanıtı prepubertaldır (7,38,75). PEE etyolojisi açısından DHEA, DHEA-S, 17-OH progesteron ve kortizol düzeylerini kontrol etmek gerekebilir (36,38).

2.2.4.3. Görüntüleme Yöntemleri

Erken ergenlik tanısında KY'nın belirlenmesi için kullanılan direkt grafi yöntemi önemli bir görüntüleme aracıdır. Sol el bilek grafisinden Greulich-Pyle veya Tanner-Whitehouse gibi standart atlara bakılarak KY belirlenir (76). KY'nın, TY'dan ileri olması erken ergenlik için anlamlıdır (38,77).

Pelvik US, ayırıcı tanıda önemlidir. Over ve uterus boyutlarını belirlemek, overin foliküler yapısını değerlendirmek, over kisti ve tümörlerini ortaya koyabilmek için pelvik US yapılır (36,38). Prepubertal dönemde uterus tübüler yapıdayken ergenlik döneminde armut şeklini alır (38,77).

Prepubertal kızlarda uterus uzun çapı <34 mm ve over volümü <1.5 ml'den küçük olur. Ergenlik döneminde ise bu değerler artar. Endometrial kalınlığın artması da önemli bir bulgudur. Endometrial kalınlık yaklaşık 8 mm'ye ulaştığında menarş olabilir. Erkeklerde erken ergenliğin testiküler tümör veya kistlere bağlı olduğu düşünülmesi halinde testislerde kalsifikasyon veya boyut farklılığının tespit edilmesi için pelvik ve skrotal US önerilir. SEE düşünülen tüm erkeklere ve ergenlik bulguları altı yaşından önce başlayan kızlara SSS patolojilerine yönelik kraniyal MRG yapılması önerilir (36,38,77).

2.2.5. Tedavi

2.2.5.1. Santral Erken Ergenlikte Tedavi

Erken ergenlik yakınması olan olguların büyük kısmı prematür telarş, prematür adrenarş veya erkence ergenliktir ve genellikle tedavi gerekmeden takip edilir. Hızlı ilerleyen erken ergenlikte tedavi gerekir (36,38,78).

SEE’te tedavinin amacı; gonadotropinleri baskılayarak hızlanmış cinsel olgunlaşmayı normal ergenlik dönemine kadar kontrol altında tutmak, erken epifiz kapanmasını geciktirmek ve boy kaybını önlemek, olguların psikososyal yönden olumsuz etkilenmesinin önüne geçmek, erken menstrüasyonu önlenmek ve kızları erken yaşlarda yüksek östrojene maruziyetin geç komplikasyonlarından korunmaktır (16,36,38,78).

SEE tedavisinde GnRH analogları kullanılır. GnRH pulsatil salındığında HHG eksenini harekete geçerken, GnRH analogları ile sürekli uyarıldığında eksen baskılanır ve hipofizer duyarsızlaşmaya bağlı gonadotropin seviyeleri düşer. Tedavi başlangıcında duyarsızlaşma oluşuncaya kadar önce geçici bir uyarı olur, bu süreçte tedaviye siproteron asetat eklenebilir (32,36,38,78). SEE tedavisinde kullanılan çok sayıda GnRH analogu vardır. Bu ilaçların uygulama yolları, dozları ve uygulama aralıkları benzerdir (**Tablo 2.8**). Uygulama yolu olarak aylık veya üç aylık intramüsküler enjeksiyonlar, her 12 ayda bir cerrahi olarak takılan subkutan implantlar, günlük subkutan enjeksiyon veya nazal sprey formları mevcuttur (10,68). Hastanın özelliklerine göre uygun GnRH analogunun tedavisine karar verilir. Aylık depo preperatlar daha çok tercih edilir. Santral sinir sistemi lezyonu mevcutsa nedene yönelik tedavi yapılır. Hipotalamik hamartomlar epileptik aktiviteye neden olmadıkça in-situ bırakılır ve kraniyal görüntüleme ile takip edilir (10,79).

Hastaların izleminde ergenlik bulgularında duraklama veya gerileme olması, büyüme hızının azalması, KY’nın ilerleme hızının azalması ve bazal LH düzeyinin baskılanması tedavi etkinliğinin göstergeleridir (10,32,36,78,79). HHG ekseninin yeterli baskılanmadığı durumlarda GnRH dozu artırılır ya da dozlar arasındaki aralık azaltılır (10). Öngörülen boy (ÖB), final boy (FB), hedef boy (HB), büyüme hızı gibi parametreler değerlendirilerek tedavi süresine karar verilir (32,77,79).

Tablo 2.8: Santral erken ergenlik tedavisinde kullanılan ajanlar.

GnRH agonisti	Ticari İsmi	Tedavi dozu ve kullanımı
Histrelin asetat	Supprelin LA	2 yaşından büyük çocuklarda 50 mg/12 ay cerrahi olarak subkutan implante edilir Günde 65 µg salgılanır
Leuprolide asetat (leuprorelin)	Lupron Depot-Ped (1 aylık) Lupron Depot CPP Eilgard, Lucrin Lupron Depot-Ped (3 aylık)	Her 28 günde bir İM enjeksiyon yapılır 30 kg altındaki çocuklarda 3,75 mg/doz 30 kg üzerindeki çocuklarda 7,5 mg/doz Tedavi yanıtına göre 4 haftada bir artırılabilir 3 ayda bir IM enjeksiyon yapılır Dozu 11,25 mg veya 30 mg Doz seçiminde bir kriter bildirilmemiştir
Triptorelin asetat (triptorelin)	Gonapeptyl Decapetyl	14 gün arayla 3 doz İM enjeksiyon yapılır 20 kg altındaki çocuklarda 1,875 mg/doz 20-30 kg arası çocuklarda 2,5 mg/doz 30 kg üzerindeki çocuklarda 3,75 mg/doz
Goserelin asetat	Zoladex	Karın bölgesine subkutan uygulanır 28 günde bir 3,6 mg uygulanır 12 haftada bir 10,8 mg uygulanır
Buserelin	Suprefact depot	6.3 mg/2 ay

2.2.5.2. Periferik Erken Ergenlikte Tedavi

PEE’te tedavi nedene yöneliktir. Testis, over ve adrenal bez tümörleri cerrahi olarak çıkarılır. Bazı tümörlerin histolojik tipine göre kemoterapi veya radyoterapi gerekebilir. PEE’ğe neden olan over follikül kistleri genelde konservatif tedavi ile kendiliğinden geriler (11). KAH ve hipotiroidide yerine koyma tedavisi uygulanır. FMPP’de antiandrojen etkili sipronolakton ile aromataz baskılayıcı ajanlar birlikte kullanılır. MAS tedavisinde antiandrojenler, testosteron sentez baskılayıcıları (ketokonazol) ve aromataz baskılayıcıları (testolakton, letrazol) ile östrojen antagonistleri kullanılır (78,80).

2.2.5.3. Tedavinin Yan Etkileri

GnRH analogları genellikle iyi tolere edilir. Enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişlik, steril abse, alerjik reaksiyon ve nadiren anafoksi görülebilir (7). Uzun süreli GnRH analogu ile tedavi edilen kız çocuklarında düzenli menstürasyon ve fertilité normal popülasyonla karşılaştırıldığında farklılık bulunmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. GnRH analoguna bağlı kemik mineral yoğunluğu azalabilir, fakat tedavi bitiminde bu etkinin ortadan kalktığı gösterilmiştir. GnRH analoglarının kilo artışıyla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Baş ağrısı, döküntü, gastrointestinal

şikayetler veya sıcak basması gibi menapoz benzeri semptomlar görülebilir. Bu olumsuz etkiler genellikle kendiliğinden veya semptomatik tedavi ile geçer. GnRH analogunun ilk enjeksiyonundan sonra östradiol sekresyonunda geçici artışa bağlı vajinal kanama görülebilir. Bununla birlikte tedavi sırasında tekrarlayan vajinal kanamalar gonadotropinlerin yeterince baskılanmadığını gösterir (13,81-83).

2.3. Erkence Ergenlik (Erkene Kaymış Ergenlik)

Ergenlik bulgularının kızlarda 7-8, erkeklerde ise 9-10 yaşlarında başlaması erkence ergenlik olarak tanımlanır. Klinik izlemde büyüme hızlanması veya KY ilerlemesinde hızlı bir artış olmaz, bu nedenle boy kaybı olması beklenmez ve GnRHa tedavisi gerekli değildir. Bununla birlikte bazen ergenlik bulguları hızlı ilerleyebilir ve GnRHa tedavisi gerekebilir (5,9).

Ergenlik evresinin <6 ayda bir evre ilerlemesi, büyüme hızının >6 cm/yıl olması, $\Delta(KY-TY) >1.5-2$ yıl ileri olması, ÖB'un HB'un altında kalması veya izlemde ÖB'un giderek azalması, kızlar için over volümünün >1.5 mL, uterus volümünün >2.0 mL ve uzun çapının >34 mm olması ve uyarılmış LH >5.0 mIU/mL, uyarılmış LH/FSH oranının >0.66 olması "ilerleyici erken ergenlik" olarak kabul edilmelidir (78,84-86).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne 2009-2019 tarihleri arasında erken ergenlik yakınmasıyla başvuran olguların dosyaları incelenerek yapıldı. Çalışma öncesi KTÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.01.2019 tarih ve 24237859-28 sayılı onay alındı.

3.1. Olguların Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

Erken ergenlik belirtileri ile başvuran sekiz yaş altındaki kızlar ile dokuz yaş altındaki erkekler veya yaşına göre ergenlik evresi ileri olan ve bazal serum LH, kızlarda bazal serum östradiol, erkeklerde bazal serum testosteron düzeyleri yüksek olan veya GnRH uyarı testi sonucu “santral erken ergenlik” ile uyumlu olup Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde takip ve tedavi edilen olguların verileri çalışmaya dâhil edildi.

Sekiz yaşından küçük, telarş $\geq$ evre 2 ve pubarş $\geq$ evre 2 olan kızlar ve dokuz yaşından küçük olup testis hacmi ≥ 4 ml ve pubarş $\geq$ evre 2 erkekler ayrıca her iki cinsiyet için TY'na göre KY ve boy yaşı (BY) ileri olanlar erken ergenlik açısından değerlendirildi (38).

Santral Erken Ergenlik Tanımlaması: Sekiz yaşından küçük kızlarda telarş $\geq$ evre 2 ve dokuz yaşından küçük erkeklerde testis hacmi ≥ 4 ml olması; bazal LH ≥ 0.2 mIU/mL ve/veya uyarılmış LH ≥ 5 mIU/mL ve KY/TY > 1.2 olması SEE olarak kabul edildi (36,86,87).

Ergenlik evresinin < 6 ayda bir ilerlemesi, büyüme hızı > 6 cm/yıl ve $\Delta(KY-TY) > 1.5-2$ yıl olması, ÖB'un HB'un gerisinde kalması veya ÖB'un giderek azalması, kızlar için over volümünün > 1.5 mL ve uterus uzun çapının > 34 mm ve bazal LH > 0.3 mIU/mL ve uyarılmış LH > 5.0 mIU/mL, uyarılmış LH/FSH > 0.66 olması “ilerleyici erken ergenlik” olarak kabul edildi (85,86,87).

SEE tanısı alan ve beyin MRG'de herhangi bir patoloji saptanmayan olgular “idiyopatik SEE” beyin MRG'de patoloji saptananlar ise “organik nedenli SEE” kabul edildi (18,38).

3.2. Olguların Dışlanma Kriterleri

İnkomplet erken ergenliği olan olgular (prematür telarş, prematür menarş, prematür adrenarş/pubarş) veya erkence ergenlik veya kronik bir hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca başka bir endokrinolojik hastalığı olan veya çalışma için belirlenen parametrelerde eksiklik olan olgular da çalışmaya alınmadı.

3.3. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

Antropometri

Çalışmaya alınan olguların dosyalarından; ergenlik bulgularının başlama yaşı, erken ergenlik tanısı konulduğu sıradaki TY, tanı esnasında, 3.ay, 6.ay, 12.ay, 24.ay, ve son kontroldeki vücut ağırlığı, ağırlık-SDS, boy, boy-SDS, VKİ, VKİ-SDS, VKİ persentil, ergenlik evresi, KY, BY, KY/TY, $\Delta(KY-TY)$, anne boyu, anne boy-SDS baba boyu, baba boy-SDS, HB, HB-SDS, ÖB, ÖB-SDS, anne menarş yaşı ve baba tıraş yaşı kaydedildi.

Ergenlik değerlendirilmesinde Çocuk Endokrinoloji Polikliniğimizde rutin olarak yapılan işlemler;

- 1) Boy ölçümü Harpenden Stadiometresi ile uygun pozisyon verilerek yapıldı.
- 2) Ağırlık ölçümü için; üç yaşın altındaki olgularda SECA marka standart tartı (SECA 762; Voge & Hakle, Hamburg, Germany) ile üç yaşın üstündeki olgularda Arester marka tartı (SC plus LCD) aleti kullanıldı (86).
- 3) VKİ değeri; 85-94. persentil olan olgular fazla ağırlıklı, ≥ 95 . persentil olan olgular obez olarak tanımlandı (88).
- 4) Ergenlik evrelemesi için Tanner-Marshall evrelemesi kullanıldı. Erkeklerde testis volümü hesaplamak için Prader orşidometresi kullanıldı.
- 5) KY değerlendirmesi sol el bilek grafisinden pediatrik endokrinolog tarafından Greulich-Pyle atlası kullanılarak yılda bir kez yapıldı (89).
- 6) Kemik mineral (KMY) ve KMY Z-skoru için L1-4 DEXA (dual enerji x-ray absorpsiyometri; LUNAR PRODIGY en CORE version15) kullanıldı.
- 7) ÖB hesaplaması için Bayley-Pinneau yöntemi kullanıldı (90).
- 8) HB ve HB-SDS aşağıdaki formül ile hesaplandı (58,91).

-Kızlarda HB = (Anne boyu+ Baba boyu- 13)/2 ile hesaplandı.

-Erkeklerde HB = (Anne boyu+ Baba boyu+13)/2 ile hesaplandı.

-HB-SDS = (Anne boyu-SDS+ Baba boyu-SDS)/1.61 formülü ile hesaplandı.

9) Epifizler kapanıp, son bir yıl içerisindeki uzama hızı <1 cm iken ulaşılan boy “final boy (FB)” olarak kabul edildi (92).

10) GnRHa tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için boy kazanımı; erişilen FB ile başlangıçtaki ÖB'un farkı kullanıldı.

Ayrıca olguların beslenmesinde tavuk, kola, cips, çikolata, mevsime uygun olmayan gıda, hazır ve dondurulmuş gıda tüketimi ve sıklığı, makyaj malzemesi kullanımı öyküsü kaydedildi.

Tedavi sırasında gelişen yan etkiler; vajinal kanama, iştah artışı, karın ağrısı, baş ağrısı, görme bozukluğu, polidipsi, poliüri, nöbet, terleme ve sinirlilik bulguları kaydedildi.

Laboratuvar Parametreleri

Olguların açlık kan örnekleri sabah saat 08:00-09:00 arasında alınmıştı. LH, FSH, bazal östrojen ve bazal testosteron düzeyleri UniCel DxI 800 access immunoassay cihazı (Beckman Coulter, Inc) kullanılarak immunokemiluminometrik analiz (immunochemiluminometric assays-ICMA) yöntemi ile ölçüldü. Bazal serum LH ≥ 0.2 mIU/mL olması HHG eksen aktivasyon kriteri olarak kabul edildi (36,74,75,85).

Klasik gonadotropin salgılatıcı hormon uyarı testi: 08:00-09:00'da 100 µg lüteinize hormon salgılatıcı hormon (LHRH Ferring® 0.1mg/ml ampul) intravenöz yapılarak 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk ve 120. dk'da LH ve FSH düzeyleri ile 0. ve 120.dk'da ayrıca östrojen ve testosteron düzeyleri cinsiyete uygun olarak ölçüldü. Bazal LH değeri ≥ 0.2 mIU/mL olması ve/veya uyarılmış LH'nın ise ≥ 5 mIU/mL olması ergenlik ile uyumlu olarak kabul edildi (36,75). Serum sT4, TSH düzeyleri hastanemiz Biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Serum sT4, TSH düzeyleri kemilüminesans immünoassay yöntemi ile Roche Cobas e411 marka cihaz (sT4 için referans aralığı 0.9-1.7 ng/dL ve TSH için 0.27-4.2 mIU/L), kullanılarak ölçüldü.

Tüm kız olgulara Hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalı ultrason ünitesinde pelvik US yapıldı. Uterus uzunluğunun 34 mm'den, over volümünün 1.5 ml'den fazla olması ve endometrial ekojenitenin kalınlaşıp görünür hale gelmesi erken ergenliği destekleyici kriter olarak kabul edildi (38,86,87,93). Pelvik US Toshiba

Aplio 500® (Toshiba Medical System Co, Otawara, Japan) cihazı ile 4C proplar kullanılarak yapıldı (38). SEE olan tüm erkek ve seçilmiş kız olgulara Radyoloji Anabilimdalı MRG ünitesinde kranial ve hipofiz MRG 3T-Siemens Skyr MRG cihazı ile yapıldı (38).

SEE'li olgular tedavide kullanılan GnRHa türüne göre (3.75 mg/ay leuprelin asetat, 3.75 mg/ay triptorelin asetat) iki alt gruba ayırdı ve kiloya göre dozları kaydedildi. Olgular üç ayda bir klinik olarak değerlendirildi. Olguların başlangıçta, izlemin 3.ay, 6.ay, 12.ay ve 24.ay'ında, tedavi kesiminde ve takibe devam edenlerin tedavi kesiminden bir yıl sonraki klinik ve varsa laboratuvar bulguları kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

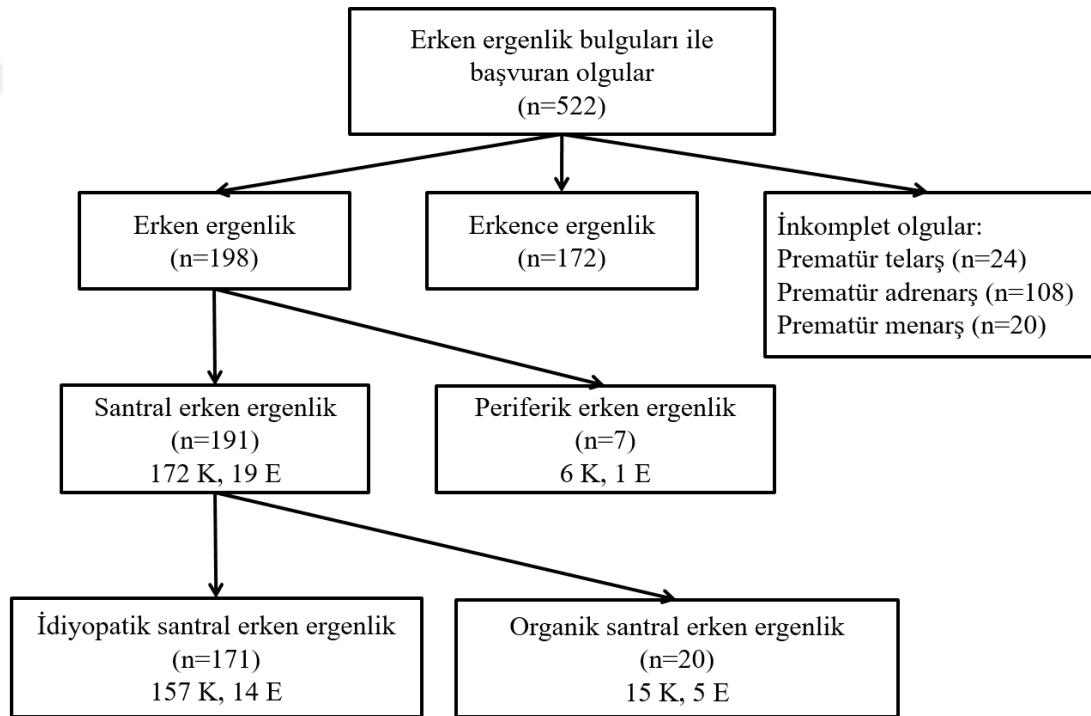
Çalışma süresince elde edilen veriler MS-Excel programına kaydedildi. Verilerin analizinde IBM SPSS v21 programı, şekil ve grafikler için GraphPad Prism 8.4.2 programı kullanıldı. Kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma (SD) değerleri hesaplandı. Verinin normal dağılıp dağılmadığını görmek için Shapiro-Wilk normallik testi yapıldı. Ki-Kare testi gözlenen frekanslar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığının test edilmesinde kullanıldı.

Normal dağılım gösteren iki bağımlı grubun karşılaştırılmasında parametrik paired-sample T testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyenlerde ise non-parametrik Wilcoxon testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren ikiden fazla bağımlı grubun karşılaştırılmasında parametrik tekrarlı ölçümlerde ANOVA analizi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen ikiden fazla bağımlı ölçümün karşılaştırılmasında ise non-parametrik Friedman testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız gruplarda parametrik Student T testi ve normal dağılım göstermeyen gruplarda non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normallik testine göre normal dağılım gösteren değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Bazal LH ve pik LH parametreleri için duyarlılık ve özgüllük değerlerinin hesaplanmasında receiver operating characteristics (ROC) eğrisi yöntemi kullanıldı. İstatistiksel analizlerin anlamlılık ölçütü %95 güven aralığında $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Etiyolojik Dağılım

Erken ergenlik belirtileri ile başvuran 522 olgumuzun dosyası incelendi. Olgularımızın %85'i (=443) kız ve %15'i (n=79) erkekti. Bu olguların %37.9'u (n=198) erken ergenlik, %33'ü (n=172) erkence ergenlik, %20.7'si (n=108) prematür adrenarş, %4.6'sı (n=24) prematür telarş, %3.8'i (n=20) prematür menarş idi (**Şekil 4.1**). Kız ve erkek olgularımızın tanı ve cinsiyete göre dağılımları **Şekil 4.2**'de gösterilmiştir.



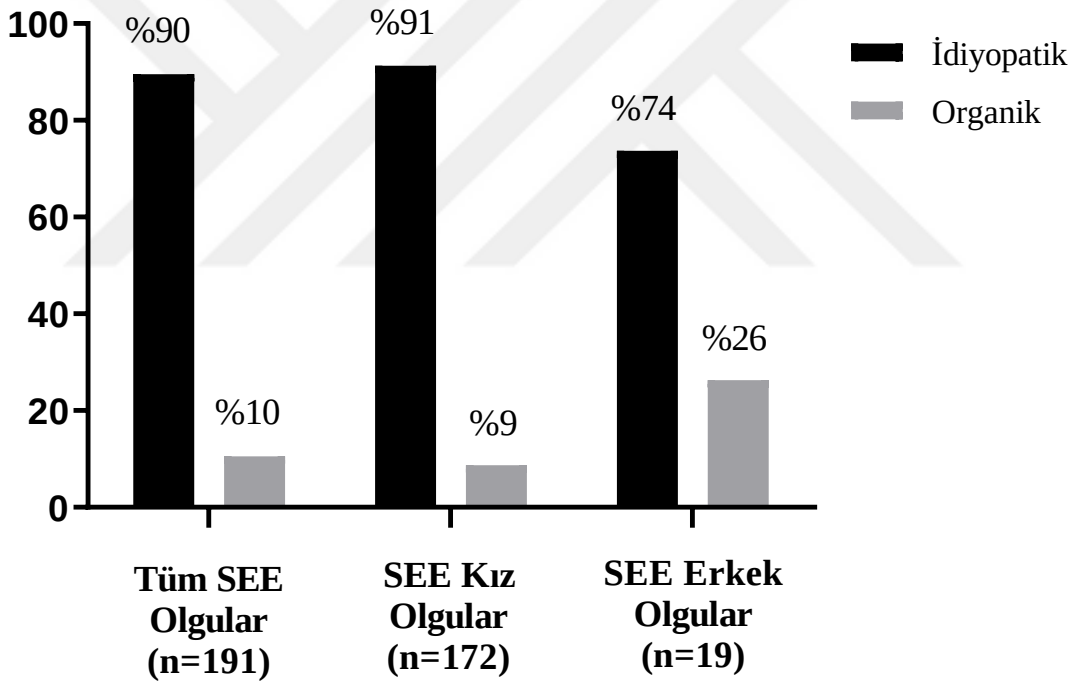
Şekil 4.1: Çalışmada değerlendirilen olguların tanısal dağılımı.

Erken ergenliği olan olgularımızın %97'si (n=191) SEE ve %3'ü (n=7) PEE idi. SEE'li 191 olgudan %90'ı (n=172) kız ve %10'u (n=19) erkekti. SEE olanların %90'ı (n=171) idiyopatik, %10'u (n=20) organik nedenlere bağlıydı. İdiyopatik SEE tanısı alan olgularımızın %26'sı (n=26) erkence ergenlik, %9'u (n=16) prematür telarş, %6'sı (n=10) prematür menarş ve %2'si (n=3) prematür adrenarş nedeniyle izlemde olan olgulardı. Organik SEE'li olgularımızın 15'i (%75) kız ve 5'i (%25) erkekti. Organik SEE'li olgularımızın; beşinde hipotalamik hamartom, üçünde hipofizer adenom, ikisinde araknoid kist, birinde optik gliom, birinde talamus

gliomu, birinde periventriküler gliom, birinde hipofizde ratke kleft kisti, birinde blake poş kisti, birinde pineal kist, birinde empty sella sendromu, birinde hipoglisemi sekeli, birinde intrakraniyal atrofi, birinde hipofizer kalsifikasyon saptandı.

PEE olan yedi olgumuzun üçünde over kisti vardı, üçü McCune-Albright sendromu, biri ise virilizan KAH idi. SEE ve PEE olgularının %64'ü (n=126) kötü beslenme (hazır ve dondurulmuş gıda tüketimi) vardı. Olguların 27'sinde aylık ≥ 2 kez tavuk tüketimi, 25'inde fazla miktarda cips, çikolata, kola tüketimi ve dört olguda da ebeveyne ait makyaj malzemesi kullanımı öyküsü vardı.

SEE tanısı aldığı sırada olgularımızdan yedisi hipotiroidi nedeniyle levotiroksin (LT4) tedavisi almaktaydı ve en az son iki yıldır tedavi ile ötiroid klinikte izlenmekteydiler.



Şekil 4.2: Tüm SEE olgularımız ile SEE kız ve erkek olgularımızda idiyopatik ve organik nedenlerin yüzde dağılımları.

4.2. Başvuru Yakınmaları

Santral erken ergenlik tanısı alan kız olgularımızın %37'si (n=64) sadece telarş, %11'i (n=19) sadece adrenarş, %27'si (n=46) telarş ve adrenarş ve %10'i (n=17) sadece menarş, %12'si (n=21) telarş, menarş ve adrenarş, %3'ü (n=5) boy uzama, iştah artışı ve akne şikâyetleri ile başvurmuştu. Erkek olgularımızın ise %58'i

(n=11) erken adrenarş, %26'sı (n=5) testis ve peniste büyüme ve %16'sı (n=3) seste kalınlaşma, ter kokusu, boy uzamasında hızlanma ve aknelerin görülmesi şikâyetleri ile başvurmuştu.

4.3. Tanı Esnasında Ergenlik Evrelerinin Dağılımı

Olgularımızın tanı esnasındaki ergenlik evrelerinin dağılımı **Tablo 4.1'**de gösterilmiştir. Başvuru anında **kız olgularımızın** %52'si (n=88) Tanner evre 2, %36'sı (n=62) Tanner evre 3, %12'si (n=22) Tanner evre 4 ile uyumluydu. Başvuru anında testis volümü **erkek olgularımızın** %80'i (n=15) Tanner evre 2, %10'u (n=2) Tanner evre 3, %10'u (n=2) Tanner evre 4 ile uyumluydu (**Tablo 4.1**). PSL (uzatılmış penis boyu) 7.0 ± 2.0 cm idi.

Tablo 4.1: Santral erken ergenlik tanılı kız ve erkek olgularımızın (n=191) Tanner sınıflandırmasına göre ergenlik evrelerinin dağılımı.

	Kız (n = 172)	Erkek (n = 19)	p
	n (yaş ortalama $\pm$ SD) %	n (yaş ortalama $\pm$ SD)%	
Ergenlik evreleri			
Evre 2	n=88 (7.5 $\pm$ 1.6 yıl) (%52)	n=15 (7.8 $\pm$ 2.1 yıl) (%80)	> 0.05
Evre 3	n= 62 (8.3 $\pm$ 1.2 yıl) (%36)	n= 2 (10.4 $\pm$ 1.1 yıl) (%10)	
Evre 4	n=22 (9.1 $\pm$ 0.9 yıl) (%12)	n= 2 (10.0 $\pm$ 0.1 yıl) (%10)	
Pubarş Evreleri			
Adrenarş 1	n=76 (7.6 $\pm$ 1.7 yıl) (%44)	n=10 (8.4 $\pm$ 1.7 yıl) (%53)	> 0.05
Adrenarş 2	n=57 (8.1 $\pm$ 1.2 yıl) (%33)	n=7 (8.1 $\pm$ 3.1 yıl) (%53)	
Adrenarş 3	n=29 (8.7 $\pm$ 1.1 yıl) (%17)	n=2 (8.8 $\pm$ 1.1 yıl) (%10)	
Adrenarş 4	n=7 (8.7 $\pm$ 1.1 yıl) (%4)	--	
Adrenarş 5	n=3 (9.1 $\pm$ 0.8 yıl) (%2)	--	

4.4. Olgularımızın Başvuru Anındaki Antropometrik ve Ailesel Verileri

SEE tanılı olgularımızın başvuru anındaki antropometrik ve ailesel verileri **Tablo 4.2'**de gösterilmiştir. **SEE kız olguların;** tanı esnasındaki ÖB, VKİ ve HB erkeklere göre anlamlı olarak düşük olmakla birlikte; ÖB-SDS, VKİ-SDS, HB-SDS'ndaki farklar anlamlı bulunmadı (**Tablo 4.2**). Ayrıca final boya ulaşan kız olgularımızın ortalama tanı yaşı 8.22 ± 1.6 yıl ve boy kazanımı 2.3 ± 1.7 cm idi. Final boya ulaşan ve tanı yaşı 6-8 yıl olan kız olgularımızın boy kazanımı 2.5 ± 0.42 cm, tanı yaşı ≥ 8 yıl olan kız olgularımızın boy kazanımı ise 2.17 ± 0.53 cm idi.

Olgularımızın %22'sinde (n=38) başvuru yakınması menarştı ve ortalama yaşları 8.9 ± 1.4 yıl idi. Tedavi kesildikten sonra ise 26 olgumuzun menarş yaşı

kayıtlıydı ve ortalama menarş yaşı 11.5 ± 1.4 yıl idi. SEE olan kız olgularımızın %78'inde (n=134) anne menarş yaşı kayıtlıydı. Anne menarş yaşı kız olgularımızda 12.6 ± 1.5 yıl ve erkek olgularımızda 12.4 ± 1.2 yıl idi. Anne menarş yaşı ile tanı yaşı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r = -0.122$, $p > 0.05$). Olgularımızın menarş yaşı ile annelerinin menarş yaşı veya babalarının tıraş yaşı arasında da korelasyon saptanmadı. Olgularımızın tedavisi kesildikten ortalama 1.4 ± 1.0 yıl sonra menarş gerçekleşmişti.

Tablo 4.2: Santral erken ergenlik tanılı kız ve erkek olgularımızın (n=191) tanı esnasındaki antropometrik ve ailesel verileri.

	Kız (n=172)	Erkek (n=19)	p
Takvim yaşı (yıl)	8.0 ± 1.5	8.3 ± 2.2	> 0.05
Ağırlık (kg)	32.1 ± 7.9	33.9 ± 8.8	> 0.05
Ağırlık-SDS	1.02 ± 0.98	1.26 ± 1.22	> 0.05
Boy (cm)	131.6 ± 11.4	130.7 ± 13.0	> 0.05
Boy-SDS	0.93 ± 1.22	0.61 ± 1.22	> 0.05
Boy yaşı (yıl)	8.8 ± 1.8	8.7 ± 2.2	> 0.05
Kemik yaşı (yıl)	9.4 ± 1.7	9.9 ± 2.6	> 0.05
Kemik yaşı/Takvim yaşı	1.23 ± 0.12	1.24 ± 0.23	> 0.05
Kemik yaşı-Takvim yaşı	1.32 ± 0.99	1.73 ± 1.05	> 0.05
VKİ (kg/m^2)	18.3 ± 2.6	19.6 ± 3.2	< 0.05
VKİ-SDS	0.77 ± 0.86	1.11 ± 1.04	> 0.05
VKİ persentil	72.6 ± 23.2	77.5 ± 22.3	> 0.05
VKİ Normal, n (%)	106 (%61.6)	9 (%47.4)	> 0.05
Fazla kilolu, n (%)	36 (%20.9)	4 (%21.1)	
Obez, n (%)	30 (%17.5)	6 (%31.6)	
Hedef boy (cm)	157.9 ± 5.4	169.0 ± 4.9	< 0.0001
Hedef boy-SDS	-0.79 ± 0.85	-1.04 ± 0.67	> 0.05
Öngörülen boy (cm)	160.1 ± 8.2	172.7 ± 8.5	< 0.0001
Öngörülen boy-SDS	-0.57 ± 1.23	-0.19 ± 1.22	> 0.05
Gebelik haftası	39.4 ± 1.9	39.0 ± 2.9	> 0.05
Doğum ağırlığı (gr)	3082.0 ± 541.9	3066.0 ± 785.1	> 0.05
Anne boy (cm)	157.7 ± 6.5	155.3 ± 3.5	> 0.05
Anne boy-SDS	-0.80 ± 1.03	-1.17 ± 0.55	> 0.05
Baba boy (cm)	170.9 ± 7.4	169.5 ± 7.3	> 0.05
Baba boy-SDS	-0.78 ± 1.01	-0.91 ± 1.04	> 0.05
Anne menarş yaşı (yıl)	12.6 ± 1.5	12.4 ± 1.2	> 0.05
Baba tıraş yaşı (yıl)	15.4 ± 1.6	14.4 ± 1.4	> 0.05

VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru

4.5. Laboratuvar Verileri

Olgularımızın hormonal bulguları **Tablo 4.3**'te gösterilmiştir. **Erkek olgularımızın** başvuru esnasında, bazal LH/FSH oranı ve LHRH ile uyarılmış LH/FSH oranı kız olgularımızla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksekti; LHRH ile uyarılmış FSH ise anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3: Santral erken ergenlik tanılı kız ve erkek olgularımızın hormonal bulguları.

	Kız (n=113)	Erkek (n=15)	p
Bazal LH (mIU/mL)	1.66±1.70	1.62±1.53	> 0.05
Bazal LH $\geq$ 0.2 mIU/mL, n (%)	142 (%82.5)	18 (%94.7)	> 0.05
Bazal FSH (mIU/mL)	3.84±2.47	2.72±2.26	> 0.05
Bazal LH/FSH	0.29±0.24	0.54±0.33	< 0.01
GnRH uyarı sonrası pik LH (mIU/mL)	12.97±10.09	12.55±9.84	> 0.05
GnRH uyarı sonrası pik LH $\geq$ 5 mIU/mL, n (%)	105 (%61)	12 (%63)	< 0.05
GnRH uyarı sonrası pik FSH (mIU/mL)	16.59±9.31	7.46±4.54	< 0.0001
GnRH uyarı sonrası pik LH/FSH	0.93±0.78	1.92±1.24	< 0.0001
	Kız (n=101)	Erkek (n=11)	
Uyarılmış östrojen (pg/mL)	31.3±22.4	--	--
Uyarılmış testosteron (ng/mL)	--	9.87±8.58	--
	Kız (n=148)	Erkek (n=15)	p
sT4 (ng/dL)	1.00±0.23	1.06±0.22	> 0.05
TSH (mIU/L)	2.45±1.16	2.76±1.29	> 0.05

LH: Luteinize edici hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, fT4: Serbest tiroksin

Bazal LH $\geq$ 0.2 mIU/mL olup uyarılmış LH 3-5 mIU/mL olan olgularımız ile uyarılmış LH $\geq$ 5 mIU/mL olanlar kıyaslandığında; tanı yaşı, BY, ağırlık, ağırlık-SDS, boy, boy-SDS, VKİ, VKİ-SDS, VKİ persentil, KY, KY/TY, Δ (KY-TY), ÖB, ÖB-SDS'nda anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 4.4**).

Uyarılmış LH $\geq$ 5 mIU/mL olanlarda bazal LH 1.40 ± 1.04 mIU/mL iken uyarılmış LH 3-5 mIU/mL olanlarda bazal LH 0.34 ± 0.20 mIU/mL idi ($p < 0.0001$). Uyarılmış pik LH değeri olgularımızın %67'sinde 60.dk.'da, %25'inde 30.dk.'da, %16'sında 90.dk.'da ve %2'sinde ise 120. dk.'da saptandı.

Kız olgularımızın US bulguları **Tablo 4.5**'te gösterilmiştir. Olgularımızın %66.8'inde (n=111) uterus uzun çapı ≥ 35 mm, %81.5'inde (n=141) sağ over volümü ≥ 1.5 mL, %73.5'inde (n=128) sol over volümü ≥ 1.5 mL idi.

Tablo 4.4: Bazal LH ≥ 0.2 mIU/mL olup uyarılmış LH piki 3-5 mIU/mL olan (n=22) ve uyarılmış LH piki ≥ 5 mIU/mL olan (n=87) alt gruplarda olgularımızın klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.

	Pik LH 3-5 mIU/mL (n=22)	Pik LH ≥ 5 mIU/m (n=87)	p
Takvim yaşı (yıl)	7.6 $\pm$ 1.8	7.6 $\pm$ 1.7	> 0.05
Boy yaşı (yıl)	8.2 $\pm$ 2.0	8.3 $\pm$ 1.9	> 0.05
Ağırlık (kg)	31.9 $\pm$ 9.8	30.7 $\pm$ 7.7	> 0.05
Ağırlık SDS	1.18 $\pm$ 1.22	1.05 $\pm$ 1.02	> 0.05
Boy (cm)	128.1 $\pm$ 11.7	128.6 $\pm$ 11.6	> 0.05
Boy SDS	0.78 $\pm$ 1.25	0.82 $\pm$ 1.14	> 0.05
VKİ, kg/m²	18.9 $\pm$ 3.0	18.3 $\pm$ 2.5	> 0.05
VKİ-SDS	1.03 $\pm$ 0.92	0.84 $\pm$ 0.87	> 0.05
VKİ persentil	77.9 25.1	73.3 22.0	> 0.05
Kemik yaşı (yıl)	8.9 $\pm$ 2.2	9.0 $\pm$ 2.0	> 0.05
KY/TY	1.23 $\pm$ 0.16	1.22 $\pm$ 0.16	> 0.05
Δ(KY-TY)	1.58 $\pm$ 1.21	1.48 $\pm$ 0.87	> 0.05
Öngörülen boy (cm)	160.4 $\pm$ 6.1	163.5 $\pm$ 9.7	> 0.05
Öngörülen boy SDS	-0.56 $\pm$ 1.47	-0.62 $\pm$ 1.13	> 0.05

KY:Kemik yaşı, TY: Takvim yaşı, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru.

Uterus çapı ile pik LH/FSH oranı arasında zayıf derecede pozitif korelasyon ($r=0.215$, $p<0.05$); uterus volümü ile bazal LH, pik LH, bazal LH/FSH oranı ve pik LH/FSH oranı arasında zayıf-orta derecede pozitif korelasyon (sırasıyla $r=0.284$, $p<0.01$; $r=0.321$, $p<0.01$, $r=0.320$, $p<0.01$ ve $r=0.388$, $p<0.0001$); sağ over volümü ile bazal LH/FSH oranı ve pik LH/FSH oranı arasında ise zayıf derecede pozitif korelasyon (sırasıyla $r=0.293$, $p<0.01$; $r=0.231$, $p<0.05$); sol over volümü ile bazal LH, bazal LH/FSH oranı ve pik LH/FSH oranı arasında zayıf derecede pozitif korelasyon ($r=0.301$, $p<0.01$; $r=0.312$, $p<0.01$, $r=0.284$, $p<0.01$) saptandı.

ROC analizi ile saptanan en yüksek ayırt edici bazal LH değeri 0.385 mIU/mL (%72.1 duyarlılıkta ve %76.5 özgüllükte) olduğunda pik LH ≥ 5 mIU/mL'dir. ROC analizinde bazal LH değeri 0.205 mIU/mL olduğunda (%75.2 duyarlılıkta ve %83.7 özgüllükte) pik LH ≥ 2 mIU/mL olması beklenir.

SEE'li kız olgularımızın %85'i (n=147) hipofiz MR bulguları vardı ve bu olgulardan 52'sinde hipofiz yüksekliği belirtilmişti. Hipofiz yüksekliği ile tanı yaşı arasında zayıf derecede pozitif korelasyon ($r=0.289$, $p < 0.05$), hipofiz yüksekliği ile KY ve BY arasında zayıf derecede pozitif korelasyon (sırasıyla $r=0.328$, $p < 0.05$; $r=0.305$, $p < 0.05$) saptandı.

Tablo 4.5: Santral erken ergenlik tanılı kız olgularımızın ultrasonografik özellikleri.

	n	Ortalama±SD veya %
Uterus uzun çapı (mm)	166	38.8±11.8
Uterus uzun çapı ≥ 35 mm	111	%66.8
Uterus volümü	164	8.0±6.5
Uterus volümü ≥ 1.5 mL	151	%92
Sağ over volümü (mL)	170	3.0±2.2
Sağ over volümü ≥ 1.5 mL	141	%81.5
Sağ over uzun çapı (mm)	170	23.9±8.1
Sol over volümü (mL)	170	3.2±2.3
Sol over volümü ≥ 1.5 mL	128	%73.5
Sol over uzun çapı (mm)	170	23.6±7.1

SEE'li erkek olgularımızın birinde anne menarş yaşı kaydı, dördünde ise hipofiz MR kaydı vardı. Bu nedenle erkek olgularda bu parametrelerle ilişkili istatistiksel analizler yapılamadı.

Tedavisi sonlandırılan 35 kız olguya tedavi bitiminden ortalama 4.4±2.1 yıl sonra L1-4 DEXA yapılarak KMY 1.09±0.15 g/m² ve KMY-SDS 0.50±1.30 idi. KMY-SDS <-2.0 saptanan olgu yoktu.

4.6. Uygulanan Tedavi ile İlişkili Genel Veriler

Kız olgularımızın %58'inde (n=99) GnRHa tedavisi tamamlanmıştı, %19'unda (n=32) devam etmekteydi, %23'ü (n=41) ise tedavi sırasında takipten çıkmıştı. SEE'li olan kız olgularımızın GnRHa dozu tedavi başlangıcında 127 µg/kg iken, son kontrolde 87 µg/kg idi.

Erkek olgularımızın %58'inde (n=11) GnRHa tedavisi tamamlanmıştı, %32'inde (n=6) devam etmekteydi, %10'u (n=2) ise tedavi sırasında takipten çıkmıştı. **Tablo 4.6'da** olgularımızın aldıkları GnRHa çeşidine göre dağılımı gösterilmiştir.

Kız olgularımızın %60'ı >24 ay, %30'u 12-24 ay, %6'sı 6-12 ay izlenmişti. GnRHa tedavisi alan olguların başlangıç ile son kontrol arasındaki ortalama takip süresi 3.7±2.3 yıl, 24. ay ile son kontrol arasındaki ortalama takip süresi ise 2.3±1.7 yıl idi. **Leuprolid asetat (LA)** tedavisi alan kız olgularımızda başlangıç ile son kontrol arasındaki ortalama takip süresi 3.7±2.3 yıl, 24. ay ile son kontrol arasındaki ortalama takip süresi 2.3±1.7 yıl idi. **Triptorelin asetat (TA)** tedavisi alan olgularımızın sayısı daha düşük olmakla birlikte başlangıç ve son kontrol arasındaki

ortalama takip süresi 3.6 ± 2.4 yıl, 24. ay ve son kontrol arasındaki ortalama takip süresi ise 2.2 ± 1.8 yıl idi.

Olgularımızın %21'inde (n=40) tedaviye bağlı yan etkiler saptandı. Yan etki saptananlardan %78'i (n=31) LA ve %22'si (n=9) TA alan olgulardı. SEE'li kız olgularımızın %11'inde (n=19) vajinal kanama (11 olguda birinci, üç olguda ikinci, üç olguda üçüncü ve iki olguda dördüncü dozdan sonra) görüldü. Vajinal kanaması olanların 18'i (LA alanların %12'si) LA, biri TA almaktaydı. Kız ve erkek olgularımızın dokuzunda iştah artışı (tedavi başlangıcında bu olgularımızın dördü fazla kilolu, üçü normal kilolu, ikisi obezdi), beşinde karın ağrısı, üçünde baş ağrısı, birinde poliüri ve polidipsi, birinde çift görme, birinde nöbet (TA almaktaydı), birinde ise sinirlilik ve terleme vardı. **İştah artışı olan olgularımızdan sekizi LA ve biri TA almaktaydı.** Lokal yan etki ve sıcak basması bildirilmemişti.

Tablo 4.6: Kız ve erkek olgularımızın (n=191) aldıkları GnRHa çeşidine göre dağılımları.

	Kız (n = 172)	Erkek (n = 19)
LA tedavisi tamamlanan, n (%)	81 (%47.1)	7 (%36.8)
LA tedavisi devam eden, n (%)	29 (%16.9)	6 (%31.6)
LA tedavisi sırasında takipten çıkanlar, n (%)	39 (%22.7)	2 (%10.5)
TA tedavisi tamamlanan, n (%)	18 (%10.5)	4 (%21.1)
TA tedavisi devam eden, n (%)	3 (%1.7)	-
TA tedavisi sırasında takipten çıkanlar, n (%)	2 (%1.2)	-

LA: leuprolid asetat, TA:Triptorelin asetat.

4.7. Leuprolid Asetat Alan Olgularımızın Tedavi Sürecindeki Antropometrik Bulguları

LA alan tüm kız olgularımızın (n=81) başlangıçtaki ve son kontroldeki bulguları **Tablo 4.7'**de verilmiştir. Son kontrol boy-SDS'nda anlamlı olarak iyileşme mevcuttu ($p < 0.0001$). Son kontrol KY/TY ve $\Delta(KY-TY)$ değerleri başlangıçtakine göre anlamlı olarak düşüktü; son kontrol ÖB ve ÖB-SDS değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.7**).

En az iki yıl LA tedavisi alan kız olgularımızın (n=44) başlangıç, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve 24.aylardaki verileri ve istatistiksel sonuçları **Tablo 4.8** ve **Tablo 4.9'**da gösterilmiştir. Bu olgularımızın 6.ay boy-SDS başlangıç, 3.ay, 12.ay 24.ay'a göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.0001$). Olgularımızın 12.ay ve 24.ay KY/TY oranı ile 12.ay ve 24.ay $\Delta(KY-TY)$ başlangıç

değerlerine kıyasla anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Olgularımızın ikinci yıl büyüme hızı ve büyüme hızı-SDS birince yıla göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Olgularımızın 12.ay ergenlik evresi başlangıç ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.005$) (**Tablo 4.8 ve 4.9**).

Tablo 4.7: Leuprolid asetat tedavisi alan kız olgularımızın ($n=81$) başlangıç ve son kontrol klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.

	Başlangıç	Son kontrol	P
Takvim yaşı (yıl)	8.0±1.5	12.0±2.2	< 0.0001
Ağırlık (kg)	31.2 ± 7.9	49.6 ± 11.3	< 0.0001
Ağırlık-SDS	0.91 ± 0.96	0.80 ± 1.22	> 0.05
Boy (cm)	130.6 ± 11.1	150.6 ± 8.2	< 0.0001
Boy-SDS	0.81 ± 1.18	0.26 ± 1.31	< 0.0001
Büyüme hızı (cm/yıl)	---	5.27±1.45	---
Büyüme hızı-SDS	---	-0.35 ± 2.17	---
VKİ (kg/m²)	18.0 ± 2.35	21.7 ± 3.71	< 0.0001
VKİ-SDS	0.71 ± 0.85	0.82 ± 1.08	> 0.05
VKİ persentil	71.8 ± 23.1	74.6 ± 23.0	> 0.05
Boy yaşı (yıl)	8.7 ± 1.8	12.2 ± 2.1	< 0.0001
Kemik yaşı (yıl)	9.2 ± 2.0	12.4 ± 2.7	< 0.0001
KY/TY	1.24 ± 0.1	1.03 ± 0.09	< 0.0001
Δ(KY-TY)	1.17 ± 0.7	0.48 ± 0.35	< 0.001
Öngörülen boy (cm)	160.5 ± 8.7	164.1 ± 8.9	< 0.001
Öngörülen boy SDS	-0.57 ± 1.33	0.21 ± 1.32	< 0.0001
Ergenlik evresi	2.49 ± 0.57	3.51 ± 1.14	< 0.0001

KY:Kemik yaşı, TY:Takvim yaşı, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru

* Başlangıç ile son kontrol arasındaki ortalama takip süresi 3.7±2.3 yıl.

4.8. Triptorelin Asetat Alan Olgularımızın Tedavi Sürecindeki Antropometrik Bulguları

TA alan 23 kız olgumuzun sadece sekizinde birinci ve ikinci yıl verileri mevcuttu. Bu nedenle TA alanlarda alt grup olarak 1. ve 2. yıl verileri ayrıca değerlendirilememiştir. **TA alan kız olguların** başlangıç ve son kontrol verileri karşılaştırma **Tablo 4.10**'da gösterilmiştir. Sayı az olmakla birlikte başlangıç ve son kontrol KY/TY oranı ve Δ(KY-TY) değerlerindeki farklılıklar anlamlı değildi (**Tablo 4.10**). **TA alan erkek** olgu sayısı dört olduğu için bu olgulara ayrıca istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Tablo 4.8: Leuprolid asetat alan kız olgularımızın (n=44) başlangıç, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve 24.ay klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.

	Başlangıç	3.Ay	6.Ay	12.Ay	24.Ay	p
Takvim yaşı (yıl)	7.7 ± 1.5	7.9 ± 1.6	8.2 ± 1.6	8.7 ± 1.5	9.7 ± 1.6	< 0.0001
Ağırlık (kg)	28.8 ± 7.1	30.3 ± 7.0	31.3 ± 7.3	33.5 ± 7.9	37.9 ± 9.8	< 0.0001
Ağırlık-SDS	0.67 ± 0.93	0.79 ± 0.90	0.76 ± 0.92	0.75 ± 0.93	0.67 ± 0.99	< 0.05
Boy (cm)	129.7 ± 10.8	129.7 ± 10.4	131.7 ± 10.5	134.4 ± 10.2	139.5 ± 9.8	< 0.0001
Boy-SDS	0.62 ± 1.04	0.67 ± 1.00	0.77 ± 1.06	0.64 ± 1.07	0.47 ± 1.09	< 0.0001
VKİ (kg/m ²)	17.41 ± 2.48	17.82 ± 2.48	17.81 ± 2.57	18.36 ± 2.76	19.21 ± 3.33	< 0.0001
VKİ-SDS	0.50 ± 0.95	0.61 ± 0.91	0.54 ± 0.94	0.60 ± 0.96	0.60 ± 1.02	> 0.05
VKİ persentil	65.6 ± 25.4	69.3 ± 23.0	66.6 ± 24.3	68.9 ± 23.6	67.9 ± 25.4	> 0.05
Boy yaşı (yıl)	8.2 ± 1.8	8.6 ± 1.7	8.9 ± 1.7	9.3 ± 1.7	10.1 ± 1.6	< 0.0001
Kemik yaşı (yıl)	8.9 ± 1.6			9.1 ± 1.5	9.9 ± 1.5	< 0.0001
KY/TY	1.24 ± 0.11			1.07 ± 0.07	1.03 ± 0.06	< 0.0001
Δ(KY-TY)	1.27 ± 0.66			0.48 ± 0.26	0.28 ± 0.11	< 0.0001
Büyüme hızı (cm/yıl)				6.48 ± 2.36	5.50 ± 1.82	< 0.05
Büyüme hızı-SDS				0.47 ± 2.42	-0.72 ± 1.71	< 0.01
Ergenlik evresi	2.37 ± 0.54	2.23 ± 0.68	2.14 ± 0.77	2.09 ± 0.75	2.67 ± 0.92	< 0.0001

KY:Kemik yaşı, TY:Takvim yaşı, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru.

Tablo 4.9: Leuprolid asetat alan kız olgularımızın (n=44) başlangıç, 3. ay, 6.ay, 12.ay ve 24.ay verileriyle ilgili kıyaslamalarının istatistiksel sonuçları.

	p (0.-3.Ay)	p (0.-6.Ay)	p (0.-12.Ay)	p (0.-24.Ay)	p (3.- 6.Ay)	p (3.-12.Ay)	p (3.-24.Ay)	p (6.-12.Ay)	p (6.-24.Ay)	p (12.-24.Ay)
Takvim yaşı (yıl)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Ağırlık (kg)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Ağırlık-SDS	< 0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	< 0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Boy (cm)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Boy-SDS	>0.05	< 0.001	>0.05	>0.05	< 0.05	>0.05	< 0.01	< 0.05	< 0.0001	< 0.001
VKİ (kg/m ²)	< 0.05	< 0.010	< 0.0001	< 0.0001	>0.05	< 0.01	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
VKİ-SDS	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
VKİ persentil	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Boy yaşı (yıl)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Kemik yaşı (yıl)			>0.05	< 0.0001						< 0.0001
KY/TY			< 0.01	< 0.0001						>0.05
Δ(KY-TY)			< 0.0001	< 0.0001						>0.05
Büyüme hızı (cm/yıl)										< 0.05
Büyüme hızı-SDS										< 0.01
Ergenlik evresi	>0.05	>0.05	< 0.01	< 0.05	>0.05	>0.05	< 0.01	>0.05	< 0.0001	< 0.0001

0.ay: Başlangıç

KY:Kemik yaşı, TY:Takvim yaşı, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru.

Tablo 4.10: Triptorelin asetat alan tüm kız olgularımızın (n=18) başlangıç ve son kontrol klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.

	Başlangıç	Son kontrol	p
Takvim yaşı (yıl)	8.8 ± 1.0	12.4 ± 2.1	< 0.0001
Ağırlık (kg)	32.2 ± 6.1	48.9 ± 10.6	< 0.0001
Ağırlık-SDS	0.61 ± 0.72	0.53 ± 0.98	> 0.05
Boy (cm)	132.0 ± 6.3	149.2 ± 6.6	< 0.0001
Boy-SDS	0.21 ± 0.88	0.32 ± 1.03	< 0.01
Büyüme hızı (cm/yıl)	---	4.93±1.31	----
Büyüme hızı-SDS	---	-0.24 ± 1.97	----
VKİ (kg/m2)	18.31 ± 2.12	21.49 ± 3.23	< 0.0001
VKİ-SDS	0.70 ± 0.60	0.83 ± 0.96	> 0.05
VKİ persentil	72.3 ± 17.1	72.8 ± 23.6	> 0.05
Boy yaşı (yıl)	8.9 ± 1.1	11.6 ± 1.1	< 0.0001
Kemik yaşı (yıl)	9.7 ± 1.3	12.5 ± 2.5	< 0.05
KY/TY	1.08 ± 0.14	0.99 ± 0.11	> 0.05
Δ(KY-TY)	0.65 ± 1.18	0.07 ± 1.60	> 0.05
Öngörülen boy (cm)	158.7 ± 6.1	159.8 ± 6.5	> 0.05
Öngörülen boy SDS	-0.59 ± 0.87	-0.52 ± 0.99	> 0.05
Ergenlik evresi	2.6 ± 0.80	3.70 ± 1.0	< 0.001

KY:Kemik yaşı, TY:Takvim yaşı, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru.

** Başlangıç ve son kontrol arasındaki takip süresi ortalama 3.6±2.4 yıl.

4.9. GnRHa Tedavisi (LA veya TA) Alan Olgularımızın Tedavi Sürecindeki Antropometrik Bulguları

GnRHa alan tüm kız olgularımızın başlangıç ve son kontroldeki klinik özellikleri ve KY verileri **Tablo 4.11**'de gösterilmiştir. GnRHa alan bu olguların son kontrol boy-SDS başlangıçtakine göre anlamlı olarak iyileşmişti (p <0.0001). Son kontrol KY/TY ve Δ(KY-TY)'da başlangıç ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla p <0.0001, p < 0.05). Son kontrol ÖB ve ÖB-SDS'nda de başlangıca göre anlamlı olarak artış saptandı (sırasıyla p <0.001, p <0.0001) (**Tablo 4.11**).

En az 24 ay GnRHa tedavisi alan kız olgularımızın (n=52) başlangıç, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve 24.aylardaki verileri Tablo 4.12 ve Tablo 4.13'te gösterilmiştir. Bu olguların 6.ay boy-SDS başlangıç, 3.ay ve 24.ay ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksekti (p <0.01). VKİ-SDS'nda 3.ay, 6.ay, 12.ay ve 24.ay'larda artış olmakla birlikte, sadece başlangıç ile 3.ay değerleri arasındaki farklılık anlamlıydı (**Tablo 4.12-4.13, Şekil 4.3**). KY/TY oranı ve Δ(KY-TY)'da 12.ay ve 24.aylarda anlamlı düşük saptandı (p <0.001) (**Tablo 4.12-4.13, Şekil 4.4**). Tedavinin ikinci yılındaki büyüme hızı ve büyüme hızı-SDS birinci yıl ile kıyaslandığında anlamlı olarak

düşüktü ($p < 0.05$) (**Tablo 4.12-4.13, Şekil 4.5**). Olgularımızın 6.ay, 12.ay'daki ergenlik evresi başlangıçtakine göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Ancak 24.ay ergenlik evresi başlangıç, 3.ay, 6.ay, 12.ay'dakilere göre anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.12-4.13**).

Tablo 4.11: GnRHa alan kız olgularımızın ($n=98$) başlangıç ve son kontrol klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.

	Başlangıç	Son kontrol	p
Takvim yaşı (yıl)	8.1 ± 1.5	12.1 ± 2.1	< 0.0001
Ağırlık (kg)	31.4 ± 7.6	49.5 ± 11.1	< 0.0001
Ağırlık SDS	0.86 ± 0.93	0.75 ± 1.18	> 0.05
Boy (cm)	130.9 ± 10.4	150.3 ± 7.9	< 0.0001
Boy SDS	0.70 ± 1.15	0.16 ± 1.31	< 0.0001
Büyüme hızı (cm/yıl)	--	5.21 ± 1.43	--
Büyüme hızı-SDS	--	-0.33 ± 2.13	--
VKİ (kg/m²)	18.08 ± 2.30	21.64 ± 3.61	< 0.0001
VKİ-SDS	0.71 ± 0.81	0.82 ± 1.05	> 0.05
VKİ persentil	71.9 ± 22.0	74.3 ± 23.0	> 0.05
Boy yaşı (yıl)	8.7 ± 1.7	12.1 ± 2.0	< 0.0001
Kemik yaşı (yıl)	9.3 ± 1.9	12.4 ± 2.6	< 0.0001
KY/TY	1.24 ± 0.11	1.02 ± 0.09	< 0.0001
$\Delta(KY-TY)$	1.13 ± 0.85	0.35 ± 0.19	< 0.05
Öngörülen boy (cm)	160.1 ± 8.2	163.2 ± 8.6	< 0.001
Öngörülen boy SDS	-0.57 ± 1.23	0.05 ± 1.28	< 0.0001
Ergenlik evresi	2.52 ± 0.63	3.54 ± 1.11	< 0.0001

KY:Kemik yaşı, TY:Takvim yaşı, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru.

* Olguların başlangıç ile son kontrol arasındaki ortalama takip süresi 3.7 ± 2.3 yıl dır.

4.10. SEE Tanılı Kız Olgularımızın Antropometrik Verileri, Kemik Yaşı ve Laboratuvar Değerleri Arasındaki Korelasyon Analiz Bulguları

En az 2 yıl izlenen SEE'li olgularımızda korelasyon analizleri sonuçları **Tablo 4.14**'te gösterilmiştir.

İyi derecede pozitif korele olan parametreler: Ağırlık ile boy; ağırlık-SDS ile boy-SDS idi. Orta derecede pozitif korele olan parametreler: KY ile $\Delta(KY-TY)$; ağırlık ve boy idi. Zayıf derecede pozitif korele olan parametreler: KY ile VKİ, bazal LH/FSH, uyarılmış pik LH/FSH; KY/TY ile ağırlık-SDS, boy-SDS; $\Delta(KY-TY)$ ile ağırlık-SDS, boy-SDS; ağırlık ile ÖB, ÖB-SDS; ağırlık-SDS ile ÖB, ÖB-SDS; VKİ ile ÖB, ÖB-SDS; boy ile uyarılmış pik LH/FSH; VKİ persentil ile TSH; ÖB ile pik LH/FSH idi. Zayıf derecede negatif korele olan parametreler: Ağırlık ile uyarılmış FSH; boy ile uyarılmış FSH; KY ile uyarılmış FSH; bazal LH ile TSH idi. Çalışmada değerlendirilen diğer parametrelerde anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 4.12: GnRHa tedavisi alan kız olgularımızın (n=52) başlangıç, 3.ay, 6.ay, 12.ay ve 24.ay klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.

	0.Ay	3.Ay	6.Ay	12.Ay	24.Ay	p
Takvim yaşı (yıl)	7.7 ± 1.5	8.0 ± 1.5	8.2 ± 1.5	8.8 ± 1.5	9.7 ± 1.5	< 0.0001
Ağırlık (kg)	28.6 ± 6.7	30.3 ± 6.7	31.3 ± 7.1	33.6 ± 7.6	37.9 ± 9.3	< 0.0001
Ağırlık-SDS	0.65 ± 0.92	0.78 ± 0.92	0.77 ± 0.94	0.75 ± 0.93	0.69 ± 0.97	< 0.05
Boy (cm)	127.8 ± 10.2	129.7 ± 9.8	131.7 ± 9.8	134.5 ± 9.5	139.7 ± 9.1	< 0.0001
Boy-SDS	0.60 ± 1.04	0.65 ± 1.04	0.74 ± 1.08	0.66 ± 1.09	0.51 ± 1.09	< 0.0001
VKİ (kg/m2)	17.34 ± 2.33	17.79 ± 2.37	17.86 ± 2.52	18.35 ± 2.74	19.18 ± 3.20	< 0.0001
VKİ-SDS	0.49 ± 0.90	0.62 ± 0.87	0.56 ± 0.94	0.59 ± 0.96	0.61 ± 0.98	> 0.05
VKİ persentil	65.4 ± 24.5	69.3 ± 22.6	67.2 ± 24.6	68.7 ± 24.2	68.4 ± 25.1	> 0.05
Boy yaşı (yıl)	8.2 ± 1.7	8.6 ± 1.6	8.9 ± 1.6	9.3 ± 1.6	10.1 ± 1.5	< 0.0001
Kemik yaşı (yıl)	8.9 ± 1.6			9.1 ± 1.4	9.8 ± 1.4	< 0.0001
KY/TY	1.23 ± 0.12			1.06 ± 0.07	1.03 ± 0.06	< 0.0001
Δ(KY-TY)	1.17 ± 0.84			0.41 ± 0.34	0.19 ± 0.12	< 0.0001
Büyüme hızı (cm/yıl)				6.68 ± 2.50	5.65 ± 1.90	< 0.05
Büyüme hızı-SDS				0.61 ± 2.45	-0.62 ± 1.69	< 0.01
Ergenlik evresi	2.34 ± 0.52	2.20 ± 0.67	2.10 ± 0.76	2.06 ± 0.71	2.60 ± 0.90	< 0.0001

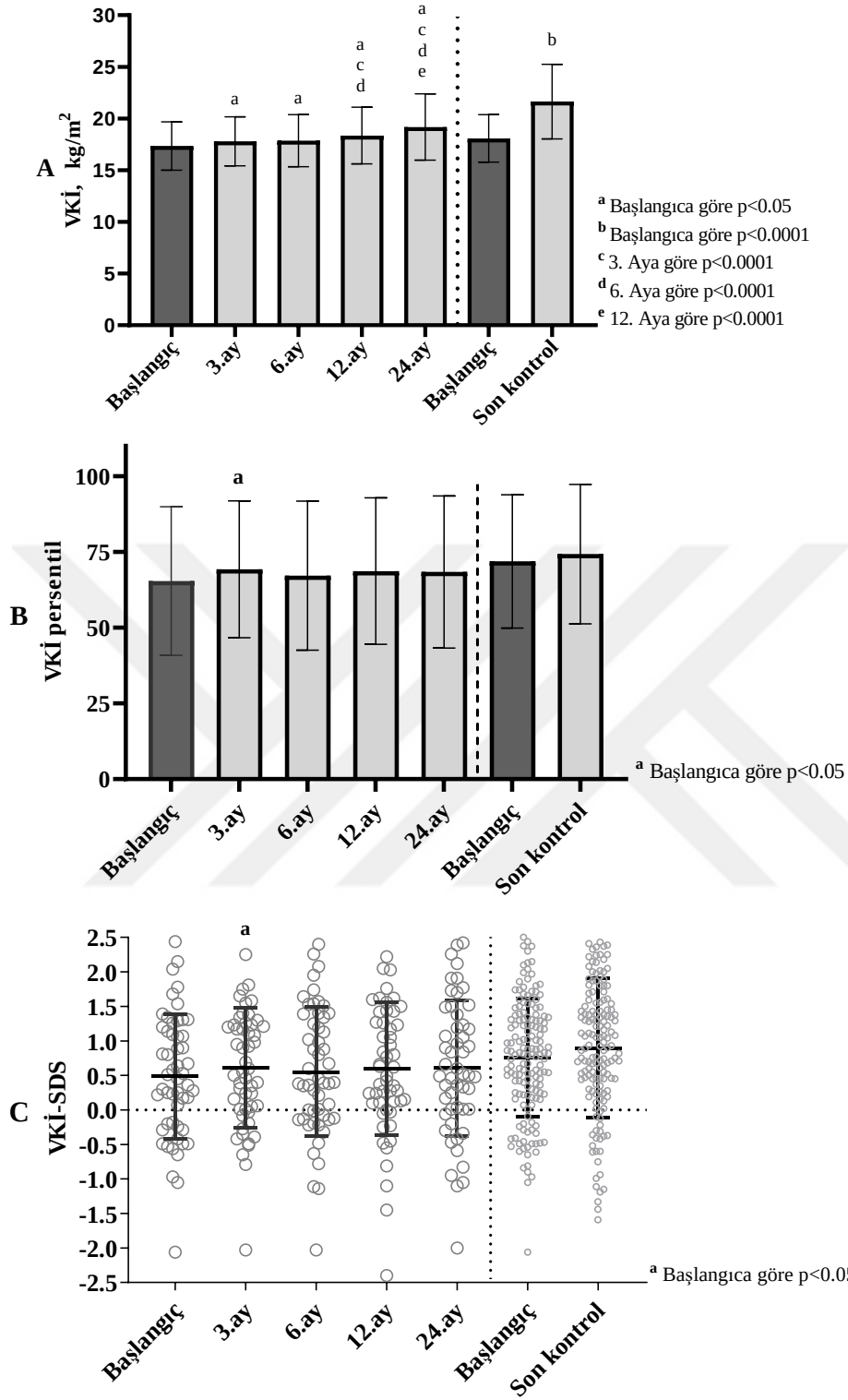
KY:Kemik yaşı, TY:Takvim yaşı, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru.

Tablo 4.13: GnRHa alan kız olgularımızın (n=52) başlangıç, 3. ay, 6.ay, 12.ay ve 24.ay klinik özellikleri ve kemik yaşı kıyaslamalarının istatistiksel sonuçları.

	p (0.-3.Ay)	p (0.-6.Ay)	p (0.-12.Ay)	p (0.-24.Ay)	P (3.- 6.Ay)	p (3.-12.Ay)	p (3.-24.Ay)	p (6.-12.Ay)	p (6.-24.Ay)	P (12.-24.Ay)
Takvim yaşı (yıl)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Ağırlık (kg)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Ağırlık-SDS	< 0.01	< 0.05	< 0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Boy (cm)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Boy-SDS	>0.05	< 0.001	>0.05	>0.05	< 0.01	>0.05	< 0.05	>0.05	< 0.0001	< 0.01
VKİ (kg/m2)	< 0.01	< 0.01	< 0.0001	< 0.0001	>0.05	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
VKİ-SDS	< 0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
VKİ persentil	< 0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Boy yaşı (yıl)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Kemik yaşı (yıl)			>0.05	< 0.0001						< 0.0001
KY/TY			< 0.01	< 0.0001						>0.05
Δ(KY-TY)			< 0.001	< 0.0001						>0.05
Büyüme hızı (cm/yıl)										< 0.05
Büyüme hızı-SDS										< 0.01
Ergenlik evresi	>0.05	< 0.05	< 0.01	< 0.05	>0.05	>0.05	< 0.01	>0.05	< 0.0001	< 0.0001

0.ay: Başlangıç

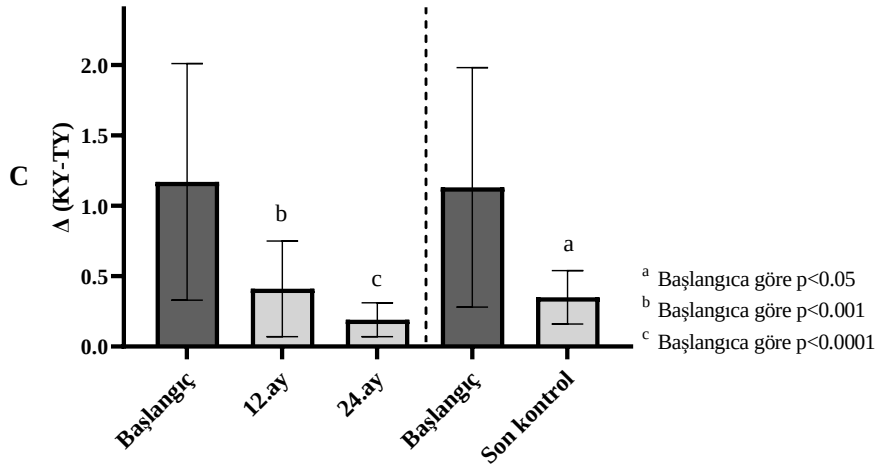
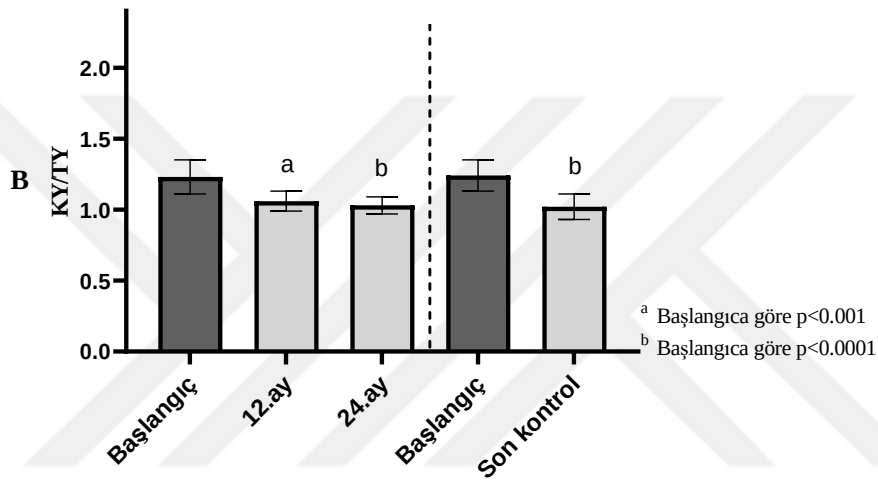
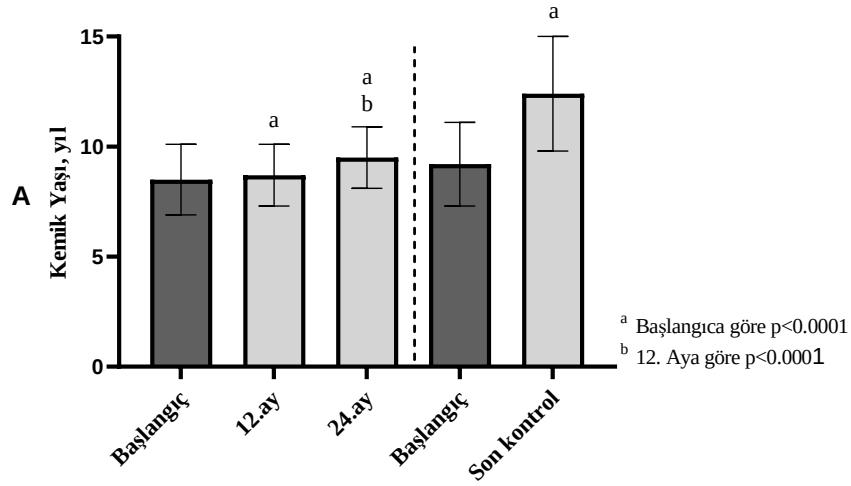
KY:Kemik yaşı, TY:Takvim yaşı, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru.



Şekil 4.3: GnRHa alan tüm kız olgularımızın başlangıç, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 24. ay ile başlangıç, son kontrol VKİ (A), VKİ percentil (B) ve VKİ-SDS (C) değerleri.

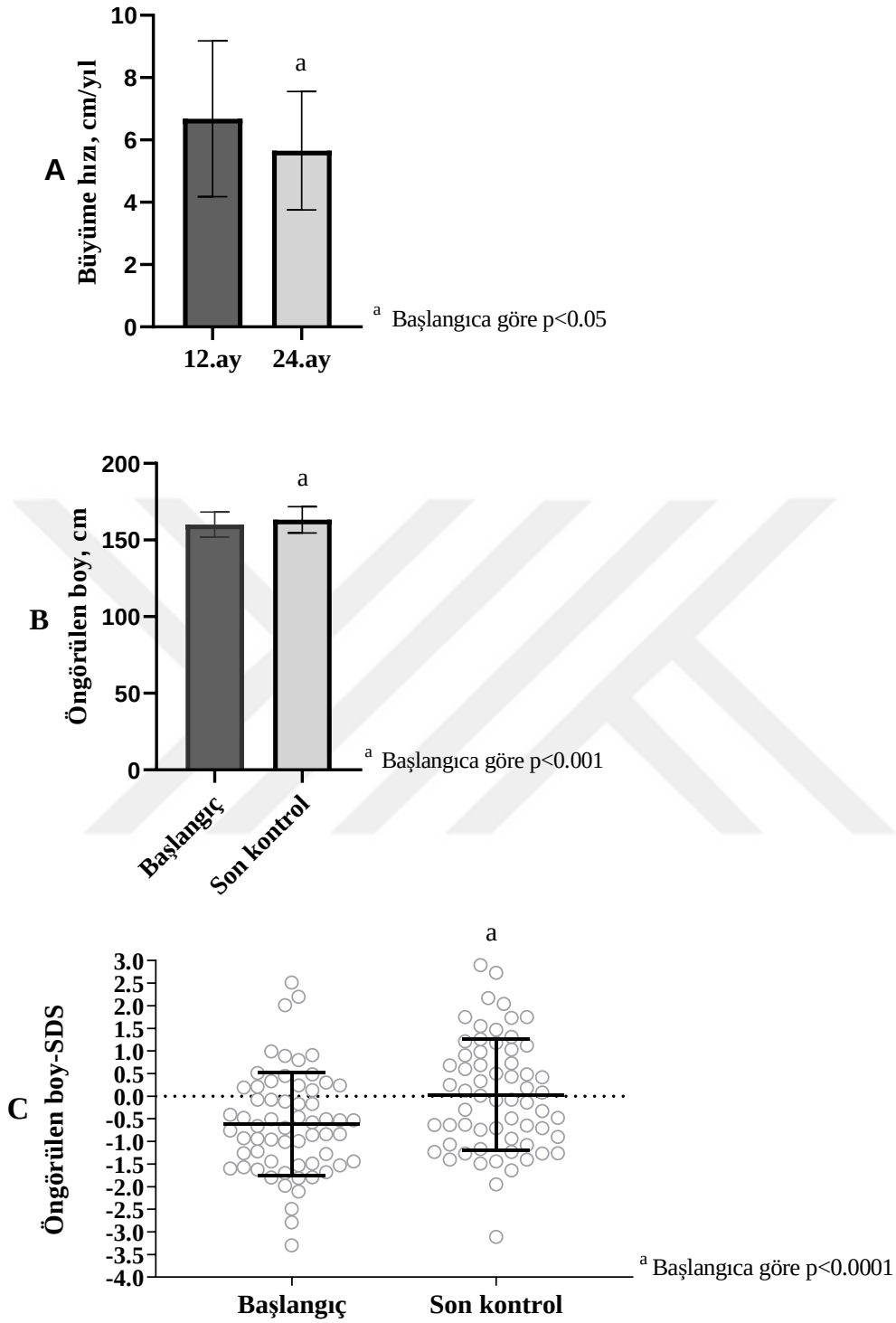
Bar grafiğinde orta çizgi ortalamayı, üst ve alt çizgiler $\pm SD$ 'yı göstermektedir.

Scatter dot plotta orta çizgi ortalamayı, üst ve alt çizgiler $\pm SD$ 'yı göstermektedir.



Şekil 4.4: GnRHa alan tüm kız olgularımızın başlangıç, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 24. ay ile başlangıç ve son kontrol KY (A), KY/TY (B) ve $\Delta(KY-TY)$ (C) değerleri.

Bar grafiğinde orta çizgi ortalama, üst ve alt çizgiler $\pm SD$ 'yi göstermektedir.



Şekil 4.5: GnRHa alan tüm kız olgularımızın 12.ay-24.ay büyüme hızı değerleri (A) ile, başlangıç ve son kontrol öngörülen boy (B) ve öngörülen boy-SDS (C) değerleri.

Bar grafiğinde orta çizgi ortalamayı, üst ve alt çizgiler $\pm SD$ 'yı göstermektedir. Scatter dot plotta orta çizgi ortalamayı, üst ve alt çizgiler $\pm SD$ 'yı göstermektedir.

Tablo 4.14: İdiopatik SEE olgularımızda antropometrik ve kemik yaşı verileri, LH bazal, FSH bazal, LH/FSH bazal, LH pik, FSH pik, LH/FSH pik, sT4 ve TSH değerleri arasında yapılan korelasyon analizleri.

		KY/TY	$\Delta(KY-TY)$	Ağırlık	Ağırlık SDS	Boy	Boy SDS	VKİ	VKİ-SDS	ÖB	ÖB SDS	bazal LH	bazal FSH	bazal LH/FSH	LH pik	pik FSH	pik LH/FSH	sT4	TSH
KY	r	-0.022	0.485	0.626	0.066	0.772	0.088	0.309	0.094	0.078	0.006	0.181	0.047	0.234	0.053	-0.272	0.238	-0.031	-0.045
	p	>0.05	<0.001	<0.001	>0.05	<0.001	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.010	<0.05	>0.05	>0.05
KY/TY	r		0.777	-0.065	0.295	-0.069	0.385	-0.014	0.095	-0.069	-0.050	0.028	-0.087	0.116	0.014	0.046	0.027	0.039	0.115
	p		<0.001	>0.05	<0.001	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
$\Delta(KY-TY)$	r			0.123	0.292	0.144	0.374	0.091	0.145	-0.043	-0.049	0.106	-0.060	0.174	0.045	-0.019	0.098	0.037	0.083
	p			>0.05	<0.001	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Ağırlık	r				0.707	0.834	0.478	0.838	0.662	0.404	0.334	0.097	-0.041	0.152	0.040	-0.260	0.203	-0.167	0.051
	p				<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Ağırlık SDS	r					0.380	0.715	0.810	0.854	0.418	0.405	-0.016	-0.058	0.046	-0.004	-0.083	0.038	-0.151	0.193
	p					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Boy	r						0.518	0.440	0.207	0.443	0.308	0.155	0.009	0.147	0.104	-0.257	0.256	-0.120	-0.020
	p						<0.001	<0.001	>0.05	<0.001	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05
Boy SDS	r							0.298	0.269	0.543	0.505	0.044	0.014	0.036	0.105	-0.015	0.092	-0.147	0.134
	p							<0.01	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
VKİ	r								0.941	0.214	0.218	0.032	-0.065	0.128	-0.050	-0.179	0.067	-0.129	0.150
	p								<0.001	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
VKİ-SDS	r									0.167	0.187	-0.014	-0.068	0.088	-0.061	-0.092	-0.003	-0.129	0.195
	p									>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
VKİ persentil	r									0.149	0.188	0.004	-0.045	0.087	-0.053	-0.077	-0.010	-0.135	0.210
	p									>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05
ÖB	r										0.623	-0.059	-0.187	0.061	0.017	-0.253	0.209	-0.079	0.071
	p										<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	0.464	0.509
bazal LH	r												0.637	0.682	0.616	0.150	0.545	0.097	-0.217
	p												<0.001	<0.001	<0.001	>0.05	<0.001	>0.05	<0.05

KY:Kemik yaşı, TY:Takvim yaşı, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru, ÖB: Öngörülen boy, LH: Luteinize edici hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, FT4: Serbest tiroksin

4.11. Kız Olgularımızın Vücut Kitle İndeksi İle İlişkili Verileri

Tedavi başlangıcında fazla kilolu/obez grupta (n=66 K) BY, KY/TY, $\Delta(KY-TY)$ ve ÖB fazla kilolu olmayanlara (n=106 K) kıyasla anlamlı olarak yüksekti (p <0.05). Birinci yılda BY, ikinci yılda KY/TY ve $\Delta(KY-TY)$ fazla kilolu/obez grupta anlamlı olarak yüksekti (p <0.05). Son kontrolde de KY/TY ve $\Delta(KY-TY)$ fazla kilolu/obez grupta VKİ normal olanlara kıyasla anlamlı olarak yüksekti (p <0.05) (**Tablo 4.15, Şekil 4.6, 4.7, 4.8**).

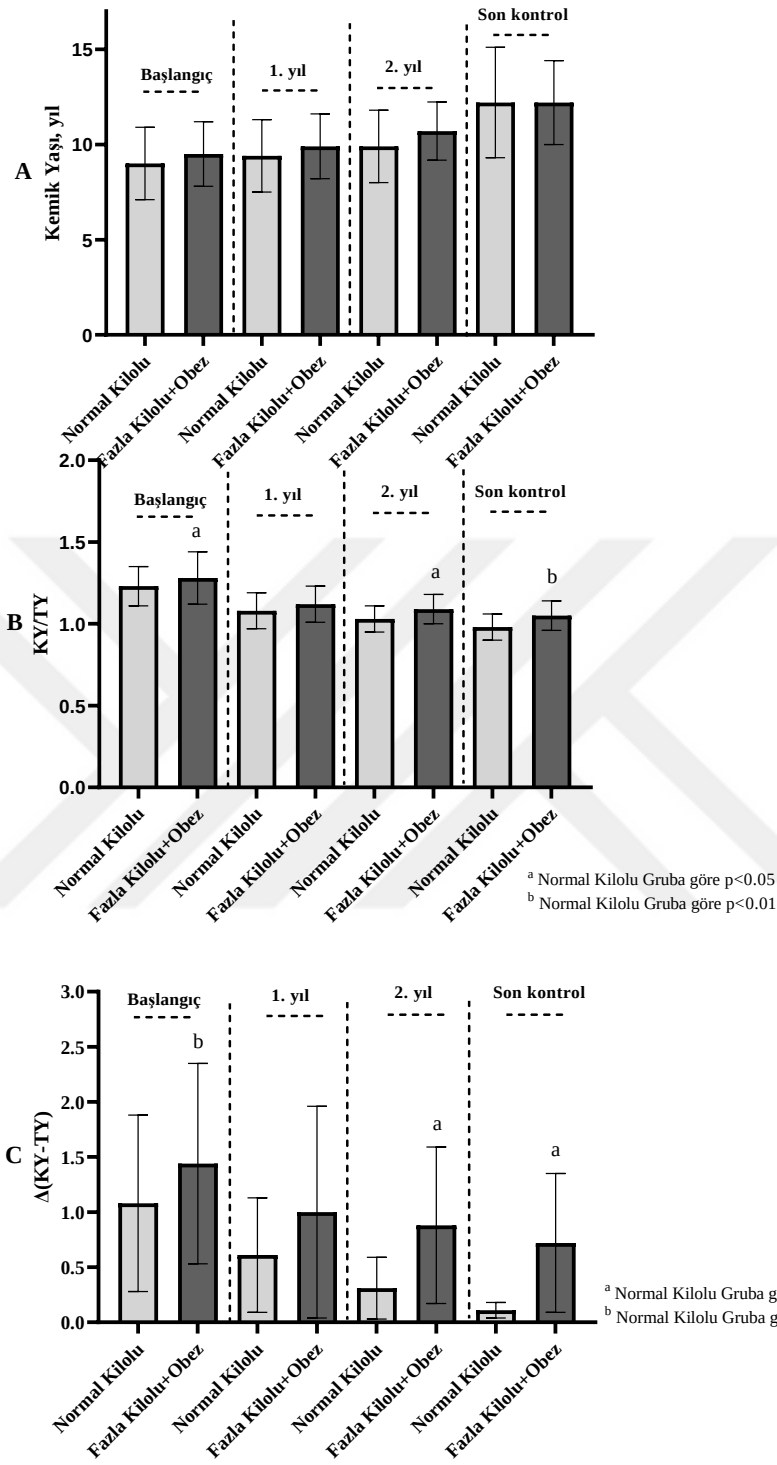
GnRHa tedavisi alıp en az iki yıl izlenen ve VKİ normal olan olgularımızda anlamlılık saptanan korelasyon sonuçları **Tablo 4.16**'da gösterilmiştir. Diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığından tabloda gösterilmemiştir. Kuvvetli derecede pozitif korele olan parametreler: Ağırlık ile boy; KY ile ağırlık; KY ile Boy; KY/TY ile $\Delta(KY-TY)$; ağırlık-SDS ile boy-SDS idi. İyi derecede pozitif korele olan parametreler: Boy-SDS ile ÖB-SDS idi. Orta derecede pozitif korele olan parametreler: KY ile VKİ; KY/TY ile ağırlık-SDS; $\Delta(KY-TY)$ ile ağırlık-SDS; $\Delta(KY-TY)$ ile boy-SDS; KY/TY ile boy-SDS; ağırlık ile boy-SDS; ağırlık-SDS ile ÖB-SDS; boy ile VKİ; boy ile ÖB-SDS idi. Zayıf derecede pozitif korele olan parametreler: KY ile $\Delta(KY-TY)$; ağırlık ile ÖB-SDS; boy-SDS ile VKİ-SDS idi. Zayıf derecede negatif korele olan parametreler: KY/TY ile ağırlık idi.

GnRHa tedavisi alıp en az iki yıl izlenen fazla kilolu/obez olan olgularımızda anlamlılık saptanan korelasyon sonuçları **Tablo 4.17**'de gösterilmiştir. Diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığından tabloda gösterilmemiştir. Kuvvetli derecede pozitif korele olan parametreler: KY/TY ile $\Delta(KY-TY)$; ağırlık-SDS ile boy-SDS idi. İyi derecede pozitif korele olan parametreler: KY ile ağırlık ve boy; ağırlık ile boy-SDS; ağırlık-SDS ile ÖB-SDS idi. Orta derecede pozitif korele olan parametreler: KY/TY ile ağırlık-SDS, boy-SDS; $\Delta(KY-TY)$ ile ağırlık-SDS, boy-SDS; ağırlık-SDS ile boy; ağırlık ile ÖB-SDS; VKİ-SDS ile ÖB-SDS idi.

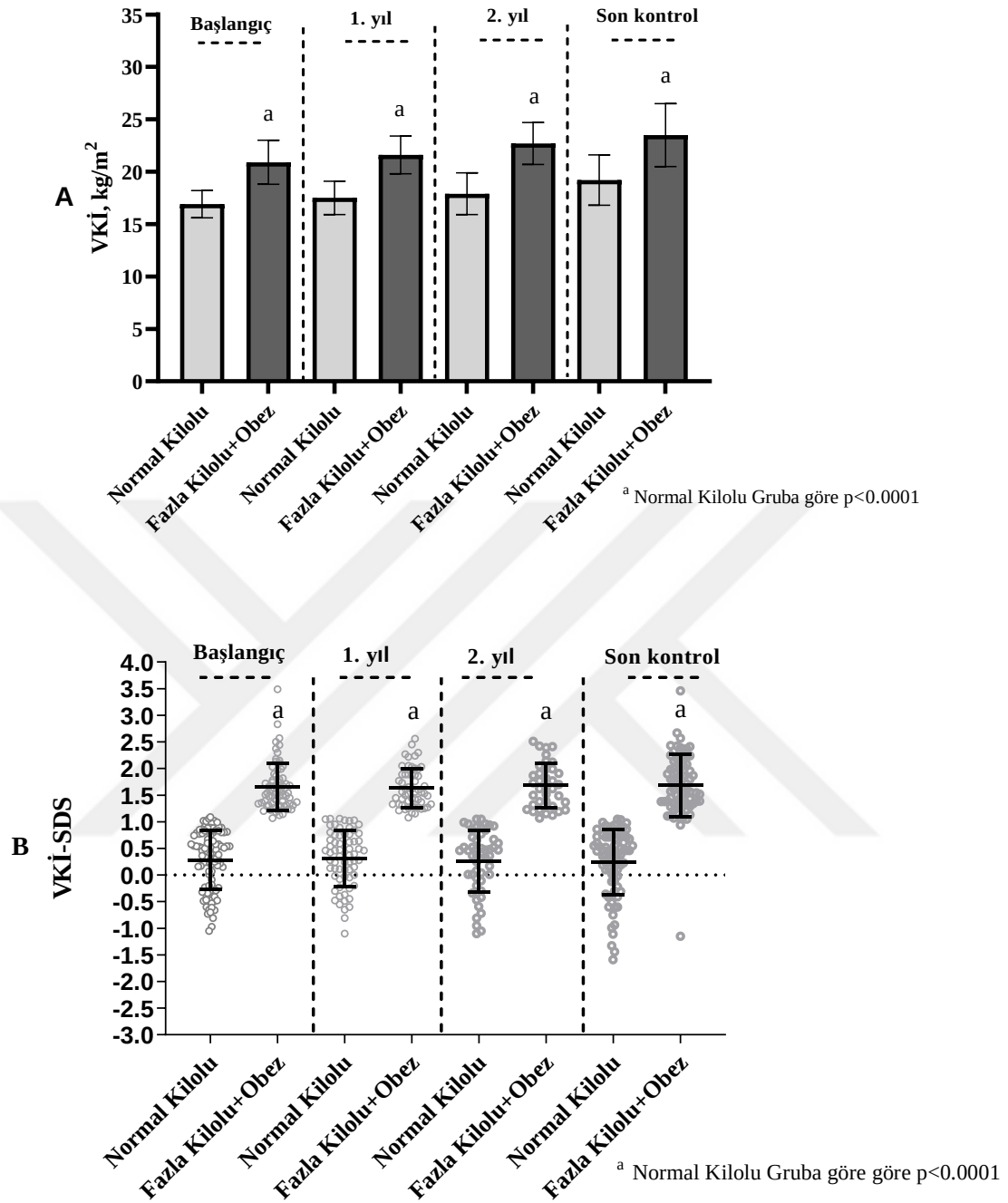
Tablo 4.15: SEE tanılı kız olgularımızın vücut kitle indeksine göre normal ve fazla kilolu/obez alt gruplarındaki verileri.

	Başlangıç (n=172)			Birinci Yıl (n=120)			İkinci Yıl (n=88)			Son Kontrol (n=153)		
	Normal Kilolu Grup (n=106) %62	Fazla Kilolu/Obes Grup (n=66) %38	p	Normal Kilolu Grup (n=66) %55	Fazla Kilolu/Obes Grup (n=54) %45	P	Normal Kilolu Grup (n=52) %59	Fazla Kilolu/Obes Grup (n=36) %41	p	Normal Kilolu Grup (n=80) %52	Fazla Kilolu/Obes Grup (n=73) %48	p
TY	8.0±1.7	8.1±1.4	> 0.05	8.9±1.7	9.1±1.3	> 0.05	9.7±1.6	9.8±1.1	> 0.05	11.4±2.6	10.7±1.9	> 0.05
BY	8.5±1.9	9.2±1.8	< 0.05	9.4±1.9	10.2±1.6	< 0.01	10.0±1.4	10.6±1.7	> 0.05	11.5±2.4	11.5±1.5	> 0.05
KY	9.0±1.9	9.5±1.7	> 0.05	9.4±1.9	9.9±1.7	> 0.05	9.9±1.9	10.7±1.53	> 0.05	12.2±2.9	12.1±2.2	> 0.05
KY/TY	1.23±0.12	1.28±0.16	< 0.05	1.08±0.11	1.12±0.11	> 0.05	1.03±0.08	1.09±0.09	< 0.05	0.98±0.08	1.05±0.09	< 0.01
Δ(KY-TY)	1.08±0.8	1.44±0.91	< 0.01	0.61±0.52	1.00±0.96	> 0.05	0.31±0.28	0.88±0.71	< 0.05	0.11±0.07	0.72±0.63	< 0.05
VKİ	16.9 ± 1.3	20.9±2.1	<0.0001	17.5±1.6	21.6±1.8	<0.0001	17.9±2.0	22.7±2.0	<0.0001	19.2±2.4	23.5±3.0	<0.0001
VKİ-SDS	0.28±0.55	1.66±0.44	<0.0001	0.31±0.53	1.63±0.37	<0.0001	0.26±0.58	1.68±0.42	<0.0001	0.24±0.62	1.72±0.49	<0.0001
ÖB	160.7±8.0	163.4±8.6	< 0.05	-	-	-	-	-	-	161.9±9.5	164.3±7.6	> 0.05
ÖB-SDS	-0.61±0.98	-0.30±1.31	> 0.05	-	-	-	-	-	-	-0.29±1.31	0.25±1.17	> 0.05
BH	-	-	-	6.7±2.2	6.5±2.9	> 0.05	5.59±2.13	5.04±2.39	> 0.05	-	-	-
GnRHa (mg/kg)	0.140±0.042	0.105±0.027	< 0.05	-	-	-	-	-	-	0.095± 0.030	0.074± 0.016	> 0.05
LA,n (%)	88 (%83.0)	61 (%92.4)	> 0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TA,n (%)	18 (%17.0)	5 (%7.6)		-	-	-	-	-	-	-	-	-

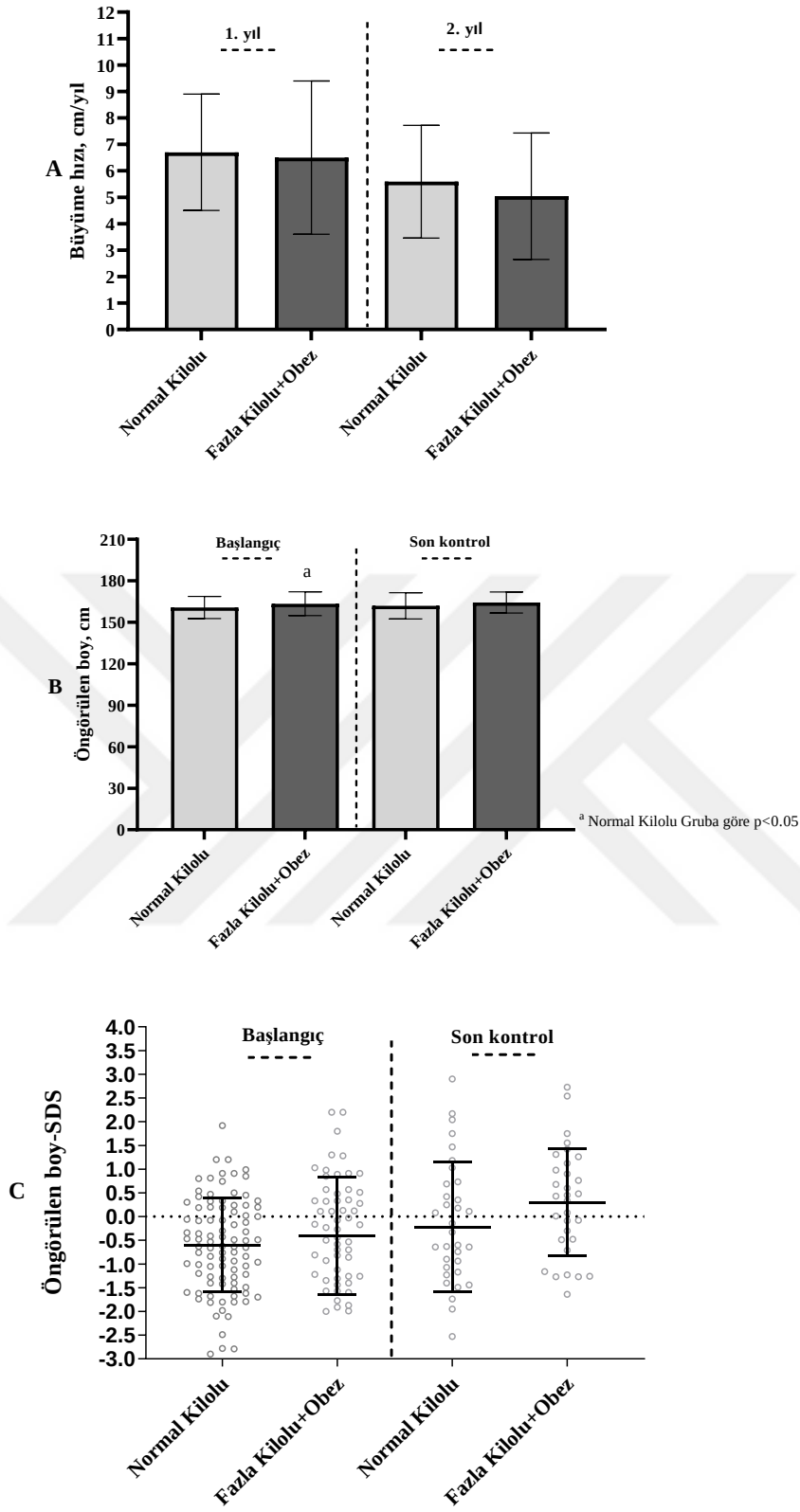
TA:Triptorelin asetat, LA: Leuprolid asetat, KY:Kemik yaşı, TY:Takvim yaşı, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru, ÖB: Öngörülen boy, BH: Büyüme hızı, GnRHa: Gonadotropin salgılatıcı hormon analogu



Şekil 4.6: Normal ve fazla kilolu/obez kız olgularımızda başlangıç, birinci yıl, ikinci yıl ve son kontrol KY (A), KY/TY (B), $\Delta(KY-TY)$ (C) değerleri (Bar grafiğinde orta çizgi ortalamayı, üst ve alt çizgiler $\pm SD$ 'yi göstermektedir).



Şekil 4.7: Normal ve fazla kilolu/obez kız olgularımızın başlangıç, birinci yıl, ikinci yıl ve son kontrol VKİ (A) ve VKİ-SDS (B) değerleri (*Bar grafiğinde orta çizgi ortalamayı, üst ve alt çizgiler $\pm SD$ 'yı göstermektedir*)



Şekil 4.8: Normal ve fazla kilolu/obez kız olgularımızın 1.yıl-2.yıl büyüme hızı (A) değerleri ile; başlangıç-son kontrol öngörülen boy (B) ve öngörülen boy-SDS (C) değerleri.

(Bar grafiğinde orta çizgi ortalamayı, üst ve alt çizgiler $\pm SD$ 'yı göstermektedir).

Tablo 4.16: GnRHa tedavisi alan VKİ normal olgularımızda yapılan korelasyon sonuçları.

		KY/TY	$\Delta(KY-TY)$	Ağırlık	Ağırlık-SDS	Boy	Boy-SDS	VKİ	VKİ-SDS	ÖB-SDS
KY	r	-0.097	0.303	0.811		0.863		0.407		
	p	>0.05	<0.01	<0.0001		<0.0001		<0.0001		
KY/TY	r		0.863	-0.271	0.404	-0.280	0.384			
	p		<0.0001	<0.05	<0.0001	<0.05	<0.001			
$\Delta(KY-TY)$	r				0.361		0.379			
	p				<0.01		<0.001			
Ağırlık	r				0.482	0.935	0.419	0.702	0.399	0.358
	p				<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.01
Ağırlık-SDS	r					0.333	0.842	0.560	0.705	0.425
	p					<0.01	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Boy	r						0.447	0.415		0.482
	p						<0.0001	<0.0001		<0.0001
Boy-SDS	r								0.223	0.620
	p								<0.05	<0.0001
VKİ	r								0.877	
	p								<0.0001	
VKİ-SDS	r									
	p									

KY:Kemik yaşı, TY: Takvim yaşı, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru, ÖB: Öngörülen boy

Tablo 4.17: GnRHa tedavisi alan fazla kilolu/obez olgularımızda yapılan korelasyon sonuçları.

		KY/TY	$\Delta(KY-TY)$	Ağırlık	Ağırlık-SDS	Boy	Boy-SDS	VKİ	VKİ-SDS	ÖB-SDS
KY	r			0.704		0.804				
	p			<0.0001		<0.0001				
KY/TY	r		0.943		0.442		0.544			
	p		<0.0001		<0.01		<0.0001			
$\Delta(KY-TY)$	r				0.445		0.582			
	p				<0.01		<0.0001			
Ağırlık	r				0.634	0.910	0.566	0.783	0.463	0.491
	p				<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.001	<0.001
Ağırlık-SDS	r					0.495	0.836	0.606	0.763	0.757
	p					<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Boy	r						0.647	0.469		0.483
	p						<0.0001	<0.001		<0.001
Boy-SDS	r								0.295	0.713
	p								<0.05	<0.0001
VKİ	r								0.810	0.310
	p								<0.0001	<0.05
VKİ-SDS	r									0.478
	p									<0.01

KY:Kemik yaşı, TY: Takvim yaşı, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru, ÖB: Öngörülen boy

4.12. Tedavi Başlangıcında VKİ Normal Olan Kız Olgularımızın Tedavi Sürecindeki Antropometrik ve Kemik Yaşı Verileri

Başlangıçta VKİ normal olan ve en az iki yıl izlenen olgularımızda (n=51); başlangıç-birinci yıl, başlangıç-ikinci yıl ve birinci yıl-ikinci yıl BY, ağırlık ve boy anlamlı olarak farklıydı ($p < 0.0001$). Birinci yıl ağırlık-SDS başlangıçtaki ağırlık-SDS'na göre anlamlı yüksekti ($p < 0.001$). Başlangıçtakine göre birinci ve ikinci yıl VKİ'nde farklılık anlamlıydı ($p < 0.0001$). Ayrıca birinci ve ikinci yıl VKİ-SDS başlangıca göre anlamlı yüksekti ($p < 0.05$). İkinci yıl KY başlangıç ve birinci yıl ile kıyaslandığında artmıştı ($p < 0.0001$), ancak KY/TY oranı ve $\Delta(KY-TY)$ birinci ve ikinci yıllarda başlangıca göre anlamlı olarak daha düşüktü. Birinci yıl ile ikinci yıl büyüme hızı ve büyüme hızı-SDS kıyaslandığında farklılık anlamlı değildi (**Tablo 4.18**).

Tablo 4.18: Vücut Kitle İndeksi normal olan kız olgularımızın (n=51) başlangıç, birinci yıl ve ikinci yıl klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri.

	Başlangıç	Birinci Yıl	İkinci Yıl	p
Takvim yaşı (yıl)	7.7 $\pm$ 1.5	8.7 $\pm$ 1.5	9.6 $\pm$ 1.5	< 0.0001
Boy yaşı (yıl)	8.1 $\pm$ 1.7	9.2 $\pm$ 1.6	10.1 $\pm$ 1.5	< 0.0001
Ağırlık (kg)	26.7 $\pm$ 5.0	31.9 $\pm$ 6.9	35.9 $\pm$ 7.5	< 0.0001
Ağırlık SDS	0.38 $\pm$ 0.71	0.53 $\pm$ 0.75	0.49 $\pm$ 0.75	< 0.01
Boy (cm)	126.9 $\pm$ 10.0	133.8 $\pm$ 9.7	139.3 $\pm$ 9.4	< 0.0001
Boy SDS	0.51 $\pm$ 1.08	0.58 $\pm$ 1.08	0.49 $\pm$ 1.05	> 0.05
Büyüme hızı (cm/yıl)	--	6.5 $\pm$ 2.4	6.0 $\pm$ 1.8	> 0.05
Büyüme hızı-SDS	--	0.61 $\pm$ 2.55	-0.35 $\pm$ 1.83	> 0.05
VKİ, kg/m ²	16,5 $\pm$ 1,2	17,5 $\pm$ 1,9	18,2 $\pm$ 2,1	< 0.0001
VKİ-SDS	0,22 $\pm$ 0,58	0,39 $\pm$ 0,69	0,41 $\pm$ 0,71	< 0.05
Kemik yaşı (yıl)	9.0 $\pm$ 1.7	9.2 $\pm$ 1.5	9.7 $\pm$ 1.3	< 0.0001
KY/TY	1.25 $\pm$ 0.16	1.12 $\pm$ 0.09	1.08 $\pm$ 0.06	< 0.001
$\Delta(KY-TY)$	1.15 $\pm$ 1.06	0.38 $\pm$ 0.26	0.10 $\pm$ 0.03	< 0.0001

KY:Kemik yaşı, TY: Takvim yaşı, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru

Başlangıçta VKİ normal olan tedavisi tamamlanan (n=44) ve devam eden (n=36) kız olgularımızda son kontroldeki BY, ağırlık, boy, boy-SDS, VKİ, KY, ÖB, ÖB-SDS başlangıçtakine göre anlamlı yüksekti ($p < 0.0001$). Ayrıca VKİ-SDS son kontrolde başlangıca göre anlamlı yüksekti ($p < 0.05$). Bu olgularımızda son kontroldeki KY/TY oranı, $\Delta(KY-TY)$ ve GnRHa dozları ise başlangıç değerlerine kıyasla anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.0001$) (**Tablo 4.19**). Bu olgularımızda (n=80) ortalama izlem süresi 4.6 $\pm$ 3.4 yıl idi.

GnRHa tedavisi (LA veya TA) tamamlanan VKİ başlangıçta normal kız olgularımızın ((n=44)) ağırlık-SDS; 1.yıl başlangıca göre anlamlı yüksekti ($p < 0.05$), son kontrol ağırlık-SDS'unda başlangıca göre anlamlı farklılık olmamakla birlikte

son kontrol (ağırlık-SDS 1.yıl ve 2.yıla göre anlamlı düşüktü ($p < 0.01$). Boy-SDS; hem son kontrol başlangıca göre anlamlı olarak düşük ($p < 0.0001$), hem de 2.yıl 1.yıla göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Birinci yıl VKİ-SDS da başlangıca göre anlamlı yüksek ($p < 0.05$) olmakla birlikte diğer kıyaslamalarda anlamlılık saptanmadı (**Tablo 4.20 ve 4.21**). Bu olgularımızda ortalama izlem süresi 3.2 ± 2.2 yıl idi.

Tablo 4.19: Vücut Kitle İndeksi normal olan kız olgularımızın ($n=80$) başlangıç ve son kontroldeki verileri (ortalama izlem süresi 4.6 ± 3.4 yıl).

	Başlangıç	Son kontrol	p
Takvim yaşı (yıl)	8.0 ± 1.5	11.2 ± 2.4	< 0.0001
Boy yaşı (yıl)	8.6 ± 1.8	11.5 ± 1.8	< 0.0001
Ağırlık (kg)	28.9 ± 5.9	42.7 ± 9.3	< 0.0001
Ağırlık-SDS	0.51 ± 0.68	0.45 ± 0.83	> 0.05
Boy (cm)	130.1 ± 10.6	146.5 ± 10.0	< 0.0001
Boy SDS	0.68 ± 1.06	0.31 ± 1.19	< 0.0001
VKİ, kg/m²	16.9 ± 1.3	20.0 ± 2.7	< 0.0001
VKİ-SDS	0.29 ± 0.54	0.43 ± 0.83	< 0.05
Kemik yaşı (yıl)	9.1 ± 2.1	11.8 ± 2.8	< 0.0001
KY/TY	1.23 ± 0.13	1.03 ± 0.1	< 0.0001
$\Delta(KY-TY)$	1.28 ± 0.9	0.34 ± 1.04	< 0.0001
Öngörülen boy (cm)	159.2 ± 8.7	163.7 ± 8.5	< 0.0001
Öngörülen boy SDS	-0.77 ± 1.00	-0.02 ± 1.18	< 0.0001
GnRHa dozu ($\mu\text{g/kg}$)	140 ± 42	95 ± 30	< 0.0001

KY:Kemik yaşı, TY: Takvim yaşı, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru, GnRHa: Gonadotropin salgılatıcı hormon analogu

4.13. Tedavi Başlangıcında Fazla Kilolu/Obez Olan Kız Olgularımızın Tedavi Sürecindeki Antropometrik ve Kemik Yaşı Verileri

Başlangıçta fazla kilolu/obez olan ve en az iki yıl izlenen kız olgularımızda ($n=26$) başlangıç-birinci yıl, başlangıç-ikinci yıl ve birinci yıl-ikinci yıl kıyaslamalarında BY, ağırlık, boy ve VKİ değerleri anlamlı farklıydı ($p < 0.0001$). VKİ-SDS değerlerinde anlamlı farklılık yoktu. İkinci yıl KY başlangıç ve birinci yıla göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.0001$). Ancak birinci ve ikinci yıl KY/TY ve $\Delta(KY-TY)$ başlangıçtaki değerlere göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). İkinci yıl büyüme hızı ve büyüme hızı-SDS ise birinci yıla göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$) (**Tablo 4.22**).

Başlangıçta fazla kilolu/obez olan tedavisi tamamlanan ($n=23$) ve devam eden ($n=26$) son kontroldeki BY, ağırlık, boy, boy-SDS, VKİ, KY ve ÖB-SDS

başlangıçtakine göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). VKİ-SDS değerlerinde anlamlı farklılık yoktu. Son kontrol KY/TY ve GnRHa dozu ise başlangıç ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.23**). Bu olgularımızda ($n=49$) ortalama izlem süresi 3.65 ± 2.3 yıl idi.

Tablo 4.20: GnRHa tedavisi tamamlanan ve VKİ **normal olan** olgularımızın ($n=44$) başlangıç, 1.yıl, 2.yıl ve son kontrol VKİ, VKİ-SDS, klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri (ortalama izlem süresi 3.2 ± 2.2 yıl).

	Başlangıç	Birinci Yıl	İkinci Yıl	Son Kontrol	p
Takvim yaşı (yıl)	7.7 ± 1.4	8.7 ± 1.4	9.6 ± 1.4	12.0 ± 2.3	< 0.0001
Boy yaşı (yıl)	8.1 ± 1.7	9.2 ± 1.6	10.1 ± 1.5	12.1 ± 2.2	< 0.0001
Ağırlık (kg)	27.2 ± 4.9	32.0 ± 6.7	36.0 ± 7.5	46.6 ± 8.4	< 0.0001
Ağırlık SDS	0.38 ± 0.70	0.51 ± 0.73	0.45 ± 0.75	0.23 ± 0.81	< 0.01
Boy (cm)	127.7 ± 10.1	134.1 ± 10.0	139.7 ± 9.8	151.0 ± 8.2	< 0.0001
Boy SDS	0.51 ± 1.11	0.54 ± 1.09	0.44 ± 1.04	0.04 ± 1.19	< 0.0001
VKİ, kg/m^2	16.5 ± 1.1	17.6 ± 1.8	18.2 ± 2.0	20.3 ± 2.7	< 0.0001
VKİ-SDS	0.22 ± 0.54	0.37 ± 0.61	0.35 ± 0.65	0.34 ± 0.78	< 0.05

VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru, GnRHa: Gonadotropin salgılatıcı hormon analogu

Tablo 4.21: GnRHa tedavisi tamamlanan ve VKİ **normal olan** olgularımızın ($n=44$) başlangıç, 1.yıl, 2.yıl ve son kontrol verilerinin anlamlılık sonuçları.

	p (0.-1.yıl)	p (0.-2.yıl)	p (0.-Son)	p (1.-2.yıl)	p (1.-Son)	p (2.-Son)
Takvim yaşı (yıl)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Boy yaşı (yıl)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Ağırlık (kg)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Ağırlık SDS	< 0.05	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	< 0.001	< 0.01
Boy (cm)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Boy SDS	$p > 0.05$	$p > 0.05$	< 0.0001	< 0.05	< 0.0001	< 0.0001
VKİ, kg/m^2	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
VKİ-SDS	< 0.05	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$

0.ay: Başlangıç

VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru, GnRHa: Gonadotropin salgılatıcı hormon analogu

Tablo 4.22: Fazla kilolu/obez olan kız olgularımızın ($n=26$) başlangıç, birinci yıl ve ikinci yıl verileri.

	Başlangıç	Birinci Yıl	İkinci Yıl	p
Takvim yaşı (yıl)	7.9 ± 1.2	8.9 ± 1.3	9.8 ± 1.2	< 0.0001
Boy yaşı (yıl)	8.7 ± 1.8	9.6 ± 1.7	10.8 ± 1.7	< 0.0001
Ağırlık (kg)	36.0 ± 7.6	41.7 ± 8.4	47.0 ± 10.01	< 0.0001
Ağırlık SDS	1.78 ± 0.81	1.79 ± 0.74	1.71 ± 0.77	> 0.05
Boy (cm)	131.9 ± 10.9	138.6 ± 10.9	143.2 ± 10.3	< 0.0001
Boy SDS	1.09 ± 1.33	1.16 ± 1.31	0.92 ± 1.23	< 0.01
Büyüme hızı (cm/yıl)	--	6.9 ± 2.6	5.0 ± 1.9	< 0.05
Büyüme hızı-SDS	--	0.61 ± 2.29	-0.94 ± 1.35	< 0.05
VKİ, kg/m^2	20.5 ± 2.3	21.4 ± 1.9	22.6 ± 2.5	< 0.0001
VKİ-SDS	1.60 ± 0.51	1.61 ± 0.44	1.62 ± 0.50	> 0.05
Kemik yaşı (yıl)	9.3 ± 1.9	9.5 ± 1.8	10.4 ± 1.9	< 0.0001
KY/TY	1.22 ± 0.09	1.13 ± 0.08	1.12 ± 0.06	< 0.05
$\Delta(KY-TY)$	1.08 ± 0.64	0.52 ± 0.48	0.55 ± 0.51	< 0.05

KY:Kemik yaşı, TY: Takvim yaşı, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru,

Tablo 4.23: Fazla kilolu/obez olgularımızın (n=49) başlangıç ve son kontrol klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri (ortalama izlem süresi 3.65 ± 2.3 yıl).

	Başlangıç	Son kontrolde	p
Takvim yaşı (yıl)	8.1 ± 1.2	10.9 ± 2.1	< 0.0001
Boy yaşı (yıl)	9.2 ± 1.5	11.6 ± 1.4	< 0.0001
Ağırlık (kg)	37.7 ± 6.7	53.0 ± 10.7	< 0.0001
Ağırlık-SDS	1.91 ± 0.73	1.78 ± 0.96	> 0.05
Boy (cm)	134.1 ± 9.2	148.4 ± 7.7	< 0.0001
Boy-SDS	1.27 ± 1.24	0.92 ± 1.54	< 0.001
VKİ, kg/m^2	20.8 ± 1.9	24.7 ± 3.7	< 0.0001
VKİ-SDS	1.66 ± 0.43	1.67 ± 0.69	> 0.05
Kemik yaşı (yıl)	9.4 ± 2.0	11.7 ± 2.0	< 0.0001
KY/TY	1.23 ± 0.11	1.07 ± 0.1	< 0.0001
$\Delta(\text{KY-TY})$	1.14 ± 0.2	0.74 ± 0.63	> 0.05
Öngörülen boy (cm)	162.9 ± 8.2	163.7 ± 9.4	> 0.05
Öngörülen boy-SDS	-0.53 ± 1.29	0.31 ± 1.39	< 0.05
GnRHa dozu ($\mu\text{g/kg}$)	105 ± 27	74 ± 16	< 0.0001

KY:Kemik yaşı, TY: Takvim yaşı VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru, GnRHa: Gonadotropin salgılatıcı hormon analogu

GnRHa tedavisi (LA veya TA) tamamlanan fazla kilolu/obez kız olgularımızın (n=23) başlangıç-1.yıl, başlangıç-2.yıl, başlangıç-son kontrol, 1.yıl-2.yıl, 1.yıl-son kontrol ve 2.yıl-son kontrol verilerinin istatistiksel kıyaslamaları **Tablo 4.24 ve 4.25'te** görülmektedir. Boy-SDS 2. yıl ve son kontrolde belirgin olarak azalmıştı. VKİ-SDS son kontrolde başlangıca ve 1. yıla göre anlamlı olarak yüksekti. Bu olgularımızda ortalama izlem süresi 2.3 ± 1.7 yıl idi.

Tablo 4.24: GnRHa tedavisi tamamlanan **fazla kilolu/obez** olan olgularımızın (n=23) başlangıç, 1.yıl, 2.yıl ve son kontrol VKİ, VKİ-SDS, klinik özellikleri ve kemik yaşı verileri (ortalama izlem süresi 2.3 ± 1.7 yıl).

	Başlangıç	Birinci Yıl	İkinci Yıl	Son Kontrol	p
Takvim yaşı (yıl)	7.9 ± 1.4	8.9 ± 1.4	9.8 ± 1.4	11.7 ± 1.8	< 0.0001
Boy yaşı (yıl)	8.7 ± 2.1	9.8 ± 2.0	10.6 ± 1.9	12.1 ± 1.6	< 0.0001
Ağırlık (kg)	34.7 ± 8.2	40.5 ± 9.2	45.9 ± 11.2	57.7 ± 12.1	< 0.0001
Ağırlık-SDS	1.53 ± 0.66	1.59 ± 0.62	1.59 ± 0.74	1.74 ± 1.20	> 0.05
Boy (cm)	131.2 ± 12.5	138.0 ± 12.4	142.6 ± 11.7	151.7 ± 6.6	< 0.0001
Boy SDS	0.95 ± 1.31	1.01 ± 1.33	0.79 ± 1.26	0.51 ± 1.53	< 0.05
VKİ, kg/m^2	20.2 ± 1.8	21.4 ± 2.0	22.5 ± 2.6	24.7 ± 3.5	< 0.0001
VKİ-SDS	1.43 ± 0.24	1.48 ± 0.34	1.54 ± 0.48	1.74 ± 0.71	< 0.05

VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru, GnRHa: Gonadotropin salgılatıcı hormon analogu

Tablo 4.25: GnRHa tedavisi tamamlanan ve fazla kilolu/obez olan olgularımızın (n=23) başlangıç, 1.yıl, 2.yıl ve son kontrol anlamlılık sonuçları.

	p (0.-1.yıl)	p (0.-2.yıl)	p (0.-Son)	p (1.-2.yıl)	p (1.-Son)	p (2.-Son)
Takvim yaşı (yıl)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Boy yaşı (yıl)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Ağırlık (kg)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Ağırlık SDS	p >0.05	p >0.05	p >0.05	p >0.05	p >0.05	p >0.05
Boy (cm)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Boy SDS	p >0.05	p >0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.05
VKİ, kg/m²	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
VKİ-SDS	p >0.05	p >0.05	< 0.05	p >0.05	< 0.05	p >0.05

0.ay: Başlangıç

A.D. Anlamlı değil

VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru, GnRHa: Gonadotropin salgılatıcı hormon analogu.

Tablo 4.26: GnRHa tedavisi alan normal ve fazla kilolu/obez alt gruplarında VKİ-SDS fark düzeyleri (n=73).

	Normal kilolular		Fazla kilolu/Obez	
	VKİ SDS Fark Ortalama±SD	p	VKİ SDS Fark Ortalama±SD	p
$\Delta(0.yıl -1.yıl)$	-0.183 ± 0.44	> 0.05	-0.044 ± 0.31	> 0.05
$\Delta(0.yıl -2.yıl)$	-0.166 ± 0.55		-0.080 ± 0.35	
$\Delta(0.yıl -1.yıl)$	-0.183 ± 0.44	> 0.05	-0.044 ± 0.31	> 0.05
$\Delta(0.yıl -Son)$	-0.151 ± 0.60		-0.240 ± 0.57	
$\Delta(0.yıl -1.yıl)$	-0.183 ± 0.44	< 0.05	-0.044 ± 0.31	> 0.05
$\Delta(1.yıl -2.yıl)$	0.017 ± 0.42		-0.035 ± 0.30	
$\Delta(0.yıl -1.yıl)$	-0.183 ± 0.44	> 0.05	-0.044 ± 0.31	> 0.05
$\Delta(1.yıl -Son)$	0.031 ± 0.55		-0.196 ± 0.51	
$\Delta(0.yıl -1.yıl)$	-0.183 ± 0.44	> 0.05	-0.044 ± 0.31	> 0.05
$\Delta(2.yıl -Son)$	0.015 ± 0.49		-0.161 ± 0.44	
$\Delta(0.yıl -2.yıl)$	-0.166 ± 0.55	> 0.05	-0.080 ± 0.35	> 0.05
$\Delta(0.yıl -Son)$	-0.151 ± 0.60		-0.240 ± 0.57	
$\Delta(0.yıl -2.yıl)$	-0.166 ± 0.55	< 0.05	-0.080 ± 0.35	> 0.05
$\Delta(1.yıl -2.yıl)$	0.017 ± 0.42		-0.035 ± 0.30	
$\Delta(0.yıl -2.yıl)$	-0.166 ± 0.55	> 0.05	-0.080 ± 0.35	> 0.05
$\Delta(1.yıl -Son)$	0.031 ± 0.55		-0.196 ± 0.51	
$\Delta(0.yıl -2.yıl)$	-0.166 ± 0.55	> 0.05	-0.080 ± 0.35	> 0.05
$\Delta(2.yıl -Son)$	0.015 ± 0.49		-0.161 ± 0.44	
$\Delta(0.yıl -Son)$	-0.151 ± 0.60	> 0.05	-0.240 ± 0.57	> 0.05
$\Delta(1.yıl -2.yıl)$	0.017 ± 0.42		-0.035 ± 0.30	
$\Delta(0.yıl -Son)$	-0.151 ± 0.60	< 0.01	-0.240 ± 0.57	> 0.05
$\Delta(1.yıl -Son)$	0.031 ± 0.54		-0.196 ± 0.51	
$\Delta(0.yıl -Son)$	-0.151 ± 0.60	< 0.05	-0.240 ± 0.57	> 0.05
$\Delta(2.yıl -Son)$	0.015 ± 0.49		-0.161 ± 0.44	
$\Delta(1.yıl -2.yıl)$	0.017 ± 0.42	> 0.05	-0.035 ± 0.30	> 0.05
$\Delta(1.yıl -Son)$	0.031 ± 0.55		-0.196 ± 0.51	
$\Delta(1.yıl -2.yıl)$	0.017 ± 0.42	> 0.05	-0.035 ± 0.30	> 0.05
$\Delta(2.yıl -Son)$	0.015 ± 0.49		-0.161 ± 0.44	

VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru.

Başlangıçta VKİ normal olan ve fazla kilolu/obez olgularımızda GnRHa tedavisinin başlangıcı, birinci yıl, ikinci yıl ve son kontroldeki VKİ-SDS farklılıklarının [$\Delta(\text{başlangıç-1.yıl})$, $\Delta(\text{başlangıç-2.yıl})$, $\Delta(\text{başlangıç-Son})$, $\Delta(1.\text{yıl-2.yıl})$, $\Delta(1.\text{yıl-Son})$ ve $\Delta(2.\text{yıl-Son})$] sonuçları **Tablo 26**'da gösterilmiştir. VKİ normal olan olgularımızda $\Delta(\text{başlangıç-1.yıl})$ ile $\Delta(1.\text{yıl-2.yıl})$, $\Delta(\text{başlangıç-Son})$ ile $\Delta(1.\text{yıl-Son})$, $\Delta(\text{başlangıç-Son})$ ile $\Delta(2.\text{yıl-Son})$ değerleri arasındaki farklar anlamlıydı ($p < 0.05$). Ancak fazla kilolu/obez olgularımızda bu değerler için anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ayrıca $\Delta(\text{VKİ-SDS})$ düzeyleri VKİ normal olanlarla ve fazla kilolu/obez olanlar kıyaslandığında da farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (**Tablo 4.27**).

Tablo 4.27: Normal ve fazla kilolu/obez alt gruplarında VKİ-SDS fark düzeyleri (n=73).

VKİ-SDS Fark	Normal kilolular	Fazla kilolu/Obez	p
$\Delta(0.\text{yıl}-1.\text{yıl})$	-0.183 ± 0.44	-0.044 ± 0.31	> 0.05
$\Delta(0.\text{yıl}-2.\text{yıl})$	-0.166 ± 0.55	-0.080 ± 0.35	> 0.05
$\Delta(0.\text{yıl}-\text{Son})$	-0.151 ± 0.60	-0.240 ± 0.57	> 0.05
$\Delta(1.\text{yıl}-2.\text{yıl})$	0.017 ± 0.42	-0.035 ± 0.30	> 0.05
$\Delta(1.\text{yıl}-\text{Son})$	0.031 ± 0.55	-0.196 ± 0.51	> 0.05
$\Delta(2.\text{yıl}-\text{Son})$	0.015 ± 0.49	-0.161 ± 0.44	> 0.05

Olgularımızın ergenlik evresi, uterus uzun çapı, uterus volümü, sağ/sol over volümleri ve endometriyal kalınlığı VKİ normal olanlar ile fazla kilolu/obez olanlar kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Başlangıç ve son kontroldeki GnRHa dozları ($\mu\text{g/kg}$) VKİ normal olan kız olgularda fazla kilolu/obez olgulara göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p < 0.0001$ ve $p < 0.0001$) (**Tablo 4.28**). VKİ'ne göre normal ve fazla kilolu/obez alt gruplarında son kontroldeki pubertal evrelerindeki artış kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.28: GnRHa tedavisi alan normal (n=80) ve fazla kilolu/obez (n=49) olan kız olgularımızın başlangıç ve son kontrol GnRHa dozlarının kıyaslama sonuçları.

	Normal (n=106)	Fazla kilolu/obez (n=66)	p
Başlangıç GnRHa dozu ($\mu\text{g/kg}$)	140 ± 42	105 ± 27	< 0.0001
Son kontrol GnRHa dozu ($\mu\text{g/kg}$)	95 ± 30	74 ± 16	< 0.0001
Başlangıç ergenlik evresi	2.54 ± 0.67	2.73 ± 0.76	> 0.05
Son kontrol ergenlik evresi	3.17 ± 1.19	3.47 ± 0.97	> 0.05

GnRHa: Gonadotropin salgılatıcı hormon analogu

LA tedavisi alan VKİ normal olan olgularımızın başlangıca göre birinci yıl ve son kontrol VKİ anlamlı olarak yüksekti. Birinci yıl VKİ-SDS başlangıca göre anlamlı yüksekti ($p < 0.01$). Ancak son kontrol VKİ-SDS ile başlangıç VKİ-SDS arasında anlamlı farklılık yoktu. LA tedavisi alan fazla kilolu/obez olguların başlangıca göre birinci yıl ve son kontrol VKİ anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.0001$). Ancak bu olgularda başlangıca göre birinci yıl ve son kontrol VKİ-SDS’nda anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 4.29 ve Tablo 4.30**).

Tablo 4.29: LA tedavisi alan VKİ normal (n=54) ve fazla kilolu/obez (n=34) olgularımızın başlangıç, 1.yıl ve son kontrol VKİ ve VKİ-SDS değerleri.

		Başlangıç	Birinci Yıl	Son Kontrol	p
Normal Kilolu	VKİ, kg/m²	16.5 ± 1.2	17.6 ± 1.7	19.9 ± 2.7	< 0.0001
	VKİ-SDS	0.25 ± 0.59	0.43 ± 0.63	0.44 ± 0.85	< 0.05
Fazla kilolu/obez	VKİ, kg/m²	20.3 ± 2.1	21.5 ± 2.5	24.3 ± 3.6	< 0.0001
	VKİ-SDS	1.48 ± 0.72	1.51 ± 0.81	1.61 ± 1.05	> 0.05

LA:Leuprolid asetat, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru

Tablo 4.30: LA tedavisi alan VKİ normal (n=54) ve fazla kilolu/obez (n=34) olgularımızın başlangıç, 1.yıl ve son kontrol VKİ ve VKİ-SDS değerlerinin kıyaslamalarının istatistiksel sonuçları.

		p (0.-1.yıl)	p (0.-Son)	p (1.-Son)
Normal Kilolu	VKİ, kg/m²	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
	VKİ-SDS	< 0.01	> 0.05	> 0.05
Fazla kilolu/obez	VKİ, kg/m²	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
	VKİ-SDS	> 0.05	> 0.05	> 0.05

0.ay: Başlangıç A.D. Anlamlı değil.

LA:Leuprolid asetat, VKİ:Vücut kitle indeksi, SDS:Standart deviasyon skoru.

5. TARTIŞMA

Erken ergenlik çocuk endokrinoloji polikliniklerinde sık görülen bir sağlık sorundur. Erken ergenlik şikayeti ile çocuk endokrinoloji polikliniklerine başvuran olgu sayısındaki artışın dikkate değer nedenlerinden biri de ebeveynlerdeki endişenin ve farkındalığın artmasıdır (5,94,95).

Bu çalışma ile; polikliniğimize erken ergenlik belirtileri ile başvuran ve SEE tanısı alan olguların izlem sürecindeki antropometrik, klinik ve radyolojik bulguları, tedavinin boy kazanımı ve VKİ üzerine etkilerinin değerlendirildiği bölgesel veriler ilk kez elde edilmiştir.

Erken ergenliğin ilk başvuru nedenleri kızlarda sıklıkla telarş ve adrenarş, erkeklerde adrenarş, testislerde büyüme, ergenlik belirtilerinin hızlı ilerlemesi ve hızlı büyümedir (6,95,96). Kaplowitz'in 2004'te erken ergenlik bulguları olan 104 kız ve erkek olgu ile yaptığı çalışmada SEE tanısı alan olguların %89'nun telarş şikâyeti ile başvurduğunu rapor edilmiştir (96). Ülkemizde 2017'de Bereket'in bir çalışmasında, 4-8 yaş arasında telarş ile başvuran 236 olgunun %59'unun SEE olduğu bildirilmiştir (85). Çalışmamızda ise kız olgularımızın %37'i sadece telarş, %11'i sadece adrenarş, %27'si telarş ve adrenarş, %10'u (n=17) sadece menarş ve %12'si (n=21) telarş, menarş ve adrenarş, %3'ü boy uzaması, iştah artışı ve akne şikâyetleri ile başvurmuştu. Erkek olgularımızın ise %58'i erken adrenarş, %26'sı testis ve peniste büyüme, %16'sı seste kalınlaşma, ter kokusu, boy uzamasında hızlanma ve aknelerin görülmesi şikâyetleri ile başvurmuştu.

SEE'li kızlarda erkeklere göre 5-10 kat daha sık görülür ve kızlarda yaklaşık %90 idiyopatikdir (4,10,38). Çalışmamızda SEE'li olgularımızın %90'ı kız ve %10'u erkekti. SEE'li olgularımızın %90'ı idiyopatik, %10'u organik nedenlere bağlıydı. SEE'li kız olgularımızın %91'i idiyopatik %9'u organik nedenlere, erkek olgularımızın ise %74 idiyopatik %26'sı organik nedenlere bağlıydı. Mogensen ve ark.'larının Rusya'da 2011'de yaptığı çalışmada erken ergenlik belirtileri ile başvuran 449 kız olgudan %20'sinin SEE tanısı aldığını ve %86'sının idiyopatik, %14'ünün organik nedenlere bağlı olduğunu bildirilmiştir (94). Osman ve ark.'ları 2017 yılında SEE'li olan 62 kız ve erkek olgu ile yaptıkları çalışmada kız olguların %67'sinin idiyopatik, erkeklerin ise %50'sinin patolojik nedenlere bağlı olduğunu rapor etmiştir (97). Stephan ve ark.'larının 2010'da, Bereket'in 2009' da yazdıkları derlemede kız ve

erkek olgularda organik nedenlerin benzer olduğu; bunların hipotalamik hamartom ve diğer SSS tümörleri, araknoid kist, hidrosefali, kafa travması, cerrahi işlemler, primer hipotiroidi, ensefalit, hidrosefali, nörofibromatozis ve neonatal ensefalopati olduğu rapor edilmiştir (5,98). Bizim çalışmamızda organik SEE'li olan olgularımızın %75'i kız, %25'i ise erkekti. Çalışmamızda organik SEE'li olan kız ve erkek olgularımızın %25'i hipotalamik hamartom, %15'i hipofizer adenom ve %10'u araknoid kist ve %50'si diğer nedenlere bağlıydı. Mogensen ve ark.'larının, Stephan ve ark.'larının ve Bereket'in çalışmasında da olduğu gibi bizim çalışmamızda da kız ve erkeklerdeki organik nedenlerin sıklığı benzerdi (5,94,98). Ancak Osman ve ark.'larının çalışmasının aksine bizim çalışmamızda erkek olgularımızda organik SEE sayısı daha düşüktü.

Santral erken ergenliği olan olgularla yapılan çalışmalarda tanı yaşı ve tanı yaşını etkileyen faktörleri irdeleyen farklı sonuçlar raporlar edilmiştir. Leger ve ark.'larının Fransa'da 2000 yılında 26 SEE'li kız olgudan oluşan çalışmalarında tanı yaşı 7.4 ± 0.9 yıl olarak bildirilmiştir (77). Kim ve ark.'larının Kore'de 2017 yılında yaptığı çalışmada SEE ve EKP tanılı 129 kız olgunun 34'ü SEE'li olup tanı yaşı 7.62 ± 0.46 yıl (73), Yue-Qin ve ark.'larının 2017'de Çin'de yaptıkları çalışmada 237 SEE'li kız olguların tanı yaşı 7.8 ± 0.6 yıl olarak bildirilmiştir (99). Lee ve ark.'larının Kore'de 2018'de SEE'li 84 kız olgu ile yapmış oldukları çalışmada tanı yaşı 8.2 ± 0.6 yıl (100); Ying ve ark.'larının Çin'de 2017'de 101 kız olgu ile yaptığı çalışmada tanı yaşı 8.4 ± 0.84 yıl (101). Bizim çalışmamızda ise SEE'li olgularımızda tanı yaşı kızlarda 8.0 ± 1.5 yıl ve erkeklerde 8.3 ± 2.2 yıl olarak saptandı. Tanı yaşlarındaki küçük farklılıklar genetik, coğrafik nedenler ve beslenme alışkanlıkları ile ilgili olabilir.

Erken ergenlik tanı yaşını etkileyen faktörlerden birinin de anne menarş yaşı olabileceğine yönelik yapılmış farklı çalışmalar mevcuttur. Kaplowitz'in ABD'de 2003'te yaptığı çalışmada erken ergenlik şikâyeti olan 104 kız ve erkek olgu ile yapmış olduğu çalışmada SEE'li dokuz kız olgu vardı. Erken ergenlik şikayeti ile gelen tüm olguların anne menarş yaşı ortalaması 12.7 yıl iken SEE'li olan dokuz kız olgunun annelerinde ergenliğin daha erken başladığı, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ortalama menarş yaşının 11.7 ± 1.8 yıl olduğu bildirilmiştir (96). Durand ve ark.'larının Fransa'da 2016 yılında 116 kız ile yaptığı çalışmada ailede

SEE hikâyesi kız olguların anne menarş yaşı ortalamasının 11.45 yıl olduğu bildirilmiştir (102). Benzer şekilde de Vries L ve ark.'larının israil'de 2004'te ailede SEE hikâyesi olan kız olguların anne menarş yaşı ortalamasının 11.47 yıl olduğu rapor edilmiştir (103). Bizim çalışmamızda ise kız olgularımızın 134'ünde (%78) anne menarş yaşı kaydedilmişti ve ortalama anne menarş yaşı 12.6 ± 1.5 yıl idi.

SEE tanısı için altın standart LHRH uyarı testidir, ancak pahalı ve zaman alıcıdır (104,105). Bazal LH düzeyinin tek başına SEE tanısında kullanılabileceğini rapor eden çalışmalar mevcuttur. Bazal LH ölçümü basittir ve LHRH uyarı testine kıyasla sonuç alma süresi daha kısadır. ICMA ile >0.1 IU/L bazal LH değeri SEE tanısında öngörü açısından değerlidir (104,105). Neely ve ark.'ları erken ergenlik belirtileri olan 49 kız olguda bazal LH düzeyleri ile uyarılmış LH düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon ve 0.1 IU/L'den yüksek bazal LH düzeylerinin %94 duyarlılık ve %88 özgüllüğe sahip olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada 0.3 IU/L'yi aşan bazal LH düzeyinin SEE için %100 özgüllüğe sahip olduğu da gösterilmiştir (106). Benzer şekilde Houk ve ark.'larının yaptığı çalışmada SEE olduğu düşünülen 55 kız olguda iki ayrı kemilüminesan immünokimyasal yöntem kullanarak; Architect analitik sistemleri için 0.83 IU/L bazal LH eşik değerinin %93 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe, ve Delfia analitik sistemi için ise 1.05 IU/L eşik değerinin %100 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (107). Bu nedenle tek bir bazal LH ölçümünün SEE'li tüm kızlarda olmasa da çoğu kız olguda ergenlik durumunu belirlemek için yeterli olduğu ileri sürülmüştür (107). Ek olarak, Pasternak ve ark.'ları ise 0.1 IU/L bazal LH eşik değerinin %94.7 özgüllüğe ve %64.4 duyarlılığa sahip olduğunu rapor etmiştir (108). Suh ve ark.'larının ileriye dönük kesitsel çalışmasında ise bazal LH düzeyleri SEE grubunda SEE olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Aynı çalışmada 0.22 IU/L bazal LH eşik değeri %87.8 duyarlılığa ve %20.9 özgüllüğe sahipti. Bu durum bazal LH düzeyleri için bu eşik değerinin SEE tanısında yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen yetersiz özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (104). Suh ve ark.'larının çalışmasında tek bir bazal LH ölçümünün SEE tanısı koymak için yeterli özgüllük düzeylerine sahip olmadığını ve bu nedenle tek başına bir tarama testi olarak kullanılmaması gerektiğini bildirilmiştir (104). Nam ve ark.'ları da tek bir bazal LH ölçümünün SEE'ği doğrulamak için yeterli olmadığını bildirmiştir (109). Lee ve

ark.'larının 803 kız olgu ile yaptığı büyük bir kohort çalışmasında ise 1.1 IU/L bazal LH eşik değerinin %69.1 duyarlılığa ve %50.5 özgüllüğe sahip olduğunu bildirilmiştir (110). Bizim çalışmamızda da kız olguların %82.5'inde (n=142) ve erkek olguların % 94.7'sinde (n=18) bazal LH 0.2 mIU/mL ve üzerinde idi. Ayrıca bazal LH ile uyarılmış pik LH arasında pozitif yönde iyi derecede korelasyon saptandı. Bizim çalışmamızda, ROC analizi ile, pik LH ≥ 5 mIU/mL değerine işaret eden en yüksek ayırt edici bazal LH değeri 0.385 mIU/mL (%72.1 duyarlılıkta ve %76.5 özgüllükte) olarak saptandı. Ayrıca pik LH ≥ 2 mIU/mL olması için, en yüksek ayırt edici bazal LH değeri 0.205 mIU/mL (%75.2 duyarlılıkta ve %83.7 özgüllükte) olarak belirlendi.

Erken ergenlik belirtileri olan hastalarda SEE tanısında LHRH ile uyarılmış pik LH'un kullanılması gerekliliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (106,111). Resende ve ark.'ları gibi Brito ve ark.'larının yaptığı çalışmalarda 30 ile 60 dakika arasındaki LHRH ile uyarılan pik LH düzeylerinin SEE tanısı için yeterli olduğu gösterilmiştir (111,112). Choi ve ark.'ları 33 olgudan oluşan çalışmalarında standart LHRH stimülasyon testini basitleştirerek 30. dakikada tek bir LH değerinin tanısallık olabileceğini bildirmiştir (113). Kim ve ark.'ları pik LH cut-off değerinin ≥ 5 IU/L olarak belirlendiği çalışmada pik LH düzeyi ile olguların %100'ünde ilk 30. ve 45. dakikalarda SEE tanısının doğrulandığını bildirmiştir (114). Bizim çalışmamızda uyarılmış pik LH düzeyi olgularımızın %67'sinde 60.dk.'da, %25'inde 30.dk.'da, %16'sında 90.dk.'da ve %2'sinde ise 120.dk.'da saptandı.

SEE tanısında LHRH testi altın standart olmakla birlikte KY'nın da tanısallık değeri yüksektir. TY'na göre KY'nın ileri olması erken ve/veya hızlı iskelet matürasyonuna bağlı boy kısalığına neden olur (94,99). Bu nedenle KY klinisyenlerin tedavi kararını etkileyen faktörlerden biridir. Ayrıca KY tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (115). Bizim çalışmamızda 172 kız olguda; TY 8.0 ± 1.5 yıl, KY 9.4 ± 1.7 yıl, KY/TY 1.23 ± 0.12 , $\Delta(KY-TY)$ 1.32 ± 0.99 yıl idi. Lee ve ark.'larının Kore'de 2018'de yapmış oldukları çalışmada TY 8.2 ± 0.6 yıl, KY 10.3 ± 0.8 yıl ve $\Delta(KY-TY)$ 2.14 ± 0.75 idi (100). Ying ve ark.'larının Çin'de 2017'de 101 kız olgu ile yaptığı çalışmada TY ve KY sırasıyla 8.4 ± 0.84 yıl ve 10.6 ± 0.53 yıl idi (101). Kim'in 2017'deki 129 kız olgu ile yaptığı çalışmada ise TY ve KY sırasıyla 8.49 ± 0.60 yıl ve 10.53 ± 0.8 yıl ve $\Delta(KY-TY)$ 2.46 ± 0.7 yıl idi (73).

Mogensen ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise $\Delta(KY-TY)$ 1.6 ± 0.4 yıl idi (94). Çalışmamızdaki kız olguların tedavi başlangıcındaki TY, KY, KY/TY ve $\Delta(KY-TY)$ değerleri diğer çalışmalarla uyumluydu.

SEE tedavisinde GnRHa'ları kullanılır. GnRHa'ları; ikincil cinsiyet özelliklerinin ve KY'nın ilerleme hızını yavaşlatarak büyüme hızını normalleştirmek ve boy kazanımını artırmak için SEE tedavisinde 1981'den beri kullanılmaktadır. Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği ve Lawson Willkins Pediatrik Endokrinoloji Derneği de tedavinin amaçlarını öngörülen erişkin boya ulaşılması ve erken ergenliğe bağlı oluşabilecek psikolojik problemlerin önlenmesi olarak bildirmişlerdir (65,95). GnRHa tedavisinin boy kazanımı üzerindeki etkisini kanıtlayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Tedavide kullanılabilecek farklı analoglar olmakla birlikte en sık kullanılan analog ABD ve birçok ülkede LA depo enjeksiyonlarıdır (95). Corripio ve ark.'larının İspanya'da, Ko ve ark.'larının Kore'de yaptıkları çalışmalarda GnRHa tedavisi alan kız olgularda tedavi başlangıcına göre son kontrol $\Delta(KY-TY)$ değerlerinin anlamlı azaldığı rapor edilmiştir (72,116). Çalışmamızda kız olgularımızın %87'si LA, %13'ü TA tedavisi aldı. GnRHa tedavisi alan tüm kız olgularımızın son kontroldeki KY/TY ve $\Delta(KY-TY)$ 'daki anlamlı azalmalar tedavinin etkin olduğunun bir göstergesidir. Benzer şekilde boy-SDS'ndaki düşüş büyüme atağının azaldığının bir bulgusu ve tedavi etkinliğinin göstergesi olarak kabul edilebilir. Tüm bunlarla ilişkili olarak da ÖB ve ÖB-SDS'nda anlamlı iyileşme saptanmıştır. Bu sonuçları destekler nitelikte diğer bir sonuç ise çalışmamızda GnRHa tedavisi alan kız olgularda ikinci yıl büyüme hızında ve büyüme hızı-SDS'nda birinci yıla göre anlamlı azalma olması idi.

Çalışmamızda LA ve TA alan olgularımız için ayrı ayrı yapmış olduğumuz istatistiksel analizlerde sonuçlar benzer olmakla birlikte TA alan olgu sayısının az olması nedeni ile ayrıntılı kıyaslama yapılamamıştır. Sadece LA alıp birinci ve ikinci yıl verileri tam olan kız olgularımızda (n=44) en iyi boy-SDS ve boy kazanımı değerleri 6.ay'da idi. Birinci yıl ve ikinci yıl KY/TY ve $\Delta(KY-TY)$ 'da belirgin iyileşme vardı. Özellikle LA alan kız olgularımızda ikinci yıl büyüme hızında ve büyüme hızı-SDS'nda birinci yıla göre anlamlı azalma vardı. LA tedavisi alıp son kontrol verileri olan olgularımızın (n=81) ÖB ve ÖB-SDS'nda anlamlı

iyileşme saptanması, KY/TY ve $\Delta(KY-TY)$ 'daki belirgin azalma ve boy kazanımındaki artış tedavi etkinliğinin gösterilmesi açısından önemlidir.

Uzun süreli GnRHa tedavisinin değerlendirmesinde olguların ÖB, final boy ve boy kazanımının önemlidir. Ying ve ark.'larının Çin'de 2017 yaptıkları çalışmada 101 SEE'li kız olgunun başlangıç ÖB 153.1 ± 5.37 , son kontrol ÖB 158.4 ± 6.00 , hedef boy 157.7 ± 3.85 ve final boy 157.0 ± 4.82 yıl olarak bildirilmiştir (101). Çalışmamızda kız olgularımızın son kontrol ÖB ve ÖB-SDS değerleri başlangıç ÖB ve ÖB-SDS değerlerine kıyasla anlamlı yüksekti. Bu sonuçlar olgularımızda tedavi etkinliğinin değerlendirmesinde önemliydi. Ancak çalışmamızda final boy ulaşan olgularımızın boy ortalaması 156.4 ± 7.4 cm, hedef boy ortalaması 154.9 ± 6.9 cm, başlangıç ÖB ortalaması 154.1 ± 6.8 cm, son ÖB ortalaması 155.7 ± 7.1 cm, tanı yaşları ortalaması 8.22 ± 1.6 yıl ve tedavi süreleri ortalaması 5.43 ± 3.34 yıl idi. Çalışmamızdaki tedavisi tamamlanan olgularımızdan 19'u final boyuna ulaşmıştı. Final boy ulaşan olgu sayımız az olmakla birlikte GnRHa ile tedavi edilen kız olgularımızın final boyları, başlangıç ÖB'dan yaklaşık 2.3 ± 1.7 cm daha yüksekti. Ek olarak tanı yaşı 6-8 yıl olan kız olgularımızda boy kazanımı ortalaması 2.5 ± 0.42 cm iken, tanı yaşı ≥ 8 yıl olan kız olgularımızda boy kazanımı ortalaması ise 2.17 ± 0.53 cm idi ve farklılık anlamlı değildi.

Erken tanı ve tedavi, tedavi süresinin uzun olması ve tedavinin başlangıcında daha düşük TY ve KY tedavi sonunda final boyun daha yüksek olmasını sağlar (117). Bununla birlikte GnRHa tedavisi için kız olgularla ilgili klinik sonuçları farklılık gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedeni farklı merkezlerde tedavi başlama yaşı ve endikasyonlarının farklı olmasıdır. Lee ve ark.'larının Kore'de 2018 yılında 84 olgu ile yaptığı çalışmada yaşları 6-8 yıl olan kız olguların, yaşları ≥ 8 yıl olan olgulara göre tedavi sonrası boy kazanımları daha yüksek idi (sırasıyla 4.55 cm ve 3.71 cm) (100). Aynı çalışmada yaşları 6-8 yıl olan kız olgularda tedavi süreleri 3.68 yıl, ≥ 8 yıl olan olgularda ise 2.72 yıl olarak bildirilmiştir (100). Klein ve ark.'ları ABD'nde yaptıkları çalışmada tedavi başlangıç yaşı ortalaması 5.3 yıl ve tedavi süresi 5.7 yıl olan 90 kız olguda tedavi sonrası boy kazanımının 10.3 cm olduğunu rapor etmişlerdir (117). Aynı çalışmada final boy tedavi süreleri ile pozitif korele iken, tedavi başlangıç yaşı ile ters korelasyon göstermekteydi. Lazar ve ark.'larının İsrail'de 2007'de yapmış olduğu bir çalışmada 155 kız olgu tedavi

başlangıç yaşlarına göre <6 yıl, 6-8 yıl ve 8-9 yıl olmak üzere üç grupta değerlendirilmiştir. Bu üç grupta ortalama tedavi süreleri sırasıyla 4.8 yıl, 2.8 yıl ve 2.1 yıl iken; tedavi sonrası boy kazanımları sırasıyla 10.8 cm, 7.2 cm ve 5.5 cm idi (118). GnRHa tedavisinin boy kazanımına etkisi iyi bilinmekle beraber, çoğu çalışma tedavi başlangıcının yaşları ≤ 6 yıl olan kız olgularda daha yüksek final boy artışı ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (100,118,119). Poomthavorn ve ark.'nın Tayland'da 2010'da yaptıkları çalışmada tanı yaşı 8.5 yıl olan ve GnRHa tedavisi alan 47 kız olgunun boy kazanımlarının tedavi almayan gruba kıyasla yaklaşık 3 cm fazla olduğunu (120); Ying ve ark.'ının 2017'de Çin'de yaptıkları çalışmada tanı yaşı 8.4 yıl olan 101 kız olgunun tedavi sonrası boy kazanımının 2.9 cm olduğunu bildirmişlerdir (101). Ancak olguların final boyu ile tanı yaşları arasında dikkate değer bir ilişki saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır. Korkmaz ve ark.'larının 2019'da yaptığı çalışmada 6-8 yaşından itibaren ergenlik belirtileri görülen, GnRHa ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyen olguların antropometrik verileri karşılaştırılmıştır; GnRHa tedavisinin 6-8 yaş arası ergenlik başlangıcı olan kızların final boyuna olumlu bir katkıda bulunmadığı gösterilmiştir (121). Ancak Korkmaz ve ark.'ları bu çalışmada düşük vaka sayısının çalışmanın gücünü azaltan bir faktör olabileceğini de bildirdiler. Bizim çalışmamızda ise ortalama tanı yaşının 8.22 yıl ve boy kazanımın 2.3 cm olduğu ayrıca tanı yaşı 6-8 yıl olan kız olgularımızda boy kazanımının 2.5 cm, tanı yaşı ≥ 8 yıl olan kız olgularımızda boy kazanımının 2.17 cm olmasıyla Çin ve Tayland'da yapılan çalışma sonuçlarına benzemektedir (101,120). Ancak ABD ve İsrail'de yapılan çalışmalarda boy kazanımının daha yüksek bildirilmiş olması tanı yaşının daha düşük, tedavi süresinin uzun ve final boya ulaşan olgu sayısının daha fazla olmasına bağlanabilir. Yani çalışmamızda olgularımızın boy kazanımlarının diğer çalışmalardaki olgulardan düşük olması; olgularımızın tanı yaşı ortalamasının sekiz yaş üzerinde olması ve final boya ulaşan vaka sayısının düşük olmasına bağlanabilir. Ayrıca tanı yaşı <8 yıl olup final boya ulaşan olgularımızın da çok düşük sayıda olması erken tedavinin boy kazanımı üzerine etkisini değerlendirmede yetersizdir. Bu sonuçlar, tedavi uygun görüldüğünde tedavinin gecikmeden başlatılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Tedaviye uzun süre devam edilirse, nihai final boy daha yüksek beklenebilir.

GnRHa tedavisinin maliyeti yüksektir ve tedavi sonrası boy kazancının maliyetini değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Toumba ve ark.'ları olguların final boya ulaştıklarında boy kazancının 5 cm ve her santimetrenin maliyetinin de hasta başına yaklaşık 2700 € (3500 \$) olduğunu bildirmişlerdir.

GnRHa tedavisinin VKİ normal ve fazla kilolu/obez gruplarda KY, dolayısıyla ÖB ve ÖB-SDS'nu etkilediğini gösteren çalışmalar rapor edilmiştir. Biz de çalışmamızda GnRHa tedavisi sırasında normal kilolu ve fazla kilolu/obez kız olgular arasındaki klinik seyir ve tedavi sonuçlarını karşılaştırdık. Her iki grupta birinci yıl ve ikinci yıl KY/TY değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı düşük iken, birinci ve ikinci yıl değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Normal kilolu ve fazla kilolu/obez gruplarda son kontrol KY/TY (sırasıyla 1.03 ± 0.1 ve 1.07 ± 0.1) başlangıca göre (sırasıyla 1.23 ± 0.13 ve 1.23 ± 0.11) anlamlı düşüktü. Ayrıca VKİ normal ve fazla kilolu/obez gruplarda son kontrol ÖB-SDS başlangıca göre anlamlı yüksekti. Ancak VKİ normal grupta son kontrol ÖB değeri (163.7 ± 8.5 cm) başlangıca göre (159.2 ± 8.7 cm) anlamlı yüksek iken; fazla kilolu/obez grupta son kontrol ÖB değeri (163.7 ± 9.4 cm) başlangıca göre (162.9 ± 8.2 cm) yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi. Fazla kilolu/obez grupta ÖB değerleri için anlamlılığın saptanamaması diğer gruba göre olgu sayısının düşük olmasından kaynaklanabilir. Bu sonuçlar VKİ normal ve fazla kilolu/obez gruplarda son kontrol KY/TY ve ÖB-SDS'nda iyileşme olduğunu göstermektedir. Yoon ve ark.'ları Kore'de 2011'de yaptığı çalışmada ÖB-SDS'nun fazla kilolu/obez grubunda VKİ normal grubuna göre anlamlı olarak arttığını ve bir yıllık GnRHa tedavisi sırasında $\Delta(KY-TY)$ 'nın her iki grupta da benzer şekilde azaldığını bildirilmiştir (123). Kim ve ark.'larının 2017'de Kore'de 184 SEE'li kız olgu ile yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi başlangıca göre tedavinin birinci yılında VKİ normal ve fazla kilolu/obezlerde $\Delta(KY-TY)$ 'nın anlamlı azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca Kim'nin çalışmasında hem VKİ normal hem de fazla kilolu/obez grupta ÖB'da anlamlı artış vardı (124). Ancak bizim çalışmamızda VKİ normal grupta ÖB'da anlamlı artış varken fazla kilolu/obez grupta anlamlı artış yoktu. Sonuç olarak GnRHa tedavisi sırasında obez kız olgularda VKİ normal kızlara benzer şekilde boy kazanımının arttığı, obezitenin kızlarda GnRHa'nın etkinliğini değiştirmediği bildirildi.

Çocukluk çağında obezite prevalansında belirgin bir artış gözlemlendiğini ve obezitenin erken ergenliği tetikleyen faktörlerden biri olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (72,94,124,125). İsveç'te 2001 yılında kız ve erkek olguların dâhil edildiği bir çalışmada VKİ artışıyla ergenliğin kızlarda 0.7 yıl ve erkeklerde ise 0.6 yıl erkene kaydığı bildirilmiştir (126). Çalışmamızda değerlendirilen SEE'li 172 kız olgumuzun %61.6'sı VKİ normal, %20.9'u fazla kilolu ve %17.5'i obezdi. VKİ normal ve fazla kilolu/obez gruplarda ergenlik başlangıç yaşları (sırasıyla 8.0 ± 1.7 yıl ve 8.1 ± 1.4 yıl) farklılık anlamlı değildi. Obezitenin erken ergenliği tetikleyen faktörlerden biri olması nedeniyle obezite gelişiminde değiştirilebilir risk faktörlerinin tanımlanması önemlidir. Pediatrik yaş grubunda kullanılan çoklu ilaçlar VKİ'ni artırabilir ve bu nedenle çocukları obeziteye yatkın hale getirebilir. GnRHa tedavisinin VKİ ve HHG eksen reaktivasyonu üzerine olumsuz etkisini gösteren ortak bir kanaat olmamakla birlikte GnRHa tedavisi gören kızlarda obezite riskinin arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (120,127,128,129). Bu çalışmaların çoğu bizim çalışmamızda da olduğu gibi kız olguları içermekte olup, erkek olgulara ait veriler yetersizdir. Patterson ve ark.'ları İskoçya'da 2004'te yaptıkları çalışmada SEE veya EKP'li 46 kızın normal yaşlılarından fazla kilolu olduğunu ve tedavi sonunda VKİ-SDS'nun anlamlı artış gösterdiğini bildirmiştir (130). Corripio ve ark.'larının İspanya'da çok merkezli yaptıkları bir çalışmada ise GnRHa tedavisi tamamlandıktan sonraki VKİ-SDS değerlerinin başlangıça göre anlamlı yüksek olduğu rapor edilmiştir (72). Lee ve ark.'larının Kore'de 2012 yılında yaptıkları çalışmada SEE'li kızlarda GnRHa tedavisinin 18.ayında VKİ-SDS'nun yükseldiği gösterilmiştir (131). Ülkemizde Vurallar ve ark.'ların 2020'de, başlangıçta VKİ normal fazla kilolu/obez ayrımı yapmaksızın SEE'li 138 kız olgu ile yaptıkları çalışmada GnRHa tedavisinin sonunda olguların VKİ-SDS'nun başlangıç VKİ-SDS'na kıyasla belirgin bir artış gösterdiği bildirilmiştir (132). Öte yandan, Messaaoui ve ark.'ları Belçika'da 2005'te SEE'li 19 kız olgu ile yaptıkları çalışmada GnRHa tedavisi sırasında veya tamamlandıktan sonra VKİ-SDS'nda önemli bir değişiklik olmadığını bildirilmiştir (133). Shiasi Arani ve ark.'larının İran'da 2015'te 148 SEE'li kız olgu ile yaptıkları çalışmada bir yıllık takip süresince GnRHa tedavisi alan kızların, tedavi edilmeyen kızlara kıyasla VKİ'nde anlamlı bir değişiklik olmadığı rapor edildi (134). Magiakou ve ark.'larının Yunanistan'da 2010 yılında 92

kız olgu ile yaptığı çalışmada GnRHa ile tedavi edilen SEE'li kızların yetişkinlik dönemindeki VKİ değerlerinin tedavi edilmemiş kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermediğini bildirilmiştir (135). Arrigo ve ark.'larının İtalya'da 2004 yılında 101 SEE'li kız olgu ile yaptığı çalışmada GnRHa tedavisi sırasında VKİ'nde azalma olduğunu bildirilmiştir (136). Park ve ark.'larının Çin'de ve Ko ve ark.'ların Güney Kore'de yaptıkları çalışmalarda GnRHa tedavisinin obezite prevalansını artırmadığı rapor edilmiştir (83,116). Bizim çalışmamızda SEE tanılı GnRHa (LA ve TA) tedavisi alan tüm kız olgularımızda başlangıca kıyasla 3. ayda VKİ-persentil ve VKİ-SDS anlamlı yükselmisti. Ancak başlangıca göre birinci yıl, ikinci yıl ve son kontrol VKİ-persentil ve VKİ-SDS artmasına rağmen farklılıklar anlamlı değildi. Bu çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıkların olası nedenleri olarak ırk, coğrafi farklılıklar ve yaşam tarzı değişiklikleri öne sürülebilir.

GnRHa tedavisinin SEE'li olguların VKİ normal ve fazla kilolu/obez alt gruplarında VKİ-SDS üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Wolters ve ark.'ların İsviçre'de 2012 yılında yaptığı çalışmada tedavi sırasında VKİ normal olgularda VKİ-SDS'nun arttığını, ancak fazla kilolu olgularda VKİ-SDS'nda anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirilmiştir (137). Park ve ark.'larının Kore'de 2017'de 131 kız olgu ile yaptıkları çalışmada GnRHa tedavisi alan VKİ normal kızlarda tedavinin birinci ve ikinci yıllarında VKİ-SDS'nda anlamlı bir artış görülmesine rağmen, obez kızlarda anlamlı bir artış yoktu (138). Aynı yıl Kore'de Kim ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada da SEE'li kız olgularda uzun süreli GnRHa tedavisi sırasında VKİ-SDS'nun sadece normal kilolu kızlarda anlamlı artış rapor edilmiş olup, bu artışın nedeni açıklanamamıştır (124). Lee ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, iki yıllık tedaviden sonra ortalama VKİ-SDS değerleri sadece VKİ normal çocuklarda anlamlı artmıştı (139). Arcari ve ark.'ları da 2019 yılında Arjantin'de yaptıkları çalışmada SEE'li kızlarda bir yıllık tedaviden sonra VKİ normal çocuklarda VKİ-SDS'ndaki artışın anlamlı olduğunu, ancak obez veya fazla kilolu olgulardaki farklılığın anlamlı olmadığını bildirdiler (128). Censani ve ark.'larının 2019 yılında New York'ta yaptıkları çalışmada ise, GnRHa tedavisi sırasında özellikle fazla kilolu veya obez olgularda VKİ-SDS'nda artış olmadığı, buna karşılık VKİ normal olgularda VKİ-SDS'nda artış olduğu vurgulanmıştır (140). Buna karşın Sinthuprasith ve ark.'larının Tayland'da 2019'da yapmış oldukları

çalışmada ise GnRHa tedavisi sırasında hem fazla kilolu/obez hem de VKİ normal SEE'li olgularda VKİ-SDS'nun geçici olarak arttığı, ancak tedavinin kesilmesinden sonra tedavi öncesindeki değerlere döndüğü bildirilmiştir (105). Ülkemizde Vurallar ve ark.'ları GnRHa tedavisi sırasında VKİ normal kızlarda VKİ-SDS'nun artmasına rağmen tedavi sonrasındaki takipte VKİ-SDS'nun tedavi öncesi değerlere döndüğünü; bununla birlikte fazla kilolu/obez kızlarda tedavi sırasında ve takipte VKİ-SDS'nun değişmediğini bildirmiştir (132). Bu çalışmalar GnRHa tedavisi sırasında kilo alımının tedavi öncesi VKİ alt grupları arasında farklı olduğunu ve bu değişikliklerin GnRHa tedavisi kesildikten sonra geri dönüşlü olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da başlangıçta VKİ normal olan ve en az iki yıl izlenen kız olgularımızın birinci ve ikinci yıl VKİ'nde anlamlı artış olmakla birlikte VKİ-SDS'nda birinci ve ikinci yılda başlangıca göre artış anlamlıydı. Tedavisi tamamlanmış VKİ normal olan kız olgularımızda başlangıca göre birinci yılda VKİ-SDS'nda anlamlı artış olmakla birlikte başlangıca kıyasla son kontroldeki VKİ-SDS'ndaki artış anlamlı değildi. Ayrıca iki yıldan daha az süre takip edilen olgularımız da dâhil edilip son kontrol zamanı ile başlangıç bulguları kıyaslandığında VKİ-SDS'ndaki artış anlamlı olmakla birlikte ağırlık-SDS'nda artış anlamsız olarak saptanmıştır. Çalışmamızda başlangıçta fazla kilolu/obez olup en az iki yıl izlenen kız olgularımızda; birinci ve ikinci yıldaki VKİ-SDS'unda başlangıç ile kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca iki yıldan daha az süre takip edilen olgularımız da dâhil edilip başlangıç ile son kontroldeki VKİ-SDS kıyaslandığında da anlamlı farklılık saptanmadı. GnRHa tedavisi tamamlanmış fazla kilolu/obez olgularımızda son kontrol VKİ-SDS başlangıç ve birinci yıl ile kıyaslandığında anlamlı olarak artmıştı. Vurallar ve ark.'larının çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da sadece LA alan VKİ normal kız olgularda başlangıca kıyasla birinci yıldaki VKİ-SDS anlamlı yükselmisti ancak son kontrol VKİ-SDS başlangıç ile kıyaslandığında farklılık anlamlı değildi. Sadece LA alan fazla kilolu/obez kız olgularımızda ise başlangıç ve son kontrol VKİ-SDS kıyaslandığında farklılık anlamlı değildi.

Çalışmamızdaki veriler de diğer araştırmalarda olduğu gibi VKİ normal olguların GnRHa tedavisi sırasında uygunsuz kilo alımı için risk altında olduklarını desteklemektedir. Bu durumun etiyolojisi belirsiz olsa da, fazla kilolu/obez olguların

bu çalışmada olduğu gibi klinik uygulamalarda sürekli beslenme danışmanlığı aldıkları ve GnRHa'nın kilo üzerindeki potansiyel olumsuz etkilerini daha iyi yönetebildikleri, fiziksel aktiviteye normal ağırlıktaki akranlarından daha fazla zaman ayırdıkları varsayılabilir. Buna karşılık, normal ağırlıktaki olgular GnRHa tedavisine başlarken çoğu zaman beslenme ve yaşam tarzını değiştirme önerilerine uyum sağlayamadıkları için hızlı kilo alımı yaşayabilirler. Lazar ve ark.'larının 2015'te yapmış oldukları çalışmada SEE'li kız olguların tedavinin kesilmesinden sonra da uzun yıllar takip edildiğini ve VKİ-SDS'nda anlamlı bir artış saptanmadığı bildirildi (81). Bizim çalışmamızda olgularımızın büyük kısmında tedavisi kesildikten sonraki yıllarda ve yetişkinlikte GnRHa tedavisinin VKİ'ni etkileyip etkilemediğine dair yeterli veri elde edilememiştir.

SEE tedavisinde kullanılan GnRHa preparatları ve dozları klinisyenler arasında farklılık göstermekle birlikte şu anda uzun etkili (aylık) veya çok uzun etkili (üç aylık) formlar tercih edilmektedir. Aylık GnRHa enjeksiyonları farklı ülkelerde farklı dozlarda uygulanmaktadır. LA için, Avrupa ve Asya'da daha düşük dozlar (3.75 mg/28gün, 80-120 µg/kg/28gün) tercih edilirken, daha yüksek dozlar (7.5-15 mg/28gün, 200-300 µg/kg/28gün) ABD'de kullanılmaktadır (141). Bizim çalışmamızla uyumlu olarak farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda vakaların yaklaşık %85-96'sında HHG ekseninin baskılanması için 90 µg/kg/ay LA dozunun yeterli olabileceği gösterilmiştir (112,141,142). Fuld ve ark.'larının ABD'de SEE'li 49 kız ve 5 erkek olgunun tedavide üç farklı LA dozu (7.5 mg/ay, 11.25 mg/3ay ve 22.5 mg/3ay) için randomize edildiği ve 2 yıl takip edildiği bir çalışmada, 11.25 mg/3ay LA uygulanan grupta tedavi sırasında ortalama pik LH ve FSH düzeylerinin diğer iki doz grubuna göre daha yüksek olduğu; ancak büyüme hızı, KY ilerlemesi veya östradiol seviyelerinin gruplar arasında farklılık göstermediği bildirilmiştir (143). Farklı olarak Japonya'da Tanaka ve ark.'larının SEE'li 34 kız ve 2 erkek olguda 10,30 ve 90 µg/kg'lık LA dozlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada (90 µg/kg kabaca 3.75 mg/ay LA dozuna eşittir) 10 µg/kg LA dozu uygulanan grupta pik LH ve FSH düzeylerinin anlamlı azaldığı ve bazal LH ve FSH düzeylerinde değişiklik olmadığı, ancak 30 ve 90 µg/kg LA dozu uygulanan gruplarda hem pik hem de bazal LH ve FSH düzeylerinin anlamlı azaldığı rapor edilmiştir (144). Carel ve ark.'larının Fransa'da 2002 yılında SEE'li 44 kız olguyu 6 ay takip ettikleri bir çalışmada

11.25 mg/3ay LA doz uygulamasının 6 aylık periyot için SEE'li olguların %95'inde HHG eksenini etkili bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (145). Ülkemizde ise Vurallı ve ark.'larının SEE'li 220 kız olgu ile yaptığı çalışmada 3.75 mg/28 gün LA tedavisinin kızların çoğunluğunda (% 88.6) HHG eksenini baskılamada etkili olduğunu, kalan % 11.4'ünde ise 7.5 mg/28 gün doz ile baskılandığı bildirilmiştir (141). GnRHa dozlarının etkinliklerinin değerlendirildiği bu çalışmaların olgu sayılarının az olması (özellikle erkek olgular), hem idiyopatik hem de organik ayrımlarının yapılmaması gibi bazı kısıtlamaları vardır. HHG eksenini baskılamak için gereken GnRHa dozu, kızlar ve erkekler arasında ve ayrıca organik veya idiyopatik etiyojiye sahip SEE olguları arasında da farklılık gösterebilir (141). Bizim çalışmamızda değerlendirilen olgu sayısı bahsedilen çalışmalara göre daha yüksekti. SEE'li olan kız olgularımızın GnRHa dozu tedavi başlangıcında 127 µg/kg iken, son kontrolde 87 µg/kg idi. SEE olan sekiz olgumuzda tedavi sürecinde kısa süreli de olsa 7.5 mg/ay GnRHa ihtiyacı oldu.

Yüksek doz GnRHa kullanımında ergenliğin ve uzun süreli östrojenin aşırı baskılanması ile kemik mineral birikimini azaltabilmesi olumsuz etkiler olarak tartışılmaktadır (85).

Erken ergenlik tanısında kız olgulardada pelvik US bulguları önemlidir. Pelvik US, non-invaziv, ucuz, sonucu hemen elde edilebilir, radyasyonsuz ve tekrarlanabilir olma gibi avantajlara sahiptir. Uterus ve over boyutları, fundo-servikal oranı, endometriyal kalınlık, over foliküllerinin boyutu ve dağılımı hakkında detaylı bilgi sağlar ve SEE tanısı için büyük öneme sahiptir (146,147). Pelvik US over kistlerini ve pelvik kitleleri dışlamak için de kullanılabilir. Özellikle LHRH uyarı testi ile kesin sonuç elde edilemediği durumlarda over ve uterus volümlerinin belirlenmesi, ayırıcı tanı için kullanılabilen bir yöntemdir (146,147). Wen ve ark.'ların Çin'de 2018'de yapmış oldukları çalışmada over hacminin SEE tanısı için önemli parametrelerden biri olduğunu, ancak en iyi parametre olmadığını bildirilmiştir (146). Ancak 6-8 yaş arasındaki olgularda servikal kalınlık, servikal hacim, uterus hacmi; 8-10 yaş arasındaki olgularda ise endometriyal kalınlık, uterus hacmi ve servikal kalınlığın tanıda en güçlü üç parametre olduğunu rapor ettiler (146). Çalışmamızda da olgular yaşlarına göre gruplara ayrılmaksızın pelvik US ile değerlendirildi ve yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde endometrial kalınlık,

uterus ve over volümlerinin SEE tanısını destekleyici nitelikte olduğu görüldü. SEE'li kızlarda GnRHa tedavi etkinliğinin izlenmesinde ve HHG eksenin baskılanmasının değerlendirilmesinde pelvik US'nin iyi bir yöntem olduğuna dair sınırlı sayıda çalışmalar da mevcuttur (147). Ambrosino ve ark.'ları over hacmindeki değişikliklerin tedavinin etkinliğini en iyi şekilde yansıtabileceğini öne sürmüştür (148). Ancak, Vries ve ark.'larının çalışmasında uterus parametrelerindeki değişikliğin ve endometriyal ekojenite olmamasının tedavi etkinliğinin gösterilmesinde over boyutlarındaki değişikliklerden daha iyi bir gösterge olduğu bildirilmiştir (149). Yu ve ark.'larının 2019'da yaptığı çalışmada GnRHa tedavisi alan olgularda aralıklı yapılan pelvik US'nin klinik tanıda olduğu kadar tedavi etkinliğinin takibinde de faydalı olabileceği bildirilmiştir (147). Çalışmamızda pelvik US ile tanı esnasında olgularımızın %66.8'inde uterus uzun çapı ≥ 35 mm, %81.5'inde sağ over volümü ≥ 1.5 mL, %73.5'inde sol over volümü ≥ 1.5 mL idi.

Çok farklı merkezlerin sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde GnRHa tedavi süresinin overlerin fonksiyonu ve kemik yoğunluğu üzerinde olumsuz bir etkisinin görülmediği rapor edilmiştir (150). Çalışmamızda tedavisi tamamlanan kız olguların tedavi kesiminden ortalama 1.4 ± 1.0 yıl sonra HHG eksenin aktifleşerek menstrual siklusun başladığı görüldü.

SEE olan olgularda hipofiz boyutlarında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Sharafuddin ve ark.'larının SEE olan 26 olgu ile yapmış oldukları prospektif çalışmada olguların MR görüntüleme bulguları ile diğer klinik bulgular arasındaki ilişki gösterilmiştir. Çalışmada ileri kemik yaşı ile hipofiz yüksekliği arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (151). Bizim çalışmamızda da hipofiz yüksekliği ile kemik yaşı, tanı yaşı ve boy yaşı arasında zayıf pozitif korelasyonlar saptandı.

GnRHa tedavisinin lokal veya sistemik yan etkileri olabilir. GnRHa enjeksiyonu uygulanan bölgede sertleşme ve apse dahil lokal etkileri görülebilir. Sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur (152,153). GnRHa tedavisine bağlı ürtiker, anafilaksi, serum hastalığı ve IgA vaskülit gibi hipersensivite reaksiyonları bildirilmiştir (152,153). Ülkemizde Kirkgoz ve ark.'larının 2020 yılındaki çalışmasında GnRHa tedavisi alan 232 hastanın dokuzunda (%3.8) hipersensivite

reaksiyonları görülmüştür (152). GnRHa tedavisi sırasında vajinal kanama da görülebilir. Seminara'nın 2010'da 54 kız olgu ile yaptığı çalışmada vajinal kanama insidansı %15 idi. Sadece TA ile tedavi edilen grup ile LA ile tedavi edilen grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu çalışmada her iki grupta da vajinal kanamanın uzun süreli tekrarlayan kanamalar olmadığı bildirilmiştir (154). GnRHa'larının, erken ergenliği olan çocuklarda büyüme, üreme ve kemik metabolizması üzerine önemli olumsuz bir yan etkisi olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (29,83,154). Bizim çalışmamızda ise olgularımızın 40'ında (%21) tedaviye bağlı yan etkiler saptandı. Yan etki saptananlardan 31'i (%78) LA ve dokuzu (%22) TA alan olgulardı. Kız olgularımızın 19'unda (%11) vajinal kanama görüldü. Vajinal kanaması olanların 18'i (LA alanların %12'si) LA, biri TA almaktaydı. Yan etki görülen olgularımızın çoğunluğunun LA alanlardan oluşması LA alan olgu sayısının daha fazla olmasına bağlıydı. Kız ve erkek olguların dokuzunda iştah artışı, beşinde karın ağrısı, üçünde baş ağrısı, birinde poliüri ve polidipsi, birinde çift görme, birinde nöbet, birinde ise sinirlilik ve terleme vardı. İştah artışı olan olgulardan sekizi LA ve biri TA almaktaydı.

GnRHa tedavisinin KMY üzerine olan etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Park ve ark.'larının çalışmasında üç yıl GnRHa tedavisi alan olgularda KMY'da değişiklik olmadığı gösterilmiştir (10). Benzer şekilde Alessandri ve ark.'larının Brezilya'da 2012 yılında yapmış oldukları çalışmada da SEE olan kız olgularda GnRHa tedavisinin KMY üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı bildirilmiştir (155). Çalışmamızda ise tedavisi tamamlamış olan 35 (%43) kız olgumuzda DEXA ile L1-L4 KMY-SDS <-2.0 saptanan olgu yoktu. Uzun süreli GnRHa tedavisi alan olgularımızdaki tedavi sonundaki KMY Z-skoru normal aralıklardaydı. Bununla birlikte periyodik olarak KMY değerlendiremediğimiz için GnRHa tedavisine bağlı olası değişiklikler gösterilememiştir.

GnRHa tedavisinin tiroid fonksiyonları üzerine etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Massart ve ark.'larının İtalya'da 2007'deki yaptıkları çalışmada LA ve TA tedavisi alan olgularda yaklaşık 3.5 yıl boyunca altı ay arayla TFT takibi yaptıklarını bildirilmiştir. Her iki GnRHa tedavisi sırasında tiroid fonksiyon bozukluğu görülmemiş, ancak TSH, sT3 ve sT3/sT4 oranlarında değişiklikler kaydedilmiştir. Massart GnRHa tedavisine başlamadan önce ve yine bu tedavinin 8-12 aylık

döneminde TSH, sT4, sT3 ve tiroid antikor düzeylerinin bakılmasını, tiroid hastalığı gelişiminin klinik belirtileri olmadıkça tiroid aktivitesinin izlenmesinin gerekli olmadığını önermişlerdir (156). Naderi ve ark.'ların 2019'da SEE'li olgularda GnRHa tedavisinin tiroid fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmek için yapmış oldukları çalışmada olguların %70'inden fazlasında tiroid fonksiyonunda (özellikle subklinik hipotiroidi) bozulma olduğu gösterilmiştir. Olguların sadece %2'sinin daha önce tiroid fonksiyonları bozuktu. Bu nedenle Naderi ve ark.'ları da GnRHa ile tedavi gören olgularda tiroid fonksiyonlarının özellikle tedaviye başladıktan bir yıl sonra değerlendirilmesini önermişlerdir (157). Biz de erken ergenlik bulguları ile kliniğimize başvuran olguların tiroid fonksiyonlarını değerlendirdik. Yedi olgumuz LT4 tedavisi almaktaydı ve tiroid aktivitesi normaldi. Tedavi başlangıcından itibaren olgularımızda bakılan tiroid fonksiyonları normal seyretti. Bu çalışmada GnRHa tedavisinin tiroid fonksiyonlarına etkisi saptanmadı.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. SONUÇLAR

1. Erken ergenlik belirtileri ile başvuran 522 olgumuz vardı. Olgularımızın %85'i kız ve %15'i erkekti. Bu olguların %37.9'u erken ergenlik, %33'ü erkence ergenlik, %20.7'si prematür adrenarş, %4.6'sı prematür telarş, %3.8'i prematür menarş idi.
2. Erken ergenliği olan olgularımızın %97'si SEE ve %3'ü PEE idi. SEE'li olgularımızın %90'ı kız ve %10'u erkekti. SEE olanların %90'ı idiyopatik, %10'u organik nedenlere bağlıydı. İdiyopatik SEE tanısı alan olgularımızın %26'sı erkence ergenlik, %9'u prematür telarş, %6'sı prematür menarş ve %2'si prematür adrenarş nedeniyle izlemde olan olgulardı. Organik SEE'li olgularımızın %75'i kız ve %25'i erkekti. Organik SEE'li olgularımızın; beşinde hipotalamik hamartom, üçünde hipofizer adenom, ikisinde araknoid kist, birinde optik gliom, birinde talamus gliomu, birinde periventriküler gliom, birinde hipofizde ratke kleft kisti, birinde blake poş kisti, birinde pineal kist, birinde empty sella sendromu, birinde hipoglisemi sekeli, birinde intrakraniyal atrofi, birinde hipofizer kalsifikasyon saptandı.
3. SEE'li kız olgularımızın %37'si sadece telarş, %11'i sadece adrenarş, %27'si telarş ve adrenarş ve %10'u sadece menarş, %12'si telarş, menarş ve adrenarş, %3'ü boy uzama, iştah artışı ve akne şikâyetleri ile başvurmuştu. SEE'li erkek olgularımızın ise %58'i erken adrenarş, %26'sı testis ve peniste büyüme ve %16'sı seste kalınlaşma, ter kokusu, boy uzamasında hızlanma ve aknelerin görülmesi şikâyetleri ile başvurmuştu.
4. SEE'li kız olgularımızın %22'sinde başvuru yakınması menarştı ve ortalama yaş 8.9 ± 1.4 yıl idi. Tedavi sonrası ise 26 olgunun menarş yaşı kayıtlıydı ve ortalama yaş 11.5 ± 1.4 yıl idi. Olguların tedavi kesiminden ortalama 1.4 ± 1.0 yıl sonra menarş gerçekleşti.
5. SEE'li kız olgularımızın; başvuru esnasındaki ÖB, ÖBS-SDS erkeklerle göre ÖB anlamlı olarak düşüktü. Kız olgularımızda VKİ-SDS ise erkeklere göre anlamlı farklı değildi. Kız olgularda HB erkeklerle göre anlamlı olarak düşüktü.

6. SEE'li kız olgularımızın %6'sı 6-12 ay, %30'u 12-24 ay, %60'ı 24 aydan daha uzun süreli takip edildi. GnRHa alan olguların başlangıç ile son kontrol arasındaki takip süresi ortalama 3.7 ± 2.3 yıl, 24. ay ile son kontrol arasındaki takip süresi ise 2.3 ± 1.7 yıl idi. LA alan kız olgularda başlangıç ile son kontrol arasındaki takip süresi ortalama 3.7 ± 2.3 yıl, 24. ay ile son kontrol arasındaki takip süresi ise 2.3 ± 1.7 yıl idi. TA alan kız olgularda başlangıç ve son kontrol arasındaki takip süresi ortalama 3.6 ± 2.4 yıl, 24. ay ve son kontrol arasındaki takip süresi ise 2.2 ± 1.8 yıl idi.
7. En az 24 ay GnRHa alan SEE'li tüm kız olgularımızın 6.ay boy-SDS başlangıç, 3.ay ve 24.ay ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksekti. SEE'li tüm kız olgularımızda başlangıçtakine göre 3.ay, 6.ay, 12.ay ve 24.ay'larda VKİ-SDS değerleri yüksek olmakla birlikte sadece başlangıç ile 3.ay değerleri kıyaslandığında farklılık anlamlıydı.
8. SEE'li tüm kız olgularımızda başlangıçtaki $\Delta(KY-TY)$ 12.ay ve 24.ay'a göre anlamlı olarak yüksekti. Tedavinin ikinci yılındaki büyüme hızı ve büyüme hızı-SDS birinci yıl ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşüktü. Olguların 6.ay, 12.ay'daki ergenlik evresi başlangıçtakine göre anlamlı olarak düşüktü. Ancak 24.ay ergenlik evresi başlangıç, 3.ay, 6.ay, 12.ay'dakilere göre anlamlı olarak yüksekti.
9. GnRHa alan tüm kız olgularımızın son kontrol boy-SDS başlangıçtakine göre anlamlı olarak düşüktü. Ancak son kontrol KY/TY ve $\Delta(KY-TY)$ başlangıç KY/TY ve $\Delta(KY-TY)$ ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşüktü. Son kontrol ÖB ve ÖB-SDS başlangıç ÖB ve ÖB-SDS'na göre anlamlı olarak yüksekti.
10. Başlangıçta VKİ normal olan ve en az iki yıl izlenen olgularımızda; birinci ve ikinci yıl VKİ-SDS başlangıca göre anlamlı yüksekti. İkinci yıl KY başlangıç ve birinci yıl ile kıyaslandığında artmıştı, ancak KY/TY oranı ve $\Delta(KY-TY)$ birinci ve ikinci yıllarda başlangıca göre anlamlı olarak daha düşüktü. Birinci yıl ile ikinci yıl büyüme hızı ve büyüme hızı-SDS kıyaslandığında farklılık anlamlı değildi. Başlangıçta VKİ normal olan tedavisi tamamlanan ve devam eden kız olgularımızda son kontroldeki BY, boy-SDS, ÖB, ÖB-SDS başlangıçtakine göre anlamlı yüksekti. Ayrıca VKİ-SDS son kontrolde

başlangıca göre anlamlı yüksekti. Bu olgularımızda son kontroldeki KY/TY oranı, $\Delta(KY-TY)$ ve GnRHa dozları ise başlangıç değerlerine kıyasla anlamlı olarak düşüktü. Bu olgularımızda ortalama izlem süresi 4.6 yıl idi.

11. GnRHa tedavisi (LA veya TA) tamamlanan ve VKİ başlangıçta normal olan kız olgularımızın ağırlık-SDS; 1.yıl başlangıca göre anlamlı yüksekti. Son kontrol ağırlık-SDS'unda başlangıca göre anlamlı farklılık olmamakla birlikte son kontrol ağırlık-SDS 1.yıl ve 2.yıla göre anlamlı düşüktü. Boy-SDS; hem son kontrol başlangıca göre anlamlı olarak düşük, hem de 2.yıl 1.yıla göre anlamlı olarak düşüktü Birinci yıl VKİ-SDS da başlangıca göre anlamlı yüksek olmakla birlikte diğer kıyaslamalarda anlamlılık saptanmadı.
12. Başlangıçta fazla kilolu/obez olan ve en az iki yıl izlenen kız olgularımızda ikinci yıl KY başlangıç ve birinci yıla göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak birinci ve ikinci yıl KY/TY ve $\Delta(KY-TY)$ başlangıçtaki değerlere göre anlamlı olarak düşüktü. VKİ-SDS'unda anlamlı farklılıklar yoktu. Başlangıçta fazla kilolu/obez olan tedavisi tamamlanan ve devam eden kız olgularımızda son kontroldeki KY ve ÖB-SDS başlangıçtakine göre anlamlı olarak yüksekti. Son kontrol KY/TY ve GnRHa dozu ise başlangıç ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşüktü. VKİ-SDS'unda anlamlı farklılıklar yoktu. Bu olgularımızda izlem süresi ortalama 3.65 yıl idi.
13. GnRHa tedavisi (LA veya TA) tamamlanan fazla kilolu/obez kız olgularımızın boy-SDS 2. yıl ve son kontrolde belirgin olarak azalmıştı. VKİ-SDS'nda son kontrolde saptanan artış başlangıca ve 1. yıla göre anlamlı olarak yüksekti
14. Sadece LA alan VKİ normal kız olgularda başlangıca göre birinci yıldaki VKİ-SDS artışı da anlamlıydı. Ancak son kontrol VKİ-SDS başlangıç ile kıyaslandığında anlamlı değildi. Sadece LA alan fazla kilolu/obez kız olgularda ise son kontrol VKİ-SDS başlangıç ile kıyaslandığında anlamlı değildi.
15. Bazal LH ≥ 0.2 mIU/mL olup uyarılmış LH 3-5 mIU/mL olan olgular uyarılmış LH ≥ 5 mIU/mL olanlar ile kıyaslandığında klinik farklılık saptanmadı.

6.2. ÖNERİLER

1. Çalışmamızın sonuçları SEE'li kız olgularda GnRHa tedavisinin VKİ üzerindeki değişimini inceleyen uzun süreli bir çalışmadır ve bulgularımız bu olguların izleminde yol göstericidir.
2. Erkek olgularda organik etiyoloji yüksek olduğu için rutin santral görüntüleme, kız olgularda ise seçilmiş olgularda santral görüntüleme önerilebilir.
3. GnRHa tedavisi alan olgularda yan etki oranı %21 olduğu için izlem süresince yan etki açısından dikkatli değerlendirme yapılmalıdır.
4. LHRH uyarı testinde pik LH düzeyi ile bazal LH ilişkisi incelendiğinde, bazal LH değeri ≥ 0.385 mIU/mL olduğunda (%72.1 duyarlılıkta ve %76.5 özgüllükte) LHRH uyarı testinde pik LH'nın ≥ 5 mIU/mL olduğu saptanmıştır, bu nedenle bazal LH düzeyi ≥ 0.385 mIU/mL olanlarda LHRH uyarı testi yapılmayabilir.
5. Olgularımızın uzun süreli izleminde ÖB ve ÖB-SDS değerlerindeki artış ile KY/TY ve $\Delta(KY-TY)$ değerlerindeki azalma tedavi etkinliğini desteklemektedir. Bu nedenle SEE tanısı alan olgularda GnRHa tedavisi verilmesi önemlidir.
6. GnRHa'nın kilo üzerindeki potansiyel olumsuz etkilerini daha iyi yönetebilmek için, uzun süreli GnRHa tedavisi alan SEE'li olguların tedavi süresince yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları için danışmanlık hizmeti almaları faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1.** Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs* 2004;6(4):211-31.
- 2.** Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(10). pii: E1266.
- 3.** Zukauskaitė S, Lasiene D, Lašas L, Urbonaitė B, Hindmarsh P. Onset of breast and pubic hair development in 1231 preadolescent Lithuanian school girls. *Arch Dis Child* 2005;90(9):932-6.
- 4.** Garibaldi RL, Chemaitelly W. Disorders of pubertal development. In: Kliegman R, St Geme J, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Elsevier; 2020. pp.2899-2912.
- 5.** Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1(4):164-74.
- 6.** Chen M, Erica A. Eugster. Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment *Paediatr Drugs* 2015; 17(4): 273–281.
- 7.** Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4: 265–74.
- 8.** Choi KH, Chung SJ, Kang MJ, Yoon JY, Lee JE, Lee YA, et al. Boys with precocious or early puberty: incidence of pathological brain magnetic resonance imaging findings and factors related to newly developed brain lesions. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 18(4):183–90.
- 9.** Lanes R, Soros A, Jakubowicz S. Accelerated versus slowly progressive forms of puberty in girls with precocious and early puberty. Gonadotropin suppressive effect and final height obtained with two different analogs. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(5):759-66.
- 10.** Harrington J, Palmert MR. Definition, etiology and evaluation of precocious puberty UpToDate, Waltham, MA: Walters Kluwer Health, 2016.
- 11.** Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of Peripheral Precocious Puberty. *Endocr Dev* 2016;29:230-9.
- 12.** Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20:1-14.
- 13.** Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291.

- 14.** Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45(239):13-23.
- 15.** Rosenfield RL. Puberty in the female and its disorders. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002. pp. 455-518.
- 16.** Styne DM. Physiology of puberty. In: Brook CG, Hindmarsh PC, editors. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. London Blackwall Science Ltd; 2001. pp.140-64.
- 17.** Nebesio TD, Eugster EA. Current concepts in normal and abnormal puberty. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007;37(2):50-72.
- 18.** Garibaldi RL, Chemaitelly W. Physiology of Puberty. In: Kliegman RM, St Geme JW, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th edition Elseiver; 2016. pp.2655-2656.
- 19.** Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(3):254-264.
- 20.** Finlayson CA, Styne DM, Jameson JL. Endocrinology of Sexual Maturation and Puberty. In: Jameson JL, editor. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7th ed. Saunders; 2016. pp.2119-2129.
- 21.** Kaiser U, Ho KKY. Pituitary Physiology and diagnostic evaluation. In: Melmed S, Polonsky K, Larsen PR, Kronenberg H, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Elsevier; 2016. pp. 176-193.
- 22.** Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, Penta L, Esposito S. Up-To-Date Review About Minipuberty and Overview on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis Activation in Fetal and Neonatal Life. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018 Jul 23;9:410.
- 23.** Guimiot F, Chevrier L, Dreux S, Chevenne D, Caraty A, Delezoide AL, de Roux N. Negative fetal FSH/LH regulation in late pregnancy is associated with declined kisspeptin/KISS1R expression in the tuberal hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2221-2229.
- 24.** Terasawa EI, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocrine reviews* 2001; 22(1), 111-151.
- 25.** Escobar O, Viswanathan P, Witches OF. Pediatric endocrinology. In: Zitelli BJ, McIntire S, Nowalk AJ, editörler. *Atlas of pediatric physical diagnosis*. 7th edition, Elsevier; 2018. pp.341-377.
- 26.** Lee PA, Houk CP. Puberty and Its Disorders. In: Lifshitz F, editör. *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. Informa Healthcare Inc, New York; 2007. pp. 274-290.

27. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology* 2006;147(3):1166-74.
28. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002;56:129-48.
29. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004;10(2):135-47.
30. Bundak R, Neyzi O, Darendereliler F. Büyüme ve Gelişim Bozuklukları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. *Pediyatri*. 4th ed. Nobel Matbaacılık, İstanbul; 2010: pp.123-137.
31. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB, Jr. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(5):1251-8.
32. Öcal G. Erken puberte. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editors. *Pediyatrik Endokrinoloji*. 1st ed. *Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara; 2003. pp. 155-188.
33. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2005; 34: 617-41.
34. Zurita-Cruz JN, Villasís-Keever MA, Damasio-Santana L, Manuel-Apolinar L, Nishimura-Meguro E, Rivera-Hernández AJ, et al. Relationship Between Serum Leptin Levels And Weight Gain In Girls With Central Precocious Puberty At 1-Year Follow-Up. *Endocr Pract* 2017;23(5):519-525
35. Klein, Samuel; Romijn, Johannes A. Obesity. Melmed, Shlomo, MBChB, MACP; Polonsky, Kenneth S., MD; Larsen, P. Reed, MD, FRCP; Kronenberg, Henry M., MD. *Williams Textbook of Endocrinology*, Chapter 36, 1633-1659.
36. Öcal G. Erken puberte. In: Çocuk endokrinolojisi. Cinaz P, Darendereliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akçay T, editörler. *Nobel Tıp Kitapevleri*; 2014. pp. 151-172.
37. Herbison AE. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:452-466.
38. Howard SR, de Roux N, Leger J, Carel JC, Dunkel L. Puberty and its disorders. In: *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. Dattani MT, Brook CGD editors. 7th ed. Wiley-Balckwell; 2019. pp. 235-289.

- 39.** Styneand DM, Grumbach MM. Physiology and disorders of puberty. In: Williams Textbook of Endocrinology. Melmed S, Polonsky K, Larsen PR, Kronenberg H, editors. 13th ed. Elsevier; 2018. pp. 1074-1218.
- 40.** Tamm K, Suhorutshenko M, Rõõm M, Simm J, Metsis M. The tissue specific role of estrogen and progesterone in human endometrium and mammary gland. In Abduljabbar H, editör. Steroids-Basic Science. InTech; 2012. pp.35-64.
- 41.** Patricia D. A Development and function of the fonads. In: Kliegman R, St Geme J, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Elsevier; 2020. pp.2988-2993.
- 42.** Wolfgam PM. Disorders of puberty. In: Kliegman R, Lye P, Bordini B, Toth H, Basel D, editors. Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis.1st ed. Elsevier; 2018. pp.774-790.
- 43.** Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. Am Fam Physician 2017;96(9):590-599.
- 44.** Lehman MN, Coolen LM, Goodman RL. Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropinreleasing hormone secretion. Endocrinology 2010; 151: 3479-3489.
- 45.** Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. Acta paediatrica 1998;87(11):1138-45.
- 46.** Macedo DB, Silveira LF, Bessa DS, Brito VN, Latronico AC. Sexual Precocity - Genetic Bases of Central Precocious Puberty and Autonomous Gonadal Activation. Endocr Dev 2016;29:50-71.
- 47.** Christoforidis A, Skordis N, Fanis P, Dimitriadou M, Sevastidou M, Phelan MM, Phylactou LA. A novel MKRN3 nonsense mutation causing familial central precocious puberty. Endocrine 2017; 56(2), 446-449.
- 48.** Parent AS, Teilmann G, Juul A Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. Endocr Rev 2003; 24: 668–93.
- 49.** Zhu J, Kusa TO, Chan YM. Genetics of pubertal timing. Curr Opin Pediatr 2018;30(4):532-540.
- 50.** Farooqi IS, O’Rahilly S. 20 years of leptin: human disorders of leptin action. J Endocrinol 2014;223:T63–70.
- 51.** Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. Early and late weight gain and the timing of puberty. Mol Cell Endocrinol 2006;254-255:140-5.

52. Büyükgebiz A. Endokrin bozucuların pubertal gelişime etkileri. In: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özken B, Dündar BN, Abacı A, Akçay T, editors. Çocuk endokrinolojisi. 1st ed. Nobel Tıp Kitapevleri; 2013. pp.771-778.
53. Palmert MR, Dunkel L, Witchel SF. Puberty and its disorders in the male. In: Sperling M, editor. Pediatric Endocrinology. 4th ed. Saunders; 2014. pp. 697-733.
54. Teilmann G, Boas M, Petersen JH, Main KM, Gormsen M, Damgaard K, 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(7):2538-44.
55. Baron S, Battin J, David A, Limal JM. Precocious puberty in children adopted from foreign countries. Arch Pediatr 2000;7(8):809-16.
56. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. Pediatrics 2006;118(2):391-9.
57. Bona G, Marinello D. Precocious puberty in immigrant children: indications for treatment. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13:831-4.
58. Meyer SL, Obrynba K, Almazan S. Update on Common Childhood Endocrine Disorders. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2015;45(9):250-80.
59. Schwabe J, Calaminus G, Vorhoff W, Engelbrecht V, Hauffa BP, Göbel U. Sexual precocity and recurrent β -human chorionic gonadotropin surges preceding the diagnosis of a malignant mediastinal germ-cell tumor in a 9-year-old boy. Annals of oncology 2002; 13(6):975-7.
60. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. N Engl J Med 2008;358(7):709-15.
61. Kremer H, Martens JW, van Reen M, Verhoef-Post M, Wit JM, Otten BJ, et al. A limited repertoire of mutations of the luteinizing hormone (LH) receptor gene in familial and sporadic patients with male LH-independent precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(3):1136-40.
62. Mieszcza J, Lowe ES, Plourde P, Eugster EA. The aromatase inhibitor anastrozole is ineffective in the treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(7):2751-4.
63. Kaplowitz P, Bloch C. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. Pediatrics 2016;137(1).

- 64.** 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(3):466-71.
- 65.** Hines CM, Whittier FM, Baker B, Toy EC. The clinical evaluation and treatment of female precocious puberty. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2003;10:44 –50.
- 66.** Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Premature adrenarche--a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr* 2015;83(4):221-31.
- 67.** Kaplowitz PB, Mehra R. Clinical characteristics of children referred for signs of early puberty before age 3. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28(9-10):1139-44.
- 68.** Janus D, Wojcik M, Tyrawa K, Starzyk J. Transient isolated scrotal hair development in infancy. *Clin Pediatr (Phila)* 2013;52(7):628-32.
- 69.** Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358(22):2366-77.
- 70.** Menon PSN. Precocious Puberty, GnRH Stimulation Test and Monitoring GnRH Analog Therapy. *Indian J Pediatr* 2015;82(11):980-2.
- 71.** Freire AV, Escobar ME, Gryngarten MG, Arcari AJ, Ballerini MG, Bergadá I, Ropelato MG. High diagnostic accuracy of subcutaneous triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:398-404.
- 72.** Corripio R, Soriano-Guillén L, Herrero FJ, Cañete R, Castro-Feijoó L, Escribano A, Espino R, Labarta JJ, Argente J. Changes in Body Mass Index in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty under Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy: The Spanish Registry. *Horm Res Paediatr* 2016;86(3):154-160.
- 73.** Kim SW, Kim YB, Lee JE, Kim NR, Lee WK, Ku JK, Kim EJ, Jung SH, Chung WY. 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(2): 95–101.
- 74.** Çatlı G, Erdem P, Anık A, Abacı A, Böber E. Clinical and laboratory findings in the differential diagnosis of central precocious puberty and premature thelarche. *Türk Pediatri Ars.* 2015; 50:20-6.
- 75.** Yordam N, Alikasifoglu A, Bideci A. Çocuk ve Adölesanda Endokrin Testler. *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Dernegi Yayınları II* 2006:97-104.
- 76.** Boyunağa Ö. Radyolojik olarak kemik yaşı tayini. *Klinik Pediatri* 2002;1(2):81-85.

77. Leger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr* 2000;137(6):819-25.
78. Kaplowitz PB. Delayed puberty. *Pediatr Rev* 2010;31(5):189-95.
79. Striano S, Santulli L, Ianniciello M, Ferretti M, Romanelli P, Striano P The gelastic seizures hypothalamic hamartoma syndrome: facts, hypotheses, and perspectives. *Epilepsy & Behavior* 2012; 24(1):7-13.
80. Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, Eugster EA. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics* 2008; 121(4):975–83.
81. Lazar L, Meyerovitch J, de Vries L, Phillip M, Lebenthal Y. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(4):570-6.
82. Cassio A, Bal MO, Orsini LF, Balsamo A, Sansavini S, Gennari M, De Cristofaro E, Cicognani A. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr* 2006;149(4):532-6.
83. Park HK, Lee HS, Ko JH, Hwang IT, Lim JS, Hwang JS. The effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment over 3 years on bone mineral density and body composition in girls with central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77(5):743.
84. Kaplowitz PB, Backeljauw PF, Allen DB. Toward More Targeted and Cost-Effective Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Girls with Central Precocious Puberty. *Hormone research in paediatrics*. 2018;90(1):1-7.
85. 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 Dec 30;9(Suppl 2):33-48.
86. Binay C, Simsek E, Bal C. The correlation between GnRH stimulation testing and obstetric ultrasonographic parameters in precocious puberty *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Nov;27(11-12):1193-9.
87. Berberoğlu M. Puberty precocious. *Turkish J Pediatr Dis* 2010; 4(1): 61-64.
88. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, Baş F. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(4):280-093.

- 89.** Chaumoitre K, Saliba-Serre B, Adalian P, Signoli M, Leonetti G, Panuel M. Forensic use of the Greulich and Pyle atlas: prediction intervals and relevance. *Eur Radiol* 2017;27(3):1032-1043.
- 90.** Post EM, Richman RA. A condensed table for predicting adult stature. *J Pediatr* 1981;98(3):440-2.
- 91.** Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child* 45(244):755-62, 1970.
- 92.** Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near final-height: a randomized, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3653-60.
- 93.** De Vries, Horev G, Schwartz M, Philip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *European Journal of Endocrinology* 2006;154:891-898.
- 94.** Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1393-401.
- 95.** Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(6):2198-207.
- 96.** Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3644-50.
- 97.** Osman HA, Al-Jurayyan NAM, Babiker AMI, Al-Otaibi HMN, Khalifah RDH, Al Issa SDA, Mohamed S. Precocious puberty: An experience from a major teaching hospital in Central Saudi Arabia. *Sudan J Paediatr* 2017;17(1):19-24.
- 98.** Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011; 2011: 184502.
- 99.** Xu YO, Li GM, Li Y. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty. *J Pediatr (Rio J)* 2018;94(1):69-75.
- 100.** Lee HS, Yoon JS, Park KJ, Hwang JS. Increased final adult height by gonadotropin-releasing hormone agonist in girls with idiopathic central precocious puberty. *PLoS One* 2018;13(8):e0201906.
- 101.** Ying Y, Tang J, Chen W, Cai Z, Niu WT. GnRH agonist treatment for idiopathic central precocious puberty can improve final adult height in Chinese girls. *Oncotarget* 2017; 8(65):109061.

- 102.** Durand A, Bashamboo A, McElreavey K, Brauner R. Familial early puberty: presentation and inheritance pattern in 139 families. *BMC Endocr Disord*. 2016 Sep 13;16(1):50.
- 103.** De Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1794–800.
- 104.** Suh J, Choi MH, Kwon AR, Kim YJ, Jeong JW, Ahn JM, Chae HW, Kim DH, Kim HS. Factors that predict a positive response on gonadotropin-releasing hormone stimulation test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013;18(4):202-7.
- 105.** Sinthuprasith P, Dejkhamron P, Wejaphikul K, Unachak K. Near final adult height, and body mass index in overweight/obese and normal-weight children with idiopathic central precocious puberty and treated with gonadotropin-releasing hormone analogs. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019;32(12):1369-1375.
- 106.** Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr* 1995;127:47–52.
- 107.** Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics* 2009;123:e1059–e1063.
- 108.** Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, HersHKovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol* 2012;166:295–299.
- 109.** Nam HK, Rhie YJ, Son CS, Park SH, Lee KH. Factors to predict positive results of gonadotropin releasing hormone stimulation test in girls with suspected precocious puberty. *J Korean Med Sci*. 2012;27:194–199.
- 110.** Lee HS, Park HK, Ko JH, Kim YJ, Hwang JS. Utility of Basal luteinizing hormone levels for detecting central precocious puberty in girls. *Horm Metab Res* 2012;44:851–854.
- 111.** 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;92:1424-9.
- 112.** Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4338-42.

- 113.** Choi JH, Shin YL, Yoo HW. The predictive factors for central nervous system lesion in central precocious puberty and the utility of single timed LH after GnRH administration. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2002;7:206-14.
- 114.** Kim HK, Kee SJ, Seo JY, Yang EM, Chae HJ, Kim CJ. Gonadotropin-releasing hormone stimulation test for precocious puberty. *Korean J Lab Med*. 2011 Oct;31(4):244-9.
- 115.** Guaraldi F, Beccuti G, Gori D1, Ghizzoni L. Management Of Endocrine DISEASE: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2016;174(3):R79-87.
- 116.** Ko JH, Lee HS, Lim JS, Kim SM, Hwang JS. Changes in bone mineral density and body composition in children with central precocious puberty and early puberty before and after one year of treatment with GnRH agonist. *Horm Res Paediatr* 2011;75(3):174-9.
- 117.** Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86(10):4711-6.
- 118.** Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007;92(9):3483-9.
- 119.** Mul D, Oostdijk W, Otten BJ, Rouwe C, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, et al. Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:765-72.
- 120.** Poomthavorn P, Suphasit R, Mahachoklertwattana P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(8):524-8.
- 121.** 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(2):133-136.
- 122.** Toumba M, Kokotsis V, Savva SC, Skordis N. Expensive therapies in children: benefit versus cost of combined treatment of recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue in girls with poor height potential. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27:311-316.
- 123.** Yoon JY, Kang MJ, Kim SY, Seo JY, Yang SW, Lee YA, et al. The relationship between initial body mass index and body mass index after one year of

gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in idiopathic true precocious puberty girls. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2011;16:165–71.

124. Kim HR, Nam HK, Rhie YJ, Lee KH. Treatment outcomes of gonadotropin-releasing hormone agonist in obese girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22(4):259-265.

125. Yang WJ1, Ko KH1, Lee KH1, Hwang IT2, Oh YJ1. The different effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth between normal-weight and overweight girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22(1):49-54.

126. He Q, Karlberg J. Bmi in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res* 2001;49:244–51.

127. Lee HS, Yoon JS, Roh JK, Hwang JS. Changes in body mass index during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty and early puberty. *Endocrine* 2016;54:497–503.

128. Arcari AJ, Freire AV, Escobar ME, Ballerini MG, Ropelato MG, et al. One-year treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues does not affect body mass index, insulin sensitivity or lipid profile in girls with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019;32:181–6.

129. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, et al. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:190–5.

130. W.F. Paterson, E. McNeill, D. Young et al., Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin. Endocrinol* 2004;61, 626–634.

131. Lee SJ, Yang EM, Seo JY, Kim CJ. Effects of gonadotropin releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. *Chonnam Med J* 2012;48:27–31.

132. 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(1):99-105.

133. Messaaoui A, Massa G, Tenoutasse S, Heinrichs C. Treatment of central precocious puberty with Gonadotropin-Releasing Hormone agonist (triptorelin) in girls: breast development, skeletal maturation, height and weight evolution during and after treatment]. *Rev Med Brux* 2005;26:27–32.

- 134.** Shiasi Arani K, Heidari F. Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy and obesity in girls. *Int J Endocrinol Metab* 2015;13:e23085.
- 135.** M.A. Magiakou, D. Manousaki, M. Papadaki et al., The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95, 109–117.
- 136.** Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropinsuppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004;150:533–7.
- 137.** Wolters B, Lass N, Reinehr T. Treatment with gonadotropin releasing hormone analogues: different impact on body weight in normal-weight and overweight children. *Horm Res Paediatr* 2012;78:304–11.
- 138.** Park J, Kim JH. Change in body mass index and insulin resistance after 1-year treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22:27–35.
- 139.** Lee HS, Yoon JS, Roh JK, Hwang JS. Changes in body mass index during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty and early puberty. *Endocrine* 2016;54:497–503.
- 140.** Censani M, Feuer A, Orton S, Askin G, Vogiatzi M. Changes in body mass index in children on gonadotropin-releasing hormone agonist therapy with precocious puberty, early puberty or short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019;32(10):1065-1070.
- 141.** Vurallı D, Alikışifoğlu A, İyigün İ, Canoruç D, Ozon A, Gönç N, Kandemir N. Treatment with Depot Leuprolide Acetate in Girls with Idiopathic Precocious Puberty: What Parameter should be Used in Deciding on the Initial Dose?. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020;12(1):37-44.
- 142.** Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:18-31.
- 143.** Fuld K, Chi C, Neely EK. A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr* 2011;159:982-987.
- 144.** Tanaka T, Hibi I, Kato K, Saito S, Shimizu N, Suwa S, Nakajima H. A dose finding study of a super long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analog (leuprolide acetate depot, TAP-144-SR) in the treatment of central precocious puberty. The TAP-144-SR CPP Study Group. *Endocrinol Jpn* 1991;38:369-376.

- 145.** Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M, Lucas C, Chaussain JL. Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuporelin 3-month depot (11.25 mg). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4111-4116.
- 146.** Wen X, Wen D, Zhang H, Zhang H, Yang Y. Observational study pelvic ultrasound a useful tool in the diagnosis and differentiation of precocious puberty in Chinese girls. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(10):e0092.
- 147.** Yu HK^{1,2}, Liu X², Chen JK², Wang S², Quan XY¹. Pelvic Ultrasound in Diagnosing and Evaluating the Efficacy of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy in Girls With Idiopathic Central Precocious Puberty. *Front Pharmacol.* 2019 Feb 11;10:104.
- 148.** Ambrosino MM, Hernanz-Schulman M, Genieser NB, Sklar CA, Fefferman NR, David R. Monitoring of girls undergoing medical therapy for isosexual precocious puberty. *J Ultrasound Med* 1994;13(7):501-8.
- 149.** Vries L, Phillip M. Pelvic ultrasound examination in girls with precocious puberty is a useful adjunct in gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy monitoring. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011 Sep;75(3):372-7.
- 150.** Lee JW, Kim HJ, Choe YM, Kang HS, Kim SK, Jun YH¹, Lee JE. Significant adverse reactions to long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of central precocious puberty and early onset puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19(3):135-40.
- 151.** M J Sharafuddin 1, A Luisiri, L R Garibaldi, D L Fulk, J B Klein, K N Gillespie, E R Graviss. MR Imaging Diagnosis of Central Precocious Puberty: Importance of Changes in the Shape and Size of the Pituitary Gland. *AJR Am J Roentgenol* 1994 May;162(5):1167-73.
- 152.** Kirkgoz T, Karakoc-Aydiner E, Bugrul F, Yavas Abali Z, Helvacioğlu D, Kiykim A, Bilgic Eltan S, Aruci Kasap N, Baris S, Ozen A, Guran T, Bereket A, Turan S. Management of Systemic Hypersensitivity Reactions to Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues during Treatment of Central Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr* 2020 Jan 23:1-7.
- 153.** Ökdemir D, Hatipoğlu N, Akar HH, Gül Ü, Akın L, Tahan F, Kurtoğlu S. A patient developing anaphylaxis and sensitivity to two different GnRH analogues and a review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015 Jul;28(7-8):923-5.
- 154.** Seminara S, Nanni L, Generoso M, Mirri S, Leonardi V, Slabadzianiuk T, et al. Effect of treatment with cyproterone acetate on uterine bleeding at the beginning of GnRH analogue therapy in girls with idiopathic central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2010;73:386–9.

- 155.** Alessandri SB, Pereira Fde A, Villela RA, Antonini SR, Elias PC, Martinelli CE Jr, Castro Md, Moreira AC, Paula FJ. Bone mineral density and body composition in girls with idiopathic central precocious puberty before and after treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67(6):591-6.
- 156.** Massart F, Harrell JC, Federico G, Saggese G. Thyroid outcome during long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatments for idiopathic precocious puberty. *J Adolesc Health* 2007 Mar;40(3):252-7.
- 157.** Fariba Naderi, Zahra Soheilirad, and Zahra Haghshenas The Influence of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment on Thyroid Function Tests in Children with Central Idiopathic Precocious Pubert *Med Arch* 2019;73(2):101-103.

