



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**İDİOPATİK GERÇEK ERKEN PUBERTELİ
HASTALARDA GONADOTROPİN RELEASING
HORMON ANALOG TEDAVİSİNİN BEDEN KİTLE
İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

[UZMANLIK TEZİ]

Dr. Mehmet ÇOBAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şükran POYRAZOĞLU

**İSTANBUL
2020**



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**İDİOPATİK GERÇEK ERKEN PUBERTELİ
HASTALARDA GONADOTROPİN RELEASING
HORMON ANALOG TEDAVİSİNİN BEDEN KİTLE
İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

[UZMANLIK TEZİ]

Dr. Mehmet ÇOBAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şükran POYRAZOĞLU

**İSTANBUL
2020**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her zaman bizlerle paylaşan, destek ve yardımlarını esirgemeyen, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın *Prof. Dr. Mübeccel Demirkol* ile yeni Anabilim Dalı başkanımız Sayın *Prof. Dr. Zeynep Karakaş* olmak üzere eğitime katkıda bulunan İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygı değer öğretim üyelerine teşekkür ederim. Hekimlik bir usta çırak ilişkisidir ve hekimlik mesleğini icra ederken, değerli hocalarımdan bir usta olarak bana öğrettikleri ile yol almaya devam edeceğim.

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde yolumu aydınlatan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında yanımda olan tez danışmanım Sayın *Prof. Dr. Şükran Poyrazoğlu*'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde çok emeği olan; çalışkanlığını, sabrını, çocuklara yaklaşımını örnek aldığım; zorluklarla baş etmeyi, önce hekim olmayı, yılmadan çalışmayı öğreten ve etrafına her zaman ılık saçıyan çok değerli hocam, Sayın *Prof. Dr. Demet Demirkol*'a,

Çalışmamın tüm aşamalarında yanımda olduğunu hissettiren Sayın *Prof. Dr. Firdevs Baş* ve *Uzm. Dr. Pınar Öztürk*'e,

Asistanlığım boyunca her zorluğu beraber aştığımız bütün anılarımı güzel hatırlamama sebep olan, her birini sevgiyle anacağım, başta eş kademlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, çok sevdiğim değerli uzmanlarıma,

Verilerin toplanmasında ve işlenmesinde büyük bir özveri gösteren, gayretle ve titizlikle çalışan İstanbul Tıp Fakültesi öğrencileri *Aslı Berru Arslan*, *Fatma Betül Hatipoğlu* ve *Gizem Nur Yılmaz*'a,

Beni her zaman destekleyen, eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, bana ait olan tüm güzel şeyleri borçlu olduğum, beni sevgi ile büyüten canım aileme,

Uzmanlık eğitimim süresince bana yoldaşlık eden, aynı evi paylaştığım,
canım kardeşim *Dr. İbrahim Çoban*’a,

Anlayışı, bilgisi ve zekâsıyla bu süreçte beni yüreklendiren, varlığıyla huzur
bulduğum sevgili *Dilşat Gündoğdu*’ya,

İçtenlikle teşekkür ederim



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
KISALTMALAR	VI
TABLolar LİSTESİ	VIII
GRAFİKLER LİSTESİ	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
I. GİRİŞ VE AMAÇ	3
II. GENEL BİLGİLER.....	4
A. NORMAL PUBERTE VE FİZYOLOJİSİ	4
1. Pubertenin tanımlanması	4
2. Normal Pubertal Gelişim	5
3. Puberte başlangıç yaşında yüzyılın eğilimi	5
4. Puberte fizyolojisi ve endokrinolojisi	7
5. Pubertede Fiziksel Değişikler	10
6. Puberte Başlangıç Zamanını Etkileyen Faktörler	12
B. ERKEN PUBERTE	13
1. Erken Puberte Tanımı	13
2. Erken Puberte Sınıflaması ve Etiyolojisi	14
3. Gerçek (GnRH Bağımlı, Santral) Erken Puberte.....	14
4. Puberte Zamanlamasında Normal Varyasyonlar	14
a. Prematür Telarş.....	14
b. Prematür Adrenarş	15
5. Erken Puberteye Tanısal Yaklaşım.....	15
a. Öykü	15
b. Fizik Muayene	16
c. Klinik Seyir.....	16
d. Laboratuvar Bulguları.....	16
e. Kemik Yaşı	18
f. Görüntüleme	18
6. Gerçek Erken Puberte Tedavisi	19
a. Tedavinin Amacı	19

b.	GnRH Agonistleri.....	20
c.	GnRHa Tedavisine Alternatif Tedavi.....	21
d.	Tedavinin izlenmesi.....	21
e.	Tedavinin Kesilmesi.....	21
f.	Tedavinin Yan Etkileri	22
g.	Tedavinin Boya Etkisi	22
h.	Tedavinin Üreme Sağlığı Üzerine Etkileri	22
i.	Tedavinin BKİ SDS Üzerine Etkileri	22
j.	Tedavinin Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri	23
k.	Erken Puberte ile Polikistik Over Sendromu İlişkisi.....	23
7.	Erken Pubertenin Psikolojik Sonuçları.....	23
III.	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
A.	GRUBUN TANIMLANMASI	24
B.	DOSYALARIN İNCELENMESİ VE VERİLERİN TOPLANMASI	24
1.	İlk Başvuru Sırasındaki Değerlendirme	25
a.	Öykü ve fizik muayene.....	25
b.	Özgeçmiş ve Soy geçmiş Bilgileri.....	25
c.	Antropometrik Ölçüm Bilgileri	25
d.	Antropometrik ölçümlerden elde edilen indeksler ve değerlendirilmesi... 25	
e.	Laboratuvar Tetkikleri ve değerlendirilmesi	26
f.	Görüntüleme Yöntemleri.....	26
2.	Poliklinik Kontrolleri Sırasındaki Değerlendirme	27
3.	Tedavi İle İlgili Bilgilerin Değerlendirilmesi	27
4.	Grupların sınıflandırılması.....	27
C.	VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	28
D.	ETİK KURUL ONAYI.....	28
IV.	BULGULAR	29
A.	Tüm olguların değerlendirilmesi	29
B.	Tedavi sonrası 1.yıl izlemi olan olguların değerlendirilmesi	34
C.	Tedavi öncesinde 8 yaşından küçük ve büyük olguların değerlendirilmesi	37
D.	Kullanılan GnRH agonistine göre olguların değerlendirilmesi	40
V.	TARTIŞMA	45
VI.	SONUÇLAR	53
VII.	KAYNAKLAR.....	55

VIII. EKLER	71
Ek - 1: Hasta Takip Formu	71
Ek - 3: Etik Kurul Onayı.....	74
Ek - 3: Özgeçmiş	75



KISALTMALAR

A.B.D.	Ana Bilim Dalı
AS	Androstenedion
B.D.	Bilim Dalı
BKİ	Beden Kitle İndeksi
DHEA	Dehidroepiandrosteron
E2	Estradiol
EAP1	Ökaryotik Ribozom Biyogenez Protein
ECLIA	Electrochemiluminisence Immunoassay
EKG	Elektrokardiyografi
FEP	Fizyolojik Erken Puberte
FOH	Fonksiyonel Over Hiperandrojenizmi
FSH	Folikül Stimulan Hormon
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
GEP	Gerçek Erken Puberte (Santral=GnRH Bağımlı)
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GnRHa	GnRH Agonistleri (GnRHa)
GPR54	G Protein-Coupled Reseptör 54
HHG	Hipotalamo-Hipofiz-Gonadal
HİGEP	Hızlı İlerleyen Gerçek Erken Puberte
İ.T.F.	İstanbul Tıp Fakültesi
ICMA	İmmunochemilluminometric Assay
IFMA	İmmunoflorometric Assay
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
İOGEP	İlerleyici Olmayan Gerçek Erken Puberte
IRMA	İmmunoradiomimetric Assay
KY	Kemik Yaşı
LA	Leuprolid Asetat
LH	Luteinizan Hormon

LHRH	Luteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NE	Norepinefrin
NPY	Nöropeptid Y
Oct2	Octomer Bağımlı Promotor-2
ÖEB	Öngörülen erişkin boy
PA	Prematur adrenarş
PCB	Polychlorinated Biphenyl
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PT	Prematüre telarş
RIA	Radioimmunoassay
SD	Standart sapma
SDS	Standart Deviasyon Skoru
SSS	Santral Sinir Sistemi
sT4	Serbest Tiroksin
TA	Triptorelin Asetat
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
TTF1	Tiroid Transkripsiyon Faktör
TY	Takvim yaşı
USG	Ultrasonografi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Türk kız çocuklarında ergenlik özellikleri ve yaş dağılımı.....	6
Tablo 2: Kızlarda Tanner-Marshall evrelemesine göre meme gelişim basamakları.....	11
Tablo 3: Kızlarda Tanner-Marshall evrelemesine göre pubik kıllanma evreleri	11
Tablo 4: Erken puberte nedenleri	13
Tablo 5: GnRH uyarı testinde HHG eksen aktivasyonuna işaret eden farklı metodlarla belirlenmiş LH eşik değerleri	17
Tablo 6: Hızlı ilerleyen GEP ve ilerleyici olmayan GEP ayırıcı özellikler.	19
Tablo 7: Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri.....	24
Tablo 8: Olguların tedavi öncesi antropometrik bulguları ve BKİ SDS'lerine göre sınıflandırılarak incelenmesi	29
Tablo 9: Olguların tedavi öncesi laboratuvar bulguları ve radyolojik incelemeleri.....	30
Tablo 10: Olguların tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrası izlemlerinde antropometrik bulguları	31
Tablo 11: Olguların tedavi öncesi ve izlemde normal kilolu, fazla kilolu ve obez oranlarının incelenmesi	32
Tablo 12: GnRHa tedavisi kesildikten sonra takiplerine devam eden 79 hastanın tedavi öncesi ve izlemde antropometrik bulguları ve özellikleri	35
Tablo 13: Olgular tedavi öncesinde 8 yaşından küçük veya büyük olarak ayrıldıklarında, olguların antropometrik bulguları ve özellikleri.....	37
Tablo 14: Tedavi öncesinde 8 yaşından küçük olguların izlemde antropometrik bulguları	38
Tablo 15: Tedavi öncesi 8 yaşından büyük olguların tedavi öncesi ve izlemde antropometrik bulguları ve BKİ SDS'lerine göre sınıflandırılarak incelenmesi	39
Tablo 16: Olguların kullandığı ilaca göre antropometrik bulguları ve özellikleri	41
Tablo 17: LA kullanan olguların tedavi öncesi ve izlemde antropometrik bulguları ve özellikleri.....	42
Tablo 18: TA kullanan olguların tedavi öncesi ve izlemde antropometrik bulguları ve özellikleri.....	43

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Tüm olguların izlem süresince BKİ SDS değişim.....	32
Grafik 2: Tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrası izlemde normal kilolu, fazla kilolu ve obez olguların oranları.....	34
Grafik 3: Tedavi sonrası 1.yılda takiplerini sürdüren 79 olguda BKİ SDS değişimi.....	35
Grafik 4: Tedavi öncesi 8 yaşından küçük ve büyük olguların tedavi öncesi ve izlemde BKİ SDS değişimi	40
Grafik 5: Kullanılan GnRH agonistine göre izlemde BKİ SDS değişimi	44
Grafik 6: Tüm olgularda izlem süresince boy SDS değişimi.....	44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hipotalamo-hipofiz-ovaryan aks ve puberte	10
Şekil 2: Hipotalamo-hipofiz-testiküler aks ve puberte	11
Şekil 3: Tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrası izlemde normal kilolu, fazla kilolu ve obez olgu sayılarının incelenmesi.....	35



İdiopatik Gerçek Erken Puberteli Hastalarda Gonadotropin Releasing Hormon Analog Tedavisinin Beden Kitle İndeksi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

ÖZET

Giriş ve amaç: GnRHa tedavisinin, Gerçek Erken Puberte (GEP) tanılı olgularda beden kitle indeksi (BKİ) artışına sebep olabileceği ile ilgili endişeler bulunmaktadır. GnRHa tedavisi ile BKİ arasında ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda GnRHa tedavisinin BKİ üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: İdiopatik GEP tanısı ile izlenen ve en az 2 yıl boyunca GnRHa tedavisi alan hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 2. yılında, tedavi bitiminde ve tedavi sonrası 1. yıldaki antropometrik veriler dosyalardan kaydedildi. Olgular tedavi öncesi BKİ SDS değerlerine göre normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak 3 gruba ayrıldı. Ayrıca kullanılan GnRHa'ya göre ve tedavi başında 8 yaşından küçük veya büyük olmalarına göre 2 gruba ayrılarak değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi öncesi olguların %58'i normal kilolu, %32'si fazla kilolu ve %10'u obezdi. Tüm olgular beraber değerlendirildiğinde tedavinin 1.yılında ortalama BKİ SDS'nin anlamlı olarak arttığı görüldü. Tedavinin 2. yılında tedavi öncesine göre yine yüksek olsa da, 1. yıla göre artış saptanmadı. Tedavinin devamında BKİ SDS'nin azaldığı ve tedavi bitiminde tedavi öncesi değerlere döndüğü görüldü. Tedavi öncesi normal kilolu olgularda tedavinin 1. yılında BKİ SDS'de anlamlı bir artış görülmesine rağmen, fazla kilolu/obez grupta anlamlı bir artış görülmedi. 8 yaşından küçük olgularda, BKİ SDS'de tedavinin 1. ve 2. yıllarında anlamlı olmayan bir artış görülürken, 8 yaşından büyük olgularda BKİ SDS'nin tedavinin 1. ve 2. yılında anlamlı yükseldiği takipte azalmaya başladığı ve tedavi öncesi değerlere döndüğü görüldü. Leuprolide asetat (LA) kullananlarda BKİ SDS'de tedavi ile anlamlı olmayan bir artış olmasına rağmen, Triptorelin asetat (TA) kullananlarda BKİ SDS'nin tedavinin 1. ve 2. yılında anlamlı yükseldiği ancak tedavi bitiminde tedavi öncesi değere döndüğü saptandı.

Sonuçlar: GnRHa tedavisinin GEP'li hastalarda, tedavi sırasında BKİ SDS'de geçici bir yükselmeye sebep olduğu, tedavi bitiminde BKİ SDS'nin tedavi öncesi ile benzer olduğu bulunmuştur. BKİ SDS artışının olguların tedavi öncesi BKİ SDS'leri, tedavi başlama yaşı ve kullanılan GnRHa ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: GnRH agonisti; gerçek erken puberte; obezite; beden kitle indeksi (BKİ)

Evaluation of the Effect of Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Therapy on Body Mass Index in Idiopathic Central Precocious Puberty

ABSTRACT

Background: There are concerns that GnRHa may cause increase body mass index (BMI SDS) in patients with Central Precocious Puberty (CPP). In studies between GnRHa treatment and Δ BMI SDS, conflicting results have been obtained. In this study, it was aimed to evaluate the effect of GnRHa treatment on BMI SDS.

Materials and methods: Medical files of patients who were followed-up with the idiopathic CPP and given GnRHa treatment at least 2 years were evaluated retrospectively. The anthropometric data before treatment, at the 1st and 2nd years of treatment, at the end of treatment and in the 1st year after the treatment were recorded. The patients were divided into 3 groups as normal weight (NW), overweight (OW) and obese (OB) according to BMI SDS values before the treatment. It was also divided into 2 groups according to type of GnRHa used and they were younger or older than 8 years at the beginning of the treatment.

Results: At the beginning, 58% of the cases were normal weight, 32% were overweight and 10% were obese. In the whole group the mean BMI SDS increased significantly in the first year of treatment compared to the baseline. Although it was still higher in the 2nd year of treatment, there was no increase compared to the 1st year. During follow-up, BMI SDS decreased and returned to baseline at the end of treatment. The NW group showed a significant increase in BMI SDS in the 1st year, while the OW/OB group did not show a significant increase. In patients <8 years of age, the BMI SDS was similar compared to baseline, in patients >8 years of age whereas the mean BMI SDS increased significantly in the first year, compared to the baseline. Although it was still higher in the 2nd year, there was no increase compared to the 1st year. During follow-up, BMI SDS decreased and returned to baseline at the end of treatment. Although there was an insignificant increase in the BMI SDS in the first year in Leuprolide patients, in Triptorelin patients, the BMI SDS was significantly higher in the 1st and 2nd years but returned to baseline at the end of treatment.

Conclusions: In our result GnRHa treatment caused a temporary increase in BMI SDS during treatment and returned baseline at the end of treatment. The increase in BMI SDS was related to the baseline BMI SDS, the age of treatment and which GnRHa used.

Keywords: GnRH agonist; central precocious puberty; obesity; body mass index (BMI)

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Erken puberte HHG aksın aktive olması sonucu, pubertenin klinik belirtilerinin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlaması olarak tanımlanmaktadır [1]. HHG aksın erken aktive olması sonucu gelişen GEP (santral = GnRH bağımlı), erken pubertenin en sık tipidir. Kızlarda GEP'in en sık sebebi idiopatik GEP iken erkeklerde çoğunlukla organik sebeplere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [2]. GEP tanısı alan çocuklar tedavi edilmediğinde, erişkin boyları genetik potansiyellerine göre kısa kalabilir. Ayrıca hastaların yaşlarına göre uygunsuz pubertal gelişimi nedeniyle psikososyal problemler ortaya çıkabilmektedir.

Gonadotropin-releasing hormon agonistleri (GnRHa), 1980'li yıllardan beri GEP tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [3]. Gonadotropin-releasing hormonun (GnRH) pulsatil salınımı HHG aksı uyarırken, GnRHa ise GnRH reseptörlerini sürekli uyararak, hipofiz bezinde gonadotropinleri GnRH'ya karşı duyarsızlaştırarak puberteyi baskılamaktadır [4]. GnRHa tedavisi ile olguların genetik potansiyellerine uygun nihai erişkin boya ulaşmaları ve menarşlarının normal yaşta olması hedeflenmektedir.

Çocukluk çağında obezite prevalansı yükselmiştir. Bu durum son yıllarda dünya çapında önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir [5]. Çocukluk çağı obezitesinin erişkin dönemde obezite ile ilişkili olduğu, dolayısıyla kısa ve uzun dönemde metabolik ve kardiyovasküler morbidite için doğrudan risk faktörü olduğu bilinmektedir [6–8]. Bu nedenle beden kitle indeksi (BKİ) artışına sebep olabilecek tedavilerin bilinmesi büyük önem taşımaktadır.

GnRHa tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği bilinmesine rağmen, bazı çalışmalarda BKİ artışı ve obezite, artmış insülin direnci ve polikistik over sendromuna yol açabileceği belirtilmiştir [9–11].

GnRHa tedavisi ile BKİ artışı ve obezite arasında bir ilişki olup olmadığını araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda GnRHa tedavisi ile BKİ arttığı gösterilmesine rağmen [7, 12–18], başka çalışmalarda GnRHa tedavisi ile BKİ artışı arasında ilişki bulunmadığı gösterilmiştir [19–24]. Hatta GnRHa tedavisi ile BKİ'nin azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır [25–27].

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi (İ.Ü.) İstanbul Tıp Fakültesi (İ.T.F.) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı (A.B.D.) Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı (B.D.) polikliniğinde idiopatik GEP tanısı alan ve GnRHa tedavisi başlanan olgularda, GnRHa tedavisinin BKİ üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A- Normal Puberte ve Fizyolojisi

1. Pubertenin Tanımlanması

Puberte kişinin; fiziksel, psikososyal ve bilişsel açıdan gelişim gösterdiği, çocukluktan erişkinliğe geçiş sürecidir [1]. Puberte; GnRH'nin pulsatil salgılanması sonucu hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın olgunlaşması ile başlar; cinse özgü dış görünümde değişiklikler (pubik ve aksiller kıllanma, kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde testis hacminin artması, ses değişimi vb.), iç genital organlarda gelişme, boyda uzama, kemik-kas kitlesinde artış ile sürer ve üreme yeteneğini kazanma ile sonlanır [28].

Puberte döneminde en çok göze çarpan değişiklik, boyun hızlı uzaması ve cinse özgü sekonder seksüel karakterlerin gelişmesidir. Aynı şekilde kişide vücut kompozisyonları değişir, üreme yeteneği kazanılır. Beyin gelişimi hızlanır. Yine elektrokardiyografi (EKG) ve kan basıncındaki değişiklikler ile kardiyovasküler sistem bu süreçte etkilenir. Kemik mineralizasyonu ve büyümenin hızlanması gibi kas iskelet sistemindeki değişiklikler de hemen kendini gösterir [29] .

GnRH'nin pulsatil salgılanması oldukça önemlidir çünkü pulsatil salınım; gonadotropin salgılanmasını uyarırken, devamlı salınması durumunda hipofizdeki GnRH reseptörlerinde 'down regülasyona' neden olarak gonadotropin salgılanmasını baskılar. Aksın bu özelliği nedeniyle, GnRH a GEP tedavisinde, puberteyi durdurması amacıyla kullanılmaktadır [4].

Puberte bir başka deyişle seksüel olgunlaşmanın gerçekleştiği dönemdir. Bu dönemde iki temel fizyolojik değişiklikten söz etmek gerekir.

- 1- Gonadarş: Gonadların (kızlarda over, erkeklerde testis) hipofizden salgılanan Folikül Stimülan Hormon (FSH) ve Luteinizan Hormon (LH) ile aktifleşmesi,
- 2- Adrenarş: Sürrenal bezin korteksinden androjenlerin sentezlenmesi

Pubertede meydana gelen bu iki temel fizyolojik değişiklik nedeniyle, erken puberte (puberte prekoks) veya gecikmiş puberte, gonadarş ve adrenarşın sebep olduğu değişikliklerle ilişkilendirilir.

Telarş: Meme dokusunun gelişmesidir. Memelerin, overlerden sentezlenen östrojene (E2) maruziyetini gösterir.

Menarş: İlk menstrüel kanamanın gerçekleşmesidir. İlk menstrüel kanama genellikle ovulasyondan bağımsızdır. E2'nin endometriyal mukoza üzerindeki etkilerinden kaynaklanır.

Oysa erişkin dönemde gerçekleşen menstrüel kanamalar E2 ve progesteronun düzenli sikluslarına bağlıdır.

Spermarş: İlk sperm üretiminin gerçekleşmesidir (aileler genelde gece sperm gördüklerini veya çocuğun idrarında sperm gördüklerini söylerler).

Adrenarş (Pubarş): Aksiller ya da pubik kılların İlk defa görünür hale gelmesidir. Temel olarak sürrenal bezden sentezlenen androjenlere bağlı oluşur. Adrenarş ifadesi akne gelişimi için de kullanılmaktadır.

Ergenlik döneminin sonunda kişinin büyüme ve gelişmesi büyük ölçüde tamamlanır [1]

2. Normal Pubertal Gelişim

HHG aks biyolojik olarak gestasyonun 20. haftasından itibaren fonksiyoneldir ve doğuma kadar aktif kalır. Yine post-natal ilk 1 haftada da aktif kalır. Yeni doğan döneminde plasental seks steroidlerinin ani kesilmesi ile feed back mekanizması bozulur ve 1-3 ay sürecek LH ile FSH düzeyleri artışı gerçekleşir. Bu dönem mini puberte olarak adlandırılmaktadır [30].

Mini puberte dönemini takiben HHG aks baskılanır, bu durum pubertenin yeniden başlamasına kadar devam eder.

1969 ve 1970 yıllarında Marshall ve Tanner, Tanner evrelemesi olarak bilinen normal pubertal gelişim aşamalarını tanımladılar [31, 32]. Marshall ve Tanner yaptıkları çalışmada, İngiliz kızlarında pubertenin ortalama 11 yaşında başladığını, kızlarda pubertenin ilk belirtisinin meme gelişimi ardından pubik kıllanma olduğunu bildirdiler. İngiliz erkeklerinde ise pubertenin 11,5 yaşında başladığını, erkeklerde pubertenin ilk bulgusunun testis hacminde artış olduğunu, ardından pubik ve aksiller kıllanmanın görüldüğünü bildirdiler.

3. Puberte başlangıç yaşında yüzyılın eğilimi

Endüstrileşmiş ülkelerde 19. yüzyılın ortalarından başlayarak toplumun yaşam koşullarında önemli bir iyileşme olmuştur. Yüzyılın sonlarına doğru da beslenme ve bulaşıcı hastalıklara ilişkin bilgiler artmıştır. Bu değişimlere bağlı olarak çocukların giderek daha iyi beslendikleri, enfeksiyonlardan korundukları ve sonuçta daha iyi bir büyüme gösterdikleri bilinmektedir. Yirminci yüzyılda en belirgin olarak görüldüğü için yüzyılın eğilimi (secular trend) olarak adlandırılan bu durum, büyümenin yanı sıra puberte gelişimini de etkilemiştir [33].

Amerikan popülasyonunda; ortalama menarş yaşının değişmediği ve 10 yıllık periyotlarda dalgalanmalar göstererek 12-13 yaş arasında olduğu bildirilmektedir [34]. Diğer gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar da bu durumu destekler niteliktedir. Fakat menarş yaşı

ülkelere göre bazı farklılıklar gösterebilir. Puberte zamanlamasındaki yüzyıllık trendi analiz etmek için toplanan panelistler tarafından 2008 yılında bildiri yayınlamıştır. Panelistlerin büyük bir kısmı puberte başlangıç yaşının ve menarş yaşının erkene kayma eğiliminde olduğunu destekleyecek yeterli kanıtın olmadığını belirtmişlerdir. Puberte başlangıcı için daha erken bir ortalama yaş önerilmemiştir. Ayrıca menarş yaşında gözlemlenen 4 aydan az değişimin önemi konusunda da fikir ayrılığına düşmüşlerdir. 6-8 yaş arasında puberte bulguları olan Amerikalı kız çocuklarında; hastalık oranını değerlendiren ve gözlemlenen bu eğilimi doğrulamaya yönelik ırk ve etnik köken temelinde verilerin karşılaştırıldığı geniş çaplı prospektif çalışmaların gerekli olduğunu belirtmişlerdir [35].

Danimarka’da 1991-1993 yılları arasında puberte zamanlaması ile ilgili ulusal verileri PROS ve NHANES III verileri ile karşılaştırmak ve ayrıca yüzyıllık trendi analiz etmek için büyük bir kohort çalışması yapılmıştır. Yaşları 6-19,9 arasında değişen sağlıklı Danimarkalı 1100 kız çocuğunu kapsayan çalışmada; Tanner evre II meme gelişimi için yaş ortalaması 10,88 yıl ve menarş için yaş ortalaması 13,42 yıl olarak sonuçlanmıştır. Bu sonuçlar 1964 yılı verileri ile karşılaştırıldığında; pubertal maturasyon zamanlamasının değişmediği ve puberte zamanlamasında yüzyılın eğiliminin görülmediği belirtilmiştir [36].

Bundak ve ark. [37] 2008 yılında yaşları 8-18 arasında değişen 439 kız çocukta yaptıkları longitudinal çalışma da benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Türk kızlarında meme gelişimi, pubik kıllanma ve menarş yaşı açısından yüzyılın eğilimi olmadığı; 8 yaşın, erken ergenlik başlangıcı için halen kullanılabilir olduğunu belirtmişlerdir. Türk kız çocuklarında ergenlik özelliklerinin yaş dağılımı Tablo1’de görülmektedir.

Tablo 1: Türk kız çocuklarında ergenlik özellikleri ve yaş dağılımı

Meme dokusu (yaş)	10,1 ± 1,0	Meme II – Meme V (yıl)	1,7 ± 0,5
Pubik kıllanma (yaş)	11,0 ± 1,0	Meme II – Menarş (yıl)	1,8 ± 0,6
Koltuk altı kıllanma (yaş)	11,6 ± 1,0	Meme II – Erişkin boy (yıl)	4,9 ± 1,2
Menarş (yaş)	12,2 ± 0,9		

4. Puberte fizyolojisi ve endokrinolojisi

Gebeliğin 20. haftasında hipotalamustan salınan GnRH'nın hipofizer gonadotroplara ulaşması ile hipotalamo-hipofizer portal sistem aktive olur. Doğumda her iki cinste de hem gonad hormonları hem de gonadotropinler pubertal seviyelerdedir (mini-puberte). Mini puberte döneminin, gonad olgunlaşması için ve erkeklerde intrauterin dönemde başlayan beyin virilizasyonunun sürdürülmesi için gerekli olduğu öne sürülmektedir [38]. Mini pubertede artan gonadotropinlerin düzeyleri 4-10. haftalarda en yüksek düzeye ulaştıktan sonra 6. ay civarında yeniden prepubertal düzeylere iner [39].

Çocukluk döneminde, prepubertal dönemde gonadal hormonlarının negatif feed back etkisi ve santral inhibitör mekanizmaların aktifleşmesi ile GnRH nöronal sistem baskılanır [40]. Pubertenin başlamasında en önemli mekanizmalar: 1- GnRH nöronal sistemi üzerinde inhibitör mekanizmaların etkinliğinin azalması, 2- aktivatör mekanizmaların etkinliğinin artması ve 3- gonad hormonlarına karşı hipotalamo-hipofizer sistemde oluşan negatif geri denetim sisteminin duyarlılığında azalma meydana gelmesidir [38].

Puberteyi tetikleyen ana faktör tam olarak bilinmemekle birlikte astro-nöronal sistemde olgunlaşma ile birlikte genler, hormonlar ve çevresel faktörler arasında karmaşık bir etkileşimle gerçekleştiği düşünülmektedir [41].

GnRH peptid yapıda bir hormondur. TGF- α ve β , EGF ve nöroliginler (NRGs) astrositlerde oluşan GnRH nöronlarını etkileyen büyüme faktörleridir ve hücreler arası sinyal iletiminde görev alırlar. GnRH salınımını düzenleyen ağır transkripsiyon faktörleri Oct2 (Octomer Bağımlı Promotor), TTF1 (Tiroid Transkripsiyon Faktör), EAP1 (Ökaryotik Ribozom Biyogenez Protein)'dir. GnRH sistemindeki sinaptik yapıda cinsel farklılıklar olup, dişilerde daha çok sinaptik temas bulunmaktadır. Bu durum kızlarda HHG aksın erkeklerden daha kolay aktive olabildiğini açıklamaktadır [42].

GnRH'yı oluşturan nöronlar embriyonal dönemde olfaktör plaktan köken alıp mediyal bazal hipotalamusa doğru göç ederler. X kromozomunun kısa kolunda bulunan (Xp 22,3) KAL-1 geni bu göçten sorumlu tutulmaktadır. KAL-1 geni mutasyonunda Kallman sendromu (hipogonadotropik hipogonadizm ile birlikte hiposmi/anosmi) görülür [43].

Kromozom 19p13.3 lokalizasyonunda bulunan G Protein-Coupled Reseptör 54 (GPR54) ve endojen ligandı Kisspeptin puberte başlangıcında temel rol oynamaktadır[44]. KISS-1/GPR54 sistemindeki aktive edici mutasyonlar İdiopatik GEP, inaktive edici mutasyonlar koku alma duyusunun bozuk olmadığı Hipogonadotropik Hipogonadizm ile sonuçlanmaktadır [45].

Puberte başlangıcında GnRH nöronları üzerinde inhibitor sistemler etkinliğini yitirirken, uyarıcı sistemler etkin duruma gelir [46, 47]. Prepubertal GnRH salınımının inhibisyonunda Gama Amino Bütirik Asit (GABA) nöronları ve GABA reseptörleri temel rol alır [48]. Endojen opioidler ve melatonin de GnRH salınımını inhibe eden diğer faktörlerdendir [49]. GnRH salınımını kontrol eden başlıca eksitatör amino asit glutamattır. Norepinefrin (NE), Nöropeptid Y (NPY) ve pineal bezden salgılanan melatonin de pubertede uyarıcı etki gösterirler. NPY ve NE'nin puberteyi başlatmaktan ziyade başlamış olan maturasyonun devam etmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Yağ dokusundan salgılanan bir hormon olan leptin, hipotalamusa pubertal gelişim için gerekli enerji deposunun oluştuğunu bildiren metabolik bir sinyaldir [43–45]

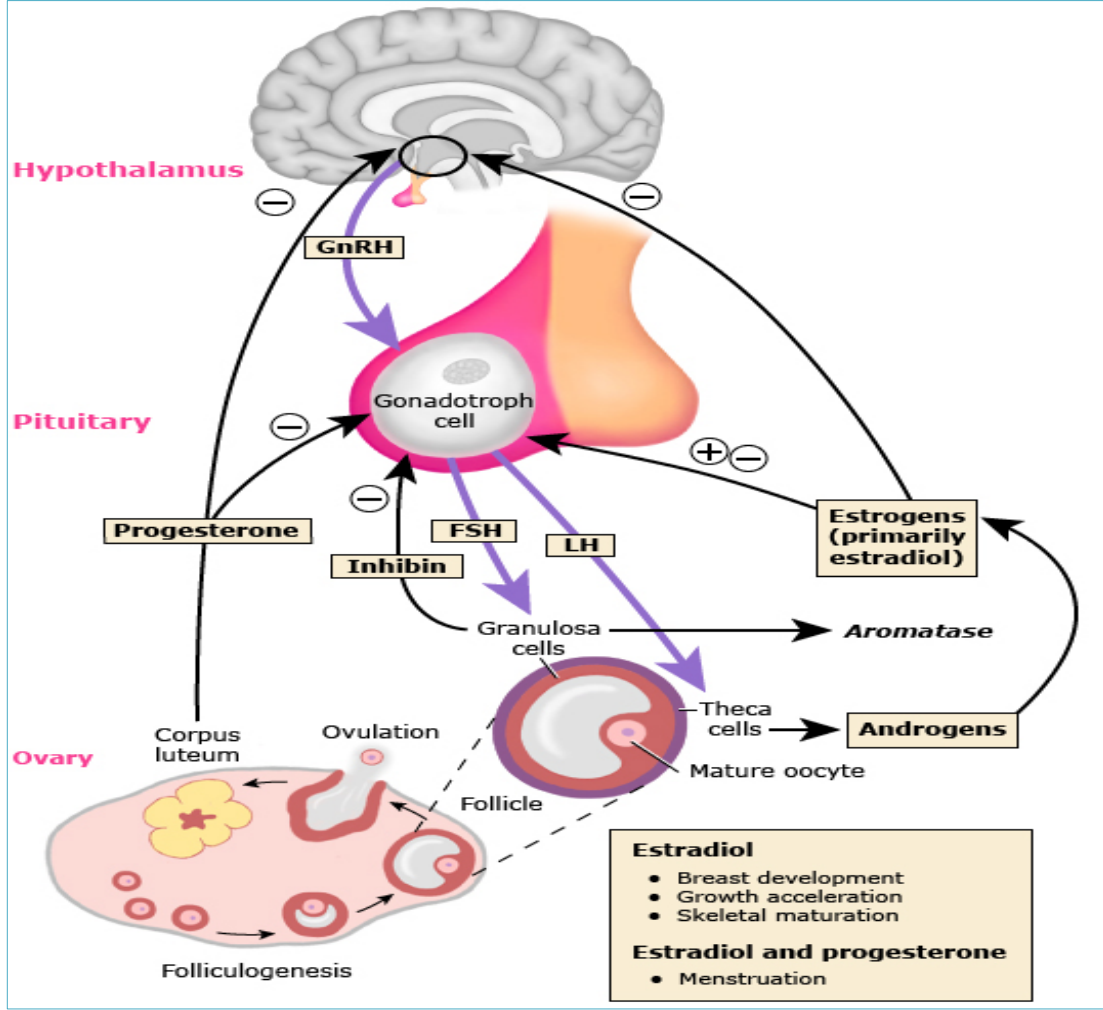
Puberte döneminde gonadarş ve adrenarş olmak üzere 2 temel fizyolojik değişiklik olduğundan bahsedilmiştir. Bunlardan gonadarş temelde hipotalamustan pulsatil salgılanan GnRH'nın, LH sekresyonunu arttırması sonucunda oluşur. GnRH; ön hipofizde bulunan reseptörlerine bağlanarak, gonadotrop hücreleri uyarır ve FSH ile LH sekresyonunu arttırır, bu da gonadlarda (testis ve over) seks steroidlerinin üretilmesini sağlar [1].

Kızlarda; FSH ovaryan folikülleri uyarır ve LH ile birlikte overlerden E2 sentezini arttırır. Pubertenin erken dönemlerinde, E2 meme gelişimini uyarır ve kas iskelet sisteminin gelişmesine yardımcı olur böylece pubertedeki büyüme atağının gelişmesini sağlar. Pubertenin daha sonraki dönemlerinde, E2 ovulasyon ve menstrüel siklusun düzenlenmesini sağlar. (Şekil 1)

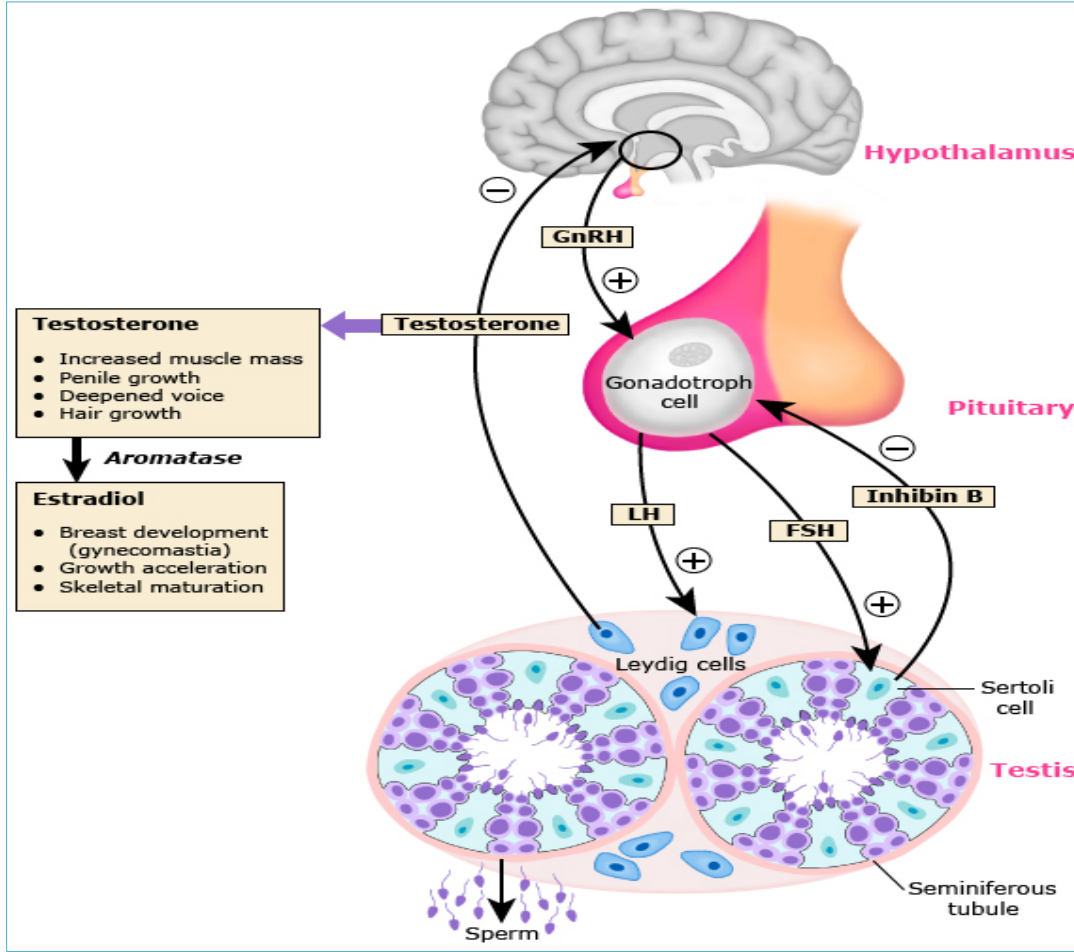
Erkeklerde; LH testislerde Leydig hücrelerini uyarır ve testosteron üretimini tetikler. Testosteron seminifer tubullerin gelişimini sağlar ve testis hacminin artmasının temel sebebidir. Yine FSH seminifer tubullerin gelişmesini sağlar ve testis hacminin artmasına yardımcı olur. Testosteron aynı zamanda penis büyümesini, ses kalınlaşmasını, saç uzamasını ve kas kütlelerinin artmasını sağlar. Testosteronun bir kısmı E2'ye dönüşerek kızlarda olduğu gibi kemik gelişimine ve büyüme atağına yardımcı olur. Bu durum bazen erkeklerde de meme gelişimine sebep olabilir. Bu durum jinekomasti olarak adlandırılır (Şekil 2).

Adrenarş, sürrenal bezin zona retikülarisinde, sürrenal androjenler olan dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedionun (AS) sentezi ile başlar. Testosterona kıyasla daha az güçlü olmalarına rağmen, aksiller ve pubik kıllanma, apokrin ter bezlerinin olgunlaşması, yetişkin tip vücut kokusu ve akne gelişimi gibi androjenik değişikliklere sebep olurlar.

Adrenarş ve gonadarş, aynı zamanlarda görülse de farklı fizyolojik temellere dayanırlar. HHG aksta bir problem olsa dahi, adrenarş görülebilir, benzer şekilde sürrenal yetmezliği olmayan kişilerde de gonadarş başlayabilir. Kızlarda pubertenin yaygın olarak meme gelişimi ile başlar, ancak yapılan çalışmalarda kız çocuklarının %20'sinde pubarş pubertenin ilk bulgusu olabilir, erkeklerde ise pubertenin ilk bulgusu testis hacminin artmasıdır [29].



Şekil 1: Hipotalamo-hipofiz-ovaryan aks ve puberte [29]



Şekil 2: Hipotalamo-hipofiz-testiküler aks ve puberte [29]

5. Pubertede Fiziksel Değişikler

Pubertede kızların %85 inde meme gelişimi ile başlamaktadır. Ortalama 10-11 yaşlarında gerçekleşir ve başlangıçta tek taraflı gelişim görülebilir. Bunu genellikle pubik ve aksiller kıllanma ve menarş takip etmektedir. Nadiren ilk bulgu pubik kıllanma da olabilmektedir [50]. Meme gelişimi östrojen sentezinin artmasıyla oluşurken, pubik kıllanma ise androjen üretiminde ve kıl foliküllerinin androjenlere duyarlılığında artış ile oluşur [51]. Pubik kıllanma erkeklerde büyük ölçüde testiküler androjenlerle, kızlarda ise sürrenal androjenlerle kontrol edilmektedir. Bu nedenle kızlarda pubarş HHG aksından bağımsızdır [52]. Pubertenin başlangıcı ile menarş arasında geçen süre ortalama 2-2.5 yıl kadardır, fakat bu süre 6 yıla kadar uzaya bilmektedir. Puberte evrelemesi için “Tanner evreleme sistemi” kullanılmaktadır. Tanner evrelerinden her biri ortalama 12-15 ay sürer. Kızlarda boy uzamasındaki sıçrama sıklıkla meme evre II-III’dedir ve yaklaşık 11-12 yaşları arasında gerçekleşir. Menarş sonrası boy uzaması ortalama 4-6 cm kadardır. [37].

Tablo 2: Kızlarda Tanner-Marshall evrelemesine göre meme gelişim basamakları

Evre I	Prepubertal evre, memeler henüz büyümeye başlamamıştır.
Evre II	Papillalar genişler. Areolanın çapı genişler. Areola ve .papilla ufak bir yumru yaparak belirginleşir.
Evre III	Meme hacim kazanır, reola çapı daha fazla genişlemiştir. Areola ve meme konturları birbirinden ayıramaz.
Evre IV	Areola ve papilla daha da belirginleşir. Areola ve papilla büyümüş olan meme kitlesi üzerinde net bir şekilde ayrı bir kabarıklığa neden olmuştur.
Evre V	Erişkin tip meme oluşumu tamamlanır. Areola geri çekilip meme kitlesi ile birleşmiş ve papilla dışa doğru kabarmıştır.

Tablo 3: Kızlarda Tanner-Marshall evrelemesine göre pubik kıllanma evreleri

Evre 1	Pubik kıllanma henüz başlamamıştır
Evre 2	Labia major boyunca ve mons pubiste seyrek, az pigmente, ince, düz veya hafif kıvrımlı kıllardan oluşan kıllanma vardır.
Evre 3	Kıllar daha kalın, pigmente, kıvrık ve sık olmak üzere, mons pubiste daha geniş bir alana yayılmıştır.
Evre 4	Kıllanma mons pubisi tamamen kaplamış ve uyluk iç yüzeylerine uzanmıştır.
Evre 5	Erişkin özelliklerinde kıllanma mevcuttur.

Pubertede vücut yağ dağılımı değişir, özellikle bacak, uyluk ve kalçada yağ kütlesi artar. Mons pubis ve labialar belirginleşir, vajinal derinlik artar, vulva ve vajina nemli hale gelir. Menarştan 1 yıl kadar önce laktobasillerin vajinal floraya yerleşmesi ile vajina pH'sı asitleşir. Servikal mukus ve epitel hücre döküntülerinden oluşan fizyolojik beyaz renkli bir akıntı başlar. Kızlarda, uterus ve gonadlarda pelvik ultrasonografi ile belirlenebilen önemli morfolojik değişiklikler görülür [53]. Uterus pubertede armut şeklini alır. Uterusun yüksekliği 35 mm'nin altında iken pubertede 50-80 mm'ye ulaşır. Benzer şekilde puberteyle over volümü de 2-2,5 ml'ye ulaşır [54].

Erkeklerde de pubertal gelişim Tanner evrelemesine göre belirlenir. Erkeklerde ilk olarak testislerin volümü artar. Prader orşidometresi ile yapılan değerlendirmede testis hacminin 4 ml'yi veya çapının 2,5 cm'yi aşması pubertenin 2. evresi olarak kabul edilir. Bunu skrotumun pigmentasyonu ve penis büyümesi izler, pubik kıllanma ise daha sonra olur. Aksiller kıllanma pubertenin ortalarında görülür [32]. Erkeklerde hızlı büyüme, boy atağı tipik olarak pubertenin daha ileri evrelerinde, genital evre IV-V iken 13-14 yaşlarında gerçekleşir ve 18 yaş sonrasında kadar devam edebilir [2].

Spermarş, sperm üretiminin başlangıcına denir, pubik kıllanma ve gonadal evre III, kemik yaşı ortalama 13,5 olduğunda spermarş görülür. İdrar ve semen analizi ile saptanır. Ancak kemik yaşı 17 olmadan, spermilerin yetişkin morfoloji, motilite ve konsantrasyonuna ulaşması beklenmez [55].

6. Puberte Başlangıç Zamanını Etkileyen Faktörler

Puberteye girme yaşı benzer yaşam koşullarına rağmen belirgin değişkenlik göstermektedir. Kalıtım, çevresel faktörler, stres, kemik maturasyonu, metabolik hız ve vücut yağ oranı gibi birçok faktörün puberteye girme yaşını etkilediği düşünülmektedir. Nutrisyon, kronik hastalıklar, sağlıklı çevreye göç etme, sık enfeksiyon geçirme, çevre kirliliği ile insektisidler, antiandrojenler ve östrojen benzeri etki yapan çeşitli kimyasallara (endokrin bozucular) maruziyet puberteyi etkileyen çevresel faktörlerden sayılmaktadır [2, 49-53].

Anne-kız, aynı ırktan kişiler ve monozigotik ikizlerde görülen pubertal zamanlamanın benzer olması, Afrika kökenli Amerikalı kızlarda beyaz kızlara göre puberte bulgularının daha erken yaşlarda başlaması kalıtımın önemli olduğunu göstermektedir [2, 49, 50, 52, 53].

Beslenme, puberte başlangıç yaşını belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Aşırı beslenme ve obezitenin puberteyi tetiklediği düşünülmektedir. Özellikle süt çocuğu döneminde hızlı kilo alan çocuklarda IGF-1 düzeylerinin arttığı, obezite, insülin direnci ve prematür adrenarş görülme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [58].

Malnutrisyon veya malabsorbsiyon ise gecikmiş puberteye neden olabilir [59]. BKİ'leri düşük olan, bale, jimnastik, atletizm gibi ağır sporlar yapanlarda puberte gecikmeleri görülebilmektedir [2].

Menarş yaşındaki erkene kaymasının bir başka nedeni de endokrin sistemin fonksiyonunu değiştiren ve "Endokrin Bozucular" olarak tanımlanan kimyasal maddelerdir. Bunlar arasında pestisidler, PCB'ler (polychlorinated biphenyl), bisfenol, alkilfenoller, fitalatlar gibi kimyasallar ile bitkilerde bulunan fitoöstrojenler bulunmaktadır [60]. Bu maddeler intrinsik östrojen etkisine sahip olabilirler veya endojen östrojen sekresyonunu artırabilirler [61].

B- Erken Puberte

1. Erken Puberte Tanımı

Erken puberte kızlarda 8 yaşından önce meme gelişimi olması, erkeklerde ise 9 yaşından önce testis hacminin 4 ml ve üzerinde olması tanımlanır [1]. Erken puberte tanısında puberte evresi ve pubertal bulguların ilerleme hızı önemlidir. Son yıllarda pubertal bulguların kızlarda 8-9 yaş arasında, erkeklerde ise 9-10,5 yaş arasında başlaması Erken Puberte olarak adlandırılmıştır. Ayrıca bulguların gelişme hızına göre “*hızlı ve yavaş ilerleyici*” formları da tanımlanmıştır [56, 62].

Tablo 4: Erken puberte nedenleri [56]

I. GONADORTOPİN BAĞIMLI (Gerçek – Komplet - Santral)

- Yapısal (erkene kaymış puberte)
- İdiopatik (sporadik, ailevi)
- Organik
- Hipotalamik hamartomlar,
- Kranial tümörler
- Yapısal anomaliler (hidrosefali, meningomyelosel)
- Statik ensefalopati (kafa travması, anoksik ensefalopati, postenfeksiyöz)
- Nörokutanöz sendromlar (tuberskleroz, NF)
- Kafa ışınlaması
- Hipotiroidizm (uzun süre tedavi edilmemiş)
- Granülamatöz lezyonlar
- Nonketotik hiperglisinemi
- Dismorfik sendromlar (Kabuki Make-up S., Russel-Silver S., Williams S.)

II. GONADOTROPİN BAĞIMLI OLMAYAN ERKEN PUBERTE

(Periferik-Yalancı- İnkomplet)

III. KOMBİNE ERKEN PUBERTE

IV. NORMAL VARYANT PUBERTE

- Prematür telarş
- Prematür adrenarş

1. Erken Puberte Sınıflaması ve Etiyolojisi

Erken puberte gerçek/ gonadotropin bağımlı/ komplet/ santral erken puberte (GEP) ve gonadotropin bağımlı olmayan/ yalancı/ inkomplet/ periferik erken puberte (PEP) olarak iki grupta incelenir. Erken puberte nedenleri tablo 4’te verilmiştir [56].

2. Gerçek (GnRH Bağımlı, Santral) Erken Puberte

HHG ekseninin fonksiyonel olarak veya organik patoloji sonucu erken olgunlaşması sonucu GEP gelişir. GnRH nöronları üzerindeki santral baskılayıcı sistemlerin etkisini yitirmesi ve uyarıcı sistemlerin ön plana çıkmasıyla episodik luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) salgılanmaya başlanır. LHRH salgısına yanıt olarak özellikle LH predominant pulsatil hipofizer gonadotropin salınımı oluşur ve gonadlar uyarılır.

Gerçek erken puberte her zaman izoseksüeldir. Kızlarda görülen erken pubertenin %90’ı idiopatikdir. Erkeklerde ise hastaların %25-75’inde santral sinir sisteminde (SSS) yapısal bir anormallik vardır. Organik patolojiler arasında pineal tümör ve kistler, astrositoma, kiazmatik ve hipotalamik gliomlar, germinomlar, ependimom, hipotalamik hamartomlar, granüloamatöz lezyonlar, beyinde genel disfonksiyona yol açan nedenler (baş bölgesine uygulanan cerrahi işlemler, radyoterapi ve kafa travması), doğumsal beyin malformasyonları (hidrosefali, araknoid kistler), ensefalit veya menenjit sekelleri sayılabilir [29]. Organizmada biriken glisin, LHRH nöronları için uyarıcı olan glutamatın ön maddesidir. Bu nedenle Nonketotik Hiperglisinemi de GEP ile birliktelik gösterebilmektedir. Ayrıca Silver-Russel Sendromu, Kabuki Make-up Sendromu, Williams-Beuren Sendromu gibi bazı dismorfik sendromlar ile Nörofibromatozis gibi Nörokutanöz Sendromlar ile de birliktelik gösterebilir.

3. Puberte Zamanlamasında Normal Varyasyonlar

a. Prematür Telarş

Kızlarda 8 yaşından önce, pubertenin diğer bulguları olmadan tek ya da iki taraflı, kendiliğinden gerileyebilen izole meme gelişimidir [63]. Prematüre telarş (PT) HHG eksenindeki olgunlaşmanın benign, hafif şeklini yansıtmaktadır. Bu çocuklarda FSH değerleri artmıştır, ancak LH değerlerinde bir değişiklik gözlenmez. PT’de somatik gelişimde hızlanma, final boyun olumsuz etkilenmesi olmaz. Tabloya pubik ve aksiler kıllanma eklenmez. Menarş beklenen yaşta gerçekleşir [53]. PT klinik ve laboratuvar özelliklerine göre ikiye ayrılmaktadır. Klasik premature telarş 2 yaşından önce başlamakta, genellikle kendiliğinden gerilemekte veya ilerlememekte ve meme boyutlarında sıklıkla değişiklikler gözlenmektedir. Puberte ve menarş

olması gereken normal zamanda gerçekleşir, final boyun olumsuz etkilenmesi beklenmez. Atipik gidiş gösteren telarş varyant olarak adlandırılan prematür telarş genellikle 3 yaşından sonra (genellikle 6 yaşında) başlamakta, meme gelişimi gerileme göstermeyip yavaş bir gidişle gerçek erken puberteye ilerleyebilmektedir. PT %10-18 oranında puberte prekoksia ilerleyebilmektedir. Bu nedenle PT tanısı konulabilmesi için, bu çocukların en azından 1 yıl boyunca izlenmesi önerilmektedir [64].

2. Prematür Adrenarş

Prematur adrenarş (PA) kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce pubertenin diğer bulguları olmadan pubik ve/veya aksiller kıllanmanın meydana gelmesidir [65]. PA'da HHG aksın santral aktivasyonu yoktur [66]. Zona retikularisin olgulaşmasıyla ilişkili olarak, 5-6 yaş kadar erken dönemde, adrenal androjenler dehidroepiandrostenedion (DHEA) ve androstenedion (AS) salınımı başlayabilir ve bunun sonucu olarak pubik kıllanma, aksiller kıllanma ve erişkin tipi ter kokusu görülebilir [61, 62]. PA'nın hiperandrojenizme yol açan patolojik durumlardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Artmış androjen kaynağı over ya da adrenal bez olabildiği gibi her ikisine ait bir patoloji de olabilir. Patolojik durumlarda artmış büyüme hızı, androjen bağımlı seksüel karakterlerin hızlı gelişimi, kistik akne, hirsutizm, seste kalınlaşma, artmış maskülinizasyon ve kliteromegali görülür. Geç başlangıçlı *konjenital adrenal hiperplazi* (KAH), adrenal ya da gonad kaynaklı *androjen üreten tümörler*, *hiperinsülinizm*, *kortizol direnci sendromları* ayırıcı tanıda akla gelmelidir [69]. PA'sı olan çocuklarda artmış adrenal hormonlar geçici büyüme atağına neden olur, ancak bu durumun erişkin boya bir etkisi olmaz. PA normalin varyantı benign bir durum olarak görülse de, olguların bir kısmında intrauterin programlanmış metabolik sendromun uyarıcı bir bulgusu gibi düşünülmektedir. Bu nedenle olguların Fonksiyonel Over Hiperandrojenizmi (FOH)/ Polikistik Over Sendromu (PKOS), Hiperinsülinizm, Metabolik Sendrom gelişimi yönünden dikkatle izlenmesi gerektiğini bildiren yayınlar mevcuttur[63–65].

4. Erken Puberteye Tanısal Yaklaşım

a. Öykü

Öyküde doğum haftası ve ağırlığı, doğumdan itibaren büyüme temposu, pubertal bulguların başlama yaşı, ilerleme hızı, sekonder seks karakterlerinin varlığı (akne, yağlı cilt, ses kalınlaşması, ereksiyon, gece ejakulasyonu), geçirilen hastalıklar, kullanılan ilaçlar, ekzojen seks steroidi maruziyeti, anne, baba ve kardeşlerin puberte başlangıç yaşı öğrenilmelidir. Ayrıca

baş ağrısı, görme bozukluğu, nöbet ve karın ağrısı sorgulanmalıdır. SSS hastalığı ve kafa travması öyküsü araştırılmalıdır [40].

b. Fizik Muayene

GEP düşünülen bir hastada fizik muayenede boy, vücut ağırlığı, kulaç uzunluğu, vücut üst/alt segment oranı ve yıllık büyüme hızı ölçülmelidir. Pubertal evreleme için Tanner Marshall yöntemi kullanılmalıdır.

Artmış kafa içi basıncı açısından fundoskopik muayene yapılmalı ve Nörofibromatozis veya Mc-Cune Albright Sendromu açısından *cafe au lait* lekelerine özellikle dikkat edilmelidir [29].

c. Klinik Seyir

Hastaların klinik seyri oldukça değişkenlik gösterir. Tedavi kararı verilmesinde klinik seyrin belirlenmesi önemlidir. Hastalığın seyri hızlı ilerleyen (rapidly progressive form) ve yavaş ilerleyen (nonprogressive) formlarda olabilir. GEP'in hızlı ilerleyen formu büyüme plağının erken kapanması sonucu final boyun kısa kalması ve psikososyal problemlere neden olabileceğinden tedavi gerektirir. Yavaş ilerleyen pubertede nihai boyda kayıp beklenmez. Nadiren hastaların bulguları kendiliğinden gerileyebilir [71].

d. Laboratuvar Bulguları

Cinse özgü seks steroidlerinin ve gonadotropin düzeylerinin bazal ve/veya uyarılmış ölçümü erken puberte tanısında kullanılan hormonal değerlendirmenin esasını oluşturur. Ergenlik başlangıcında LH salınımı nokturnal ve pulsatil olduğu için bazal ölçümlerin tanısal değeri kısıtlıdır ve GnRHa ile yapılan stimülasyon testi tanı için altın standart kabul edilmektedir [72]. Ancak bazal LH düzeyi belirgin olarak yüksekse GnRH stimülasyon testi yapılmasına gerek kalmadan GEP tanısı konabilir [73].

Bazal ölçümler Radioimmunoassay (RIA) ve Immunoradiometric assay (IRMA) ile yapıldığında tanısal değerin düşük olduğu bildirilirken, üçüncü jenerasyon ölçüm metodları Immunochemiluminometric assay (ICMA) ve Immunofluorometric assay (IFMA) ile bazal değerlerin bile tanısal olabileceği bildirilmiştir [74]. Suh ve ark.[75] erken ergenlik tanısının saptaması açısından bazal LH düzeyi ICMA ile $>0,22$ mIU/ml olmasını %87,8 özgül bulmuştur. Neely ve ark. [76] LH düzeyinin $>0,3$ U/L olmasını GEP için %100 spesifik bulmuşlardır. Kandemir ve ark. [77] ise bazal LH >1 mIU/ml ise GEP tanısında prediktif değerini %96 olarak bulmuşlardır.

GnRH uyarı testinde sabah saatlerinde LH, FSH, E2 ve T için kan örnekleri alındıktan sonra GnRH'nin intravenöz olarak 2,5 mcg/kg (maks 100 mcg) dozunda uygulanmasını takip eden 2 saat boyunca 30 dakikalık aralarla alınan örneklerde LH ve FSH seviyesi belirlenir. Bazı çalışmalar GnRH stimülasyon testinde 30-40. dakikalarda [73, 74] Leuprolide stimülasyon testinde ise 60. dakikada tek serum örneği alınmasının pik LH seviyesini göstermede yeterli olduğunu bildirmektedir [80]. Yöntemler arasındaki farklardan ve normal değerlerle ilgili çalışma sayısının az olmasından dolayı pubertal sınırı belirleyen tek bir sayısal değer vermek zordur. Farklı çalışmalarda, uyarılmış LH değerinin ICMA ile 3,3 ile 15 mIU/mL arasında bulunmasının pubertal sınır kabul edilebileceği bildirilmiştir (tablo 5) [81]. Kandemir ve ark. [77] 40. dakikada ICMA ile pik LH düzeyinin > 5 mIU/ml olmasının erken puberte tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu bildirmiştir. IFMA yöntemi ile yapılan başka bir çalışmada ise leuprolide asetat sonrası 2. saatte ölçülen pik LH düzeyinin >10 U/L olması pubertal kabul edilmiştir [77, 78].

Tablo 5: GnRH uyarı testinde HHG eksen aktivasyonuna işaret eden farklı metodlarla belirlenmiş LH eşik değerleri

LH pik zamanı	Metod	Eşik LH	Kaynak
30. dk	ICMA	>5 U/L	Neely ve ark. [74]
30-45	IFMA	$>6,9$ U/L	Brito ve ark. [66]
30, 45, 60. dk	IRMA	>15 U/L	Cavallo ve ark. [80]
30-45	ICMA	$>3,3$ U/L	Resende ve ark. [78]
30-45	IFMA	$>4,2$ U/L	Resende ve ark. [78]
-	RIA	>15 U/L	Oerter ve ark. [44]
40. dk	ICMA	>8 U/L	Eckert ve ark. [79]

FSH düzeyleri ise tanıda tek başına yeterli değildir. Pubertenin başlaması ile birlikte LH seviyesinde belirgin bir artış olurken FSH düzeyindeki artış çok belirgin olmayabilir. FSH predominant yanıt izole prematür telarşi düşündürülebilir [81]. LH/FSH oranları tanıda kullanılabilir. GEP'de önceki yayınlarda LH/FSH oranı >1 olması puberte için anlamlı kabul edilirken; yeni yayınlarda LH/FSH oranı 0,66'nın üzeri anlamlı kabul edilmiştir [84]

Serum E2 düzeyi değişkendir, geniş dalgalanmalar gösterir ve erken puberte tanısı için kullanıldığında sensitivitesi düşük bulunmuştur. Yine de E2 düzeyinin ard arda yüksek bulunması erken puberte için anlamlı kabul edilebilir. Östrojen pubertal kızlardakine benzer

şekilde geniş dalgalanmalar gösterebileceği için 12 pg/ml'nin üzerindeki değerlerin tanıya yardımcı olacağı belirtilmiştir [56].

e. Kemik Yaşı

Sol el bilek grafisi çekilerek hastanın kemik yaşı başlangıçta değerlendirilmelidir [85]. Erken Pubertede genellikle kemik yaşı kronolojik yaştan +2 SD ileridir. Büyüme hormonu eksikliğiyle ve hipotirodiyle birlikte olan erken pubertede ise kemik yaşı ileri değildir. Kemik yaşı değerlendirmesi, hem tanı koymada hem de tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ve tedavi başlanmayan hastaların izleminde oldukça faydalıdır [86].

f. Görüntüleme

Pelvik ultrasonografi (USG) neoplastik süreçlerin ve kistlerin belirlenmesine; over boyutlarının değerlendirilerek GEP ve PT ayrımının sağlanmasına yardımcıdır [81]. Erken pubertenin saptanmasında E2 maruziyetine bağlı uterus değişiklikleri bir indeks olarak kullanılabilir. Pubertede uterus armut şeklini alır ve fundus serviks oranı >1 dir. Uterus hacminin >4 cm³ veya uzunluğunun >35 mm olarak bulunması %87 duyarlılık ve özgüllük ile erken puberte tanısını destekler [81]. Endometrial ekojenitenin varlığı GEP tanısı için %100 spesifik olmasına karşın duyarlılığı düşüktür (%42) [87]. Menarş genellikle endometrium kalınlığının 5 mm'ye ulaşması ile başlar. Over volümünün bilateral 1-3 mL olması erken puberte için sınır kabul edilir. Over boyutlarının 3 ml'nin üzerine çıkması ve 6-8 mm'den büyük, sayıları 6'dan fazla over folikül kistleri görülmesi durumunda puberte bulguları ortaya çıkabilir [88].

GEP'te kranial bölge ve hipofiz bölgesinin görüntülenmesi için en ideal yöntem manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. Erkek çocuklarda SSS'de organik bir lezyon olma riski (%40-90) oldukça yüksek olduğu için tüm olgulara MRG çekilmesi önerilir [29]. GEP saptanan kız çocuklarında ise semptomsuz intrakranial patoloji olasılığı %8 civarındadır [89]. Bu nedenle özellikle altı yaşından küçüklere, 6 yaşın büyük ancak organik sebepler açısından riskli olanlara, nörolojik semptom ve bulguları bulunanlara, pubertesi beklenenden hızlı ilerleyenlere, bazal LH ve estradiolü bariz yüksek veya LHRH'ya abartılı LH cevabı olanlara hipofiz MRG çekilmesi önerilir [90].

Tablo 6: Hızlı ilerleyen GEP (HİGEP) ve ilerleyici olmayan GEP (İOGEP) ayırıcı özellikler [1].

Klinik	HİGEP	İOGEP
Puberte evrelerinde ilerleme hızı	2 evre arasındaki geçişin 3-6 ayda olması	Pubertal bulguların durması veya gerilemesi
Büyüme Hızı	Artmış (> 6 cm/yıl)	Yaşa göre genellikle normal
Kemik Yaşı	KY-TY >1 yaş	KY-TY < 1 yaş
Öngörülen Erişkin Boy (ÖEB)	Hedef boy aralığının altındadır ve seri ölçümlerde azalır	Hedef boy aralığında
Pelvik Ultrasonografi	Uterus uzunluğu >34mm Uterus hacmi > 2ml, Uterus armut şeklinde. Endometrial eko var. Over hacmi > 2cc	Uterus uzunluğu < 34mm Uterus hacmi < 2ml Tübüler uterus Endometrial eko yok Over hacmi < 2cc
Östradiol	Yüksek / ölçülebilir	Düşük / ölçülebilir
GnRH Sonrası LH Piki	Pubertal	Prepubertal

5. Gerçek Erken Puberte Tedavisi

a. Tedavinin Amacı

Tedavide amaç, pulsatil gonadotropin salınımını baskılayarak pubertenin normal zamanı gelene kadar cinsel olgunlaşmayı kontrol altında tutmak, epifizlerin erken kapanması ve final boy kaybını önlemek, hastayı erken pubertenin sebep olabileceği olumsuz psikolojik etkilerden korumak ve erken yaştan itibaren uzun süre yüksek östrojene maruziyetini doğurabileceği komplikasyonlardan korumaktır [40], [89].

Tedavi endikasyonu koyulurken puberte bulgularının başlama yaşı, puberte evrelemesi, bulguların ilerleme hızı, kemik yaşı kullanılarak hesaplanan “öngörülen erişkin boy” ile anne-baba boyu kullanılarak hesaplanan “hedef boy” (midparental height= MPH) arasındaki fark ve hızlı somatik gelişim dikkate alınmalıdır. Pubertal bulguları 9 yaşından önce başlayan erkeklerin ve 7 yaşından önce başlayan, hızlı ilerleme gösteren kızların kesin tedavi endikasyonu vardır. 7-8 yaş arası dönemde ise tedavi tartışmalıdır [91]. Bu dönemde yakın izlem yapılmalı, 3-6 aylık takipte pubertenin ilerleyici şekilde olduğu ve büyüme hızının arttığı gösterilirse tedavi verilmelidir [12], [92]. Ayrıca bu dönemde meme gelişimi evre 3 veya daha ileri olması ile birlikte kemik yaşının ileri olması halinde takip süresi beklenmeksizin tedavi

başlanmalıdır [89]. Ancak yavaş ilerleyen veya ilerleyici olmayan GEP hastalarının tedaviden boy prognozu açısından fayda görmeyecekleri ve bu hastaların GnRHa tedavisi almadan da hedef boylarına ulaşabilecekleri gösterilmiştir [12], [88, 89].

Tedavi endikasyonları aşağıda özetlenmiştir [73]:

1. Pubertenin hızlı ilerlediğinin gösterilmesi,
2. Kızlarda laboratuvar tetkikleri ve ultrasonografi ile erken menarş riskinin belirlenmesi veya erken menarş (< 10 yaş) görülmesi,
3. Kemik yaşının takvim yaşından 2 SD ileri olması,
4. Tanıda ya da izlem sırasında öngörülen boyun hedef boydan 2 SD (yaklaşık 10 cm) geri kalması,
5. Duygusal olgunlaşmanın yeterli olmaması,
6. Mental retardasyon olması,
7. Cinsel saldırganlık ve agresif davranışlar sergilenmesi.

b. GnRH Agonistleri

Gerçek erken pubertenin tedavisinde GnRHa kullanılmaktadır. Yavaş çözünen uzun etkili GnRHa ile GnRH reseptörlerinde sürekli bir uyarı ile kısa bir stimülasyon dönemi sonrasında zamanla GnRH reseptörlerinin down regülasyonuna ve böylelikle hipofizer desensitizasyona ve gonadotropin düzeylerinde baskılanmaya neden olurlar. Tedavi ile sekonder cinsiyet karakterleri geriler veya stabilize olur, büyüme hızı normale döner ve kemik yaşındaki ilerleme azalır [47, 62].

Tedavide kullanılan GnRHa, farklı yollarla, farklı sürelerde ve farklı dozlarda uygulanır. Günümüzde sıklıkla LA ve TA tercih edilmekte olup önerilen başlangıç dozları sırasıyla 90-150 mcg/kg/ay ve 60-120 mcg/kg/aydır [87]. Aylık depo leuprolide için tavsiye edilen doz Avrupa Birliği'nde (3,75 mg; 140-300 mcg/kg), ABD'den (7,5 mg; 300 mcg/kg) düşüktür. Fakat farklı dozların pubertal bulguları baskılama, büyüme potansiyeli ve final boy üzerine etkileri ile ilgili bugüne kadar yapılan çalışmalarda anlamlı ve önemli farklar gösterilememiştir [92]. Bu nedenle GnRHa'nın düşük dozlarda başlanması ve HHG eksenini baskılanamazsa dozun artırılması tavsiye edilmektedir [95].

Son yıllarda, uzun etkili GnRHa ile aylık ve 3 aylık tedavi modellerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda aylık 3,75 mg yerine 3 ayda bir 11,25 mg TA veya aylık 7,5 mg yerine 3 ayda bir 22,5 mg LA kullanıldığında güvenilirlik ve etkinlik açısından belirgin anlamlı fark bulunmamıştır [87, 93]. Son zamanlarda, yılda bir değiştirilen implant (histrelin asetat 50mg)

formlar da oldukça etkili bulunmuştur [97]. Bazı merkezlerde tedavinin başlangıcında GnRHa etkisinin uyarıcı olduğu dönemde ve tabloya adrenarşın eklenerek istenen yanıtın alınamadığı durumda tedaviye siproteron asetat (70-100 mg/m²/gün) eklenmesi önerilmektedir [98].

c. GnRHa Tedavisine Alternatif Tedavi

GnRHa gonadotropin reseptörlerinde direkt inhibisyon yaparak HHG aksını baskılar. GnRHa tedavisinin başlangıç döneminde görülen alevlenmenin olmaması ve tedavi sonrası supresyonunun daha hızlı ortadan kalkması nedeniyle avantajlıdır. GnRHa'ların depot ve oral non-peptid formları araştırılmaktadır [96, 97].

d. Tedavinin izlenmesi

İlk yıl 3 ayda bir, sonraki yıllarda ise 6 ayda bir puberte evresi, boy ve ağırlık izlenmelidir. GnRHa tedavisi alırken meme veya testis evresinin ilerlemesinin devam etmesi tedavinin başarısızlığını gösterir. Adrenarş ise devam edebilir [47, 98]. Kemik yaşı tayini de periyodik olarak yapılmalıdır. Klinik bulgulara gerileme olması, yıllık kemik yaşı artışının takvim yaşı artışına oranının <1,2 olması ve LH'nın baskılanması (uyarılmış LH < 4 mIU/ml) tedavinin etkin olduğunu gösterir.

Ergenlik evresinin ileri olduğu olgularda başlanan GnRHa tedavisi ile vajinal kanama ortaya çıkabilir ancak tekrarlıyorsa tedavinin yetersizliği veya yanlış tanı olasılığı düşünülmelidir [73]. GnRHa tedavisi alırken, ilk tedavinin 3. dozundan sonraki dozda ve daha sonra 6 ay aralıklarla GnRHa verilmesinden sonra LH düzeyine bakılarak tedavi etkinliği değerlendirilebilir [12], [102]. İzlemde kızlarda pelvik ultrasonografi de kullanılabilir [81]. Serum *kisspeptin* düzeylerinin de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir [103].

e. Tedavinin Kesilmesi

Kızlarda 11-11,5 yaş ve erkeklerde 12 yaşa (normal puberte beklenen yaş) ulaşıldığında tedavinin kesilmesi önerilmekle birlikte, çocuğun psikolojik durumu ve ailenin beklentileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca kızlarda kemik yaşı 12-12,5, erkeklerde ise 13-13,5 yaşa ulaşınca tedavinin sonlandırılması da önerilmektedir. Bundan sonra tedavi devam ederse büyüme hormonu/IGF-1 eksen baskılanacağından final boy olumsuz etkilenebilmektedir [73].

f. Tedavinin Yan Etkileri

GnRHa tedavisi genellikle iyi tolere edilir. Enjeksiyon yerinde kızarıklık, ısı artışı, şişlik veya granülom oluşumu gibi lokal yan etkiler hastaların %10- 15'inde görülür. Bunlar arasında en ciddi olanı %0,6-3 sıklıkla görülen steril apse oluşumudur [101, 102] Nadiren menopoz benzeri şikâyetler veya baş ağrısı meydana gelebilir. Bu şikâyetler genelde kısa sürelidir. Son derece nadir olmakla beraber ilaca bağlı anafilaksi gelişimi de bildirilmiştir [106].

g. Tedavinin Boya Etkisi

GnRHa tedavisi ile kızlarda 6 yaşından önce başladığında 9-10 cm, 6-8 yaşında başladığında 4-7 cm kazanç sağlanabilmekte, 8 yaşından sonra başladığında ise tahmini erişkin boyda belirgin bir kazanç elde edilememektedir [102]. Bunun dışında başlangıç kemik yaşı ne kadar küçükse erişkin boyda kazanç o kadar fazla olacaktır [73]. Erkeklerde ise yeterli veri bulunmamakla beraber bir çalışmada, tedaviye 7,6 yaşında başladığında erişkin boyda 6,2-8,7 cm kazanç sağlandığı bildirilmiştir [18].

h. Tedavinin Üreme Sağlığı Üzerine Etkileri

HHG aks, tedavi kesilmesinden sonra yaklaşık 1 yıl içinde tekrar aktifleşmekte bazen bu süre 2 yıla kadar uzayabilmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda tedavi kesildikten sonra ortalama 16-18. aylarda (2-61 ay) menarş görülür [107]. Kızlarda ilk sikluslar anovulatuardır. Ovulatuvar sikluslar aynı yaştaki kızlarla benzer zamanda başlar. İnfertilite bildirilmemiştir [18, 102, 108].

i. Tedavinin BKİ SDS Üzerine Etkileri

GnRHa tedavisi sırasında kas kütlesinde azalma, yağ kütlesinde artış görülebilir. Yağ kütlesinde artış kardiyovasküler hastalık riskini de artırmaktadır. Bu hastalarda kilo artışının ve BKİ SDS'de artış eğiliminin temel mekanizması henüz aydınlatılamamıştır [109]. Etkinliği ve güvenilirliği iyi bilinen bu ilaçlar hakkında, BKİ'yi arttırdığı ile ilgili endişeler bulunmaktadır. GnRHa tedavisinin BKİ'de artışa yol açtığını öne süren çalışmalar olduğu gibi tedavi ile BKİ SDS'de değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [13-16], [105–107]. Bazı araştırmacılar ise GnRHa tedavisi sırasında BKİ SDS'de geçici bir artış görülsede GnRHa tedavisinin BKİ SDS'yi artırmadığını ve tedavi kesildikten sonra BKİ SDS değerlerinin tanı anındaki değerlere gerilediğini bildirmişlerdir [108–110].

j. Tedavinin Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri

GnRHa tedavisi ile gonadal aktivitenin baskılanmasının kemik kitlesi üzerine olumsuz etkisi olabileceği düşünülmektedir. Fakat tedavi kesildikten sonra kemik kitlesindeki artışın korunduğu ve kemik mineral yoğunluğunun normal aralıklar içerisinde kaldığı gösterilmiştir. Kızlarda kemik yaşı 11,5 olduğunda tedavinin kesilmesi, optimum kalsiyum ve D vitamini desteği ve bunlara ilaveten egzersiz yapılmasının kemik kitlesini olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir [116].

k. Erken Puberte ile Polikistik Over Sendromu İlişkisi

Polikistik Over Sendromunun (PKOS) ilk belirtisinin GEP olabileceği öne sürülmüştür [117]. Literatürde GnRHa tedavisi alan hastalarda PKOS görülme sıklığı ile ilgili sonuçlar birbirinden oldukça farklıdır. Bu nedenle uzun süreli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [99].

6. Erken Pubertenin Psikolojik Sonuçları

Erken pubertenin neden olabileceği emosyonel stres veya davranışsal problemler tedavi endikasyonları arasında sayılmasına rağmen bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Pubertenin tedavi ile geciktirilmesinin bu çocuklara sosyal açıdan faydalı olup olmadığı net olarak ortaya konamamıştır [73].

.....

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi (İ.T.F), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı (A.B.D.), Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı (B.D) tarafından idiopatik GEP tanısı ile izlenen, GnRHa tedavisi alan hastaların dosyası geriye dönük incelendi.

A- Grubun Tanımlanması

Olguların çalışmaya dâhil edilme kriterleri şöyleydi: Pubertal bulguları kızlarda 8 yaşından, erkeklerde 9 yaşından önce başlayan, klinik ve hormonal değerlendirme ile idiopatik gerçek erken puberte tanısı alan, GnRHa tedavisi başlanan ve en az 2 yıl boyunca GnRHa tedavisi kullanan olgular çalışmaya dâhil edildi.

Kraniyal ve hipofiz MRG'sinde organik lezyon saptanan, serebral palsi ve hidrosefali gibi tanımlanmış SSS problemi olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Büyümeyi, puberteyi ve BKİ'yi etkileyebilecek; BH eksikliği, kontrolsüz tiroid hastalığı, adrenal ve gonadal patoloji veya vücut ağırlığını etkileyen herhangi bir kronik hastalık veya ilaç kullanımı olan olgular çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışmaya dâhil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo 7'de özetlendi.

Tablo 7: Çalışmaya dâhil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri

Dâhil olma kriterleri	Dışlanma kriterleri
Klinik ve hormonal değerlendirmeleri ile idiopatik GEP tanısı almış olmak,	Organik nedenlere bağlı gelişen GEP,
En az 2 yıl süreyle GnRHa tedavisi almış olmak,	BH eksikliği, kontrolsüz tiroid patolojisi, adrenal ve gonadal patoloji gibi vücut ağırlığını etkileyen kronik hastalık veya ilaç kullanımı olması,
Kraniyal ve hipofiz MRG'si normal olmak	2 yıldan az süreyle GnRHa tedavisi alması.

B- Dosyaların İncelenmesi ve Verilerin Toplanması

Çalışma kriterlerine uyan 148 kız olgu çalışmaya dâhil edildi. Çalışma formu yardımı ile bilgileri kaydedildi (Ek-1). Dosya incelemesi aşağıda maddeler halinde özetlendi.

1. İlk Başvuru Sırasındaki Değerlendirme

a. Öykü ve fizik muayene

Hastaların ilk poliklinik başvuruları sırasındaki yaşları, yıl-ay ve desimal yaş olarak hesaplandı ve geliş yakınmaları ile yakınmalarının ortaya çıktığı zaman kaydedildi.

Tanner evrelemesine göre puberte evreleri, erken puberte tanısında ve ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek fizik muayene bulguları dosya kayıtlarından alındı.

b. Özgeçmiş ve Soy geçmiş Bilgileri

Doğum bilgileri (doğum ağırlığı, boyu ve haftası), geçirdiği hastalıklar, eşlik eden kronik hastalık, kullandığı ilaçlar ve soy geçmiş bilgileri kaydedildi.

c. Antropometrik Ölçüm Bilgileri

Olgular başvuru anında, tedavinin başında, tedavinin 1. ve 2. yılında, tedavi bitiminde, tedavi sonrası 1. ve 2. yılda olmak üzere Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji B.D. Polikliniği'nde tek bir görevli tarafından yapılmış olan, boy, ağırlık, ölçüm sonuçları dosya kayıtlarından alındı.

Başvuruda hastaların çocuk endokrinoloji polikliniğindeki değerlendirmelerinde boy Harpenden stadiyometresi, ağırlık 100 gr'a duyarlı standart elektronik tartı ile ölçüldü. Ağırlık ölçümü çocuğun üzerinde yalnızca iç çamaşırları ile yapıldı.

d. Antropometrik ölçümlerden elde edilen indeksler ve değerlendirilmesi

1. Boy ve ağırlık değerlerinin standart deviasyon skoru (z skoru) Türk çocuklarının yaşa ve cinsiyete uygun normal değerlerine göre aşağıdaki formül ile hesaplandı [109–111].

$$\text{SDS (z skoru)} = \frac{\text{Çocuğun ölçüm değeri} - \text{Cinsiyete göre Türk toplumu için ortalama değeri}}{\text{Cinsiyete göre Türk toplumu için ortadan sapma}}$$

2. BKİ aşağıdaki formül ile hesaplandı. BKİ SDS Türk çocuklarının yaşa, cinse uygun normal değerlerine göre hesaplandı.

$$\text{BKİ} = \text{ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (metre)}$$

e. Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi

Hastaların başvuru sırasında yapılan: bazal LH, bazal FSH, E2, serbest tiroksin (sT4), tiroid uyarıcı hormon (TSH), standart GnRH uyarı testine zirve LH ve FSH değerleri dosyadan kaydedildi.

Bazal LH değerinin $\geq 0,3$ mIU/mL olması erken puberte tanısında klinik değerlendirme ile birlikte HHG aksın aktivasyon kriteri olarak kabul edildi [65]. GnRH uyarı testi 8.00-8.30'da Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Test Odası'nda yapıldı. 100 µg GnRH (Gonadorelin acetate, LH-FSH Ferring 0,1 mg/mL ®) IV enjeksiyonu sonrası 0, 30, 60. dakikalarda serum LH ve FSH ölçümü için serum örnekleri alınmaktadır. Bu testte zirve LH değerinin ≥ 5 mIU/mL olması HHG aksın aktivasyonu için tanı kriteri olarak kabul edildi [65].

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nde çalışılan hormonal yöntemler aşağıda özetlenmiştir.

LH ve FSH düzeyleri; electrochemiluminiscense immunoassay (ECLIA) (Modular Analytic E170; Roche Diagnostic, İsviçre) yöntemi ile ölçülmektedir. LH ve FSH için sırası ile intra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) %0,6 - %1,2 ve %1,3 - %2,8 arasındadır. İnter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) sırası ile %1,6 - %2,2 ve %3,6 - %4,5 arasındadır. Bu yöntem ile belirlenebilir en alt LH ve FSH düzeyi 0.1 mIU/mL dir.

E2 düzeyleri; electrochemiluminiscense immunoassay (ECLIA) (Modular Analytic E170; Roche Diagnostic, İsviçre) yöntemi ile ölçülmektedir. İnter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) %1,4 - %3,3 arasında olup intra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) %2,2 - %4,7 arasındadır. Bu yöntem ile belirlenebilir en alt E2 düzeyi 5 pg/mL dir.

sT4 ve TSH düzeyleri electrochemiluminiscense immunoassay (ECLIA) (Modular Analytic E170; Roche Diagnostic, İsviçre) ile ölçülmektedir. İnter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) sırası ile %1,4 - %2 ve %1,2 - %3 arasındadır. İnter-assay katsayı değişimi sırası ile (coefficient of variation) %2,6 - %4,8 ve %3,2 - %7,2 arasındadır.

f. Görüntüleme Yöntemleri

Hastalara ilk başvuru sırasında pelvik USG yapılmaktadır. Uterus uzunluğu 35 mm pubertal kabul edilmektedir [65].

Kemik yaşı Greulich ve Pyle metoduna göre belirlendi [121].

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nde pelvik USG incelemesi Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı'nda, Logiq 9 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) cihazının 12 Mhz'lik probu ile yapılmaktadır.

Erken pubertal bulgular ile başvuran vakalara, MSS ile ilgili patolojileri dışlamak için kontrastlı kraniyal ve hipofiz MRG yapılmaktadır.

2. Poliklinik Kontrolleri Sırasındaki Değerlendirme

Olgular başvuru anında, tedavinin başında, tedavinin 1. ve 2. yılında, tedavi bitiminde, tedavi sonrası 1. yılda olmak üzere bakılan bazal LH, bazal FSH ve E2 değerleri; ek tiroid problemi olan hastalarda sT4 ve TSH değerleri kaydedildi. Takipleri sırasında pelvik USG ile uterus ve over boyutları ve KY kaydedildi.

3. Tedavi İle İlgili Bilgilerin Değerlendirilmesi

Tedavi başlama tarihi ve o tarihteki yaşı, başlanan preparatın adı ve dozu, tedavinin sonlandırıldığı tarih ve hastanın o tarihteki yaşına ait bilgiler kaydedildi. Tedavi dozundaki değişiklikler, tedavi sırasında elde edilen antropometrik bulgular dosya bilgilerinden kaydedildi.

Olgularda, tedavide kullanılan GnRHa adı (LA veya TA) ve dozu hasta dosyalarından kaydedildi. Ayrıca hastalar başvuru anında, tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 2. yılında, tedavi bitiminde ve takibe devam eden olgularda tedavi kesildikten 1 yıl sonra (ΔBKİ SDS ile) fazla kilolu ve obez olma sıklığı açısından karşılaştırıldı.

4. Grupların sınıflandırılması

İdiopatik GEP olguları başvuru anında BKİ SDS değerlerine göre normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak 3 gruba ayrıldı.

Hastalar BKİ SDS'lerine göre aşağıdaki gibi gruplandırıldı.

Zayıf : < -2 SDS, Normal kilolu : -2 ile +1 arası, Fazla kilolu : +1 ile +2 arası, Obez: > +2 SDS.

İdiopatik GEP olguları tedavi başında 8 yaşından küçük (47 olgu) veya 8 yaşından büyük (101 olgu) olmalarına göre 2 gruba ayrıldı.

Ayrıca kullanılan GnRHa göre leuprolide asetat (LA) ve triptorelin asetat (TA) olmak üzere gruplandırıldı.

C- Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmadan elde edilen sonuçların istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 21 lisans no: 10240832 programı kullanılarak yapıldı. Ölçümsel ve normal dağılıma uygun ölçütler için iki grup kıyaslamalarında bağımsız örneklem için Student's t test (independent sample t test= unpaired t test), bağımlı örneklem için bağımlı örneklem t testi (paired sample t test) kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi, Fisher's exact testi kullanıldı. Bağımlı ikiden fazla grubun ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığı, tekrarlı gözlemler ANOVA (Repeated measures ANOVA- RMANOVA) testi ile incelendi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı %95 güven aralığında $p < 0.05$ olarak belirlendi.

D- Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı (2020/26 dosya numarası). (Ek2)

IV. BULGULAR

A- Tüm olguların değerlendirilmesi

GnRHa tedavisi verilen GEP olgularının tedavi öncesi ortalama takvim yaşı $8,31 \pm 1,14$ yıl iken, kemik yaşı ortalaması $10,00 \pm 1,50$ yıldır ve takvim yaşına göre $1,72 \pm 0,93$ yıl ileri idi. Olguların tedavi öncesi antropometrik verileri Tablo 8’de verilmiştir. Olguların boy SDS $1,17 \pm 1,14$ ve hedef boy SDS’leri ise $-0,72 \pm 0,84$ olup, boy SDS’leri hedef boy SDS’lerinden ileri bulundu. Olgularımız tedavi öncesi, hedef boylarına göre uzun boyluydular. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde, ortalama ağırlık SDS $1,18 \pm 0,99$ idi ve boy SDS ile uyumluydu. Tedavi öncesi BKİ SDS değerlendirildiğinde, ortalama BKİ SDS $0,83 \pm 0,92$ olarak saptandı ve 148 olgunun 86’sı (%58) normal kilolu, 46’sı fazla kilolu (%32) ve 16’sı (%10) ise obezdi. Tedavi öncesi olguların çoğunluğu Tanner evre 2 (%60,1) idi. $\Delta KY-TY$ $1,72 \pm 0,93$ olup, kemik yaşı takvim yaşından ilerideydi.

Tedavi öncesi normal kilolu, fazla kilolu ve obez olgular ayrı olarak değerlendirildiğinde, her 3 grubun da takvim yaşları ve hedef boyları benzer bulundu. Ancak fazla kilolu ve obez grupta, normal kilolu gruba göre boy SDS daha yüksek ($p=0,023^*$) ve kemik yaşı daha ileri idi ($p=0,036^*$). Puberte evrelemesi özellikle fazla kilolu grupta, normal kilolu ve obez gruba göre daha ileri evrede bulundu (Tablo 8).

Tablo 8: Olguların tedavi öncesi antropometrik bulguları ve BKİ SDS’lerine göre sınıflandırılarak incelenmesi [Ort $\pm$ SS, (en küçük – en büyük değer)]

	Tüm olgular n=148	Normal kilolu n=86	Fazla kilolu n=46	Obez n=16	P değeri
Yaş	$8,31 \pm 1,14$ (4,33 – 9,92)	$8,19 \pm 1,19$ (4,33 – 9,92)	$8,51 \pm 0,99$ (4,67 – 9,97)	$8,33 \pm 1,22$ (4,92 – 9,84)	
Boy	$134,68 \pm 8,75$ (106,7 – 155,3)	$132,82 \pm 8,51$ (106,7 – 151)	$137,39 \pm 8,84$ (116 – 155,3)	$136,91 \pm 7,52$ (115,60 – 145,4)	
Boy SDS	$1,17 \pm 1,14$ (-1,54 – 4,32)	$0,96 \pm 1,06$ (-1,08 – 4,32)	$1,41 \pm 1,26$ (-1,54 – 3,60)	$1,61 \pm 1,01$ (-0,18 – 3,35)	0,023*
Hedef Boy	$159 \pm 4,87$ (149,5 – 171)	$159,07 \pm 4,92$ (151,4 – 171)	$158,98 \pm 4,86$ (150 – 169,55)	$158,66 \pm 4,90$ (149,5 – 167)	
Hedef Boy SDS	$-0,72 \pm 0,84$ (-2,32 – 1,35)	$-0,69 \pm 0,85$ (-1,99 – 1,35)	$-0,73 \pm 0,84$ (-2,23 – 1,09)	$-0,85 \pm 0,86$ (-2,32 – 0,66)	
Ağırlık	$34,18 \pm 7,97$ (16,4 – 62,8)	$29,74 \pm 5,20$ (16,4 – 42,8)	$38,81 \pm 6,06$ (26,20 – 53,30)	$44,69 \pm 7,94$ (29,40 – 62,80)	

(Tablo 8 devamı)	Tüm olgular	Normal kilolu	Fazla kilolu	Obez	P değeri
Ağırlık SDS	1,18 ±0,99 (-1,22 – 3,68)	0,58 ±0,7 (-1,22 – 2,47)	1,77 ±0,58 (0,17 – 2,81)	2,65 ±0,56 (1,76 – 3,68)	0,001*
BKİ	18,63 ±2,84 (13,29 – 29,75)	16,73 ±1,42 (13,29 – 19,7)	20,43 ±1,21 (18,19 – 23,49)	23,66 ±2,32 (20,12 – 29,75)	
BKİ SDS	0,83 ±0,92 (-1,68 – 2,96)	0,21 ±0,62 (-1,68 – 1,00)	1,47 ±0,24 (1,07 – 1,95)	2,30 ±0,29 (2,01 – 2,96)	0,001*
Kemik yaşı	10,00 ±1,50 (4,17 – 12,50)	9,71 ±1,55 (4,17 – 12,00)	10,38 ±1,27 (7,00 – 12,5)	10,39 ±1,61 (5,5 – 12,5)	
ΔKY-TY	1,72 ±0,93 (-0,67 – 3,58)	1,54 ±0,88 (-0,53 – 3,47)	1,89 ±0,98 (-0,67 – 3,58)	2,08 ±0,84 (0,58 – 3,33)	0,036*
Tanner Evrelemesi					
Meme Evre 2	89 (%60,1)	58 (%67,4)	20 (%43,5)	11 (%68,8)	
Meme Evre 3	51 (%34,5)	26 (%30,3)	21 (%45,7)	4 (%25)	
Meme Evre 4	8 (%5,4)	2(%2,3)	5(%10,9)	1 (%6,2)	

*Tedavi öncesi Boy SDS, Ağırlık SDS, BKİ SDS değerlerinin normal kilolu, fazla kilolu ve obez olgular arasında iki grup bağımlı t testi ile karşılaştırılmasında anlamlı bulunan p değerleri (p<0,05).
n= olgu sayısı

Tedavi öncesi olguların ortalama bazal LH düzeyi: 1,34 ±1,73 mIU/L, LHRH testine, zirve LH yanıtı ise 12,44 ±12,57 mIU/L, pelvik USG’de olguların uterus uzun aksı ortalama 40,29 ±9,96 mm bulundu ve puberte ile uyumlu idi (Tablo 9).

Tablo 9: Olguların tedavi öncesi laboratuvar bulguları ve radyolojik incelemeleri

	Ortalama ± SS	min - max	N
Bazal LH (mIU/L)	1,34 ±1,73	(0,1 – 8,60)	77
Bazal FSH (mIU/L)	2,96 ±2,20	(0,39 – 10,20)	75
Bazal E₂ (pg/mL)	17,25 ±21,12	(1,0 – 101,40)	74
Zirve LH (mIU/L)	12,44 ±12,57	(3,10 – 56,55)	30
Zirve FSH (mIU/L)	13,24 ±5,18	(4,80 – 24,5)	30
LH/FSH	0,92 ±0,67	(0,21 – 2,69)	30
Uterus uzun aksı (mm)	40,29 ±9,96	(21 – 65)	90
Sağ over hacmi (mm³)	3,21 ±1,98	(0,40 – 10,60)	90
Sol over hacmi (mm³)	2,80 ±1,73	(0,55 – 2,00)	90

n= olgu sayısı

Tüm olgular beraber değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve tedavinin 1. yılında boy SDS'leri benzerdi, artış yoktu. Tedavinin devamında ise boy SDS'lerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Tedavi bitiminde ve tedavi sonrası 1. yılda, olguların boy SDS'leri azalmasına rağmen, hedef boylarına göre yüksekti. Tedavinin 1. yılında boy SDS değişmemesine rağmen ağırlık SDS'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Tedavi devamında ve tedavi sonrası 1. yılda ise ağırlık SDS'lerinde azalma görüldü ve ağırlık SDS tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü.

Olgularımızın BKİ SDS'lerini değerlendirdiğimizde ise tedavinin 1. yılında BKİ SDS'lerinin anlamlı olarak arttığı görüldü. Tedavinin 2. yılında her ne kadar tedavi öncesine göre BKİ SDS yine yüksek olsa da 1. yıl BKİ SDS'ye göre artış saptanmadı ($p=0,005$). Tedavinin devamında ve izlemde ise BKİ SDS'nin azaldığı ve tedavi öncesi değerlere döndüğü görüldü (Grafik 1) Tedavi öncesi olguların KY takvim yaşına göre ileri iken, tedavi ile KY ilerlemesinde azalma saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: Olguların tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrası izlemlerinde antropometrik bulguları [(Ort. $\pm$ SS, (en küçük – en büyük değer)]

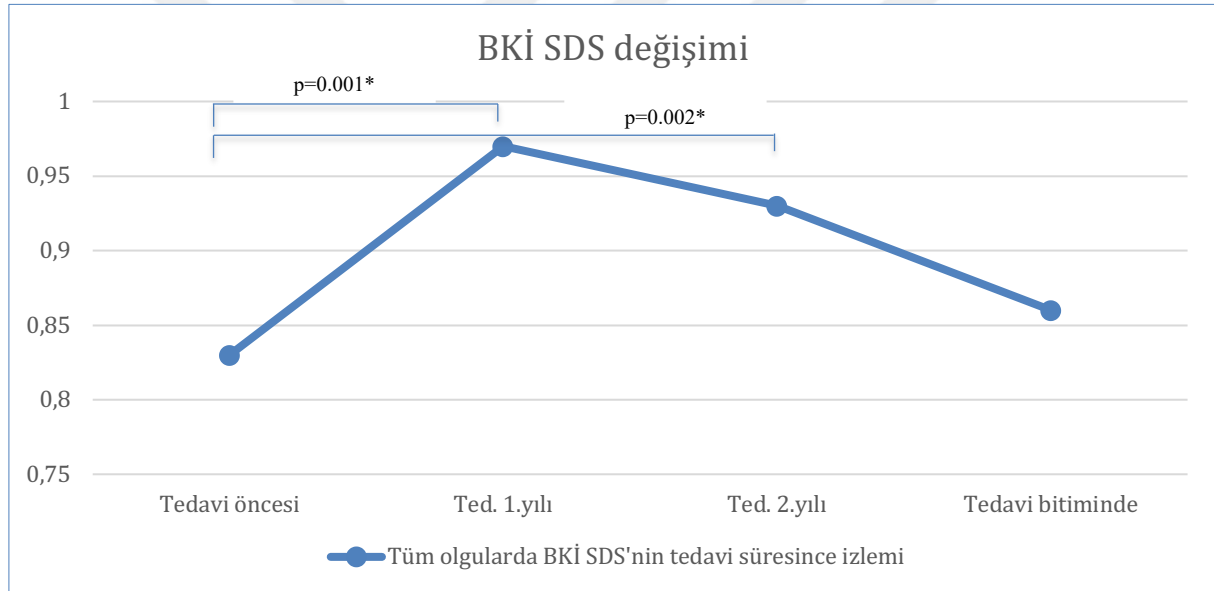
(n=148)	Tedavi öncesi Ort $\pm$ SS	Ted. 1.yılında Ort $\pm$ SS	Ted. 2.yılında Ort $\pm$ SS	Ted. Bitiminde Ort $\pm$ SS
Yaş	8,31 $\pm$ 1,14 (4,33 – 9,92)	9,27 $\pm$ 1,14 (4,83 – 11,25)	10,23 $\pm$ 1,12 (5,92 – 12,42)	11,15 $\pm$ 0,87 (6,67 – 13,42)
Boy SDS	1,17 $\pm$ 1,14 (-1,54 – 4,32)	1,13 $\pm$ 1,14 (-1,53 – 4,20) p=0,228	0,80 $\pm$ 1,05 (-1,74 – 3,71) p=0,001*	0,45 $\pm$ 1,09 (-2,61 – 2,89) p=0,001*
Hedef Boy SDS	-0,72 $\pm$ 0,84 (-2,32 – 1,35)			
Ağırlık SDS	1,18 $\pm$ 0,99 (-1,22 – 3,68)	1,27 $\pm$ 0,94 (-1,08 – 3,43) p=0,002*	1,10 $\pm$ 0,96 (-0,95 – 3,22) p=0,033*	0,91 $\pm$ 1,04 (-1,46 – 3,55) p=0,001*
BKİ (kg/m²)	18,63 $\pm$ 2,84 (13,29 – 29,75)	19,85 $\pm$ 3,15 (13,49 – 28,29)	20,7 $\pm$ 3,57 (13,34 – 32,6)	21,45 $\pm$ 3,84 (13,28 – 32,68)
BKİ SDS	0,83 $\pm$ 0,92 (-1,68 – 2,96)	0,97 $\pm$ 0,91 (-1,80 – 2,64) p=0,001*	0,93 $\pm$ 0,94 (-2,02 – 3,04) p=0,005*	0,86 $\pm$ 1,00 (-2,3 – 3,06) p=0,212
Kemik Yaşı	10,00 $\pm$ 1,50 (4,17 – 12,50)	10,75 $\pm$ 1,54 (4,17 – 13,00)	11,36 $\pm$ 1,36 (6,83 – 14,5)	11,87 $\pm$ 1,22 (6,83-15)
ΔKY-TY (yıl)	1,72 $\pm$ 0,93 (-0,67 – 3,58)	1,51 $\pm$ 0,96 (-1,42 – 4,5)	1,19 $\pm$ 0,96 (-1,34 – 4,00)	0,75 $\pm$ 1,04 (-2,0 – 4,17)

*Tedavi öncesi Boy SDS, Ağırlık SDS, BKİ SDS değerleri ile tedavinin 1. yılı, tedavinin 2. yılı ve tedavi bitimindeki değerlerinin iki grup bağımlı t testi ile karşılaştırılmasında anlamlı bulunan p değerleri ($p<0,05$)
n= olgu sayısı

Tedavi sırasında normal kilolu, fazla kilolu ve obez olguların sıklığı değerlendirildiğinde, tedavi öncesine göre, 1. yılda fazla kilolu ve obez olguların oranının arttığı, tedavinin 2. yılında, tedavi bitiminde ve tedavi sonrası 1. yıl izlemlerinde ise fazla kilolu olguların oranının azaldığı, tedavi sonrası 1. yılda tedavi öncesine benzer bir dağılım gösterdiği görüldü (Tablo 11), (Grafik 2), (Şekil 3).

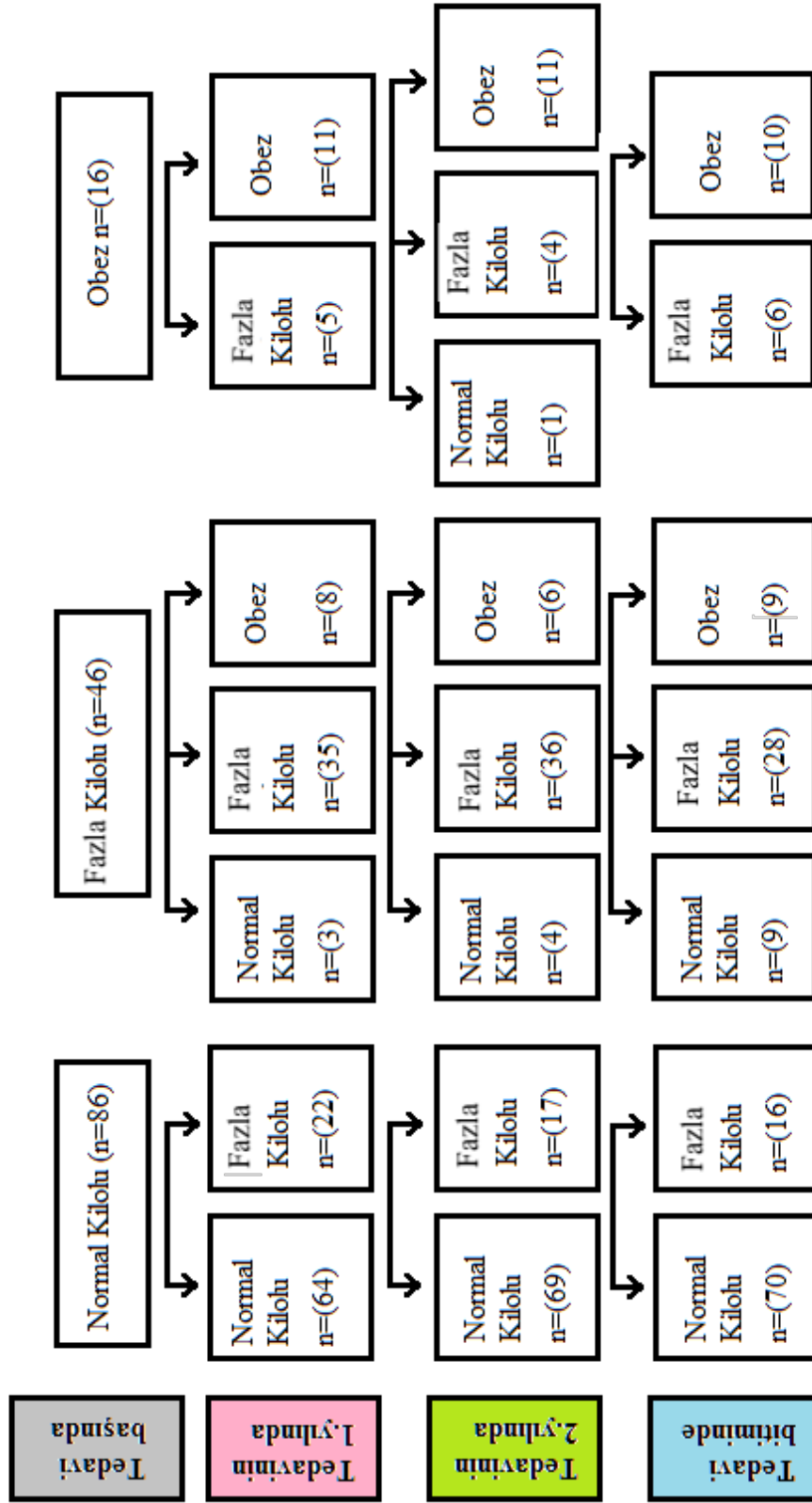
Tablo 11: Olguların tedavi öncesi ve izlemde normal kilolu, fazla kilolu ve obez olma oranlarının incelenmesi

	Ted. öncesi	Ted. 1. yılında	Ted. 2. yılında	Ted. Bit.	T. S 1. yılda
Normal kilolu n(%)	86 (%58,1)	67 (%45,3)	74 (%50)	79 (%53,4)	45 (%57)
Fazla kilolu n(%)	46 (%31,1)	62 (%41,9)	57 (%38,5)	50 (%33,8)	24 (%30,4)
Obez n(%)	16 (%10,8)	19 (%12,8)	17 (%11,5)	19 (%12,8)	10 (%12,7)

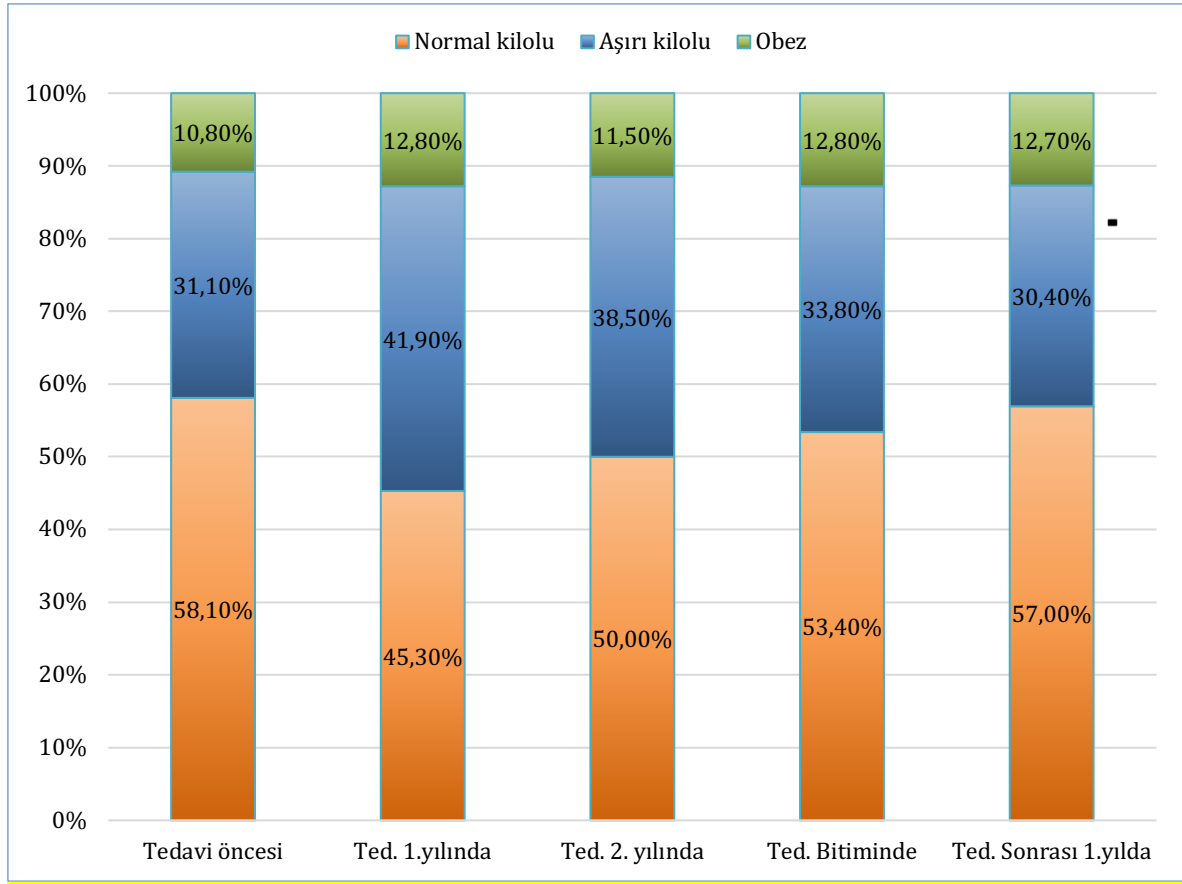


Grafik 1: Tüm olguların izlem süresince BKİ SDS değişim

Tedavi öncesi normal kilolu, fazla kilolu ve obez olan hastaların tedavi sırasındaki izlemini değerlendirdiğimizde tedavinin 1. yılında özellikle normal kilolu ve fazla kilolu olgularda BKİ artarken, obez olgularda BKİ SDS'de artış olmadığı hatta BKİ SDS'de azalma olduğu hastaların fazla kilolu oldukları görüldü. Tedavinin 2. yılında ve tedavi bitiminde 3 grupta da BKİ SDS'de azalma saptanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3: Tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrası izlemde normal kilolu, fazla kilolu ve obez olgu sayılarının incelenmesi



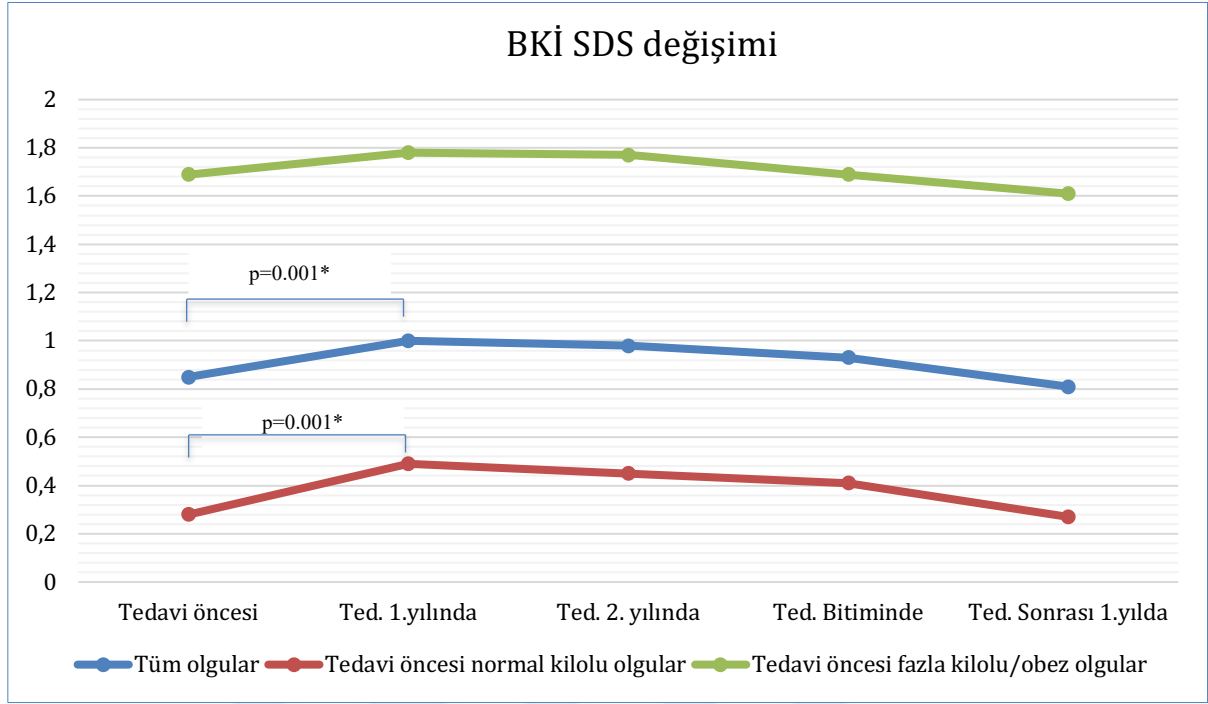
Grafik 2: Tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrası izlemde normal kilolu, fazla kilolu ve obez olguların oranları

B- Tedavi sonrası 1. yıl izlemi olan olguların değerlendirilmesi

Olgularımızdan tedavi sonrası 1. yılda takiplerini sürdüren 79 olguda, BKİ SDS 1. yılda artarken, devamında azalma eğiliminde olduğu ve tedavi sonrasında da tedavi öncesi değerlere döndüğü görüldü (Grafik 3).

Normal kilolu grupta; tedavi ile boy SDS’de azalma görülmüştür. İzlemde ağırlık SDS 1. yılda artmış, tedavi bitiminde azalma eğilimi göstermiştir. Büyüme hızlarında azalma olan hastaların BKİ SDS tedavinin 1. yılında en yüksek değere ulaşmış ve tedavi boyunca, tedavi öncesine göre yüksek seyretmiştir ancak tedavi sonrası izlemde tedavi öncesi değere dönmüştür.

Fazla kilolu/obez grupta ise tedavinin 1. yılında ve izlemde BKİ SDS’de anlamlı artış görülmedi. Tedavinin 1. yılında, tedavi öncesine göre boy SDS’ler benzerdi ancak ağırlık SDS’de artış olmuştu. Tedavi devamında ve izlemde ise boy ve ağırlık SDS’lerde azalma görülmüştür (Tablo 12).



Grafik 3: Tedavi sonrası 1. yılda takiplerini sürdüren 79 olguda BKİ SDS değişimi

Tablo 12: GnRHa tedavisi kesildikten sonra takiplerine devam eden 79 hastanın tedavi öncesi ve izlemde antropometrik bulguları ve özellikleri [ortalama ± SS]

	Tedavi öncesi	Tedavinin 1. yılında	Tedavinin 2. yılında	Tedavi Bitiminde	T.Sonrası 1 yılda	P değeri
TOPLAM HASTA (n=79)						
Yaş	8,3 ±1,14	9,29 ±1,17	10,26 ±1,13	11,37 ±0,66	12,29 ±0,69	
Boy SDS	1,14±1,09 c,d,e	1,13±1,08 f,g,h	0,78 ±0,99 c,f,I,j	0,35 ±0,98 d,g,I,k	0,17 ±1,00 e,h,j,k	p=0,001*
Hedef boy SDS	-0,84 ±0,78	(-2,23 – 1,30)				
Ağırlık SDS	1,19±0,98 d,e	1,29 ±0,94 f,g,h	1,13 ±0,95 f,I,j	0,88 ±1,05 d,g,i	0,75 ±1,1 e,h,j	p=0,001*
BKİ SDS	0,85 ±0,9 b	1,00 ±0,86 b,h	0,98 ±0,89 j	0,93 ±0,93	0,81 ±0,97 h,j	p=0,002*
KY (yıl)	10,02±1,5	10,98 ±1,35	11,54 ±1,23	12,16 ±1,05	13,14 ±1,56	
ΔKY-TY (yıl)	1,75±0,97	1,68 ±0,94	1,34 ±0,85	0,88 ±1,00	1,00 ±1,33	

(Tablo 12 devamı)	Tedavi öncesi	Tedavinin 1. yılında	Tedavinin 2. yılında	Tedavi Bitiminde	T. Sonrası 1 yılda	P değeri
NORMAL KİLOLU OLGULAR (n=46)						
Yaş	8,23 ±1,13	9,23 ±1,2	10,2 ±1,12	11,44 ±0,68	12,65 ±0,69	
Boy SDS	0,98 ±1,14 c,d,e	0,94 ±1,14 f,g,h	0,57 ±0,96 c,f,i,j	0,15 ±0,87 d,g,i,j	0,03 ±0,91 e,h,j	p=0001*
Hedef boy SDS -0,84 ±0,80 (-1,95-1,30)						
Ağırlık SDS	0,65 ±0,74 d,e	0,77 ±0,73 f,g,h	0,58 ±0,66 f,i,j	0,32 ±0,72 d,g,i	0,1 ±0,71 e,h,j	p=0,001*
BKİ SDS	0,28 ±0,62 b	0,49 ±0,66 b	0,45 ±0,67	0,41 ±0,71	0,27 ±0,72	p=0,007
KY (yıl)	9,95 ±1,4	10,77 ±1,31	11,34 ±1,21	12,08 ±1,1	12,63 ±1,13	
ΔKY-TY (yıl)	1,71 ±0,9	1,47 ±0,9	1,15 ±0,79	0,74 ±0,91	0,5 ±0,86	
FAZLA KİLOLU/OBEZ OLGULAR (n=33)						
Yaş	8,39 ±1,16	9,37 ±1,15	10,34 ±1,15	11,27 ±0,63	12,21 ±0,7	
Boy SDS	1,38 ±0,98 c,d,e	1,40 ±0,94 f,g,h	1,07 ±0,96 c,f,i,j	0,64 ±1,07 d,g,i,k	0,38 ±1,09 e,h,j,k	p=0,000
Hedef boy SDS -0,85 ±0,77 (-2,23-0,66)						
Ağırlık SDS	1,98 ±0,7 e	2,06 ±0,63 g,h	1,93 ±0,71 j	1,71 ±0,89 g	1,61 ±0,99 e,h,j	p=0,000
BKİ SDS	1,69 ±0,52	1,78 ±0,44	1,77 ±0,52	1,69 ±0,63	1,61 ±0,72	p=0,251
KY (yıl)	10,11 ±1,65	11,31 ±1,37	11,81 ±1,23	12,28 ±1,00	13,96 ±1,85	
ΔKY-TY (yıl)	1,81 ±1,08	1,99 ±0,93	1,61 ±0,87	1,08 ±1,1	1,84 ±1,58	

^a Tekrarlı ANOVA testi kullanarak zaman içinde parametrelerdeki değişim karşılaştırılmıştır.

^b Tedavi öncesi ve tedavinin 1.yılı karşılaştırması

^c Tedavi öncesi ve tedavinin 2. yılı karşılaştırması

^d Tedavi öncesi ve tedavi bitimi karşılaştırması

^e Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yılı karşılaştırması

^f Tedavinin 1.yılı ve tedavinin 2. yılı karşılaştırması

^g Tedavinin 1.yılı ve tedavinin bitimi karşılaştırılması

^h Tedavinin 1.yılı ve tedavi sonrası 1. yıl karşılaştırması

ⁱ Tedavinin 2.yılı ve tedavi bitimi karşılaştırması

^j Tedavinin 2.yılı ve tedavi sonrası 1. yıl karşılaştırması

^k Tedavinin bitimi ve tedavi sonrası 1. yıl karşılaştırması

C- Tedavi Öncesinde 8 Yaşından Küçük ve Büyük Olguların Değerlendirilmesi

Tedavi öncesinde olguların 47'si (%31,8) 8 yaşından küçük, 101'i (%68,2) 8 yaşından büyüktü. Hastaların antropometrik verileri tablo 6'da verilmiştir. Tedavi öncesi her iki grupta ağırlık SDS, BKİ SDS, ΔKY-TY benzer bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, ortalama boy SDS, 8 yaşından küçük olgularda daha büyüktü. Her iki grupta da olgular tedavi öncesi hedef boylarına göre daha uzundu. Tanner evresi 8 yaşından büyük çocuklarda daha ilerideydi. Tedavi öncesinde her iki grupta da normal kilolu fazla kilolu ve obez olguların dağılımı benzer bulundu (Tablo 13).

Tablo 13: Olgular tedavi öncesinde 8 yaşından küçük veya büyük olarak ayrıldıklarında, olguların antropometrik bulguları ve özellikleri [ortalama ± Standart Sapma (min-maks)]

	<8 yaş n=47	>8 yaş n=101	P değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi öncesi	
Yaş	7,03 ±1,05 (4,3 - 7,92)	8,9 ±0,52 (8,00 - 9,92)	
Boy (cm)	127,05 ±8,42 (106 - 142)	138,23 ±6,3 (124,1 - 155,3)	
Boy SDS	1,24 ±1,26 (-1,54 - 4,32)	1,14 ±1,09 (-1,52 - 3,82)	0,614
Hedef Boy SDS	-0,75 ±0,8 (-1,91 - 0,66)	-0,66 ±0,83 (-2,32 - 1,35)	
Ağırlık (kg)	29,04 ±6,6 (16,4 - 46,1)	36,56 ±7,43 (23,3 - 62,8)	
Ağırlık SDS	1,21 ±1,04 (-1,08 - 3,28)	1,16 ±0,96 (-1,22 - 3,68)	0,747
BKİ (kg/m²)	17,8 ±2,47 (14,0 - 23,1)	19,02 ±2,93 (13,3 - 29,7)	
BKİ SDS	0,81 ±0,95 (-1,08 - 2,87)	0,84 ±0,91 (-1,68 - 2,96)	0,84
Kemik yaşı (yıl)	8,76 ±1,55 (4,17 - 11)	10,64 ±0,98 (7,8 - 12,5)	
ΔKY - TY (yıl)	1,67 ±1,06 (-0,4 - 3,59)	1,74 ±0,86 (-0,66 - 3,5)	0,722
Tanner Evrelemesi			
Meme Evre 2	33 (%70,2)	56 (%55,4)	
Meme Evre 3	13 (%27,7)	38 (%37,6)	
Meme Evre 4	1 (%2,1)	7 (%6,9)	
BKİ SDS'lerine göre sınıflandırılması			
Normal kilolu n(%)	28 (%59,6)	58 (%57,4)	
Fazla kilolu n(%)	13 (%27,7)	33 (%32,7)	
Obez n(%)	6 (%12,8)	10 (%9,9)	

*Tedavi öncesi Boy SDS, Ağırlık SDS, BKİ SDS, ΔKY-TY değerlerinin 8 yaşından küçük ve büyük olgular arasında iki grup bağımlı t testi ile karşılaştırılması, n= olgu sayısı

8 yaşından küçük olguların, tedavi öncesi ile tedavinin 1. ve 2. yılında boy SDS'leri benzerdi, artış gözlenmedi. Tedavi bitiminde ise boy SDS'lerinde anlamlı bir azalma saptandı. Tedavi bitiminde ve tedavi sonrası 1.yılda olguların boy SDS'leri azalmasına rağmen hedef boylarına göre daha uzunlardı. Ağırlık SDS tedavinin 1. ve 2. yılında anlamlı olmayan bir artış gösterdi ancak tedavi bitiminde ve tedavi sonrası izlemde 1. yılda ağırlık SDS, tedavi öncesine göre anlamlı düşüktü. BKİ SDS'nin tedavinin 1. ve 2. yıllarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış gösterdiği, tedavinin devamında ise BKİ SDS'nin azaldığı ve tedavi öncesi değerlere döndüğü görüldü (Grafik 4). Tedavi öncesi olguların KY takvim yaşına göre ileri iken, tedavi ile KY ilerlemesinde azalma saptandı (Tablo 14).

Tablo 14: Tedavi öncesinde 8 yaşından küçük olguların izlemde antropometrik bulguları

	Ted. öncesi Ort ± SS (n=47)	Ted. 1. yılında Ort ± SS (n=47)	Ted. 2. yılında Ort ± SS (n=47)	Ted Bit. Ort ± SS (n=47)
Yaş	7,03 ±1,05 (4,3-7,92)	8,03 ±1,1	9,04 ±1,14	10,8 ±1,08
Boy SDS	1,24 ±1,26 (-1,54-4,32)	1,21 ±1,19 p=0,565	1,17 ±1,07 p=0,227	0,54 ±1,16 p=0,001*
Hedef Boy SDS	-0,75 ±0,8 (-1,91-0,66)			
Ağırlık SDS	1,21 ±1,04 (-1,08-3,28)	1,26 ±1,03 p=0,375	1,24 ±1,00 p=0,662	0,82 ±1,13 p=0,001*
BKİ SDS	0,81 ±0,95 (-1,08-2,87)	0,89 ±0,98 p=0,173	0,91 ±0,94 p=0,074	0,76 ±1,02 p=0,504
KY (yıl)	8,76 ±1,55 (4,17-11)	9,57 ±1,77	10,47 ±1,52	11,54 ±1,58
ΔKY-TY (yıl)	1,67 ±1,06 (-0,4-3,59)	1,48 ±1,26	1,36 ±1,09	0,59 ±1,3
Tanner Evrelemesi				
Meme Evre 2	33 (%70,2)	29 (%61,7)	30 (%63,8)	19 (%40,4)
Meme Evre 3	13 (%27,7)	18 (%38,3)	15 (%31,9)	17 (%36,2)
Meme Evre 4	1 (%2,1)	0	2 (%4,3)	11 (%23,4)
BKİ SDS'lerine göre sınıflandırılması				
Normal kilolu n(%)	28 (%59,6)	24 (%51,1)	22 (%46,8)	27 (%55,3)
Fazla kilolu n(%)	13 (%27,7)	17 (%36,1)	20 (%42,6)	15 (%34)
Obez n(%)	6 (%12,8)	6 (%12,8)	5 (%10,6)	5 (%10,6)
		P=0,032*	P=0,018*	P=0,015*

*Tedavi öncesi ile tedavinin 1. yılı, tedavinin 2. yılı ve tedavi bitimindeki Boy SDS, Ağırlık SDS, BKİ SDS değerlerinin iki grup bağımlı t testi ile karşılaştırılmasında anlamlı bulunan p değerleri (p<0.05).
n= olgu sayısı

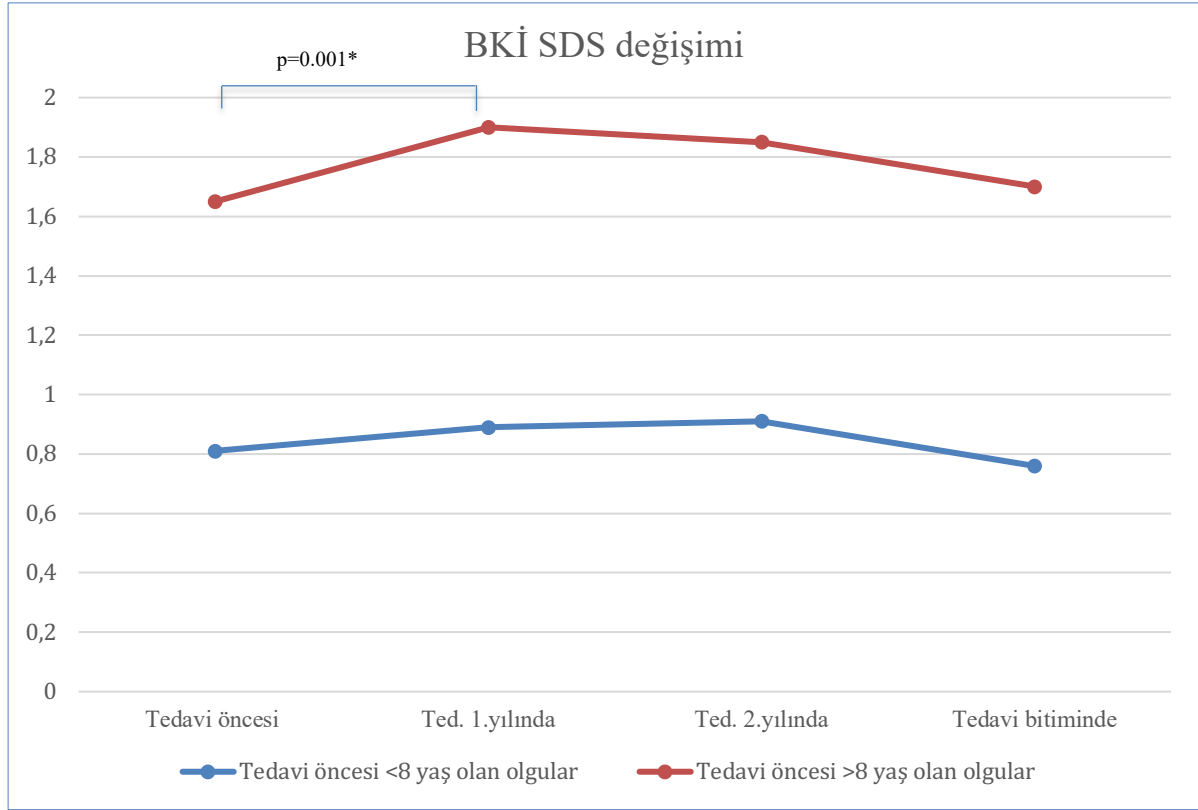
8 yaşından büyük olguların izlemde antropometrik verileri Tablo 15'te verilmiştir. 8 yaşından büyük olguların, tedavi öncesi ve tedavinin 1. yılında boy SDS'leri benzerdi, artış gözlenmedi. Tedavinin 2. yılında ve tedavi bitiminde ise boy SDS'leri anlamlı azalmasına rağmen hedef boylarına göre daha yüksekti. Ağırlık SDS tedavinin 1. yılında anlamlı olarak artmasına rağmen, tedavinin 1. yılından itibaren azalmaya başladı. Tedavinin 2. yılında ve tedavi bitiminde ağırlık SDS, tedavi öncesine göre anlamlı düşüktü. 8 yaşından büyük olgularda, BKİ SDS'nin tedavinin 1. yılında anlamlı yükseldiği, tedavinin 2. yılında tedavi öncesine göre anlamlı yüksek olsa da tedavinin 1. yılına göre azaldığı, takiplerin devamında ise BKİ SDS'nin azalmaya devam ettiği ve tedavi öncesi değerlere döndüğü görüldü (Grafik 4). Tedavi öncesi olguların KY takvim yaşına göre ileri iken, tedavi ile KY ilerlemesinde azalma saptandı (Tablo15).

Tablo 15: Tedavi öncesi 8 yaşından büyük olguların tedavi öncesi ve izlemde antropometrik bulguları ve BKİ SDS'lerine göre sınıflandırılarak incelenmesi

n=101	Ted. öncesi	Ted. 1. yılında	Ted. 2. yılında	Ted. Bitiminde
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
Yaş	8,9 ±0,52	9,85 ±0,56	10,79 ±0,53	11,32 ± 0,71
Boy SDS	1,14 ±1,09	1,09 ±1,12 p=0,292	0,63 ±1,00 p=0,001*	0,41 ±1,06 p=0,001*
Hedef Boy SDS	-0,66 ±0,83	(-2,32-1,35)		
Ağırlık SDS	1,16 ±0,96	1,27 ±0,9 p=0,002*	1,04 ±0,93 p=0,007*	0,96 ±1,00 p=0,001*
BKİ SDS	0,84 ±0,91	1,01 ±0,87 p=0,001*	0,94 ±0,95 p=0,029*	0,94 ±0,99 p=0,067
Kemik yaşı (yıl)	10,64 ±0,98	11,41 ±0,88	11,86 ±0,96	12,12 ±0,9
ΔKY-TY (yıl)	1,74 ±0,86	1,52 ±0,75	1,1 ±0,87	0,84 ±0,87
Tanner Evrelemesi				
Meme Evre 2	56 (%55,4)	46 (%45,5)	32 (%31,7)	21 (%20,8)
Meme Evre 3	38 (%37,6)	45 (%44,6)	47 (%46,5)	50 (%49,5)
Meme Evre 4	7 (%6,9)	10 (%9,9)	22 (%22,1)	30 (%29,7)
BKİ SDS'lerine göre sınıflandırılması				
Normal kilolu n (%)	58 (%57,4)	43 (%42,6)	52 (%51,5)	53 (%52,5)
Fazla kilolu n (%)	33 (%32,7)	45 (%44,6)	37 (%36,6)	34 (%33,7)
Obez n (%)	10 (%9,9)	13 (%12,9)	12 (%11,9)	14 (%13,9)
		p=0,002*	p=0,012*	p=0,033*

*Tedavi öncesi Boy SDS, Ağırlık SDS, BKİ SDS değerleri ile tedavinin 1. yılı, tedavinin 2. yılı ve tedavi bitimindeki Boy SDS, Ağırlık SDS değerlerinin iki grup bağımlı t testi ile karşılaştırılmasında anlamlı bulunan p değerleri (p<0.05) n= olgu sayısı

Grafik 4: Tedavi öncesi 8 yaşından küçük ve büyük olguların tedavi öncesi ve izlemde BKİ SDS değişimi



D- Kullanılan GnRH agonistine göre olguların değerlendirilmesi

Kullanılan GnRHa'ya göre BKİ SDS değişiminin incelenmesi amacıyla, LA kullanan 67 olgu ile TA kullanan 71 olgu tablo 16'da değerlendirildi. Takiplerinde herhangi bir sebeple kullandığı GnRHa değiştirilen olgular bu değerlendirmenin dışında tutuldu. TA kullanan grupta tedavi öncesi hem boy SDS, hem de ağırlık SDS daha yüksekti. Her iki grupta da olgular tedavi öncesinde, hedef boylarından daha uzun, kemik yaşları takvim yaşlarından ileride bulundu. BKİ SDS, TA kullananlarda, LA kullananlardan daha yüksek bulundu. TA kullanan grupta tedavi öncesi fazla kilolu olguların oranı daha yüksekti. Tedavi öncesi puberte evresi her iki grupta benzer bulundu (Tablo 16).

Tablo 16: Olguların tedavi öncesi kullandığı ilaca göre antropometrik bulguları ve özellikleri (izlemde kullandığı GnRHa değiştirilen olgular bu tablodan çıkarılmıştır)

Tedavi öncesi	Leuprolide Asetat n=67	Triptorelin Asetat n=71	P değeri
Yaş	8,21 ±1,19	8,39 ±1,08	
Boy	133,48 ±9,01	136,75 ±8,42	
Boy SDS	1,06 ±103	1,29 ±1,23	0,284
Hedef Boy SDS	-0,82 ±0,85 (-2,32-1,35)	-0,64 ±0,82 (-2,01-1,09)	0,214
Ağırlık	33,07 ±8,00	35,17 ±7,86	
Ağırlık SDS	1,06 ±1,01	1,33 ±0,95	0,178
BKİ	18,33 ±2,91	19,09 ±2,77	
BKİ SDS	0,74 ±0,99	0,97 ±0,83	0,270
Kemik Yaşı (yıl)	10,06 ±1,68	9,95 ±1,3	
ΔKY-TY (yıl)	1,83 ±0,89	1,58 ±0,96	0,168
Tanner Evrelemesi			
Meme Evre 2	39 (%58,2)	43 (%60,6)	
Meme Evre 3	25 (%37,3)	23 (%32,4)	
Meme Evre 4	3 (%4,5)	5 (%7)	
BKİ SDS değerlerine göre sınıflandırılması			
Normal kilolu n(%)	42 (%62,7)	36 (%50,7)	
Fazla kilolu n (%)	16 (%23,8)	29 (%40,8)	
Obez n (%)	9 (%13,5)	6 (%8,5)	

*Tedavi öncesi Boy SDS, Ağırlık SDS, BKİ SDS, ΔKY-TY değerlerinin LA ve TA kullanan olgular arasında iki grup bağımlı t testi ile karşılaştırılması, n= olgu sayısı

LA kullananlarda, hem boy SDS hem de ağırlık SDS tedavinin 1. yılında anlamlı farklılık göstermezken, tedavinin 2. yılında ve tedavi bitiminde anlamlı olarak azaldı. BKİ SDS'de tedavinin 1. yılında anlamlı olmayan bir artışa rağmen, daha sonra azalmaya başlamış, tedavi bitiminde tedavi öncesi değere indiği gözlenmiştir (Grafik 5). Tedavi bitiminde fazla kilolu, obez olguların oranı tedavi öncesi ile benzer idi (Tablo 17).

Tablo 17: LA kullanan olguların tedavi öncesi ve izlemde antropometrik bulguları ve özellikleri (izlemde kullandığı ilaç değiştirilen olgular çalışmadan çıkarılmıştır)

n=67	Ted. Öncesi	Ted. 1. yılı	Ted. 2. yılı	Ted. Bitimi
Yaş	8,21 ±1,19	9,28 ±1,22	10,24 ±1,19	11,19 ±0,97
Boy SDS	1,06 ±1,03	0,98 ±1,05 p=0,319	0,67 ±0,95 p=0,001*	0,32 ±0,99 p=0,001*
Hedef Boy SDS	-0,82 ±0,85			
Ağırlık SDS	1,06 ±1,01	1,09 ±0,98 p=0,319	0,93 ±0,97 p=0,038*	0,71 ±1,03 p=0,001*
BKİ SDS	0,74 ±0,99	0,82 ±0,95 p=0,073	0,79 ±0,97 p=0,315	0,73 ±0,99 p=0,691
Kemik Yaşı (yıl)	10,06 ±1,68	10,84 ±1,73	11,58 ±1,35	12,02 ±1,32
KY–TY (yıl)	1,83 ±0,89	1,52 ±0,94 P=0,002*	1,33 ±0,91 P=0,001*	0,72 ±0,97 P=0,001*
Tanner Evrelemesi n (%)				
Meme Evre 2	41 (%58,2)	32 (%47,8)	27 (%40,3)	16 (%23,9)
Meme Evre 3	26 (%37,3)	31 (%46,2)	30 (%44,8)	31 (%46,3)
Meme Evre 4	3 (%4,5)	4 (%6,0)	10 (%14,9)	20 (%29,9)
BKİ SDS'lerine göre sınıflandırılması n (%)				
Normal kilolu n(%)	42 (%62,7)	37 (%55,2)	39 (%58,2)	41 (%61,2)
Fazla kilolu n (%)	16 (%23,8)	21 (%31,3)	20 (%29,9)	18 (%26,9)
Obez n (%)	9 (%13,5)	9 (%13,5)	8 (%11,9)	8 (%11,9)

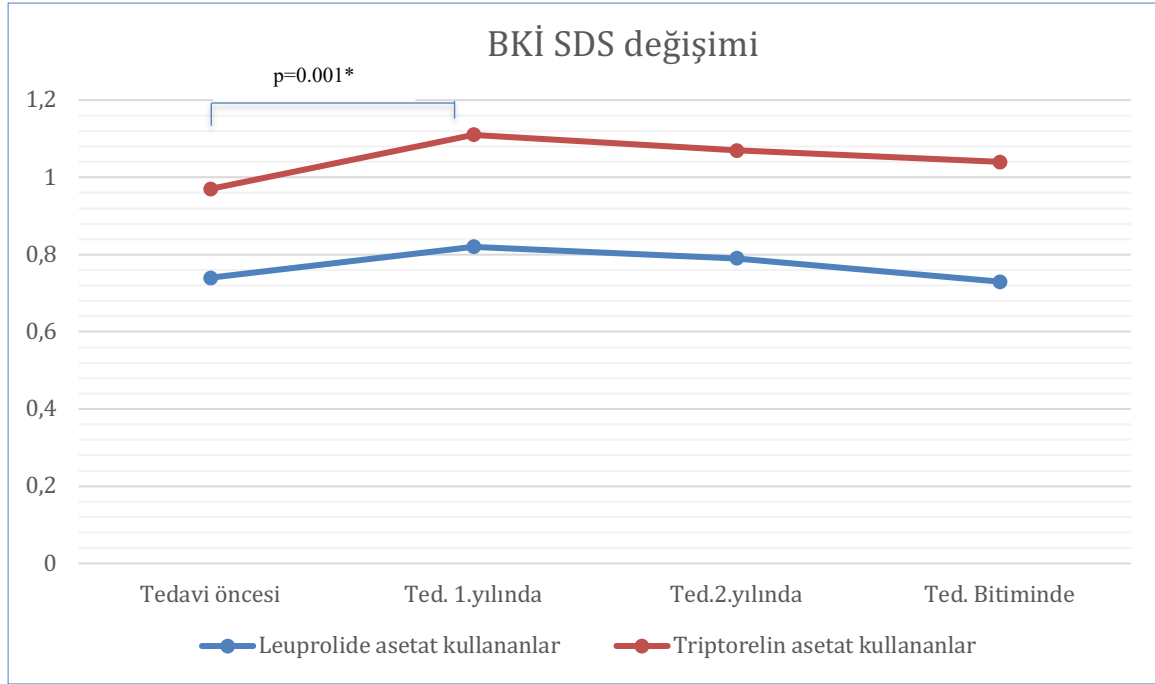
*Tedavi öncesi ile tedavinin 1. yılı, tedavinin 2. yılı ve tedavi bitimindeki Boy SDS, Ağırlık SDS, BKİ SDS değerlerinin iki grup bağımlı t testi ile karşılaştırılmasında anlamlı bulunan p değerleri (p<0.05)
n= olgu sayısı

TA kullananlarda, boy SDS tedavinin 1. yılında anlamlı değişmezken, tedavinin 2. yılında ve tedavi bitiminde anlamlı olarak **azaldı** ($p=0.001^*$). Buna rağmen tedavi bitiminde hedef boy SDS'nin üzerindeydi. **Ağırlık SDS** önce artmasına rağmen, tedavinin 1. yılından sonra azalmaya başladı, tedavi bitiminde ise tedavi öncesine göre anlamlı azalmıştı ($p=0.001^*$). **BKİ SDS** tedavi öncesine göre, tedavinin 1. ve 2. yılında anlamlı olarak yüksekti ancak tedavi bitiminde tedavi öncesi değere döndü. Fazla kilolu/obez olguların oranı, tedavi bitiminde tedavi öncesiyle benzer bulundu (Tablo 18) (Grafik 5).

Tablo 18: TA kullanan olguların tedavi öncesi ve izlemde antropometrik bulguları ve özellikleri (izlemde kullandığı ilaç değiştirilen olgular çalışmadan çıkarılmıştır).

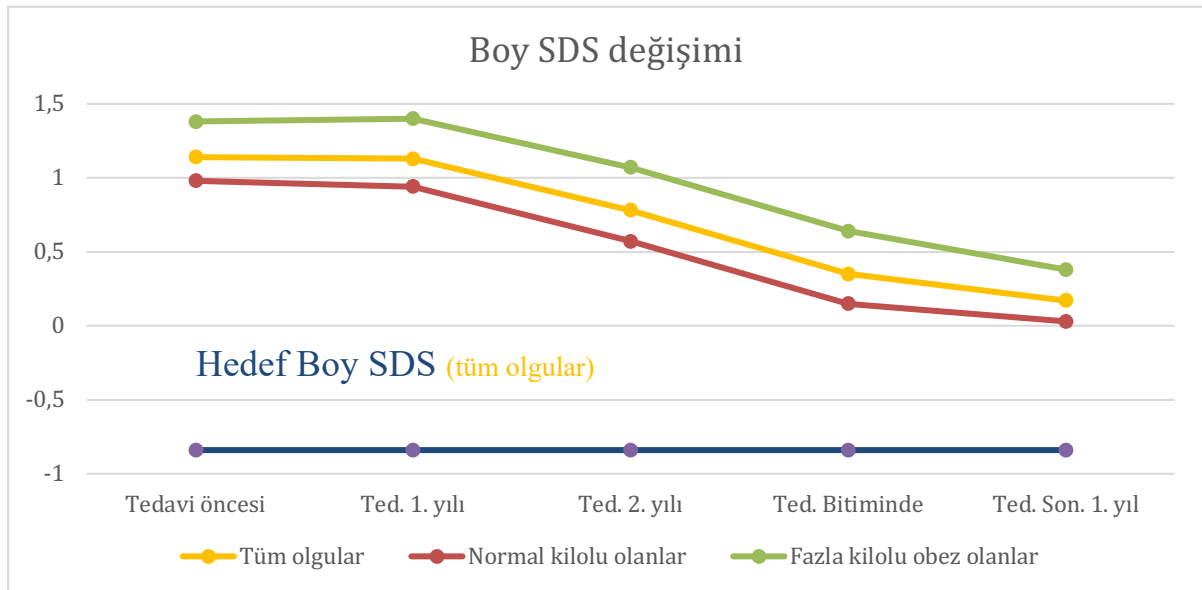
n=71	Ted. öncesi	Ted. 1.yılı	Ted. 2.yılı	Ted. Bitimi
Yaş	8,39 ±1,08	9,26 ±1,07	10,23 ±1,06	11,11 ±0,77
Boy	136,75 ±8,42	141,13 ±8,17	145,98 ±7,8	150,04 ±7,05
Boy SDS	1,29 ±1,23	1,27 ±1,20 p=0,840	0,93 ±1,13 p=0,001*	0,58 ±1,17 p=0,001*
Hedef Boy SDS	-0,64 ±0,82			
Ağırlık	35,17 ±7,86	40,71 ±8,81	45,42 ±10,03	49,69 ±11,16
Ağırlık SDS	1,33 ±0,95	1,44 ±0,87 p=0,002*	1,27 ±0,92 p=0,335	1,12 ±1,02 p=0,001*
BKİ	19,09 ±2,77	20,25 ±3,04	21,14 ±3,41	21,92 ±3,88
BKİ SDS	0,97 ±0,83	1,11 ±0,84 p=0,001*	1,07 ±0,9 p=0,008*	1,04 ±0,99 p=0,176
Kemik yaşı (yıl)	9,95 ±1,3	10,65 ±1,3	11,11 ±1,35	11,71 ±1,1
ΔKY-TY (yıl)	1,58 ±0,96	1,49 ±0,98 P=0,799	1,04 ±1,00 p=0,011*	0,78 ±1,13 p=0,001*
Tanner Evrelemesi				
Meme Evre 2	43 (%60,6)	36 (%50,7)	29 (%40,8)	20 (%28,2)
Meme Evre 3	23 (%32,4)	29 (%40,8)	28 (%39,4)	32 (%45,1)
Meme Evre 4	5 (%7)	6 (%8,5)	14 (%19,7)	19 (%26,8)
BKİ SDS değerlerine göre sınıflandırılması				
Normal kilolu n(%)	36 (%50,7)	27(%38,0)	30 (%42,3)	33 (%46,5)
Fazla kilolu n(%)	29 (%40,8)	36 (%50,7)	32 (%45,1)	27 (%38,0)
Obez n(%)	6 (%8,5)	8 (%11,3)	9 (%12,7)	11 (%15,5)

*Tedavi öncesi ile tedavinin 1. yılı, tedavinin 2. yılı ve tedavi bitimindeki Boy SDS, Ağırlık SDS, BKİ SDS değerlerinin iki grup bağımlı t testi ile karşılaştırılmasında anlamlı bulunan p değerleri (p<0.05) n= olgu sayısı



Grafik 5: Kullanılan GnRH agonistine göre izlemde BKİ SDS değişimi

Tüm olgularımızda tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. yıl arasındaki Boy SDS değişimi değerlendirildiğinde, $-0,98 \pm 0,60$ olduğu görüldü. Tedavi boyunca bütün olgularda boy SDS düşmesine rağmen olguların hedef boylarından ilerideydi. Normal kilolu olgularda boy SDS değişimi $-0,91 \pm 0,55$ iken tedavi öncesi fazla kilolu/obez olgularda ise $-1,08 \pm 0,67$ olduğu görüldü.



Grafik 6: Tüm olgularda izlem süresince boy SDS değişimi

V. TARTIŞMA

GnRHa, GEP’li olgularda, erken pubertenin sebep olacağı sorunları önlemek amacıyla 40 yıldan uzun bir süredir yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkinliği ve güvenilirliği iyi bilinen bu ilaçlar hakkında, BKİ SDS’yi arttırdığı ile ilgili yayınlar bulunmaktadır.

GnRHa tedavisinin BKİ’de artışa yol açtığını öne süren çalışmalar olduğu gibi tedavi ile BKİ SDS’de değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [13-16], [105–107]. Bazı araştırmacılar ise GnRHa tedavisi sırasında BKİ SDS’de geçici bir artış görülse de GnRHa tedavisinin BKİ SDS’yi arttırmadığını ve tedavi kesildikten sonra BKİ SDS değerlerinin tanı anındaki değerlere gerilediğini bildirmişlerdir [108–110]. Çalışmalar arasında görülen bu farklılığın başlıca olası sebepleri; farklı tasarlanmış ve geriye dönük çalışmalar, heterojen hasta grupları (idiopatik GEP, organik GEP, erkence puberte), tedavi başında farklı yaşlarda ve vücut kompozisyonunda olgular, farklı tedavi uygulamaları ve tedavinin farklı dönemlerinin değerlendirilmesi olarak sıralanabilir. Çalışmamızda idiopatik GEP tanısı ile GnRHa tedavisi alan olgularımızda GnRHa tedavisinin, tedavi sırasında ve tedavi sonrası BKİ SDS üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda başvuru anında olguların %32’si fazla kilolu ve %10’u obez idi. Türkiye okul çağı çocuklarında fazla kilolu olma sıklığının %14,3, obezite sıklığının %6,5 olduğu bildirilmiştir (TOÇBİ) [122]. İlkokul 2.sınıf öğrencilerinde şişmanlık araştırması (COSİ TUR) raporuna göre, Türkiye’de 7 yaş grubu kızlarda fazla kilolu ve obez olma sıklığının sırasıyla %16,3 ve %8,9 olduğu gösterilmiştir [123]. İstanbul’da ise 7 yaş grubu kızların %19,6’sının fazla kilolu, %11,9’unun obez olduğu belirtilmiştir (COSİ TUR) [123]. Puberte öncesi dönemde vücut yağ kitlesindeki artışın, puberte başlangıcında tetikleyici bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle erken pubertenin ortaya çıkışında vücut yağ kitlesindeki artışın rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Vücut yağ kitlesi ve BKİ SDS’leri fazla olan çocuklarda puberte gelişiminin daha erken ve hızlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [12, 13]. Çalışmamızda idiopatik GEP tanılı olgularda fazla kilolu ve obez olma oranlarının toplum ortalamasının çok üzerinde olması, vücut yağ kitlesi ve BKİ SDS’deki artışın puberte yaşının erkene kaymasında önemli bir etmen olabileceğini ileri süren çalışmaları desteklemektedir.

GEP tanılı olgularda, GnRHa tedavisinin özellikle BKİ üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda, tedavi öncesi fazla kilolu/obez olma sıklığı %27,7 ile %63,7 arasında değişmektedir [24, 100, 105, 119–125]. Çalışmamızda GnRHa tedavisi alan 148 GEP tanılı olgunun tanı anında fazla kilolu/obez olma sıklığı %42 olarak saptanmış olup, bu oran literatürdeki diğer çalışmalarla uyumluydu.

Bazı çalışmalarda GnRHa tedavisi ile hastaların BKİ SDS'lerinde erken dönemde artış saptanırken tedavinin ileriki dönemlerinde BKİ SDS'nin tedavi öncesi döneme döndüğü bildirilmiştir. Lazar ve ark. [113] 2015 yılındaki çalışmalarında, GnRHa tedavisi alan ve almayan idiopatik GEP'li olgularda yaşamın 3. ve 4. dekatlarındaki BKİ değişikliklerini değerlendirmiştir. Tedavi alan ve almayan olguların BKİ değerlerinin puberte başlangıcındaki BKİ değerlerinden bağımsız olarak genel popülasyona benzediği gösterilmiştir. Bu uzun dönemi değerlendiren çalışmada GnRHa tedavisi sırasında BKİ SDS'lerde bir artış olduğu ancak bu artışın geri dönüşümlü olduğu ve tedavinin kesilmesinin ardından BKİ SDS'nin azaldığı gösterilmiştir. Sinthuprasith ve ark. [114] 2019 yılında, GnRHa tedavisi verilen idiopatik GEP tanılı 58 olguyu geriye dönük değerlendirdikleri çalışmada, olguları tedavi öncesi normal kilolu ve fazla kilolu/obez olarak iki alt gruba ayırdıklarında, BKİ SDS'nin normal kilolu grupta tedavinin 1.yılında, fazla kilolu/obez grupta ise tedavinin hem 1. hem de 2.yılında anlamlı olarak yükseldiğini saptamışlardır. Ancak her iki grupta da BKİ SDS'nin GnRHa tedavisi sırasında yükselmesinin geçici olduğunu, GnRHa tedavisinin BKİ SDS üzerindeki etkisinin kalıcı olmadığını, olguların tedavi kesildikten sonra başlangıç BKİ SDS değerlerine döndüğünü göstermişlerdir. Diğer bir çalışmada, 59 idiopatik GEP'li olgu, öngörülen erişkin boya (ÖEB) ulaşmaya kadar takip edilmiş, hem kronolojik yaşa göre hem de kemik yaşına göre BKİ SDS'nin tedavi sırasında anlamlı olarak arttığı, ancak her iki BKİ SDS'nin de tedavi kesildikten sonra ÖEB'ye kadar anlamlı olarak azaldığı, ÖEB'ye ulaşan olgularda BKİ SDS'nin başlangıçtakinden farklı olmadığı gösterilmiştir [130]. Yoon ve ark [115] en az 2 yıl boyunca GnRHa verilen 127 GEP'li olgunun BKİ SDS'lerinin, tedavi bitiminde anlamlı olarak arttığını, ancak tedavi sonrası 1. yılda başlangıç BKİ SDS değerine döndüğünü saptamışlardır. Tedavi başında normal kilolu olguların tedavi bitiminde BKİ SDS'lerinde anlamlı bir yükselme olmasına rağmen, tedavi sonrası 1. yılda, tedavi öncesiyle benzer olduğu görülmüştür. Fazla kilolu/obez grupta ise GnRHa tedavisi boyunca ve tedavi sonrası 1. yılda BKİ SDS'de anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde, tedavinin 1. yılında, BKİ SDS anlamlı artmasına rağmen daha sonra azalmaya başlamış ve tedavi bitiminde, tedavi öncesi değerlere döndüğü görülmüştür. Normal kilolu grupta tedavinin 1. yılında anlamlı bir artış olmasına rağmen, izlemde azalmış, tedavi bitiminde ise başlangıç BKİ SDS değerlerine dönmüştür. Fazla kilolu/obez grupta ise tedavi süresinde BKİ SDS'de anlamlı bir artış oluşmamıştır.

GnRHa tedavisinin 1.yılında BKİ SDS değişikliğini değerlendiren çalışmalarda BKİ SDS değerinde artış saptanmıştır. Anık ve ark. [15] GnRHa tedavisi verilen GEP tanılı 32 olguda,

tedavi başlangıcına göre tedavinin 1. yılında BKİ SDS'de anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir. Tanı anına göre tedavinin 1. yılında BKİ SDS'de kemik yaşına göre anlamlı bir artış, kronolojik yaşa göre ise anlamlı olmayan bir artış saptanmıştır. Ayrıca tedavi başlangıcında olguların %59,4'ü fazla kilolu ve obez iken, tedavinin 1. yılında fazla kilolu ve obez olma oranı %65,7 bulunmuştur. Bir başka çalışmada, GnRHa tedavisi verilen 121 GEP tanılı olguda tedavinin 1. yılında BKİ SDS'de anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir [109]. Censani ve ark. [110] GEP, hızlı ilerleyen erkence puberte ve boy kısalığı tanılarıyla en az 1 yıl süreyle GnRHa verilen 65 olguda, GnRHa tedavisinin 1. yılında tedavi başlangıcına kıyasla BKİ SDS'de anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir. Diğer bir çalışmada, GEP'li 83 kız olguda, tedavinin 1.yılında BKİ SDS değerlerinde anlamlı bir yükselme olduğu, bununla birlikte insülin direncinde bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir [131]. Park ve ark. [23] GnRHa tedavisi alan GEP'li olgularda tedavinin 1.yılında, hem kemik yaşı hem de kronolojik yaşa göre BKİ SDS değerlerinde tanı anına göre anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda tedavi öncesi normal kilolu olgularda tedavinin 1. yılında anlamlı bir artış görülmesine rağmen, fazla kilolu/obez olgularda BKİ SDS'de artış olmakla birlikte anlamlı bir artış görülmedi.

GnRHa tedavisinin 2 yıllık etkisini değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Lee ve ark. [132] en az 2 yıl boyunca GnRHa verilen 169 erkence puberte 214 GEP tanılı, 383 kız olguda, tedavinin 2. yılında BKİ SDS'nin tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Boot ve ark. [16] GEP tanılı olgularda tedavinin 6. 12. ve 48. aylarında, BKİ SDS'de anlamlı artış olduğunu belirtmişlerdir. Diğer bir çalışmada, GnRHa tedavisi alan 117 GEP tanılı olguda tedavinin 1. ve 2. yılında tedavi BKİ SDS'nin anlamlı arttığı bildirilmiştir [126]. Çalışmamızda olgularımızın 1. ve 2. yılını beraber değerlendirdiğimizde hem tüm grupta hem de normal kilolu ve fazla kilolu/obez grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde 1. yılda saptadığımız BKİ SDS artışının 2. yılda devam etmediğini ve azalma eğilimine girdiğini saptadık.

Bazı araştırmacılar GnRHa tedavisi ile gelişen BKİ SDS artışının uzun dönem izlemde devam ettiğini bildirmişlerdir. Corripio ve ark [111] prospektif, çok merkezli çalışmada 333 idiopatik GEP tanılı kız olguyu ÖEB'ye ulaşınca kadar takip etmiş, BKİ SDS'nin tedavi başlangıcına göre tedavi bitiminde anlamlı yükseldiğini, tedavi kesildikten sonra da ÖEB'ye ulaşınca kadar yüksek sebat ettiğini saptamışlardır. BKİ SDS'deki artışın yaş ve tedavi süresinden bağımsız olduğunu, başlangıç BKİ SDS'nin belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada, tedavi başında sadece %10 olguda fazla kilolu/obez hasta olması, tedavi başında olgu sayısı 333 iken, ÖEB ye ulaşan olgu sayısının 49'a gerilemesi gibi kısıtlılıklar

mevcuttu. Wolters ve ark. [112] 92 GEP tanılı olguda tedavinin 12. ayında, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 6 ay sonra BKİ SDS değerlerinde tanı anına göre anlamlı artış bulmuşlardır.

GnRHa tedavisinin BKİ SDS üzerindeki etkisinin, olguların tedavi öncesi BKİ SDS'leri ile ilişkisini değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalarda tedavi başında sadece normal kilolu olgularda izlemde ve tedavi bitiminde artış saptanırken [14], [121–125], [127], [129–131] diğer çalışmalarda tedavi öncesi BKİ SDS'den bağımsız olarak hem normal kilolu hem de fazla kilolu ve obez olgularda artış bildirilmektedir [93, 105]. Vurallı ve ark. [24] 2019 yılında, GnRHa tedavisi alan 138 olguda, tedavi öncesi BKİ SDS ile tedavi süresince BKİ SDS artışı arasında ters ilişki olduğunu göstermişlerdir. Censani ve ark. [110], normal kilolu olgularda BKİ SDS'nin tedavinin 1. yılında anlamlı arttığını ancak fazla kilolu ve obez olgularda ise BKİ SDS'de anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Diğer bir çalışmada ÖEB'ye ulaşıncaya kadar takip edilen 59 idiopatik GEP'li olguda, normal kilolu grupta tedavi başında BKİ SDS ile ÖEB'ye ulaştıklarındaki BKİ SDS'leri benzer, fazla kilolu grupta ise BKİ SDS'nin ÖEB'de anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir [130].

Çalışmamızda da, tedavi öncesi normal BKİ SDS olan olguların özellikle etkilendiğini gördük. Tedavi öncesi normal kilolu olan olgularımızda, tedavinin 1. yılında BKİ SDS'nin anlamlı olarak arttığı, tedavinin 2. yılında tedavi öncesine göre anlamlı artmış olsa da 1. yıla göre azaldığı, tedavi bitiminde ve tedavi sonrası 1. yılda ise tedavi öncesi değerlere gerilediği bulunmuştur. Fazla kilolu/obez grupta ise tedavi süresince ve tedavi kesildikten sonra BKİ SDS'de anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Bazı çalışmacılar, idiopatik GEP tanılı olgularda GnRHa tedavisinin BKİ SDS üzerinde bir etkisi olmadığını bildirmiştir. 2009 yılında, çocuklarda GnRHa kullanımı ile ilgili yayınlanan konsensüs raporunda, GEP'li olgularda, BKİ SDS ortalamasının topluma göre yüksek olduğu, uzun süreli GnRHa tedavisinin, obeziteye neden olmadığı, obezite prevalansını arttırmadığı bildirilmiştir (Kanıt düzeyi BII) [73]. Kim ve ark [134] GnRHa alan 34 GEP ve 95 Erkence Puberte tanılı 129 olguda, tedavinin 1. ve 2. yıllarında BKİ SDS'de anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Arcari ve ark. [127] 1 yıl boyunca GnRHa tedavisi alan 19 GEP tanılı olguda ileriye dönük incelemelerinde, tedavi bitiminde BKİ SDS'de anlamlı değişiklik olmadığını saptamıştır. Arani ve ark. [22] GnRHa alan 46 olgu ve tedavi almayan 64 olguda, tedavinin 6. ve 12. aylarında BKİ SDS'de anlamlı bir değişiklik olmadığını, tedavinin başında yaklaşık %60 olan obezite ve fazla kilolu olma oranının, 6. ve 12. aylarda benzer olduğunu, tedavinin obezite prevalansını arttırmadığını göstermişlerdir. Diğer bir çalışmada 18 ay boyunca GnRHa alan 38 kız olguda, tedavinin 6. 12. ve 18. aylarında tedavi öncesine göre, BKİ SDS'de anlamlı bir farklılık olmadığı belirtilmiştir [13]. Colmenares ve ark. [135], 2 yıl

boyunca GnRHa alan GEP ve EP'li 71 olguda izlem boyunca BKİ SDS'nin değişmediğini göstermişlerdir. Chiocco ve ark. [17] GnRHa alan GEP tanılı 20 olguda tedavi sonunda BKİ SDS'de anlamlı bir fark olmadığını saptamışlardır. Diğer bir çalışmada GnRHa tedavisi verilen 77 GEP tanılı kız olguda tedavinin 1. yılında ve tedavi sonunda BKİ SDS değerlerinde tanı anına göre anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir [128]. Onat ve ark. [136] 2 yıl boyunca GnRHa tedavisi verilen 75 olgunun, tedavi öncesine göre, ÖEB'ye ulaştıklarında BKİ SDS'lerinde anlamlı bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Uğuz ve ark. [137] en az 1 yıl süreyle GnRHa tedavisi alan idiopatik GEP tanılı 99 kız olguda, tedavi başlangıcı ve tedavi sonu BKİ SDS'leri arasında anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda GnRHa ile tedavinin özellikle 1. yılında BKİ SDS'nin arttığı, tedavi bitiminde veya tedavi sonrası 1. yılda tedavi öncesi ile benzer olduğu bulunmuştur. Ayrıca tedavi başında olguların büyük çoğunluğunun fazla kilolu/obez olması da bu sonucu etkileyebilir. Çalışmamızda gösterdiğimiz gibi tedavi öncesi fazla kilolu/obez olgularda BKİ SDS'de bir değişiklik olmaması bu görüşü desteklemektedir.

GnRHa tedavisi ile BKİ SDS'de azalma olduğunu bildiren çalışmalar da vardır, Arrigo ve ark. [27] GEP'li olgularda, en az 2 yıl GnRHa tedavisi ile BKİ SDS'de azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, tedavi öncesi olguların %23,8'i obez idi ve ortalama BKİ SDS $1,39 \pm 1,07$ iken tedavi bitiminde $0,61 \pm 0,79$ ve tedavi sonrası izlemde $0,11 \pm 0,52$ olarak saptanmıştır. Tedavinin en az iki yıl boyunca yapılması ve gonadotropin sekresyonunun tamamen baskılanması durumunda, GnRHa tedavisinin BMI azalması üzerinde olumlu bir etkisi olabileceği, idiopatik GEP'li kızlarda, GnRHa tedavisi için başka bir endikasyon olarak gösterilebileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da fazla kilolu/obez çocuklarda tedavi sonrası 1. yılda anlamlı olmasa da BKİ SDS'de azalma görülmüştür.

GnRHa ile tedavinin erken dönemlerinde BKİ SDS'de artış olmasının veya normal kilolu olgularda BKİ SDS'nin arttığı, fazla kilolu ve obez çocuklarda BKİ SDS'nin değişmediği ile ilgili çalışmalarda çeşitli görüşler bildirilmektedir. Vurallı ve ark. [24] çalışmalarında normal kilolu olguların GnRHa tedavisi sırasında BKİ SDS'lerinde geri dönüşümlü bir artış olmasına rağmen fazla kilolu ve obez olgularda bu artışın görülmemesinin, büyüme hızındaki değişime bağlı olabileceğini, normal kilolu grupta boy SDS'de anlamlı bir azalma görülürken, fazla kilolu obez çocukların GnRHa tedavisi öncesi, sırasında ve sonrasında benzer boy SDS değerlerine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Zurita ve ark. [109] tedavinin 12. ayında tedavi başlangıcına göre BKİ SDS'deki artışın nedeni olarak, çalışma grubunun etnik açıdan obeziteye yatkın bir ırk olması, aşırı kalori alımı ve sedanter yaşam tarzı olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca Anık ve ark. [15], Boot ve ark. [16] ve Oostdijk ve ark. [138] tedavinin 1. yılında BKİ SDS

değerlerinde tanı anına göre anlamlı artış saptanmasının olası nedenini tedavinin yan etkisi olarak belirtmişlerdir. Bu olguların yakından izlenmesi gerektiğini ve tedavi boyunca diyet ve egzersiz programları ile kilo kontrolünün sağlanmasını önermişlerdir. Arcari ve ark. [126] ile Wolters ve ark. [112] ise geniş serili çalışmalarında, GnRHa tedavisi verilen GEP tanılı olgularda tedavinin 1. yılında BKİ SDS’de anlamlı artış saptanmasının yalnızca tedavinin bir yan etkisi olmadığını, aynı zamanda etnik nedenler, beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam gibi diğer faktörlerin de etkili olabileceğini vurgulamışlardır. Fazla kilolu ve obez kızların vücut ağırlığı ve kilo alımı konusunda normal kilolu kızlardan ve ailelerinden daha dikkatli oldukları, yaşlılarına göre fiziksel aktivite için daha fazla zaman ayırmaya çabaladıkları ayrıca hastaneye belirli aralıklarla gelmek, bu konuda gözetim altında olduklarını bilmenin, kilolarını kontrol altında tutmak için onları motive edebileceği belirtilmektedir [139]. Çalışmamızda da fazla kilolu/obez olgularda BKİ SDS’de daha az artış olmasının olası sebebinin aile ve olguların diyet ve egzersiz konusunda daha dikkatli olmaları ve takiplerinde diyet ve egzersiz önerilerinde bulunulması olabileceği düşünülmektedir.

GEP’li hastaların yaşlılarından daha hızlı büyüdüğü bilinmektedir. Tedavi öncesi boy SDS’lerin hedef boy SDS’lerinden ileride olması bununla açıklanmaktadır. GnRHa tedavisi ile tedavinin özellikle erken dönemlerinde büyümenin baskılanmasına bağlı BKİ SDS’de artış olabileceği bildirilmektedir [24]. Tüm olgularımızın tedavi öncesi boyları hedef boylarından ileride idi. GnRHa tedavisi ile olguların büyüme hızında azalma gelişmesine rağmen hem tüm grupta hem de normal kilolu ve fazla kilolu/obez grupta tedavi bitiminde ve izlemde olguların boyları hedef boylarından ileride bulundu.

GnRHa tedavisi alan GEP’li olgularda tedaviye başlama yaşının BKİ SDS’ye etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda, Colmenares ve ark. [135] GnRHa tedavisi alan ve almayan olguları, 8 yaşından küçük ve büyük olarak gruplandırdıklarında her iki grupta da izlemde (1. 2. ve 3. yıl) BKİ SDS’de anlamlı bir fark saptamamışlardır. Uğuz ve ark. [137] 8 yaşından küçük ve büyük hastalarda BKİ SDS değerlerinin tedavi süresince (3. 6. ve 12. ay), tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra tedavi öncesinden farklı olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak, tedaviye 8 yaşından önce başlanan olgularda izlemde BKİ SDS’de anlamlı bir fark gözlenmezken, 8 yaşından sonra başlanan olgularda, tedavinin 1. yılında BKİ SDS’nin anlamlı olarak yükseldiği, daha sonra azalmaya başladığı ancak tedavinin 2. yılında da tedavi öncesine göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Tedavi bitiminde BKİ SDS’nin tedavi öncesi ile benzer olduğu, artışın kalıcı olmadığı bulunmuştur. Bu sonuç, 8 yaşından küçük olgularda, beslenme alışkanlıklarının daha çok ebeveynlerinin gözetiminde olmasına, 8 yaşından büyük çocukların ise daha serbest davranmaya meyletmeleri

ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda yapılacak davranış modelli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde GEP tanılı olgularda, kullanılan GnRHa göre BKİ SDS’de değişim pek irdelenmemiştir. Uğuz ve ark. [137] hem LA kullanan olgularda hem de TA kullanan olgularda tedavinin 1. yılında BKİ SDS’de anlamlı fark olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda kullanılan GnRHa göre BKİ SDS değişiminin değerlendirilmesi amacıyla, LA kullanan 67 olgu ile TA kullanan 71 olgu ayrıca değerlendirilmiştir. Takiplerinde herhangi bir sebeple kullandığı GnRHa değiştirilen olgular bu değerlendirmenin dışında tutuldu. Çalışmamızda, GnRHa olarak LA verilen olgularda BKİ SDS’de tedavinin 1. ve 2. yılında anlamlı olmayan bir artış olduğu ve tedavi bitiminde tedavi öncesi değerlere döndüğü görüldü. TA başlananlarda ise BKİ SDS’nin tedavinin 1. yılında tedavi öncesine göre anlamlı olarak yükseldiği, daha sonra azalmaya başladığı buna rağmen tedavinin 2. yılında tedavi öncesine göre anlamlı yüksekliğin sürdüğü, tedavi bitiminde ise başlangıç BKİ SDS değerlerine döndüğü görüldü. Tedavi öncesi hem TA hem de LA kullanan olguların antropometrik bulguları kıyaslandığında anlamlı bir fark olmamasına rağmen sadece TA kullanan olgularda tedavinin 1. ve 2. yıllarında BKİ SDS’nin anlamlı yükselmiş olması, kullanılan GnRHa’nın BKİ SDS üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

BKİ SDS’de muhtemel artışın sebebi henüz bilinmemektedir. Ancak leptin konsantrasyonunun artmış vücut yağı ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir [140]. Ayrıca leptin ve ghrelin, iştah düzenlemesinde vücut kompozisyonunu etkileyen kritik roller oynamaktadır [141]. Çok az sayıda çalışma, tedavi sırasında GEP’li hastalarda iştahı kontrol eden nörotransmitterleri araştırmıştır. Palmert ve ark. [142] GEP’li 10 erkek ve 22 kız olguda en az 2 yıl devam eden GnRHa tedavisi sırasında gündüz leptin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Erkeklerde GnRHa tedavisine başlandıktan sonra serum leptin düzeyleri artarken, kızların tedavi sırasında leptin konsantrasyonunda değişiklik olmadığını belirtmiştir. Maffeis ve ark. [143], GEP’li 20 kız olguda GnRHa tedavisi sırasında ghrelin konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir. GnRHa tedavisine başlandıktan sonra nörotransmitter düzeylerindeki değişikliklerin, GEP’li olgularda vücut ağırlığı üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda tedavi öncesine göre tedavi bitiminde BKİ SDS değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamasının nedeni, GnRHa tedavisi başlanacak olgulara ve ebeveynlerine tedavinin obeziteye meyil yaratabileceği ile ilgili bilgi verilmiş olması olabilir. GnRHa tedavisi başlanacak her olguya ve ebeveynlerine GnRHa kullanımı sırasında sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve egzersize dikkat etmeleri gerektiği vurgulanmış ve bu eğitim izlemde

tekrarlanmıştır. Bu bilgilendirmenin GnRHa tedavisi alan olgularda izlemde BKİ SDS değerlerinde anlamlı artış gelişmemesinin önemli nedenlerinden biri olabileceği düşünülmektedir. Ancak olguların ve ebeveynlerinin bu önerilerle ilgili yaptıkları uygulamalar hakkında net bir bilgiye sahip olmadığımız için bu konu hakkında yaptığımız yorum sadece bir olasılık olarak kalmaktadır. GnRHa tedavisi başlanacak GEP’li olgularda tedavi sırasında gelişebilecek obeziteyi önlemek için beslenme alışkanlıklarına ve egzersize dikkat etmeleri konusunda olguların ve ebeveynlerin bilgilendirilmesi ve bu bilgilendirmenin izlemde aralıklı pekiştirilmesinin BKİ SDS artışını önlemesi açısından ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, GEP’li olguların tanı anında fazla kilolu ve obez olma oranlarının fazla olduğu, tedavi sırasında BKİ SDS’de geçici bir yükselme olsa da tedavi bitiminde BKİ SDS’nin tedavi öncesi ile benzer olduğu bulunmuştur. Bu bulgu GnRHa tedavisinin, kalıcı BKİ SDS artışına sebep olmadığını göstermiştir. Ayrıca GEP’li olgularda izlemde BKİ SDS artışının olguların tedavi öncesi BKİ SDS’leri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tedaviye başlarken kronolojik yaşın ve kullanılan GnRHa’nın da BKİ SDS değişimi üzerinde etkisi olduğu saptanmıştır. Özellikle 8 yaş yaşından büyük, normal kilolu olgularda tedavi sırasında sağlıklı beslenme ve egzersizin önemli olduğu görülmektedir. GnRHa BKİ SDS üzerine etkisinin tam değerlendirilebilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D, Çocuk Endokrinoloji B.D polikliniğinde idiopatik GEP tanısıyla izlenen ve en az 2 yıl boyunca GnRHa tedavisi verilen GEP tanılı 148 kız olgu dahil edildi.
2. Tedavi öncesi olguların %58'i normal kilolu, %32'si fazla kilolu ve %10'u obezdi. İdiopatik GEP tanılı olgularda fazla kilolu ve obez olma oranlarının toplum ortalamasının üzerinde olması, vücut yağ kitlesi ve BKİ SDS'deki artışın puberte yaşının erkene kaymasında önemli bir etmen olduğunu ileri süren çalışmaları desteklemektedir.
3. Tüm olgular beraber değerlendirildiğinde tedavinin 1. yılında ortalama BKİ SDS'nin anlamlı olarak arttığı görüldü. Tedavinin 2. yılında tedavi öncesine göre yine yüksek olsa da 1. yıla göre artış saptanmadı. Tedavinin devamında BKİ SDS'nin azaldığı ve tedavi bitiminde tedavi öncesi değerlere döndüğü görüldü.
4. Olgularımızdan tedavi sonrası 1. yılda takiplerini sürdüren 79 olgu ayrı olarak değerlendirildiğinde BKİ SDS 1. yılda artarken, devamında azalma eğiliminde olduğu ve tedavi sonrasında tedavi öncesi değerlere döndüğü görüldü.
5. Olgularımız tedavi öncesi BKİ SDS'lerine göre normal kilolu ve fazla kilolu/obez olarak gruplandırılarak değerlendirildiğinde, normal kilolu grupta tedavi öncesi BKİ SDS ile karşılaştırıldığında, tedavinin 1. yılında BKİ SDS'de anlamlı bir artış görülmesine rağmen fazla kilolu/obez grupta anlamlı bir fark görülmedi. Bu durumun olası sebebi olarak fazla kilolu/obez olguların ve ailelerinin sağlıklı beslenme ve egzersiz önerilerine daha fazla uymalarının neden olduğu düşünülmüştür.
6. 8 yaşından küçük olgularda, BKİ SDS'nin tedavi öncesine göre tedavinin 1. ve 2. yıllarında anlamlı olmayan artış gösterdiği, tedavinin devamında ise azaldığı ve tedavi öncesi değerlere döndüğü görülürken 8 yaşından büyük olgularda BKİ SDS'nin tedavinin 1. yılında anlamlı yükseldiği, tedavinin 2. yılında tedavi öncesine göre anlamlı yüksek olsa da tedavinin 1. yılına göre azaldığı, daha sonra azalmaya devam ettiği ve tedavi öncesi değerlere döndüğü görüldü.
7. Kullanılan GnRHa göre BKİ SDS değişiminin incelenmesi amacıyla, LA ve TA kullanan olgular değerlendirildi. LA kullananlarda BKİ SDS'de tedavinin 1. yılında anlamlı olmayan bir artış olmasına rağmen, tedavinin devamında azalma eğilimi görülmüş ve tedavi bitiminde tedavi öncesi değere döndüğü gözlenmiştir. TA kullananlarda ise BKİ SDS tedavi öncesine göre, tedavinin 1. ve 2. yılında anlamlı olarak yüksekti ancak tedavi bitiminde tedavi öncesi değere döndü. Her iki GnRHa ile de BKİ SDS de artış olmasına

rağmen TA kullanan olgularda tedavinin 1. ve 2. yıllarında BKİ SDS'nin anlamlı yükselmiş olması, kullanılan GnRHa etkili olabileceğini düşündürmektedir.

8. Tüm olgularımızda tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. yıl arasındaki Boy SDS değişimi değerlendirildiğinde, $-0,98 \pm 0,60$ olduğu görüldü. Tedavi boyunca bütün olgularda boy SDS düşmesine rağmen olguların hedef boylarından ilerideydi. Normal kilolu olgularda boy SDS değişimi $-0,91 \pm 0,55$ iken tedavi öncesi fazla kilolu/obez olgularda ise $-1,08 \pm 0,67$ olduğu görüldü.
9. GEP'li hastaların yaşlılarına göre daha hızlı büyüdükleri bilinmektedir. Tedavi öncesi boy SDS'lerin hedef boy SDS'lerinden ileride olması bununla açıklanmaktadır. Hem tüm olgular beraber değerlendirildiğinde hem de tedavi öncesi normal kilolu veya fazla kilolu/obez grupta, tedaviye 8 yaşından önce veya sonra başlanan grupta, GnRHa olarak LA veya TA kullanan grupta, tedavi öncesi ve tedavinin 1. yılında boy SDS'ler benzerdi tedavinin devamında ise olgularımızın boy SDS'lerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Tedavi bitiminde ve tedavi sonrası 1. yılda, olguların boy SDS'leri azalmasına rağmen, hedef boylarına göre daha yüksekti. GnRHa tedavisi ile tedavinin özellikle erken dönemlerinde büyümenin baskılanmasına bağlı BKİ SDS'de artış olabilir.
10. GnRHa tedavisinin GEP tanılı hastalarda, obezite gelişimine neden olmadığı, tedavi sırasında BKİ SDS'de geçici bir yükselme olsa da tedavi bitiminde BKİ SDS'nin tedavi öncesi ile benzer olduğu bulunmuştur. Ayrıca izlemde BKİ SDS artışının olguların tedavi öncesi BKİ SDS'leri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tedavi öncesi yaşın ve kullanılan GnRHa'nın da BKİ SDS değişiminde etkisi olduğu saptanmıştır.
11. GnRHa tedavisi başlanacak olgulara ve ebeveynlerine tedavinin BKİ artışına meyil yaratabileceği ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmeli, bu durumu önlemeye yönelik sağlıklı beslenme kuralları ve egzersize dikkat etmeleri gerekliliği vurgulanmalıdır.

VII. KAYNAKLAR

- [1] F. Darendeliler, O. Neyzi, and R. Bundak, *Gelişme-Olgunlaşma Neyzi O, Ertuğrul T Pediatri 4.baskı*. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2010 pp138-175.
- [2] L. Garibaldi and Wassim, “Disorder of Pubertal Development,” in *Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set, 21st Edition*, 21st ed., R. M. Kliegman and J. St. Geme, Eds. Elsevier, 2020, pp. 11338–82.
- [3] C. J. Partsch, S. Heger, and W. G. Sippell, “Management and outcome of central precocious puberty,” *Clinical Endocrinology*, vol. 56, no. 2. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 129–148, Feb. 01, 2002, doi: 10.1046/j.0300-0664.2001.01490.x.
- [4] P. Breyer, A. Haider, and O. H. Pescovitz, “Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of girls with central precocious puberty,” in *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1993, vol. 36, no. 3, pp. 764–772, doi: 10.1097/00003081-199309000-00033.
- [5] R. I. Kosti and D. B. Panagiotakos, “The epidemic of obesity in children and adolescents in the world,” *Central European Journal of Public Health*, vol. 14, no. 4. pp. 151–159, 2006, doi: 10.21101/cejph.a3398.
- [6] Y. Wang and T. Lobstein, “Worldwide trends in childhood overweight and obesity,” *Int. J. Pediatr. Obes.*, vol. 1, no. 1, pp. 11–25, 2006, doi: 10.1080/17477160600586747.
- [7] G. Chiumello, P. Brambilla, M. P. Guarneri, G. Russo, P. Manzoni, and P. Sgaramella, “Precocious puberty and body composition: Effects of GnRH analog treatment,” in *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, Jul. 2000, vol. 13, no. SUPPL. 1, pp. 791–794, doi: 10.1515/jpem.2000.13.s1.791.
- [8] C. Currie, N. Ahluwalia, E. Godeau, S. Nic Gabhainn, P. Due, and D. B. Currie, “Is obesity at individual and national level associated with lower age at menarche? Evidence from 34 countries in the health behaviour in school-aged children study,” *J. Adolesc. Heal.*, vol. 50, no. 6, pp. 621–626, Jun. 2012, doi: 10.1016/j.jadohealth.2011.10.254.
- [9] W. Chemaitilly *et al.*, “Central precocious puberty following the diagnosis and treatment of paediatric cancer and central nervous system tumours: Presentation and long-term outcomes,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 84, no. 3, pp. 361–371, Mar. 2016, doi: 10.1111/cen.12964.

- [10] K. Sørensen, A. Mouritsen, S. S. Mogensen, L. Aksglaede, and A. Juul, “Insulin sensitivity and lipid profiles in girls with central precocious puberty before and during gonadal suppression,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, no. 8, pp. 3736–3744, Aug. 2010, doi: 10.1210/jc.2010-0731.
- [11] V. Chiavaroli *et al.*, “GnRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 163, no. 1, pp. 55–62, Jul. 2010, doi: 10.1530/EJE-09-1102.
- [12] M. R. Palmert, M. J. Mansfield, W. F. Crowley, J. F. Crigler, J. D. Crawford, and P. A. Boepple, “Is Obesity an Outcome of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Administration? Analysis of Growth and Body Composition in 110 Patients with Central Precocious Puberty 1,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 12, pp. 4480–4488, Dec. 1999, doi: 10.1210/jcem.84.12.6204.
- [13] S. J. Lee, E. M. Yang, J. Y. Seo, and C. J. Kim, “Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy on Body Mass Index and Height in Girls with Central Precocious Puberty,” *Chonnam Med. J.*, vol. 48, no. 1, p. 27, 2012, doi: 10.4068/cmj.2012.48.1.27.
- [14] A. L. Aguiar, A. C. Couto-Silva, E. J. Vicente, I. C. Freitas, T. Cruz, and L. F. Adan, “Weight evolution in girls treated for idiopathic central precocious puberty with GnRH analogues,” *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 19, no. 11, pp. 1327–1334, 2006, doi: 10.1515/JPEM.2006.19.11.1327.
- [15] A. Anik, G. Çatli, A. Abaci, and E. Böber, “Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth in girls with idiopathic central precocious puberty,” *Indian J. Endocrinol. Metab.*, vol. 19, no. 2, pp. 267–271, 2015, doi: 10.4103/2230-8210.131770.
- [16] A. M. Boot, S. M. P. F. de M. Keizer-Schrama, H. A. P. Pols, E. P. Krenning, and S. L. S. Drop, “Bone Mineral Density and Body Composition before and during Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Children with Central Precocious and Early Puberty1,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 83, no. 2, pp. 370–373, Feb. 1998, doi: 10.1210/jcem.83.2.4573.
- [17] E. Chiocca *et al.*, “Body mass index and body composition in adolescents treated with gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin depot for central precocious puberty: Data at near final height,” *Neuroendocrinology*, vol. 89, no. 4, pp. 441–447, Jun. 2009, doi: 10.1159/000197862.

- [18] P. P. Feuillan, J. V. Jones, K. Barnes, K. Oerter-Klein, and G. B. Cutler, "Reproductive Axis after Discontinuation of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment of Girls with Precocious Puberty: Long Term Follow-Up Comparing Girls with Hypothalamic Hamartoma to Those with Idiopathic Precocious Puberty," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 1, pp. 44–49, Jan. 1999, doi: 10.1210/jcem.84.1.5409.
- [19] E. Barg, B. Wikiera, E. Głąb, M. Grabowski, A. Noczyńska, and K. Klinika Endokrynologii Diabetologii Wieku Rozwojowego Akademii Medycznej we Wrocławiu, "Influence of GnRH analog therapy on body mass in central precocious puberty Influence of GnRH analog therapy on body mass in central precocious puberty Wpływ leczenia centralnego przedwczesnego dojrzewania płciowego analogiem GnRH na masę ciała," 2009, doi: 10.17219/acem/31433.
- [20] S. Heger, C.-J. J. Partsch, and W. G. Sippell, "Long-Term Outcome after Depot Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment of Central Precocious Puberty: Final Height, Body Proportions, Body Composition, Bone Mineral Density, and Reproductive Function," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 12, pp. 4583–4590, Dec. 1999, doi: 10.1210/jcem.84.12.6203.
- [21] L. Lazar, R. Kauli, A. Pertzalan, and M. Phillip, "Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 87, no. 5, pp. 2090–2094, 2002, doi: 10.1210/jcem.87.5.8481.
- [22] K. S. Arani and F. Heidari, "Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy and obesity in girls," *Int. J. Endocrinol. Metab.*, vol. 13, no. 3, pp. 1–6, 2015, doi: 10.5812/ijem.23085v2.
- [23] J. H. Ko, H. S. Lee, J. S. Lim, S. M. Kim, and J. S. Hwang, "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.*, vol. 75, no. 3, pp. 174–179, Mar. 2011, doi: 10.1159/000320039.
- [24] D. Vuralli, Z. A. Ozon, E. N. Gonc, A. Alikasifoglu, and N. Kandemir, "Long-term effects of GnRH agonist treatment on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty," *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 33, no. 1, pp. 99–105, Jan. 2019, doi: 10.1515/jpem-2019-0214.

- [25] P. Poomthavorn, R. Suphasit, and P. Mahachoklertwattana, "Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment," *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 27, no. 8, pp. 524–528, Aug. 2011, doi: 10.3109/09513590.2010.507289.
- [26] I. M. Van Der Sluis, A. M. Boot, E. P. Krenning, S. L. S. Drop, and S. M. P. F. De Muinck Keizer-Schrama, "Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 87, no. 2, pp. 506–512, 2002, doi: 10.1210/jcem.87.2.8202.
- [27] T. Arrigo *et al.*, "Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 150, no. 4, pp. 533–537, Apr. 2004, doi: 10.1530/eje.0.1500533.
- [28] E. Nazlı, "Normal puberte gelişimi ve puberte prekoks," *Hacettepe Tıp Derg.*, vol. 40, pp. 164–168, 2009.
- [29] J. Harrington, M. R. Palmert, P. J. Snyder, and W. F. Crowley, "Definition, etiology, and evaluation of precocious puberty - UpToDate." [https://www.uptodate.com/contents/definition-etiology-and-evaluation-of-precocious-puberty?search=pubertal precoce&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/definition-etiology-and-evaluation-of-precocious-puberty?search=pubertal+precoce&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) (accessed Jun. 16, 2020).
- [30] T. Kuiri-Hänninen, U. Sankilampi, and L. Dunkel, "Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: Minipuberty," *Hormone Research in Paediatrics*, vol. 82, no. 2. S. Karger AG, pp. 73–80, 2014, doi: 10.1159/000362414.
- [31] W. A. Marshall and J. M. Tanner, "Variations in pattern of pubertal changes in girls," *Arch. Dis. Child.*, vol. 44, no. 235, pp. 291–303, 1969, doi: 10.1136/adc.44.235.291.
- [32] W. A. Marshall and J. M. Tanner, "Variations in the pattern of pubertal changes in boys," *Arch. Dis. Child.*, vol. 45, no. 239, pp. 13–23, Feb. 1970, doi: 10.1136/adc.45.239.13.
- [33] A. Diaz, M. R. Laufer, and L. L. Breech, "Menstruation in girls and adolescents: Using the menstrual cycle as a vital sign," *Pediatrics*, vol. 118, no. 5. American Academy of Pediatrics, pp. 2245–2250, Nov. 01, 2006, doi: 10.1542/peds.2006-2481.
- [34] E. C. Walvoord, "The timing of puberty: Is it changing? Does it matter?," *Journal of Adolescent Health*, vol. 47, no. 5. Elsevier, pp. 433–439, Nov. 01, 2010, doi: 10.1016/j.jadohealth.2010.05.018.

- [35] S. Y. Euling, S. G. Selevan, O. H. Pescovitz, and N. E. Skakkebaek, "Role of environmental factors in the timing of puberty," *Pediatrics*, vol. 121, no. SUPPL.3. American Academy of Pediatrics, pp. S167–S171, Feb. 01, 2008, doi: 10.1542/peds.2007-1813C.
- [36] A. Juul *et al.*, "Pubertal development in Danish children: Comparison of recent European and US data," in *International Journal of Andrology*, Feb. 2006, vol. 29, no. 1, pp. 247–255, doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00556.x.
- [37] R. Bundak, F. Darendeliler, H. Günöz, F. Baş, N. Saka, and O. Neyzi, "Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend.," *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 1, no. 1, pp. 8–14, 2008, doi: 10.4008/jcrpe.v1i1.16.
- [38] M. M. Grumbach, "The Neuroendocrinology of Human Puberty Revisited," *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 57, no. 2, pp. 2–14, 2002, doi: 10.1159/000058094.
- [39] M. T. Dattani and P. C. Hindmarsh, "Normal and Abnormal Puberty," in *Clinical Pediatric Endocrinology: Fifth Edition*, Blackwell Publishing Ltd., 2007, pp. 183–210.
- [40] S. R. Howard, N. de Roux, J. Leger, J. Carel, and L. Dunkel, "Puberty and Its Disorders," in *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, M. T. Dattani and C. G. D. Brook, Eds. Wiley, 2019, pp. 235–287.
- [41] M. Chen and E. A. Eugster, "Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment," *Pediatr. Drugs*, vol. 17, no. 4, pp. 273–281, Aug. 2015, doi: 10.1007/s40272-015-0130-8.
- [42] S. Wray, "Development of Luteinizing Hormone Releasing Hormone Neurones," *J. Neuroendocrinol.*, vol. 13, no. 1, pp. 3–11, Jul. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2826.2001.00609.x.
- [43] A. E. Herbison, "Genetics of puberty.," *Hormone research*, vol. 68 Suppl 5, no. 5. Karger Publishers, pp. 75–79, 2007, doi: 10.1159/000110583.
- [44] K. E. Oerter, M. M. Uriarte, S. R. Rose, K. M. Barnes, and G. B. Cutler, "Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 71, no. 5, pp. 1251–1258, Nov. 1990, doi: 10.1210/jcem-71-5-1251.
- [45] J. M. Castellano *et al.*, "Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition," *Endocrinology*, vol. 146, no. 9. Oxford Academic, pp. 3917–3925, Sep. 01, 2005, doi: 10.1210/en.2005-0337.

- [46] E. Terasawa and D. L. Fernandez, “Neurobiological Mechanisms of the Onset of Puberty in Primates 1,” *Endocr. Rev.*, vol. 22, no. 1, pp. 111–151, Feb. 2001, doi: 10.1210/edrv.22.1.0418.
- [47] J. P. Bourguignon, A. Gerard, M. L. A. Gonzalez, and P. Franchimont, “Neuroendocrine mechanism of onset of puberty. Sequential reduction in activity of inhibitory and facilitatory N-methyl-D-aspartate receptors,” *J. Clin. Invest.*, vol. 90, no. 5, pp. 1736–1744, Nov. 1992, doi: 10.1172/JCI116047.
- [48] F. J. P. Ebling, “The neuroendocrine timing of puberty,” *Reproduction*, vol. 129, no. 6. Society for Reproduction and Fertility, pp. 675–683, Jun. 01, 2005, doi: 10.1530/rep.1.00367.
- [49] A. H. Slyper, “The pubertal timing controversy in the USA, and a review of possible causative factors for the advance in timing of onset of puberty,” *Clin. Endocrinol. (Oxf).*, vol. 65, no. 1, pp. 1–8, Jul. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02539.x.
- [50] P. B. Kaplowitz, “Treatment of central precocious puberty,” *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, vol. 16, no. 1. pp. 31–36, 2009, doi: 10.1097/MED.0b013e328320a650.
- [51] P. A. Lee, S. S. Guo, and H. E. Kulin, “Age of puberty: Data from the United States of America,” in *APMIS, Supplement*, 2001, vol. 109, no. 103, doi: 10.1111/j.1600-0463.2001.tb05761.x.
- [52] A. S. Parent, G. Teilmann, A. Juul, N. E. Skakkebaek, J. Toppari, and J. P. Bourguignon, “The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration,” *Endocrine Reviews*, vol. 24, no. 5. Oxford Academic, pp. 668–693, Oct. 01, 2003, doi: 10.1210/er.2002-0019.
- [53] R. L. Rosenfield, “Puberty and its disorders in girls,” *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 20, no. 1. Elsevier, pp. 15–42, Mar. 01, 1991, doi: 10.1016/s0889-8529(18)30280-9.
- [54] F. Buzi, A. Pilotta, D. Dordoni, A. Lombardi, S. Zaglio, and P. Adlard, “Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity,” *Acta Paediatr.*, vol. 87, no. 11, pp. 1138–1145, Jan. 2007, doi: 10.1111/j.1651-2227.1998.tb00921.x.
- [55] M. R. Palmert, L. Dunkel, and S. F. Witchel, “Puberty and its disorders in the male,” in *Pediatric Endocrinology: Fourth Edition*, M. Sperling, Ed. Elsevier Inc., 2014, pp. 569–663.
- [56] H. Gunoz, G. Ocal, N. Yordam, and S. Kurtoglu, *Pediatric endokrinoloji. istanbul: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği*, 2003.

- [57] R. Tassinari, F. R. Mancini, A. Mantovani, L. Busani, and F. Maranghi, "Pilot study on the dietary habits and lifestyles of girls with idiopathic precocious puberty from the city of Rome: Potential impact of exposure to flame retardant polybrominated diphenyl ethers," *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 28, no. 11–12, pp. 1369–1372, Nov. 2015, doi: 10.1515/jpem-2015-0116.
- [58] D. B. Dunger, M. L. Ahmed, and K. K. Ong, "Early and late weight gain and the timing of puberty," *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 254–255, pp. 140–145, Jul. 2006, doi: 10.1016/j.mce.2006.04.003.
- [59] H. A. Delemarre-Van De Waal, S. C. C. M. Van Coeverden, and M. J. T. Engelbregt, "Factors affecting onset of puberty," in *Hormone Research*, 2002, vol. 57, no. SUPPL. 2, pp. 15–18, doi: 10.1159/000058095.
- [60] C. L. Acerini and I. A. Hughes, "Endocrine disrupting chemicals: A new and emerging public health problem?," *Archives of Disease in Childhood*, vol. 91, no. 8. BMJ Publishing Group Ltd, pp. 633–638, Aug. 01, 2006, doi: 10.1136/adc.2005.088500.
- [61] M. S. Wolff *et al.*, "Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls," *Environ. Health Perspect.*, vol. 115, no. 1, pp. 116–121, Jan. 2007, doi: 10.1289/ehp.9488.
- [62] O. H. Pescovitz, K. D. Hench, K. M. Barnes, D. L. Loriaux, and G. B. Cutler, "Premature thelarche and central precocious puberty: The relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 67, no. 3, pp. 474–479, Sep. 1988, doi: 10.1210/jcem-67-3-474.
- [63] P. B. Kaplowitz and S. E. Oberfield, "Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: Implications for evaluation and treatment," *Pediatrics*, vol. 104, no. 4 I, pp. 936–941, Oct. 1999, doi: 10.1542/peds.104.4.936.
- [64] N. Mavras, O. H. Pescovitz, V. Allada, M. Messig, M. P. Wajnrajch, and B. Lippe, "Limited efficacy of growth hormone (GH) during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood: A phase III multicenter, double-blind, randomized two-year trial," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 7, pp. 3946–3955, Jul. 2005, doi: 10.1210/jc.2005-0208.
- [65] N. Saka and T. Akçay, *Çocuk Endokrinolojisiinde Uzlaşı*, 1.baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2014.

- [66] V. N. Brito *et al.*, “Diagnostic Value of Fluorometric Assays in the Evaluation of Precocious Puberty*,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 10, pp. 3539–3544, Oct. 1999, doi: 10.1210/jcem.84.10.6024.
- [67] E. De Peretti and M. G. Forest, “Unconjugated dehydroepiandrosterone plasma levels in normal subjects from birth to adolescence in human: The use of a sensitive radioimmunoassay,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 43, no. 5, pp. 982–991, Nov. 1976, doi: 10.1210/jcem-43-5-982.
- [68] S. E. Oberfield, A. B. Sopher, and A. T. Gerken, “Approach to the girl with early onset of pubic hair,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 6, pp. 1610–1622, Jun. 2011, doi: 10.1210/jc.2011-0225.
- [69] D. Miller, S. J. Emans, and I. Kohane, “Follow-up study of adolescent girls with a history of premature pubarche,” *Journal of Adolescent Health*, vol. 18, no. 4, pp. 301–305, 1996, doi: 10.1016/1054-139X(95)00234-J.
- [70] M. E. Silfen, A. M. Manibo, M. Ferin, D. J. McMahon, L. S. Levine, and S. E. Oberfield, “Elevated free IGF-I levels in prepubertal hispanic girls with premature adrenarche: Relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 87, no. 1, Endocrine Society, pp. 398–403, Jan. 01, 2002, doi: 10.1210/jcem.87.1.8143.
- [71] L. Ibáñez, N. Potau, M. Zampolli, S. Riqué, P. Saenger, and A. Carrascosa, “Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 82, no. 7, pp. 2283–2288, Jul. 1997, doi: 10.1210/jc.82.7.2283.
- [72] P. A. Lee, “Laboratory Monitoring of Children With Precocious Puberty,” *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 148, no. 4, pp. 369–376, Apr. 1994, doi: 10.1001/archpedi.1994.02170040035006.
- [73] J.-C. C. Carel, E. A. Eugster, A. Rogol, L. Ghizzoni, and M. R. Palmert, *Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children*, vol. 123, no. 4. American Academy of Pediatrics, 2009, pp. e752–e762.
- [74] E. K. Neely *et al.*, “Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays,” *J. Pediatr.*, vol. 127, no. 1, pp. 40–46, Jul. 1995, doi: 10.1016/S0022-3476(95)70254-7.

- [75] J. Suh *et al.*, “Factors that predict a positive response on gonadotropin-releasing hormone stimulation test for diagnosing central precocious puberty in girls,” *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 18, no. 4, p. 202, 2013, doi: 10.6065/apem.2013.18.4.202.
- [76] E. K. Neely, D. M. Wilson, P. A. Lee, M. Stene, and R. L. Hintz, “Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty,” *J. Pediatr.*, vol. 127, no. 1, pp. 47–52, Jul. 1995, doi: 10.1016/S0022-3476(95)70255-5.
- [77] N. Kandemir, H. Demirbilek, Z. A. Özön, N. Göncü, and A. Alikasıfoğlu, “GnRH stimulation Test in precocious puberty: Single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment,” *JCRPE J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 3, no. 1, pp. 12–17, Mar. 2011, doi: 10.4274/jcrpe.v3i1.03.
- [78] E. A. M. R. De Resende, B. H. J. Lara, J. D. Reis, B. P. Ferreira, G. A. Pereira, and M. F. Borges, “Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, no. 4, pp. 1424–1429, Apr. 2007, doi: 10.1210/jc.2006-1569.
- [79] K. L. Eckert *et al.*, “A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty,” *Pediatrics*, vol. 97, no. 4, pp. 517–519, 1996, Accessed: Jun. 16, 2020. [Online]. Available: <https://pediatrics.aappublications.org/content/97/4/517.abstract>.
- [80] A. Cavallo, G. E. Richards, S. Busey, and S. E. Michaels, “A simplified gonadotrophin-releasing hormone test for precocious puberty,” *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 42, no. 6, pp. 641–646, 1995, doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb02692.x.
- [81] L. de Vries, G. Horev, M. Schwartz, and M. Phillip, “Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 154, no. 6, pp. 891–898, Jun. 2006, doi: 10.1530/eje.1.02151.
- [82] V. N. Brito, A. C. Latronico, I. J. P. Arnhold, and B. B. Mendonca, “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.*, vol. 89, no. 9, pp. 4338–4342, Sep. 2004, doi: 10.1210/jc.2003-031537.
- [83] S. Bhatia, E. K. Neely, and D. M. Wilson, “Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy,” *Pediatrics*, vol. 109, no. 2, pp. e30–e30, Feb. 2002, doi: 10.1542/peds.109.2.e30.

- [84] S. S. Mogensen *et al.*, “Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 5, pp. 1393–1401, May 2011, doi: 10.1210/jc.2010-2745.
- [85] J. L. Fahmy, C. K. Kaminsky, F. Kaufman, M. D. Nelson, and M. T. Parisi, “The radiological approach to precocious puberty,” *Br. J. Radiol.*, vol. 73, no. 869, pp. 560–567, 2000, doi: 10.1259/bjr.73.869.10884758.
- [86] W. J. Zwiebel and K. A. Murray, “Imaging assessment of pubertal disorders,” *Semin. Ultrasound, CT, MRI*, vol. 16, no. 4, pp. 296–303, Aug. 1995, doi: 10.1016/0887-2171(95)90034-9.
- [87] W. Oostdijk *et al.*, “Treatment of children with central precocious puberty by a slow-release gonadotropin-releasing hormone agonist,” *Eur. J. Pediatr.*, vol. 149, no. 5, pp. 308–313, Feb. 1990, doi: 10.1007/BF02171554.
- [88] L. D. Herter, E. Golendziner, J. A. M. Flores, E. Becker, and P. M. Spritzer, “Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: Correlation of findings with age and pubertal status,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 178, no. 6, pp. 1531–1536, 2002, doi: 10.2214/ajr.178.6.1781531.
- [89] J. C. Carel *et al.*, “Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: Importance of statural growth after interruption of treatment,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 6, pp. 1973–1978, Jun. 1999, doi: 10.1210/jcem.84.6.5647.
- [90] J. A. Grunt, L. K. Midyett, S. D. Simon, and L. Lowe, “When should cranial magnetic resonance imaging be used in girls with early sexual development?,” *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 17, no. 5. Freund Publishing House Ltd, pp. 775–780, May 01, 2004, doi: 10.1515/JPEM.2004.17.5.775.
- [91] M. A. Sperling, *Pediatric Endocrinology*. 2008.
- [92] D. Cohen, M. Janfaza, and K. O. Klein, “Importance of leuprolide acetate variable dosing for precocious puberty: A range of acceptable suppression,” *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 22, no. 7, pp. 629–634, Jul. 2009, doi: 10.1515/JPEM.2009.22.7.629.
- [93] K. O. Klein, K. M. Barnes, J. V. Jones, P. P. Feuille, and G. B. Cutler, “Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: The national institutes of health experience,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 10, pp. 4711–4716, Oct. 2001, doi: 10.1210/jcem.86.10.7915.

- [94] L. Lazar, A. Padoa, and M. Phillip, "Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, no. 9, pp. 3483–3489, Sep. 2007, doi: 10.1210/jc.2007-0321.
- [95] V. N. Brito *et al.*, "Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no. 7, pp. 2662–2669, Jul. 2008, doi: 10.1210/jc.2007-2183.
- [96] P. A. Lee *et al.*, "Efficacy and safety of leuprolide acetate 3-month depot 11.25 milligrams or 30 milligrams for the treatment of central precocious puberty," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 5, pp. 1572–1580, May 2012, doi: 10.1210/jc.2011-2704.
- [97] L. A. Silverman *et al.*, "Long-term continuous suppression with once-yearly histrelin subcutaneous implants for the treatment of central precocious puberty: A final report of a phase 3 multicenter trial," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, no. 6, pp. 2354–2363, Jun. 2015, doi: 10.1210/jc.2014-3031.
- [98] D. Mul *et al.*, "Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: The Dutch experience," in *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2000, vol. 13, no. SUPPL. 1, pp. 765–772, doi: 10.1515/jpem.2000.13.s1.765.
- [99] A. Schultze-Mosgau, G. Griesinger, C. Altgassen, S. von Otte, D. Hornung, and K. Diedrich, "New developments in the use of peptide gonadotropin-releasing hormone antagonists versus agonists," *Expert Opinion on Investigational Drugs*, vol. 14, no. 9, pp. 1085–1097, Sep. 2005, doi: 10.1517/13543784.14.9.1085.
- [100] C. Roth, "Therapeutic potential of GnRH antagonists in the treatment of precocious puberty," *Expert Opinion on Investigational Drugs*, vol. 11, no. 9, pp. 1253–1259, Sep. 2002, doi: 10.1517/13543784.11.9.1253.
- [101] F. Antoniazzi and G. Zamboni, "Central precocious puberty: Current treatment options," *Pediatric Drugs*, vol. 6, no. 4, pp. 211–231, 2004, doi: 10.2165/00148581-200406040-00002.
- [102] S. Heger *et al.*, "Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function," *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 254–255, pp. 217–220, Jul. 2006, doi: 10.1016/j.mce.2006.04.012.

- [103] H. Demirbilek, E. N. Gonc, A. Ozon, A. Alikasifoglu, and N. Kandemir, "Evaluation of serum kisspeptin levels in girls in the diagnosis of central precocious puberty and in the assessment of pubertal suppression," *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 25, no. 3–4, pp. 313–316, Apr. 2012, doi: 10.1515/jpem-2011-0445.
- [104] E. K. Neely *et al.*, "Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty," *J. Pediatr.*, vol. 121, no. 4, pp. 634–640, Oct. 1992, doi: 10.1016/S0022-3476(05)81162-X.
- [105] J. W. E. Lee *et al.*, "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.*, vol. 19, no. 3, p. 135, 2014, doi: 10.6065/apem.2014.19.3.135.
- [106] O. Akln, S. T. Yavuz, B. Hacihandioğlu, E. Sarl, O. Gürsel, and E. Yeşilkaya, "Anaphylaxis to gonadorelin acetate in a girl with central precocious puberty," *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 28, no. 11–12, pp. 1387–1389, Nov. 2015, doi: 10.1515/jpem-2015-0183.
- [107] W. F. Paterson, E. McNeill, D. Young, and M. D. C. Donaldson, "Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 61, no. 5, pp. 626–634, Nov. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02146.x.
- [108] A. M. Pasquino, I. Pucarelli, F. Accardo, V. Demiraj, M. Segni, and R. Di Nardo, "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.*, vol. 93, no. 1, pp. 190–195, Jan. 2008, doi: 10.1210/jc.2007-1216.
- [109] J. N. Zurita Cruz, I. Díaz Rodríguez, E. Nishimura Meguro, M. Villasis Keever, A. De Jesús Rivera Hernández, and E. Garrido Magaña, "Change in body mass index among girls with precocious puberty under treatment," *Arch. Argent. Pediatr.*, vol. 114, no. 2, pp. 143–145, Apr. 2016, doi: 10.5546/aap.2016.eng.143.
- [110] M. Censani, A. Feuer, S. Orton, G. Askin, and M. Vogiatzi, "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.*, vol. 32, no. 10, pp. 1065–1070, Oct. 2019, doi: 10.1515/jpem-2019-0105.

- [111] R. Corripio *et al.*, “Changes in body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty under gonadotropin-releasing hormone analogue therapy: The Spanish registry,” *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 86, no. 3, pp. 154–160, Oct. 2016, doi: 10.1159/000448552.
- [112] B. Wolters, N. Lass, and T. Reinehr, “Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues: Different impact on body weight in normal-weight and overweight children,” *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 78, no. 5–6, pp. 304–311, 2012, doi: 10.1159/000346145.
- [113] L. Lazar *et al.*, “Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: BMI evolution, metabolic outcome, and general health between third and fifth decades,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, no. 4, pp. 1445–1451, Apr. 2015, doi: 10.1210/jc.2014-3748.
- [114] P. Sinthuprasith, P. Dejkhamron, K. Wejaphikul, and K. Unachak, “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, doi: 10.1515/jpem-2019-0136.
- [115] J. W. Yoon, H. A. Park, J. Lee, and J. H. Kim, “The influence of Gonadotropin-Releasing hormone agonists on anthropometric change in girls with central precocious puberty,” *Korean J. Pediatr.*, vol. 60, no. 12, pp. 395–402, Dec. 2017, doi: 10.3345/kjp.2017.60.12.395.
- [116] F. Antoniazzi *et al.*, “Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 3, pp. 1096–1101, Mar. 2003, doi: 10.1210/jc.2002-021154.
- [117] M. Cisternino *et al.*, “Final height attainment and gonadal function in girls with precocious puberty treated with cyproterone acetate,” *Horm. Res.*, vol. 37, no. 3, pp. 86–90, 1992, doi: 10.1159/000182288.
- [118] O. Neyzi *et al.*, “Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children,” *JCRPE J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2015, doi: 10.4274/jcrpe.2183.
- [119] O. Neyzi *et al.*, “Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri,” 2008.
- [120] R. Bundak, A. Furman, H. Gunoz, F. Darendeliler, F. Bas, and O. Neyzi, “Body mass index references for Turkish children,” *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.*, 2006, doi: 10.1080/08035250500334738.

- [121] W. Greulich and S. Pyle, “Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist,” 1959.
- [122] S. B. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, and Milli Eğitim Bakanlığı, “Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 yaş grubu) Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu,” Ankara, 2011. Accessed: Jul. 06, 2020. [Online]. Available: http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/sb/halksag/belge/mevzuat/turkiye_okul_cocuk_6_10_yas_buyume_izlen_rap.pdf.
- [123] “Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması - COSI-TUR 2016,” 2016. [Online]. Available: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/haberler/turkiye-cocukluk-cagi-sismanlik/COSI-TUR-2016-Kitap.pdf>.
- [124] J. M. Lee, D. Appugliese, N. Kaciroti, R. F. Corwyn, R. H. Bradley, and J. C. Lumeng, “Weight status in young girls and the onset of puberty,” *Pediatrics*, vol. 119, no. 3, pp. e624–e630, Mar. 2007, doi: 10.1542/peds.2006-2188.
- [125] K. K. Davison, E. J. Susman, and L. L. Birch, “Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9,” *Pediatrics*, vol. 111, no. 4, pp. 815–821, Apr. 2003, doi: 10.1542/peds.111.4.815.
- [126] A. J. Arcari *et al.*, “Body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty during and after treatment with GnRH analogues,” *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 2016, no. 1, 2016, doi: 10.1186/s13633-016-0033-7.
- [127] A. J. Arcari *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.*, vol. 32, no. 2, pp. 181–186, Feb. 2019, doi: 10.1515/jpem-2018-0290.
- [128] W. J. Yang, K. H. Ko, K. H. Lee, I. T. Hwang, and Y. J. Oh, “The different effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth between normal-weight and overweight girls with central precocious puberty,” *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 22, no. 1, p. 49, 2017, doi: 10.6065/apem.2017.22.1.49.
- [129] H. R. Kim, H.-K. Nam, Y.-J. Rhie, and K.-H. Lee, “Treatment outcomes of gonadotropin-releasing hormone agonist in obese girls with central precocious puberty,” *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 22, no. 4, pp. 259–265, Dec. 2017, doi: 10.6065/apem.2017.22.4.259.

- [130] J. Park, T. H. Hwang, Y. D. Kim, and H. S. Han, “Longitudinal follow-up to near final height of auxological changes in girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog and grouped by pretreatment body mass index level,” *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 23, no. 1, pp. 14–20, Mar. 2018, doi: 10.6065/apem.2018.23.1.14.
- [131] J. Park and J. H. Kim, “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.*, vol. 22, no. 1, p. 27, 2017, doi: 10.6065/apem.2017.22.1.27.
- [132] H. S. Lee, J. S. Yoon, J. K. Roh, and J. S. Hwang, “Changes in body mass index during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty and early puberty,” *Endocrine*, vol. 54, no. 2, pp. 497–503, Nov. 2016, doi: 10.1007/s12020-016-1023-5.
- [133] H. İ. K. Zora and B. Özhan, “Santral Erken Puberteli Hastalarda GnRh Agonisti Tedavisinin Antropometrik Ölçümlere Etkisi,” Pamukkale Üniversitesi, 2019.
- [134] S. W. Kim *et al.*, “The influence of gonadotropin releasing hormone agonist treatment on the body weight and body mass index in girls with idiopathic precocious puberty and early puberty,” *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 22, no. 2, p. 95, 2017, doi: 10.6065/apem.2017.22.2.95.
- [135] A. Colmenares, P. Gunczler, and R. Lanes, “Higher prevalence of obesity and overweight without an adverse metabolic profile in girls with central precocious puberty compared to girls with early puberty, regardless of GnRH analogue treatment,” *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, no. 1, pp. 1–7, Dec. 2014, doi: 10.1186/1687-9856-2014-5.
- [136] P. Şimşek Onat, S. S. Erdeve, S. Çetinkaya, and Z. Ay, “Effect of gonadotropin releasing hormone analog treatment on final height in girls aged 6-10 years with central precocious and early puberty,” *Türk Pediatr. Arşivi*, 2020, doi: 10.14744/turkpediatriars.2020.01700.
- [137] A. Uğuz and F. Tütüncüler, “İdiopatik santral erken puberte tanılı olgularda GNRH analog tedavisinin beden kitle indeksine etkisinin araştırılması,” Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2018.
- [138] W. Oostdijk *et al.*, “Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 75, no. 4, pp. 292–297, 1996, doi: 10.1136/ad.75.4.292.

- [139] J. Pich, M. del M. Bibiloni, A. Pons, and J. A. Tur, “Weight Self-Regulation Process in Adolescence: The Relationship between Control Weight Attitudes, Behaviors, and Body Weight Status,” *Front. Nutr.*, vol. 2, May 2015, doi: 10.3389/fnut.2015.00014.
- [140] P. B. Kaplowitz, “Link between body fat and the timing of puberty,” *Pediatrics*, vol. 121, no. SUPPL.3. Pediatrics, Feb. 2008, doi: 10.1542/peds.2007-1813F.
- [141] J. P. H. Wilding, “Neuropeptides and appetite control,” *Diabetic Medicine*, vol. 19, no. 8. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 619–627, Aug. 01, 2002, doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00790.x.
- [142] M. R. Palmert, S. Radovick, and P. A. Boepple, “The Impact of Reversible Gonadal Sex Steroid Suppression on Serum Leptin Concentrations in Children with Central Precocious Puberty 1,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 83, no. 4, pp. 1091–1096, Apr. 1998, doi: 10.1210/jcem.83.4.4700.
- [143] C. Maffei, R. Franceschi, P. Moghetti, M. Camilot, S. Lauriola, and L. Tatò, “Circulating ghrelin levels in girls with central precocious puberty are reduced during treatment with LHRH analog,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 156, no. 1, pp. 99–103, Jan. 2007, doi: 10.1530/eje.1.02320.

VIII. EKLER**EK-1: HASTA TAKİP FORMU**

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Büyüme Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı
İDİOPATİK GERÇEK ERKEN PUBERTELE HASTALARDA GNRH ANALOG TEDAVİSİNİN BEDEN KİTLE İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
Hasta Takip Formu
Adı Soyadı:
Protokol / TC:
Telefon:
Doğum Tarihi:
Doğum Tartısı (SDS):
Gestasyon Yaşı:
Başvuru Tarihi:
Başvuru Yaşı (Desimal):
Anne Boy:
Baba Boy:
Cinsiyet
Kız
Erkek
GnRH _a Tedavisi
Ek Tedavi
Anne Menarş Yaşı:

Hasta Takip Formu

Adı Soyadı:	Başvuru Anı	Ted. Başı	Ted. 1. yılında	Ted. 2. yılında	Ted. 3. yılında	Ted. bitimi	Ted. sonrası 1. yıl	Ted. sonrası 2. yıl	Ted. sonrası 3. yıl
Tarih									
Yaş									
Boy									
Boy SDS									
Kilo									
Kilo SDS									
BKİ SDS									
Doğum Tartısı									
Meme Sağ									
Meme Sol									
Pubik Evre									
Aksiller evre									
Kemik Yaşı									
Bazal LH									
Bazal FSH									
Bazal E2									
Zirve LH									
Zirve FSH									
Zirve E2									
E2									

LH
FSH
ft4
TSH
Açlık Kan Şekeri
İnsülin
AST
ALT
T.Kol
TG
HDL
LDL
Uterus Boyutu
Sağ Over
Sol Over
GnRHa dozu (mg)
GnRHa adı
GnRHa dozu (mg/kg)
Ek fizik muayene bulgusu

EK-2 ETİK KURUL ONAYI

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Sayı : 26

Konu: Prof. Dr. Şükran POYRAZOĞLU hk.

Tarih : 07.01.2020

Sayın Prof. Dr. Şükran POYRAZOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 09/12/2019 gün ve 252664 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Mehmet ÇOBAN' ın yürüteceği 2019/1558 dosya numaralı "İdiopatik Gerçek Erken Puberteli Hastalarda GnRH Analog Tedavisinin Beden Kitle İndeksi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma, kurulumuzun 20/12/2019 tarih ve 21 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

EK-3 ÖZGEÇMİŞ**ÖZGEÇMİŞ****Adı Soyadı:** Mehmet Çoban**Doğum Tarihi:** 01.09.1988**Medeni Durumu:** Bekâr**Çalışılan Pozisyon:**

Tıpta Uzmanlık Öğrencisi,
 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

**Adres:** Köprülü Mehmet Paşa Sk. No: 4 – 3 Şehremini Fatih İstanbul**Telefon:** +90 543 2101020**E-mail:** mehmetcoban.dr@gmail.com**Eğitim Bilgileri**

2016 - *(Güncel) Tıpta Uzmanlık Öğrencisi*, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

2014 - 2016 Tıpta Uzmanlık Öğrencisi, Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Başkanlığı

2006 - 2012 Tıp Eğitimi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

2003 – 2006 Lise, İslim Nihat Özyurt Anadolu Lisesi *(okul birinciliği)*

Daha önce çalıştığım kurumlar

- Şanlıurfa Birecik Devlet Hastanesi, Acil Hekimliği, 2012 - 2013 Devlet Hizmet Yükümlülüğü
- Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2013-2014
- Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, 2014-2016, Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

Yabancı Dil

- İngilizce (iyi düzeyde)

Hobilerim

- Scuba Diving (1 Yıldız Dalıcı)
- Kamp ve doğa hayatı

Ulusal ve Uluslararası Bilimsel Kongreler, Toplantılar ve Sertifikalar

1. Çocuk Dostları Kongresi, 12-14 Mart 2020
2. 5. Genç Pediatristler Kongresi 29 Kasım- 1 Aralık 2019
3. Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı Kursu, 17 Mayıs 2019
4. 55. Türk Pediatri Kongresi, 28 Nisan-2 Mayıs 2019
5. 41. Pediatri Günleri, 7-10 Nisan 2019
6. Anne Sütü ile Beslenmede Danışmanlık Eğitim Kursu, 25-27 Şubat 2019
7. Çocuk Alerjisinde Rutinler Kursu, 3 Ocak 2019
8. Çocuk İstismarına ve İhmaline Yaklaşım Eğitimi, 5-6 Haziran 2018
9. 40. Pediatri Günleri, 8-11 Nisan 2018
10. 6. Çocuk Dostları Kongresi, 8-10 Mart 2018
11. Neonatal Resüsitasyon Programı, 12-14 Haziran 2017
12. 39. Pediatri Günleri, 2-5 Nisan 2017
13. İş Sağlığı ve Güvenliği Eğitimi, 20-22 Şubat 2017
14. 38. Pediatri Günleri, 2-6 Nisan 2016
15. 7th European Academy of Forensic Science Conference, 6-11 Eylül 2015
16. 4. Tıp Hukuku Günleri, Adli Toksikoloji, 19-20 Eylül 2014

Sosyal Sorumluluk Etkinlikleri

- 26. Diyabetik Çocuklar Kampı 5-11 Ağustos 2018, Kamp doktoru

İdari Sorumluluklar

- İstanbul Tıp Fakültesi, Asistan Temsilciliği, 2017-2019
- 22. Asistan Uyum Eğitimi, Konuşmacı, 6-9 Kasım 2018
- 21. Asistan Uyum Eğitimi, Konuşmacı, 22-25 Mayıs 2018
- Yüksek Öğretim Kurulu, Tıp Dallarında Asistan Eğitimi Çalıştay, Ekip Lideri, Nisan 2018
- 20. Asistan Uyum Eğitimi, Konuşmacı, 6-9 Mart 2018
- İstanbul Üniversitesi Hastaneleri, 15. Danışma Kurulu Toplantısı, 27.11.2017
- 19. Asistan Uyum Eğitimi, Konuşmacı, 5-8 Eylül 2017

Onur Belgesi

- Kara Kuvvetleri Komutanlığı, MEBS Okulu ve Eğitim Merkezi Komutanlığı Takdir Belgesi, Mart 2019

Yayınlanmış Bilimsel Makaleler ve Poster Bildirileri

- 1- Güller D, Önal Z, Çoban M, et al. Malnutrition and Nutritional Support Practices in Two Outpatient Clinic in a Pediatric Tertiary Care Center. *52nd Annual Meeting of ESPGHAN* Vol 66.; poster presentation, 5-8 Apr 2018.
- 2- Çoban M, Yıldırım Z, Yılmaz A, Nayır A: Akut Batın Tablosuyla Başvuran Bilateral Piyelonefrit, *39. Pediatri Günleri*, poster sunumu, 2-5 Nisan 2017, İstanbul, Türkiye
- 3- Konca Ç, Tekin M, Çoban M. et al. Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus Görülme Sıklığı, Mevsimsel Dağılımı ve Laboratuvar Bulguları. *Çocuk Enfeksiyon Derg.* 2014;8(1):7-11. doi:10.5152/ced.2014.1549
- 4- Konca Ç, Kahramaner Z, Çoban M, Mahanoğlu Y, Tekin M, Turgut M. Prilokain kullanımı sonrası gelişen edinsel methemoglobinemi. *Güncel Pediatri.* 2014;12(1):54-57. doi:10.4274/jcp.84803