



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİN BİLİM DALI

**KIZLARDA SANTRAL PUBERTE PREKOKS VE PREMATÜR
TELARŞTA ANTİMÜLLERİAN HORMONUN ROLÜ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Nursel MURATOĞLU ŞAHİN

ANKARA, 2014



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİN BİLİM DALI

**KIZLARDA SANTRAL PUBERTE PREKOKS VE PREMATÜR
TELARŞTA ANTİMÜLLERİAN HORMONUN ROLÜ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Nursel MURATOĞLU ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sibel TULGAR KINIK

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.
(Proje No: KA 12/10)

ANKARA, 2014

TEŞEKKÜR

Yan dal eğitimim süresince gerek bilimsel yaklaşımı, gerekse hayat görüşüyle benim mesleki ve kişisel gelişimime katkıları nedeniyle ömrüm boyunca minnettar kalacağım değerli hocam Prof. Dr. Sibel Tulgar Kınık'a;

Sağladıkları destek ve huzurlu çalışma ortamı için Ana Blim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra Baskın başta olmak üzere değerli hocalarıma, sekreter ve hemşire hanımlara;

Gözümü açtığım ilk günden beri sevgi ve büyük özveriyle beni bugünlere getiren sevgili aileme;

Her zaman yanımda olan ve daha ileriye amaçlamamı teşvik eden sevgili eşime;

Yan dal eğitimim süresinde hayatıma katılarak hayatımın tadı, tuzu, vazgeçilmezi olan ve bu tezin oluşum sürecinde onlardan çaldığım zamanları affettikleri için çocuklarım Çınar ve Erdem'e teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Nursel MURATOĞLU ŞAHİN

2014, Ankara

ÖZET

Kızlarda Santral Puberte Prekoks ve Prematür Telarşta Antimüllerian Hormonun Rolü

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

Yandal Uzmanlık Tezi, 2014

Amaç: Antimüllerian hormonun (AMH) folikülogenezin başlatılmasında ve dominant folikül seçiminde etkili olduğu bilinmekle birlikte, prematür telarş (PT) ve santral puberte prekoks taki (SPP) rolü bilinmemektedir. Bu çalışmada amaç PT ve SPP'lu kızlarda AMH düzeyini incelemek ve AMH düzeyi ile PT ve SPP ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Hasta grubu olarak meme gelişimi şikayeti ile başvuran 8 yaş altı, organik nedenli puberte prekoks, akut ya da kronik hastalığı ya da ilaç kullanım öyküsü olmayan toplam 65 kız olgu ve kontrol grubu olarak 25 prepubertal, 24 pubertal ve 25 post-menarş sağlıklı kız alındı. Hasta ve kontrol grubunun AMH düzeyleri ölçüldü. Hastaların ilk gelişte anamnez ve fizik muayene bulguları, kemik yaşı, pelvik USG, serbest T4, TSH, FSH, LH, östradiol düzeyleri kaydedildi. Hastalar LHRH testi sonucuna göre PT ve SPP olarak ayrıldı. Hasta grubundan 4-6 ay sonra AMH düzeyi ölçüldü.

Bulgular: LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 ve 3,3 mIU/mL olarak alındığında SPP grubunun AMH ortalaması, PT grubunun AMH ortalamasından anlamlı olarak daha düşüktü (p:0,022 ve p:0,028). LHRH testinde pik LH yanıtı için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında AMH cut-off değeri %67,9 sensitivite ve %83,8 spesifite ile 1,265 ng/ml olarak saptanırken, sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında %96,8 sensitivite ve %76,5 spesifite ile 0,795 mg/dl olarak saptanmıştır (p:0,010, p:0,007). Prepubertal, pubertal ve menarş (+) kontrol grubunun AMH ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı, prepubertal kontrol grubu ile hasta grubunun AMH düzeyleri de farklılık göstermedi. Hasta grubunda, AMH ile ortalama, maksimum ve minimum over hacimleri arasında anlamlı derecede (+) korelasyon saptandı (sırasıyla p:0,001, p:0,0001, p:0,008).

Sonuç: Pubertede HHG aksının aktiflendiği dönemde AMH düzeyininin düştüğü saptandı. Erken meme gelişimi olan kızlarda AMH'nın düşük bulunmasının kliniğin progresif olacağı açısından uyarıcı olabileceği ve AMH'nın SPP tanı veya izleminde kullanılabileceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Puberte Prekoks, Prematür Telarş, AMH

ABSTRACT

The Role of Antimullerian Hormone in Central Precocious Puberty (CPP) and Premature Thelarche (PT) in Girls. Baskent University Medicine Faculty, Division of Pediatric Endocrinology, thesis of pediatric endocrinology, 2014.

Objective: Although it is known that Antimullerian Hormone (AMH) is effective in initialization of folliculogenesis and selection of dominant follicle, the role of AMH in PT and CPP is not known. The aim of this study is investigating the level of AMH in girls with PT and CPP, and research the relationship between AMH level and PT and CPP.

Material and Method: Total 65 girls, younger than 8 years old, who complaint with breast development but do not have organic pathology causing precocious puberty, acute or chronic disease or any drug usage history were taken as patient group. Additionally, control group was recruited from 25 prepubertal, 24 pubertal and 25 post menarche healthy girls. The AMH levels of patient and control groups were measured. Medical history and physical examination findings, bone age, pelvic USG, free T4, TSH, FSH, LH, estradiol levels of patients were recorded in their first visits. According to LHRH test results patients were divided to subgroups such as PT and CPP. After 4-6 months, AMH levels of the subgroups were measured.

Results: The average AMH of CPP group is found to be significantly lower than the PT group, when peak LH response limit is taken as 4,2 and 3,3 mIU/mL in LHRH test ($p:0,022$ and $p:0,028$). AMH cut-off value is found to be 1,265 ng/ml with 67,9% sensitivity and 83,8% specificity when peak LH response limit is taken as 4,2 mIU/mL in LHRH test, but it is found to be 0,795 mg/dl with 96,8% sensitivity and 76,5% spesifity if the limit is taken as 3,3 mIU/mL ($p:0,010$, $p:0,007$). There is no significant difference determined between the average AMH of prepubertal, pubertal and post-menarche control groups, and moreover the average AMH level of prepubertal control group does not differ from patient group. In the patient group, AMH levels and mean, maximum and minimum ovarian volumes were significantly correlated ($p:0.001$, $p:0.0001$, $p:0.008$, respectively).

Conclusion: herein we have shown that, the AMH level was decreasing during the pubertal HHG axis activation period. It was thought that, the finding of lower AMH in girls with early breast development might be an impressive marker for the progressive clinic. AMH measurements might be a usefull indicator in diagnosing and management of CPP.

Key Words: Precocious Puberty, Premature Thelarche, AMH.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLO DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kız Genital Sisteminin Gelişimi	2
2.1.1. Nöroendokrin-Over Aksının Gelişimi.....	2
2.1.1.1. Fetüs	2
2.1.1.2. İnfant ve Çocuk	4
2.1.1.3. Adolesan	5
2.1.1.3. Yetişkin.....	6
2.1.2. Nöroendokrin-Over Aksının Regülasyonu.....	8
2.1.2.1. Puberte Başlangıcını Etkileyen Faktörler	8
2.1.3. Adrenarş ve Adrenal Androjen Sekresyonunun Regülasyonu	14
2.2. Puberte	15
2.2.1. Normal Pubertal Gelişim.....	15
2.2.1.1. Hormonal Gelişim	15
2.2.1.2. Klinik Gelişim	16
2.2.2. Puberte Zamanlamasında Normal Varyasyonlar.....	20
2.2.2.1. Prematür Telarş.....	20
2.2.2.1.1. Prematür Telarş Nedenleri	21
2.2.2.1.2. Prematür Telarş İzlem ve Tedavisi	23
2.2.2.2. Prematür Pubarş.....	23
2.2.2.2.1. Prematür Pubarş Nedenleri	24
2.2.2.2.2. Prematür Pubarş İzlem ve Tedavisi	24

2.3. Puberte Prekoks.....	25
2.3.1. Puberte Prekoks Etiyolojisi	25
2.3.2. Santral (Komplet, Gerçek) Puberte Prekoks	28
2.3.3. Periferik (İnkomplet, Psödo) Puberte Prekoks.....	28
2.3.4. Öykü.....	30
2.3.5. Klinik Bulgular.....	30
2.3.6. Tanı.....	31
2.3.7. Tedavi.....	33
2.4. Anti Müllarian Hormon	39
2.4.1. Erkeklerde AMH'nın Rolü.....	40
2.4.2. Kızlarda AMH'nın Rolü.....	43
2.4.3. AMH Ölçüm Metodu	50
2.4.4. Kızlarda AMH'nın Normal Değerleri	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi.....	53
3.2. Hasta Grubu	53
3.3. Kontrol Grubu.....	56
3.4. İstatistiksel Analiz.....	56
4. BULGULAR	57
4.1. Hasta Grubu	57
4.1.1. Hasta Grubu Sınıflaması	60
4.1.1.1. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının Karşılaştırılması.....	60
4.1.1.2. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının Karşılaştırılması.....	67
4.1.1.3. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 ve 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının Karşılaştırılmasında Değişen Sonuçlar.....	74
4.1.1.4. GnRHa Tedavisi Alan ve Almayanların Bulgularının Karşılaştırılması.....	75
4.2. Kontrol Grubu.....	77
4.2.1. Kontrol Grubunun Sınıflaması	77
4.3. Hasta Grubu İle Kontrol Grubunun Genel Karşılaştırılması.....	79
4.4. Hasta Grubu İle Prepubertal Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	80

4.5. Kontrol Alt Grupları (Prepubertal, Pubertal ve Menarş Grupları) ile Hasta Alt Gruplarının (Pik LH yanıtı için sınır 4,2 ve 3,3 mIU/ml Olarak Alındığında PT ve SPP Grupları) AMH Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	81
4.6. Meme Evresi ile AMH Arasındaki İlişki	81
4.7. AMH'nın Diğer Parametrelerle Korelasyonu	82
5. TARTIŞMA.....	85
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	97
6.1. Sonuçlar	97
6.2. Öneriler	99
7. KAYNAKLAR.....	100

SİMGELER VE KISALTMALAR

AK	: Aksiller Kılınma
ALK	: Aktivin Reseptör Like Kinaz
AMH	: Antimüllerian Hormon
AMHKO	: Antimüllerian Hormon Knock Out
AMHR	: Anti Müllerian Hormon Reseptörü
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHEAS	: Dihidroepiandrosteron Sülfat
DSL	: Diagnostic System Laboratories
EAP1	: Ökaryotik Ribozom Biyogenezis Protein 1
ELISA	: Enzyme Linked Immunoassay
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
GnRHa	: Gonadotropin Releasing Hormon Agonisti
GH	: Growth Hormon
GPR54	: G Protein-Coupled Reseptör 54
HHG	: Hipotalamus-hipofiz-gonad
IB	: Immunotech Beckman
ICMA	: Immunochemiluminometric assay
IFMA	: Immunoflorometric assay
IGF	: Insulin-like Growth Faktör
IL-6	: İnterlökin 6
İUBG	: İntrauterin Büyüme Geriliği
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi

KMD	: Kemik Mineral Dansitesi
KY	: Kemik Yaşı
LH	: Lüteinizan Hormon
Oct2	: Octomer Dependent Promotor 2
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PK	: Pubik Kılınma
PP	: Puberte Prekoks
PPP	: Periferik Puberte Prekoks
PT	: Prematür Telarş
RIA	: Radyoimmünoassay
SD	: Standart Deviasyon
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SPP	: Santral Puberte Prekoks
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TGF	: Transforming Growth Faktör
TTF1	: Tiroid Transkripsiyon Faktörü 1
USG	: Ultrasonografi
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. GnRH salınımını uyaran ve baskılayan nörotransmitter ve nöromodülatörler.....	9
Tablo 2.2. Tanner-Marshal sınıflandırmasına göre kızlarda meme gelişimi evreleri.....	17
Tablo 2.3. Tanner- Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda PK'nın evreleri	17
Tablo 2.4. Puberte prekoks etyolojisi	26
Tablo 2.5. Puberte Prekoks Sınıflaması	27
Tablo 2.6. Puberte Prekoksta Klinik Seyir	31
Tablo 2.7. Progresif PP kriterleri.....	33
Tablo 2.8. Santral puberte prekokslu hastalarda GnRHa tedavisi sırasında pubertal baskılanmayı gösteren LH düzeyi için ölçüm metoduna göre belirlenmiş eşik değerler	36
Tablo 2.9. Erkek çocuk ve adolesanlarda ortalama AMH düzeyleri (ng/ml).....	42
Tablo 2.10. Kız çocuk ve adolesanlarda ortalama AMH düzeyleri (ng/ml)	51
Tablo 4.1. Hasta Grubunun İlk Geliş Klinik Bulguları	57
Tablo 4.2. Hasta Grubunun Pelvik USG Bulguları	58
Tablo 4.3. Hasta Grubunun İlk Geliş Laboratuvar Bulguları.....	59
Tablo 4.4. Hasta Grubunun 2. Geliş Laboratuvar Bulguları	60
Tablo 4.5. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının İlk Geliş Klinik Bulguları.....	61
Tablo 4.6. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının Pelvik USG Bulguları.....	62
Tablo 4.7. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının İlk Geliş Laboratuvar Bulguları	63

Tablo 4.8.	LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının 2. Geliş Laboratuar Bulguları.....	65
Tablo 4.9.	LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının ilk ve 2. Geliş AMH Düzeyleri ve Korelasyonu	65
Tablo 4.10.	LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının İlk Geliş Klinik Bulguları.....	68
Tablo 4.11.	LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının Pelvik USG Bulguları.....	69
Tablo 4.12.	LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının İlk Geliş Laboratuar Bulguları	70
Tablo 4.13.	LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının 2. Geliş Laboratuar Bulguları.....	72
Tablo 4.14.	LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının ilk ve 2. Geliş AMH Düzeyleri ve Korelasyonu	72
Tablo 4.15.	GnRHa Tedavisi Alan ve Almayanlarda İlk ve 2. Geliş AMH Düzeylerinin Karşılaştırılması	75
Tablo 4.16.	GnRHa Tedavisi Alan ve Almayanlarda İlk ve 2. Gelişteki Diğer Bulguların Karşılaştırılması	76
Tablo 4.17.	Kontrol Grubunun Klinik ve Laboratuar Bulguları	77
Tablo 4.18.	Prepubertal, Pubertal Ve Menarş (+) Kontrol Gruplarının Klinik ve Laboratuar Bulguları	78
Tablo 4.19.	Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Bulgularının Karşılaştırılması	79
Tablo 4.20.	Prepubertal Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Bulgularının Karşılaştırılması	80
Tablo 4.21.	LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT, SPP ve Kontrol Grubunun Meme Evrelerine Göre AMH Düzeylerinin Karşılaştırılması	81

Tablo 4.22. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT, SPP ve Kontrol Grubunun Meme Evrelerine Göre AMH Düzeylerinin Karşılaştırılması	82
Tablo 4.23. AMH'nın İlk Geliş Klinik Özelliklerle Korelasyonu.....	83
Tablo 4.24. AMH'nın Pelvik USG Bulgularıyla Korelasyonu	83
Tablo 4.25. AMH'nın İlk Geliş Laboratuar Bulgularıyla Korelasyonu	84

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Fetal Hayattan İtibaren Germ Hücre ve Over Foliküllerinin Sayısı.....	3
Şekil 2.2. Overde Folikül Gelişimi	4
Şekil 2.3. GnRH salınımının transsinaptik ve glial kontrolünün sağlandığı kompleks regülasyonu	10
Şekil 2.4. Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda meme gelişmi evreleri	16
Şekil 2.5. Erkek çocuklarda AMH, FSH, LH ve Testosteronun yaşlara göre değişimi.....	41
Şekil 2.6. AMH'nın gonadotropinler ve androjenlerle regülasyonu.....	43
Şekil 2.7. Postnatal overlerde AMH'nın salgılanması ve rolü.....	44
Şekil 2.8. Overlerde folikülogenez ve regülasyonu	45
Şekil 2.9. Prepubertal, yetişkin ve ileri yaşta normal (□) ve AMHKO (■) farelerde folikül popülasyonu	46
Şekil 4.1. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının AMH Median ve Kartilleri.....	64
Şekil 4.2. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve Tedavi Alan SPP Grubunun ilk ve 2. Geliş AMH düzeylerinin ortalaması.....	66
Şekil 4.3. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında AMH'nın ROC eğrisi.....	67
Şekil 4.4. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının AMH Median ve Kartilleri.....	71
Şekil 4.5. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının ilk ve 2. Geliş AMH düzeylerinin ortalaması	73
Şekil 4.6. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında AMH'nın ROC eğrisi.....	74

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kızlarda sekonder seks karakterlerinin sekiz yaşından önce ortaya çıkmasına puberte prekoks (PP) denir. Puberte prekoks; santral (gonadotropin bağımlı, gerçek) ve periferik (gonadotropin bağımsız, yalancı) PP olarak iki gruba ayrılır. Puberte prekoks kızlarda daha sık görülür ve büyük çoğunluğu idiopatik santral PP'tur. Bu hastalarda hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) aksının neden erken aktif hale geldiği halen tam bilinmemekle birlikte metabolik, nütrisyonel ve hormonal faktörlerin karmaşık etkileşiminin etkili olduğu düşünülmektedir (1). Prematür telarş (PT) ise kızlarda sekiz yaş öncesinde pubertenin diğer bulguları (seksüel kıllanma, vajinal mukozada östrojenizasyon, lineer büyümede hızlanma, ileri kemik matürasyonu, erişkin vücut kokusu veya tipik davranış değişiklikleri) olmadan benign, yavaş seyirli izole meme gelişimidir (2-4). Prematür telarş olgularında HHG aksında kısmi bir aktivasyon ve artmış ovaryan foliküler aktivitenin bulunduğu düşünülmektedir (5).

Antimüllerian hormon (AMH) erkek fetüslerde 5. gestasyonel haftadan itibaren testislerde sertoli hücrelerinden sentezlenmeye başlar ve sentezi ömür boyu devam eder. Erkeklerde ana görevi embriyonel gelişimde müllerian kanalların gerilemesidir (6). Kız fetüslerde 36. gestasyonel haftadan itibaren overlerde granüloza hücrelerinden üretilmeye başlanır (6). AMH düzeyi kord kanında çok düşükken, 8 yaşına kadar artmakta, 8-25 yaşlarda aynı düzeylerde kalmakta ve sonrasında giderek azalarak menapozda sonlanmaktadır (6). Primer ve preantral foliküllerden AMH salgılanmakta olup AMH'nın folikülogenezin başlatılmasında ve dominant folikül seçiminde etkili olduğu düşünülmektedir (6). AMH'nın hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) aksının feed-back mekanizması dışında büyük ölçüde parakrin etki gösterdiği düşünülmektedir (6).

Puberte başlangıcında veya puberte evrelerine göre AMH düzeyinde değişiklik olup olmadığı net bilinmemektedir. Literatürde AMH ve PT/SPP ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma da yoktur. AMH'nın folikülogenezin başlatılmasında ve dominant folikül seçiminde etkili olduğu gözönüne alındığında AMH'nın pubertal gelişimin başlangıcında da rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada amaç 8 yaş öncesi meme gelişimi şikayeti ile başvuran PT/SPP'lu kızlarda AMH düzeyini incelemek ve AMH düzeyi ile PT/SPP ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kız Genital Sisteminin Gelişimi

2.1.1. Nöroendokrin-Over Aksının Gelişimi

2.1.1.1. Fetüs

Nöroendokrin Sistem: Gonadotropin releasing (salgılatıcı) hormon (GnRH) üreten nöronlar gelişimin erken evresinde primitif olfaktör plaktan köken alır ve daha sonra medial bazal hipotalamusa göç ederler. 11. gestasyon haftasında stromal ektodermden ön hipofiz, nöral orjinden ise arka hipofiz gelişir (7). Bu dönemde hipotalamik GnRH ve buna paralel olarak lüteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) artmaya başlar. 20-24. gestasyon haftalarında hipofiz portal sistem ve bağlantılarının tamamlanmasıyla gonadotropinler pik düzeyine ulaşır ve bu düzeylere matür siklus ortası döneme kadar tekrar ulaşamaz (8).

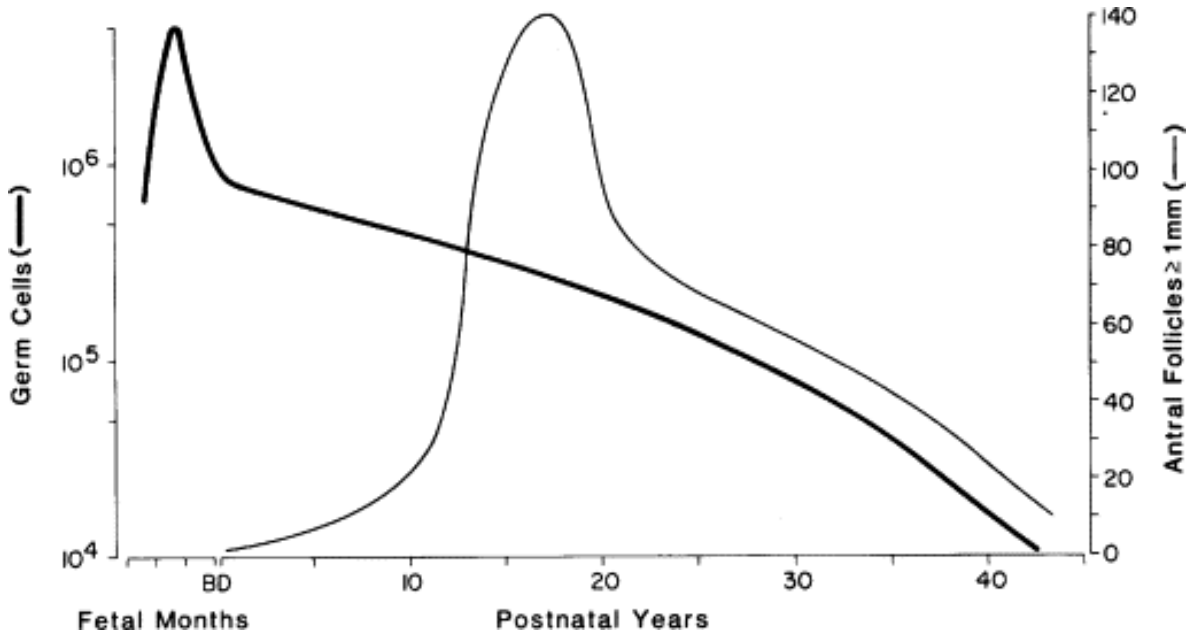
Kız fetüslerde LH ve FSH seviyeleri erkek fetüslere göre daha yüksektir (8). Ratlarda dişi fetüslerde GnRH içeren nöronlar daha erken gelişir (9). Bu farklılıklar gonadal sex hormon üretiminde belirleyici olabilir.

Fetal yaşamın sonlarında fetal hipotalamik GnRH ve hipofizer gonadotropin sekresyonu azalmaya başlar. Bu durum fetoplasental üniteden salgılanan seks steroid yüksekliğinin negatif feedback etkisi olarak açıklanabilir. Ayrıca fetal yaşam boyunca santral sinir sisteminin (SSS) gelişimi hipotalamik GnRH sekresyonunu inhibe etmektedir (8).

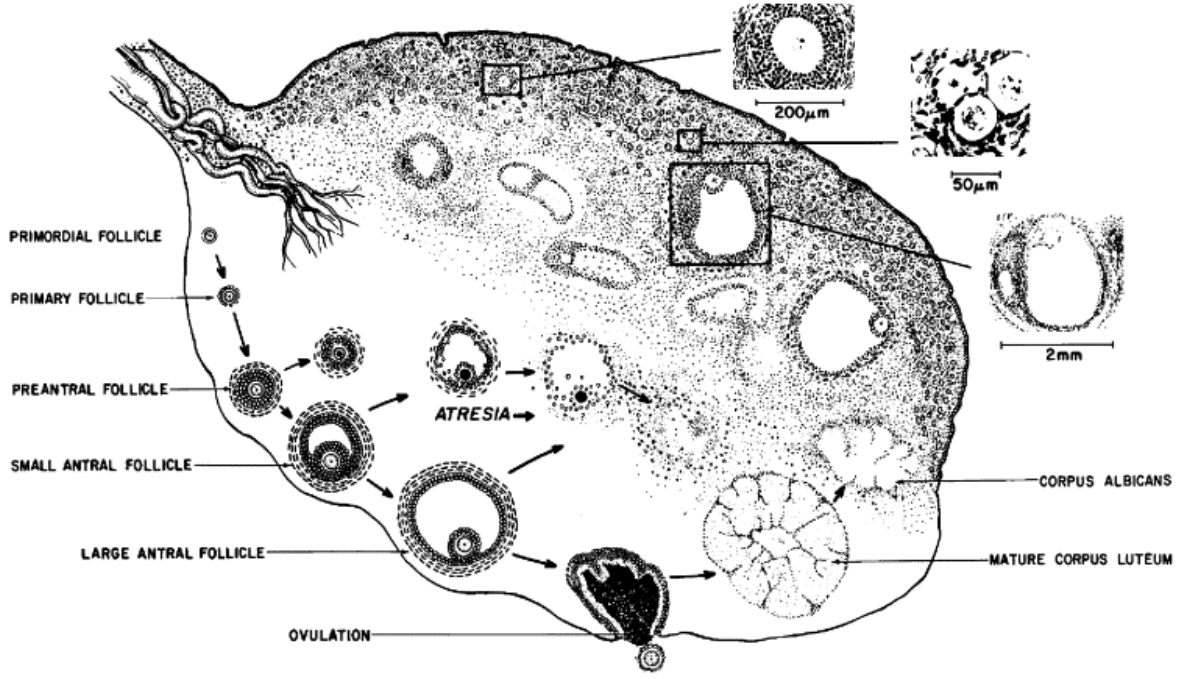
Fetal hipofizden salgılanan gonadotropinler normal over gelişimini sağlamaktadır ve gametlerin sağ kalımı fetal hipofizden salgılanan gonadotropinlere bağlıdır.

Overler: Overler ürogenital katlantıdan oluşurlar. Gestasyonun ilk ayında primitif germ hücreleri yolk sac endoderminden overlere göç ederler. 8. gestasyon haftasında overler testislerden ayırt edilebilir duruma gelir. Gestasyonun 5 ile 6. aylarında oogonyalarda oogeneze başlar ve mayoz bölünmenin profazında primer oositler oluşmaya başlar (10). Oositlerin sayısı gestasyonun 5. ayında pik yapar, bu dönemde 6,8 milyon germ hücresi bulunur (11) (Şekil 2.1). Mayoz bölünmenin profazının diploten aşamasında granüloza

hücreleri oositlerin etrafını sarar ve primordial foliküller oluşur, diğerleri atreziye uğrar (12) (Şekil 2.2). Primordial foliküller gestasyonun 4. ayında görülmeye başlar ve sayıları gestasyonun 5-9. ayları arasında pik yapar. Primordial foliküllerin etrafını çevreleyen granüloza hücrelerinin kübik epitele dönüşmesi ile primer foliküller oluşur (Şekil 2.2). Primordial ve küçük primer foliküller germ hücre deposunu oluşturur ve bu depodan çocukluk çağı boyunca çok az miktarda kayıp olur (13). Folikül gelişiminde primer foliküllerden daha bol miktarda granüloza hücreleri ve teka hücre organizasyonu içeren sekonder ve preantral foliküller oluşur (Şekil 2.2). Gestasyonun 7. ayından sonra antral foliküller görülmeye başlanır (14). Doğumda overlerde 1-2 mm çapında bir veya iki antral folikül bulunur (14) ve over içeriği postnatal döneme göre daha zengindir (toplam 2 milyon, yarısı atrezik görünümündedir) (11).



Şekil 2.1. Fetal Hayattan İtibaren Germ Hücre ve Over Foliküllerinin Sayısı (15)



Şekil 2.2. Overde Folikül Gelişimi (15)

Kız fetüslerde seks steroidlerinin ana kaynağı fetoplasental ünedir, antral folikül gelişimi başlamadan overlerden östradiol üretimi pek yoktur (16).

2.1.1.2. İnfant ve Çocuk

Nöroendokrin Sistem: Yenidoğan döneminde HHG aksında geçici bir aktivasyon vardır. Bu dönemdeki gonadotropin sekresyonunun mekanizması bilinmemekle birlikte pubertal dönemdeki santral aktivasyona benzerdir. Kord kanında FSH ve LH seviyeleri düşüktür fakat doğumda fetoplasental üneden ayrılmayla birlikte östrojen seviyesinin düşmesi ile inhibitör etkinin ortadan kalkmasıyla yaşamın ilk haftasında FSH ve LH hızla yükselerek erken pubertal seviyelere ulaşır (17,18). Bu dönemde GnRH'ya yanıt erken pubertal yanıt gibidir. Postnatal 4. ayda gonadotropin seviyeleri düşmeye başlar. Gonadotropin seviyelerindeki bu düşüş hipotalamik östrojen reseptörlerindeki artışa bağlı olabilir. Ratlarda hipotalamik östrojen reseptörlerindeki artışla ters orantılı serum gonadotropinlerinde düşüş olduğu gösterilmiştir (19). Gonadotropinlerdeki bu düşüşü açıklayacak bir diğer mekanizma ise nöral sistemin gelişimi ile SSS'den hipotalamusa inhibitör sinyallerin gönderilmeye başlanması olabilir.

6 yaş civarında gonadotropinler en düşük seviyesine ulaşır. Bu yaşta GnRH'ya FSH ve LH yanıtı minimaldir. Bununla birlikte bu dönemde gonadotropin üretimi tamamen suprese değildir ve FSH yetişkin düzeyinin yaklaşık %15'i, LH ise yaklaşık %3'ü kadardır (20). Bu dönemde monoklonal antikor yöntemi ile yapılan ölçümlerde gonadotropinlerin 1-2 saatlik intervaller şeklinde pulsatil olarak, uykuyla artan ve gün içinde 0,15 U/L'den az olacak şekilde salgılandığı görülmüştür (21). Bu dönemde antral folikül varlığı gonadotropin uyarısının göstergesidir.

7-10 yaş arası prepubertal kızlarda LH seviyeleri 2 katına çıkarken, FSH seviyelerinde daha az artış olur (22). Bu artış immünoreaktif GnRH artışına yanıt olarak oluşur (23). Bu hormonal değişiklikler sekonder seks karakterleri ortaya çıkmadan önce meydana gelmektedir.

Overler: Yenidoğan overleri tipik olarak teka hücrelerinin luteinize olduğu bir antral folikül içerir (24). Bütün yaşlarda foliküllerde büyüme olur ve bazıları antral evreye ulaşır (12). 7 yaşta overlerdeki büyük antral foliküllerin sayısı infant dönemin 2 katına, 9 yaşta ise 4 katına ulaşır (Şekil 2). Orta çocukluk döneminde overlerde 4-9 mm çapında 5'ten fazla antral folikül bulunur. Bunların çoğunluğu pubertenin hemen öncesinde oluşur (12,25). Fakat bu antral foliküllerin hepsi atreziye uğrayarak stroma miktarının ve bunun sonucu olarak over volümünün artmasına sebep olur (12).

Yenidoğanda HHG aksında geçici aktivasyona bağlı ilk birkaç ayda östradiol FSH'ya paralel olarak erken pubertal düzeye ulaşır ve sonrasında düşer (26). Geç prepubertal dönemde gonadotropinlerin diurnal salgılanmasındaki artışa bağlı östradiol seviyeleri diurnal olarak artmaya başlar ve sabah piki 6-12 pg/ml civarına ulaşır (22). Östrojenin daha fazla yükselmemesinin olası sebepleri FSH'nın sadece epizodik olarak pubertal düzeye ulaşması ve/veya LH'nın östradiol prekürsörlerinin sentezini yeterince uyuracak seviyelere ulaşamamasıdır.

2.1.1.3. Adolesan

Pubertede hormonal değişiklikler geç preadolesan dönemde, sekonder seks karakterleri gelişmeden önce başlar. İlk başta sadece geceleri, sonra tedricen gün içinde de hipotalamustan artan frekans ve amplitütte GnRH salgılanması ile puberte oluşur.

GnRH piklerinin nisbeten az olduğu pubertenin erken evresinde FSH'nın klirensinin daha yavaş olmasına bağlı kızlarda FSH artışı LH artışından önce görülür. FSH'nın daha baskın olan yüksekliği overlerde folikül gelişimine neden olur (21). LH'nın da artışıyla puberte daha da ilerler. Puberte boyunca FSH yaklaşık 2,5 kat artarken, LH yaklaşık 25 kat artar (21). Pubertenin başlangıcında LH gece uykunun başlangıcından sonraki 20 dakikada bir miktar artarken, zamanla daha fazla ve uzun süreli artışlar görülür ve uyanık olunan saatlerdeki düşüş miktarı azalır. Menarş dönemine kadar gündüz LH seviyeleri artar ve diurnal ritim kaybolur. Puberte boyunca LH biyoaktivitesinde de yaklaşık 5 katlık artış olduğu düşünülmektedir (27). FSH seviyeleri de daha az belirgin olmak üzere aynı paterni gösterir. Uykudaki LH piki ile östradiol piki arasında yaklaşık 12 saatlik bir gecikme olduğundan östradiol seviyeleri sabah saatlerinde maksimuma ulaşır (28). Menarşın olduğu yılda östrojende hızlı bir artış görülür (29). Östradiol ve progesteron seviyelerindeki artış hipofiz GnRH'ya FSH ve LH yanıtını arttırır. Perimenarşal dönemde yüksek folikül sayısı ve matür gonadotropin uyarısı ile büyük antral folikül sayısı öncesine göre artış gösterir.

2.1.1.3. Yetişkin

Foliküler Faz: Primordial folikül gelişimi gonadotropinlerden bağımsızdır. Ancak sonrasında preantral foliküllerin granüloza hücrelerinde FSH reseptörleri ve granüloza hücrelerini çevreleyen teka hücrelerinde LH reseptörleri oluşur. Aktivin preantral foliküllerde FSH reseptörlerini FSH'dan bağımsız olarak arttırır (30). Antrum oluşumu FSH uyarısı ile olur. FSH primer foliküllerde androjen reseptör ekspresyonunu uyarır (31). Folikül gelişiminin erken evrelerinde ve folikül gelişiminin tamamlanmasında androjen etkisi gereklidir ve androjenlerin artışında folikül sayısında artış görülür (32). LH teka hücrelerinde androjen biyosentezi için gerekli enzimleri uyarır (33). Androjenler FSH reseptör sayısını arttırarak erken dönem folikül gelişimini uyarırlar (31). Küçük antral foliküllerin teka hücrelerinin bir kısmında çok az miktarda östradiol üretimi de görülür (34). Antral foliküller yaklaşık 1 mm çapa ulaştığında östradiol üretimi başlar (35). Düşük düzeyde androjen üretimi FSH uyarısının etkisini arttırarak granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini uyarır (36). 2 mm çapın üzerindeki foliküllerde büyüme giderek artan oranda FSH bağımlıdır (37). FSH olmadan antral folikül gelişimi olmaz ve folikül çapı 5 mm'yi geçemez (38). Midfoliküler fazla birlikte, FSH'ya duyarlı granüloza hücrelerinin

proliferasyonu ile androstenodiondan östradiol üretimi artar (39). Hayvan deneylerinde östradiolün granüloza hücrelerini ve LH'dan bağımsız olarak antral gelişimi uyardığı gösterilmiştir (40).

Folikül havuzundan dominant folikül seçimi menstruel siklusun başında olur (13). Dominant folikül FSH'ya en duyarlı foliküldür ve folliküler fazda dominant folikülün optimal gelişimi için FSH kritik önem taşır. Midfoliküler fazda östradiolün tek kaynağı dominant foliküldür. Yalnız bu folikül büyümeye devam eder ve 10 mm veya daha büyük çapa ulaşırken diğerleri atreziye uğrar. Bu dönemde artmış östradiol seviyeleri FSH sekresyonunu inhibe ederken, hipofizin GnRH'ya LH yanıtını arttırır. LH artışı ile teka hücrelerinde proliferasyon ve bu hücrelerde LH reseptörleri artar (41). Bunların sonucunda androjen üretimi artar FSH'nın aromataz aktivitesini arttırıcı etkisi ile birlikte östradiol ve progesterona dönüşüm artar. Bu dönemde FSH granüloza hücrelerinde LH reseptör oluşumunu indükler (42). Bu lüteinize olmuş granüloza hücreleri FSH gibi LH'ya da yanıtı olduklarından östradiol ve progestin üretimini artırabilme yeteneği kazanırlar. Folikül gelişiminin son basamağında LH piki granüloza hücrelerinde prostoglandin sentazı uyarırken, siklin gen transkripsiyonunu inhibe ederek ovülasyona zemin hazırlar (43). Sonrasında folikül hızla FSH ve LH'ya duyarsızlaşmaya başlar (44). Proteaz aktivitesi, prostaglandin, plazminojen aktivatör üretimi ve vasküler permeabilite artar. Mayoz bölünme sonucu haploid gamet (sekonder oosit) oluşur ve sonrasında ovülasyon gerçekleşir.

Dominant folikül oluşumunda over içindeki androjen düzeyi kritik rol oynar (45). Androjen artışının, granüloza hücre proliferasyon ve gelişimini antagonize ederek dominant folikül oluşumunu önlediği düşünülmektedir (46). Hayvan deneylerinde yüksek düzeyde östrojenin de dominant folikül seçiminin inhibisyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (47).

Luteal Faz: Lüteinize olmuş granüloza ve teka hücreleri birlikte corpus luteum steroidogeneze katkıda bulunurlar (48). LH'ya yanıt olarak progesteron sentez kapasitesi belirgin artmıştır. Corpus luteum fonksiyonları ovülasyondan 4 gün sonra pik yaparken, menstruasyondan 4 gün önce azalmaya başlar. Luteolizis prostoglandinler aracılığı ile olur ve corpus albicans oluşur.

2.1.2. Nöroendokrin-Over Aksının Regülasyonu

2.1.2.1. Puberte Başlangıcını Etkileyen Faktörler

Pubertal gelişimi sağlayan nöroendokrin ve genetik faktörlerin etki mekanizması halen tam bilinmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalar pubertal gelişimde etnik ve genetik faktörlerin yanı sıra stres, metabolik hız, kemik matürasyonu ve çevresel faktörlerin de etkili olduğunu ortaya koymuştur (49). Nutrisyon, kronik hastalıklar, sık enfeksiyon, göç etme, çevre kirliliği, insektisitler, antiandrojenler, östrojen benzeri etki yapan endokrin bozuculara maruziyet puberteyi etkileyen çevresel faktörler arasında sayılabilir.

Çoğu çalışmada puberte zamanlamasının büyük oranda genetik faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir ve puberte zamanlamasının %50-80 oranında genlerle belirlendiği düşünülmektedir (50-53). Anne-kız, monozigotik ikizler ve kardeşlerle yapılan çalışmalarda menarş yaşının benzer olduğu gösterilmiştir (54).

Puberte hipotalamustan GnRH salgılanması ile başlar. GnRH; 69 aminoasitlik prohormon prekürsörünün parçalanmasıyla ortaya çıkan, 10 aminoasitlik bir peptid hormondur. Yarılanma ömrü 2-4 dakikadır. Hipotalamusun mediobazal bölgesinde bulunan GnRH jeneratörü GnRH salınımından sorumludur. Puberte başlangıcında anahtar nokta hipotalamik GnRH'yı pulsatil salgılayan jeneratörün aktiflenmesidir. Bu jeneratörün kontrolü inhibitör ve aktivatör faktörlerin kompleks etkileşimi ile olmaktadır. Çocukluk döneminde GnRH nöronları üzerinde inhibitör etkiler güçlü, aktivatör etkiler zayıftır, negatif feedback mekanizmasına duyarlılık yüksektir (gonadostat). Fetal ve perinatal dönemde gonadostat seks steroidlerinin negatif feedback mekanizmasına duyarsızdır, bu nedenle nöroendokrin gonadal aks fonksiyonları pubertal düzeydedir. Geç prepubertal dönemde inhibitör faktörlerin azalmasıyla gonadotropin sekresyonu artmakta ve puberte başlamaktadır.

GnRH jeneratörünün inhibisyonunun gonad varlığından bağımsız olduğu gösterilmiştir (55). Bununla birlikte pubertenin başlangıç döneminde hipotalamik GnRH jeneratöründe östrojen feedback sensitivitesindeki azalmanın da etkili olduğu gösterilmiştir (56). Birçok faktörün GnRH jeneratörü üzerine inhibe edici etkisi vardır (Tablo 2.1). GnRH salınımını uyaran ana maddeler kispeptin ve glutamat iken, GnRH salınımını inhibe eden ana

maddeler gama amino butirik asit (GABA) ve opioidlerdir (Şekil 2.3). Glial hücreler de büyüme faktörü bağımlı sinyalizasyon ile GnRH sekresyonunu arttırmırlar.

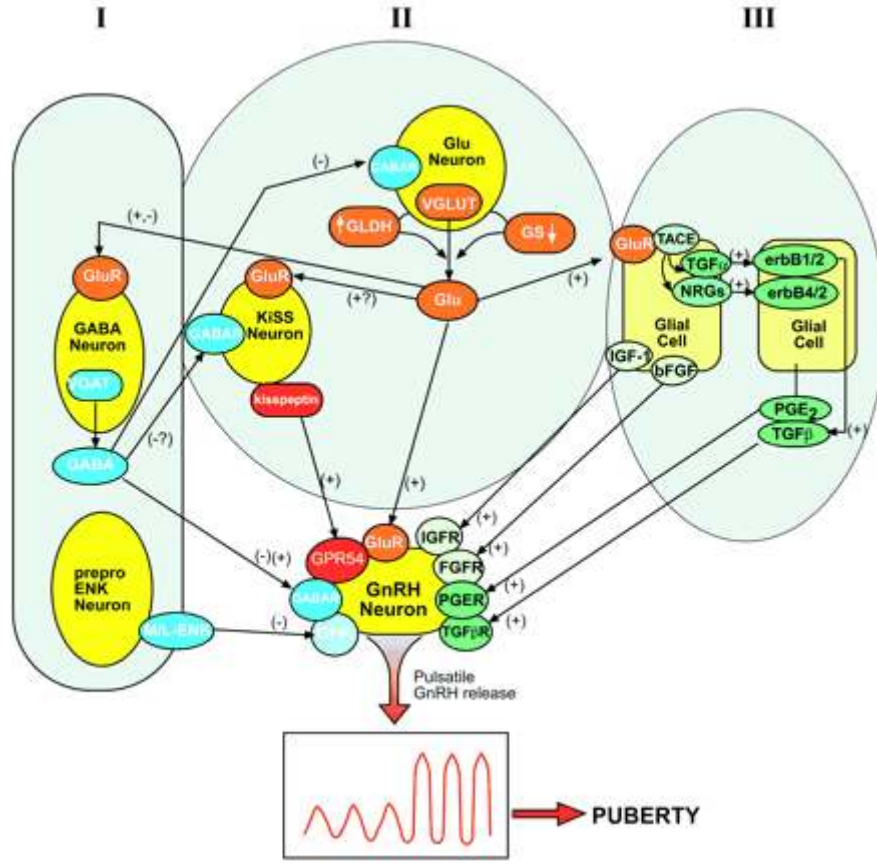
Tablo 2.1. GnRH salınımını uyaran ve baskılayan nörotransmitter ve nöromodülatörler (57,58)

I. GnRH salınımını uyaranlar

- Kipeptin
- Glutamat
- N-metil D-aspartat
- Adrenalin
- Noradrenalin
- Prostaglandin E₂
- Büyüme faktörleri

II. GnRH salınımını baskılayanlar

- GABA
 - Opioidler
 - Dopamin
 - Serotonin
 - Beta-endorfin
 - Melatonin
 - VIP
 - CRH
 - Nöropeptid Y
-



Şekil 2.3. GnRH salınımının transsinaptik ve glial kontrolünün sağlandığı kompleks regülasyonu (58)

I: Transsinaptik inhibitörler (GABAerjik ve opiaterjik nöronlar)

II: Transsinaptik eksitatörler (glutamerjik ve kisspeptin üreten nöronlar),

III: Astroglial ve ependimogial hücreler

VGLUT: Veziküler glutamat transporter 1 ve 2, VGAT: Veziküler GABA transporter 1, GLDH: Glutamat dehidrogenaz, GS: Glutamin sentaz, Glu: Glutamat, GluR: Glutamat reseptör, GABA_AR: GABA reseptör (A veya B), M/L-ENK: Met- veya Leu-enkefalin, OPR: Opioid reseptör, TACE: Tümör nekroz faktör-converting enzim, erbB1, 2, 4: TGF (erbB1/2) ve NRGs (erbB4/2) reseptörü, TGF β R: Transforme edici büyüme faktörü β reseptörleri (I ve III), bFGF: basic fibroblast büyüme faktörü, IGFR: IGF-I reseptörü, FGFR: FGF reseptörü, PGER: PGE reseptörü

Puberte başlangıcına yakın nörotransmisyonunda en majör değişiklik **GABA**'nın düşmesi ve glutamatın artmasıdır. Seks steroidlerinin GABA üzerine pozitif feedback etkisi vardır. Beyinde GABA_A, GABA_B ve GABA_C olmak üzere 3 reseptörü olduğu bilinmektedir. Pubertede GABA_A'nın önemli olduğu gösterilmiştir. Tümör, intrakranyal basınç artışı gibi SSS bozukluklarında GABA'nın inhibisyonunun ortadan kalkmasıyla PP gelişebilmektedir (57-59). Puberte başlangıcında glial hücrelerde transforming growth faktör (TGF) ve diğer büyüme faktörleri, Prostaglandin E₂, glutamati sentezleyen glutamik dehidrogenaz enziminde artış olur. GnRH salgılanmasını kontrol eden ağın transkripsiyon faktörleri

Octomer Dependent Promotor 2 (Oct2), Tiroid Transkripsiyon Faktörü 1 (TTF1), Ökaryotik Ribozom Biyogenezis Protein 1 (EAP1)'dir. GnRH sistemindeki sinaptik yapıda cinsel farklılıklar olup, dişilerde daha fazla sinaptik kontak mevcuttur (60). Bu durum kızlarda HHG aksının erkeklere göre daha kolay aktive olabildiğini açıklamaktadır.

Son yıllarda kromozom 19p13.3 lokalizasyonunda bulunan G Protein-Coupled Reseptör 54 (GPR54) ve onun endojen ligandı olan kisspeptini kodlayan Kiss1 geni (kromozom 1q32) üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Pubertal GnRH salınımında **GPR54** ve **kisspeptinin** önemli bir rolü vardır. Puberte başlangıcında hipotalamusta GnRH jeneratörünün aktiflenmesi ile bu iki proteinin ekspresyonunda artışın ilişkili olduğu gösterilmiştir (61). Kisspeptin ile GPR54'ün aktivasyonu sonucu GnRH artışı ve buna bağlı FSH ve LH salınımı uyarılır. Hipotalamusta kisspeptin ve GPR54'ün maksimum ekspresyonu puberte döneminde olmaktadır (62,63). İmmatür dişi ratlara kisspeptin verilmesi ile santral aksın erken aktiflendiği saptanmıştır (63). Ayrıca ratlarda malnütrisyonu bağlı puberte gecikmesinde kisspeptin verilmesinin faydalı olduğu bulunmuştur (64). Kisspeptin geni olan KISS1 geni kromozom 1q32-q41 lokalizasyonundadır. KISS1/GPR54 sistemindeki aktive edici mutasyonlar idiyopatik gerçek PP'a, inaktive edici mutasyonlar ise normoosmik hipogonadotropik hipogonadizme neden olur (62,65). GPR54 reseptörü başlıca hipotalamus, orta beyin, pons, medulla, hipokampus, amigdala ve hipofizde olmak üzere beyinde yoğun olarak, ayrıca pankreas, plasenta ve spinal kordda eksprese olur (66,67). İlk defa 2008'de, Teles ve arkadaşları tarafından GPR54 geninde aktive edici mutasyon saptanmış olup, bugüne kadar yalnız 2 mutasyon tespit edilmiştir (68). Bugüne kadar GnRH1 ve GNRHR geninde aktive edici mutasyon saptanmamıştır.

KISS1 nöronları **Nörokinin B** içeren nöronlardır. **TAC 3** geni nörokinin B'yi, **TAC 3R** geni ise nörokinin B reseptörünü kodlar ve KISS sisteminin aktive eder. TAC3 ve TACR3 genindeki inaktive edici mutasyonların hipogonadotropik hipogonadizme sebep olduğu gösterildiğinden nörokinin B'nin pubertenin santral regülasyonunda çok önemli olduğu düşünülmektedir (69,70).

LIN28B genindeki mutasyonların da puberte gelişimini etkilediği ortaya koyulmuştur (71). 4714 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada LIN28B genindeki polimorfizm ile menarş yaşı arasında ilişki saptanmıştır (72).

Pubertenin başlamasında **seks steroidlerinin** de etkisi vardır (73,74). Seks steroidleri GnRH nöronlarında KISS1/GPR54 sistemi üzerinden pulsatil GnRH sekresyonu için gerekli sinyali oluşturmaktadır (62). Seks steroidleri arkuat nükleustaki Kiss1 nöronlarını inhibe ederken (negatif feedback), anteroventral periventriküler nükleustaki KISS1 nöronlarını uyarmaktadır (pozitif feedback) (62,75). Bu nedenle seks hormon metabolizması ve yolağını etkileyen genlerin de pubertenin başlamasında rolü vardır. Aynı zamanda fetal veya erken çocukluk döneminde hormonal olarak aktif kimyasal maddelere (**endokrin bozucular**) çevresel maruziyetin de pubertenin başlamasını etkileyebileceği düşünülmektedir (49).

Growth Hormon-İnsülin Like Growth Faktör 1 (GH-IGF) sistemi de puberte başlangıcı ve temposu üzerine etkilidir (76). Kızlarda puberte genellikle kemik yaşının pubertal yaşa gelmesi ile başlar ve pubertal evre kronolojik yaştan çok kemik yaşı ile uyumludur. Kronolojik yaş, boy ve kilo gibi parametrelerle kıyaslandığında kemik yaşının menarş yaşına etkisi en fazladır. Ortalama olarak kemik yaşı 10,75 iken meme gelişimi ve 13 iken menarş görülür. Konjenital adrenal hiperplazi ve hipertiroidi gibi kemik yaşını ilerleten hastalıklarda pubertenin santral aktivasyonu da erken olma eğilimindedir (77). GH eksikliği ve hipotiroidi gibi kemik yaşının geri kaldığı hastalıklarda ise pubertenin santral aktivasyonu gecikme eğilimindedir (78).

İntrauterin Büyüme Geriliği (İUBG) olan çocukların daha erken puberteye girdiği, menarş yaşının ortalama 5-10 ay erken olduğu gösterilmiştir (79-84). İUBG'nin hangi mekanizmayla puberteyi erken kaydırıldığı bilinmemekle birlikte doğum sonrası hızlı büyüme ve yağ kitlesinin hızlı artmasının etkili olduğu düşünülmektedir (85).

Normal puberte gelişimi için optimal **nütrisyon** gereklidir. Vücut ağırlığının; pubertal büyüme atağının başlatılması, pik büyüme hızı ve menarş yaşına etkisi, kronolojik yaş ve boydan daha fazladır (86). Vücut ağırlığının pubertenin başlangıcına olan etkisi için en önemli dönem orta çocukluk dönemidir (49). Yetersiz beslenme puberte başlangıcını geciktirirken, obesitede ise puberte başlangıcı daha erken olma eğilimindedir (49,87). Beslenme ve puberte arasındaki ilişkide leptinin önemli rolü vardır (88). **Leptin** yağ hücrelerinden salınan, hipotalamusta iştahı azaltırken gonadotropin salınımını uyaran bir hormondur (89). Leptin eksikliğinde obesite ve gonadotropin eksikliği görülür. Paradoksik olarak uzamış leptin yüksekliğinde GnRH salınımı azalır (90). Leptin hipotalamustan **nöropeptid Y** oluşumunu da inhibe eder. Nöropeptid Y iştahı artırır ve yetersiz beslenme

durumunda GnRH salınımını direk olarak inhibe eder (89). Kan leptin seviyeleri çocukluk çağı boyunca artar ve pubertede maksimum seviyeye ulaşır (91). Leptinin GnRH jeneratörünün pubertal aktivasyonuna direk etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Fakat leptinin arkuat nükleusta KISS1 transkripsiyonunu uyarması ve leptin eksikliği olanlarda kisspeptin verilmesi ile LH sekresyonunun olması nedeniyle leptinin puberte başlangıcına kisspeptin üzerinden indirek olarak etkili olduğu bilinmektedir (63). Glukoz, ghrelin ve insülin gibi nütrisyonla ilişkili diğer faktörlerin de GnRH sekresyonu ve LH pulsatilitesi üzerine etkisi vardır (92,93).

GnRH salınımını etkileyen bir diğer faktör ise **endorfinler** (endojen opioidler). Hipotalamik β -endorfin GnRH sekresyonunu inhibe eder. Streste gonadotropin salgılanmasının inhibe olması CRH uyarısı ile salgılanan proopiymelanokortinin parçalanması ile ortaya çıkan β -endorfinin etkisi ile olur (94).

GnRH'nın 1-2 saatlik arayla pulsatil salgılanması ile GnRH reseptörleri optimal aktive olur. Paradoksik olarak GnRH'nın stimülatör dozda sürekli verilmesi, ilk başta hızlı bir gonadotropin salınımına sebep olurken sonrasında gonadotropin üretimi down-regüle olur. Hipofizer GnRH reseptörleri direk veya indirek olarak GnRH, inhibinler ve seks steroidleri ile down-regüle olmaktadır (95). LH ve FSH ise GnRH ve kendi salınımlarını inhibe ederler (96,97). FSH östrojen ile inhibisyona LH'ya göre daha duyarlıdır. LH ise daha yüksek östradiol seviyeleri ile uyarılır. Progesteron ise hipofizde hem pozitif hem de negatif feedback etkiye sahiptir ve bu etki androjenler ile antagonize edilir. Progesteron metaboliti olan 3β -hidroksiprogesteron FSH salınımını inhibe eder (98).

Gonad kaynaklı **inhibinler** hipofizer FSH sentez ve sekresyonunu inhibe eden nonsteroid ana maddedir (99). FSH stimülasyonu ile inhibinlerin serum düzeyleri artar ve hipofizden FSH salınımını inhibe ederler (100). İnhibin-B küçük foliküllerden FSH'ya yanıt olarak üretilir ve serum seviyeleri erken foliküler faz boyunca artar, postovülatuar küçük bir pikten sonra düşer. Genelde serum seviyesi FSH ile paralel seyrederek. Serum inhibin-A preovülatuar folikül ve corpus luteumun bir göstergesidir ve geç foliküler fazda artmaya başlar ve sonrasında progesterona paralel seyrederek, geç lutealda düşer ve erken foliküler fazdaki FSH yükselişine zemin hazırlar. İnhibinin bir subüniti olan **aktivinler** de hipofiz ve over fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemlidir ve inhibinin tersine hipofizden FSH salınımını uyarırlar (101).

2.1.3. Adrenarş ve Adrenal Androjen Sekresyonunun Regülasyonu

Adrenarş; adrenal androjen üretiminin başlamasıdır. Genellikle orta çocukluk döneminde, nöroendokrin-gonadal aksın pubertal gelişiminden önce başlar ve ACTH'ya sekresyon yanıtında değişiklik gözlenir (102). ACTH'ya kortizol yanıtı değişmezken, Δ^5 -3 β -hidroksisteroidler, 17-hidroksipregnenolon ve dihidroepiandrosteron (DHEA) yanıtında artış olur. Dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) adrenarş için ana belirteçtir. Gonadotropinlerin pulsatil salınımına karşın DHEAS'ın serum konsantrasyonu sabittir ve 40 μ g/dL'nin üzerinde olması adrenarş ile uyumludur.

Adrenarş adrenokortikal zona retikularisin gelişimini yansıtır. Bu zon 6 yaş civarında büyümeye başlar ve 3 β -hidroksisteroid dihidrojenaz tip 2 aktivitesi düşüken, sitokrom b5 (sitokrom P450c17'nin 17-20 liyaz aktivitesini arttırır) ve steroid sülfotransferaz aktivitesi artmıştır.

Adrenarş başlangıcı için hipofizer bir hormon (adrenarş faktörü) uyarısı gereklidir (103). Adrenal androjen üretiminin deksametazon verildikten sonra kortizolden daha yavaş düşmesi ve sonrasında daha yavaş yükselmesi nedeniyle adrenarş faktörünün ACTH ilişkili bir hormon olduğu düşünülmektedir (104). Bununla birlikte adrenal androjen yapımını arttıran birçok faktör bilinmektedir. İnsülin ve IGF-1 adrenal 3 β ve P450c17 aktivitesini arttırırlar. Leptinin de P450c17 aktivitesini arttırdığı rapor edilmiştir (105). Ayrıca zona retikularisten salgılanan İnterlökin 6 (IL-6) ise DHEA sekresyonunu uyarır (106). Gonadal disgeneziste erken adrenarş görülebilirken, paradoksik olarak ooferektomide DHEAS düzeyleri düşmekte ve östrojen replasmanı ile DHEAS düzeyi normale dönmemektedir (107). Bu bulgular adrenarşda bilinmeyen ovaryan faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Adrenarşın seksüel kıllanmayı sağlamak dışında puberte gelişimine başka katkısının olup olmadığı bilinmemektedir fakat DHEAS ve prekürsörü olan pregnenolon sülfatın nöroaktif steroidleri uyardığı bulunmuştur (108).

2.2. Puberte

Puberte; çocukluk döneminden erişkin döneme geçişte üreme fonksiyonları ve seksüel matüritenin kazanıldığı dönemdir (57,109). Pubertenin ilk bulgusu kızlarda sıklıkla meme gelişimidir (110). Somatik büyümede hızlanma, iç ve dış genital organlarda gelişme, sekonder seks karakterinin oluşması ve üreme kapasitesinin kazanılması bu dönemde olur (59,111). Pubik kıllanma (PK) ve aksiller kıllanma (AK) pubertede hipofizer-gonadal akstan bağımsız olarak adrenal androjenlerin artışına bağlı (adrenarş) iken, meme gelişimi overlerden salgılanan östrojenlerin artmasına (gonadarş) bağlıdır. Pubertenin erken dönemlerinde ortaya çıkan östrojen artışı epifizyel büyümeyi uyararak kızlarda hızlı uzamaya neden olur (57).

2.2.1. Normal Pubertal Gelişim

2.2.1.1. Hormonal Gelişim

Pubertede ilk hormonal değişim geç prepubertal dönemde olur. Klinik olarak prepubertal olan 10 yaşındaki kızın gonadotropin ve seks steroid düzeyi, 7 yaşındakine göre daha yüksektir (22). Geç prepubertal dönemde ilk değişiklik adrenarşa bağlı DHEAS yükselmesidir.

Kızlarda genellikle 9 yaştan sonra serum gonadotropinleri yavaş yavaş yükselmeye başlar. Kullanılan biyoassay yöntemine göre değişmekle birlikte serum LH düzeyi prepubertal döneme göre 25 kat yükselebilir (27).

Uykuda LH'nın yükselmesi erken puberte döneminin tipik bulgusudur (22). Bu nedenle erken puberte döneminde gün içinde alınacak örneklemeler bu yükselişi yansıtmakta yetersiz kalacaktır. Erken puberte döneminde 3. jenerasyon ölçüm yöntemleri ile uykuda LH piklerinin yetişkin normal değerinin alt sınırında olduğu (ortalama >1 U/L) ve gün içinde $0,6$ U/L'nin altına düştüğü görülür (22,112). Bu dönemde gonadotropin sekresyonu periyodik ve sıklık değişiklikler gösterdiğinden bir çocuğun pubertal durumunu değerlendirmek için gün içinde tek bir örnek alınması doğru sonuç vermeyecektir (113,114). Pubertal durumu değerlendirmek için GnRH'ya LH yanıtının değerlendirilmesi daha doğru bir yaklaşımdır (112). Kızlarda GnRH'ya LH pik yanıtının pubertal düzeyde

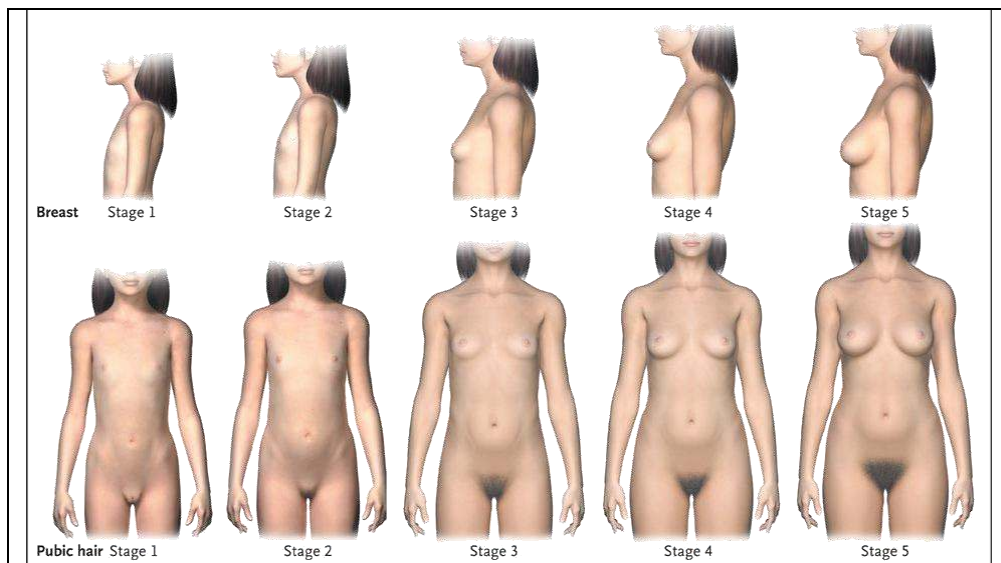
olması, LH'nın FSH'dan daha fazla yükselmesi ve LH/FSH oranının yükselmesi puberte başlangıcının belirtisidir (21,115).

Over ve adrenallerin gelişimi sonucu seks steroidleri artar. Östrojen ve androjenlerin pubertal seviyeye gelmesinden sonraki 6 ayda etkileri gözlenmeye başlar. Kızlarda yaklaşık 14 yaşta prolaktinde hafif bir yükselme görülür (116).

2.2.1.2. Klinik Gelişim

Pubertede ilk gelişim genellikle meme gelişimidir (telarş), başlangıçta tek taraflı olabilir. Meme gelişiminden 6-12 ay sonra PK (pubarş) başlar. Ancak kızların % 20'sinde pubertenin ilk bulgusu pubarş olabilir (59). Telarş östrojen artışıyla oluşurken, pubarş ise androjen üretiminde ve kıl foliküllerinin androjenlere duyarlılığında artış ile oluşur (117). Adrenarşta PK ve AK'nın yanı sıra akne ve yetişkin tipi ter kokusu görülür (118). PK erkeklerde büyük ölçüde testiküler androjenlere bağılıyken kızlarda adrenal androjenlere bağılıdır, bu nedenle kızlarda PK HHG aksından bağımsızdır (49).

Puberte evrelemesi için Tanner evreleme sistemi kullanılır. Tanner evrelerinden her biri ortalama 12-15 ay sürer (59). Kızlarda pubertal gelişimin evreleri şekil 2.4, tablo 2.2 ve 2.3'te görülmektedir.



Şekil 2.4. Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda meme gelişimi evreleri (119)

Tablo 2.2. Tanner-Marshal sınıflandırmasına göre kızlarda meme gelişimi evreleri (119)

TANNER EVRE	
I	Prepubertal evre, herhangi bir glanduler gelişim yok
II	Meme ve papillada tomurcuklanma, areola çapında artma
III	Meme ve areola belirgin büyümüş, areola ve papilla sınırı belirsiz
IV	Areola ve papilla memenin üstünde ayrı düzey oluşturur
V	Matür meme, areolada kabarıklık yok, yalnızca papilla belirgin

Tablo 2.3. Tanner- Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda PK'nın evreleri (119)

TANNER EVRE	
I	Prepubertal, pubik kıllanma yoktur
II	Labiaların medial kenarında seyrek, hafif kıvrıkcık kıllar
III	Koyu, kalın ve kıvrıkcık kıllar, az miktarda simfizis pubiste var
IV	Miktarca daha az, yetişkin tipte kaba kıvrıkcık kıllar
V	Yetişkin tip ve miktarda, ters üçgen şekilde ve uyluğun medialine yayılmış

Kızlarda pubertal dönemde uterus ve gonadlarda önemli morfolojik değişiklikler görülür (120,121). Prepubertal uterus gözyaşı şeklindeki pubertede armut şeklini alır. Prepubertal uterusun yüksekliği 3,5 cm'in altında iken, pubertal uterus yüksekliği 5-8 cm'e ulaşır. Pubertede over boyutları da artar, 12 yaşındaki bir kızda 2-2,5 ml'ye ulaşır.

Pubertede özellikle bacak, uyluk ve kalçada yağ kütlesi artarken, vücut yağ dağılımı değişir. Mons ve labialar belirginleşir, vajinal mukoza rengi parlak kırmızıdan donuk pembeye döner, vulva ve vajina nemli hale gelir, vajinal derinlik artar. Menarştan yaklaşık 1 yıl önce laktobasillerin vajinal floraya yerleşmesi ile vajina pH'sı asidikleşir. Servikal mukus ve epitel hücre döküntülerinin oluşturduğu fizyolojik beyaz renkli bir akıntı başlar.

Büyüme hızı 4 yaşından sonra iki cinsten yılda 5-6 cm'dir ve adrenarşın başladığı 6-8 yaşları arasında mini bir boy sıçraması olur. Boy uzunluğu puberte başlangıcında erişkin boyun yaklaşık % 80'i iken puberte sonunda % 99'una ulaşır. Çocukluk döneminde sabit olan büyüme hızı puberte öncesi düşme gösterir. Kızlarda erken pubertal dönemde pubertal büyüme atağı görülür. Lineer büyüme hızının piki genellikle meme evre 2'de (11-12 yaşları arasında) olur (122). Pubertal büyüme atağının olduğu dönemde kızlarda büyüme hızı 7-8 cm/yıl'dır ve menarştan ortalama 1,3 yıl önce olur. Pubertal büyüme atağı seks hormonları ve onların uyardığı büyüme hormonu ile olmaktadır. Menarşta nihai boyun %97,5'ine ulaşılmıştır ve menarş sonrası boy uzaması ortalama 4-6 cm'dir. Kızlar ergenlik boyunca 20-25 cm uzar ve büyüme yaklaşık 16 yaşında durur. Önce ekstremiteler distalden proksimale doğru uzar, gövdede uzama daha sonra olur. Gövdenin boya oranı kızlarda daha yüksektir ve kalçalar genişler. Baş büyümesi 10 yaşında erişkin ölçülere yaklaşır (%96), ancak yüz gelişimi ergenlikte olur. Maksilla, mandibula, frontal sinüsler ve burun büyür, kaş kavisleri belirginleşir. Göz küresinin çapı uzar, bu nedenle miyopluk genellikle ergenlik yaşlarında ortaya çıkar.

Ergenlik dönemi kemik mineral yoğunluğunun en hızlı arttığı dönemdir ve kızlarda 14-16 yaşlarında doruğa ulaşır. Kemik mineral yoğunluğundaki artış boy, ağırlık, yaş, seks steroidleri, büyüme hormon düzeyleri ve vücut kitle indeksi ile ilişkilidir.

Puberteye girme yaşı üzerine ırk, etnik özellikler, yaşam şartları, yüzyılın eğilimi ve cinsiyet gibi çeşitli faktörlerin etkileri vardır. Kızlarda pubertenin normal başlama yaşı 8-13 yaş arasındadır. Kalıtım ergenliğin başlama yaşını etkileyen en önemli faktördür. Tek yumurta ikizlerinde, anne-kız ikilisinde ergenlik başlama yaşının benzer olması, siyahlarda beyazlara göre ergenliğin daha erken başlaması kalıtımın gerek bireyler, gerekse ırklar ve toplumlar arası farklılıkları belirlediğini göstermektedir. Hastalıklar, araya giren fiziksel ve psikososyal durumlar ergenliğin başlamasını etkileyebilir. Malnütrisyon ve kronik hastalıklarda ergenlik gecikirken, hafif-orta derecede obesitede ergenlik erkene kayar, ağır obesitede ise ergenlik gecikir. Yaşam koşullarının iyileşmesi ile ergenlik başlama yaşı erkene kaymaktadır.

1969 yılında Marshall ve Tanner telarş yaşını $11,2 \pm 1,1$ olarak rapor etmişlerdir (119). 1988-1994 yılları arasında ABD'de yapılan The National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) çalışmasında telarş yaşı beyazlarda 10,3, Afrika kökenli Amerikalılarda 9,5, Meksika kökenli Amerikalılarda 9,8, PK başlama yaşı sırasıyla

10,5, 9,5, 10,3 olarak tespit edilmiştir (123). 1997 yılında 3-12 yaş arası 17077 kızın değerlendirildiği The Pediatric Research in Office Setting (PROS) çalışmasında Afrikalı Amerikalıların % 27,2'sinde, beyazların % 6,7'sinde, 7 yaşında meme gelişimi veya PK görülmüştür. Telarş yaşı Afrikalı Amerikalılarda ve beyazlarda sırasıyla 8.87 ± 1.93 ve 9.96 ± 1.82 ; PK yaşı ise sırasıyla 8.78 ± 2.00 ve 10.51 ± 1.67 yaş; menarş yaşı ise sırasıyla 12.16 ± 1.21 ve 12.88 ± 1.20 olarak tespit edilmiştir (124). Avrupa ve ABD'de yapılan çalışmalarda 19. yüzyıl ile 20. yüzyılın ortalarına kadar olan dönemde menarş yaşının giderek düştüğünün görülmüş ve bu durum yüzyılın eğilimi olarak adlandırılmıştır (80). Batı toplumlarında menarş yaşı artık değişmemekle birlikte puberte başlama yaşı bazı ülkelerde erkene kaymaya devam etmektedir, dolayısıyla puberte süresi uzamaktadır.

Telarş balaşması menarşa kadar geçen süre ortalama olarak $2,3 \pm 1,0$ yıldır fakat 6 yıla kadar uzayabildiği bildirilmiştir (59). Normal popülasyonda yapılan uzun süreli çalışmalarda telarş zamanı ile menarş zamanı arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır. Puberteye normal zaman aralığında fakat nisbeten erken girenlerde bu sürenin daha uzun olduğu ve bu süreçte artmış büyüme hızına bağlı boy potansiyelinin korunduğu tespit edilmiştir (125,126). Bu çalışmalar pubertenin başlamasını ve temposunu etkileyen faktörlerin farklı olduğunu düşündürmektedir. Pubertenin başlaması ve temposuna obesitenin etkisine dair çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. (125,127). İntrauterin büyüme geriliği olan ve pubertal gelişimi erken başlayan kızlarda puberte temposunun hızlı olduğu ve boy potansiyelinde kayıp olduğu saptanmıştır (84).

Puberte başlama yaşı kronolojik yaştan çok kemik yaşı ile koreledir. Çoğu kızda kemik yaşı 12,5 iken puberte başlamakta ve kemik yaşı 13-14 olduğunda menarş görülmektedir.

Ortalama menarş yaşı 12,5-13 yaştır. 10,5 yaşından önce menarşın olması prematür menarş, 16 yaşında halen menarşın olmaması ise primer amenoredir. Menarş sonrası ilk 2 yılda menstrüel periyodlar %55 oranında düzensiz ve anovulatuvar özelliktedir.

Türk çocuklarında puberte gelişimine dair çalışmalar sınırlıdır. 1978 yılında Neyzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İstanbul'da yüksek sosyoekonomik düzeydeki kızlarda ortalama puberte başlangıç yaşı $9,8 \pm 1,3$ yıl, menarş yaşı $12,4 \pm 0,1$ yıl olarak saptanmıştır. Düşük sosyoekonomik düzeydeki kızlarda ise menarş yaşı 0,8–0,9 yıl ileri bulunmuştur (128). Ancak Ersoy ve arkadaşlarının 1017 kız çocuğunu araştırdıkları çalışmada yüksek ve düşük sosyoekonomik düzeydeki kızlar arasında menarş yaşı açısından anlamlı fark

(12,73±1,07 ve 12,87±1,08 yaş) bulunmamıştır (129). 2005 yılında 3311 okul çağındaki türk çocuğunda yapılan araştırmada kızlarda meme gelişiminin 10,16, PK'nın 10,57, menarşın 12,4 yaşında başladığı saptanmıştır (130). Anne ve çocuğun menarş yaşı ilişkisini araştıran bir çalışmada ise sosyoekonomik düzey, beslenme durumu ve fiziksel aktiviteden bağımsız olarak çocukların menarş yaşının anne menarş yaşıyla ilişkili olduğu saptanmış, ancak obez kızlarda bu ilişki gösterilememiştir (131).

2.2.2. Puberte Zamanlamasında Normal Varyasyonlar

2.2.2.1. Prematür Telarş

Prematür telarş 8 yaş öncesi izole meme gelişimi ile karakterizedir. Olguların %60'ı 2 yaş altındadır ve 5-7 yaşta zayıf bir pik yapar (132). %50'si tek taraflıdır. Aralıklı olarak ürogenital mukozada düşük düzeyde östrojenizasyon veya ara ara hafif östradiol yüksekliği saptanabilir (133). Pelvik ultrasonografide (USG) overlerde antral foliküllerde artış (mikrokist) görülür. Bununla beraber büyüme atağı, kemik yaşında anormal ilerleme ve erken menarş görülmez, gerçek pubertenin başlama yaşını ve final boyu etkilemez.

Yenidoğanda meme büyümesi fizyolojik bir olay olup anneden ve plasentadan üretilen östrojen, prolaktin ve diğer büyüme faktörleri ile meme dokusunda 3-4 cm'ye kadar büyüme olabilir. Neonatal meme büyümesi genellikle 3-12 hafta içinde geriler ancak bazen kızlarda bu süre 24 aya kadar uzamaktadır. PT'lı infantlarda yenidoğanda görülen geçici HHG aks aktivasyonunun inhibe edilmesinde bir gecikme söz konusudur. Meme boyutlarında 6-8 haftada bir sıklık fluktuasyon görülebilir (134). Bebeklerde gece FSH artışı görülür, overde kist oluşumu genellikle yoktur.

Egzajere telarş (telarş varyant): Genellikle 3 yaşından sonra başlar, geçici veya intermittan nöroendokrin aktivasyon sonucu memelerde yavaş ama ilerleyici bir büyüme olur ve erken puberteye ilerleyebilir (135). Lineer büyüme hızlanmıştır ve buna orantılı olarak kemik yaşı da ilerlemiştir. Gonadotropin salgısı PP'ta LH, PT'ta FSH dominant olmasına karşın varyant olgularda ikisinin karışımı şeklinde olabilir (136). Bu hastaların yaklaşık %25'inde McCune-Albright sendrom (GNAS1) mutasyonu saptanmıştır (137). Meme büyümesi 6-8 haftalık aralıklarla sıklık büyüme gösteriyorsa izole/varyant telarş ve GNAS1 mutasyonları düşünülmelidir.

PT %14 oranında gerçek PP'a dönüşebilmektedir, bu nedenle PT olgularının dikkatli izlenmesi gereklidir (138).

2.2.2.1.1. Prematür Telaarş Nedenleri

HHG Aksının Parsiyel Aktivasyonu: HHG aksının idiyopatik olarak biraz fazla aktif olmasına bağlı FSH seviyelerinin prepubertal dönemin sonundaki normal aralığın hafif üstünde seyretmesiyle PT gelişebilir (139). Bazal ve GnRH uyarısına FSH yanıtı artmışken, LH'da artış görülmez.

Over Kistleri: PT olgularında otonom östrojen salgılayan granüloza-teka hücreli foliküler kistler sıklıkla saptanmaktadır. Bir çalışmada PT'ta %56, kontrol grubunda ise %21 over kisti saptanırken, kist sayısı ve büyüklüğü açısından fark saptanmamıştır (140). Kistin rüptüre olması veya gerilemesiyle östrojen kesilmesine bağlı vajinal kanama görülebilir (141). McCune-Albright sendromunda otonom over kistlerine bağlı sıklıkla meme büyümesi görülebilir.

Eksojen Östrojenler: Oral kontraseptif içilmesi, östrojenli krem, şampuan, losyon, saç spreylerine temas, östrojen içeren etlerin (sığır veya tavuk eti) tüketilmesi PT'a sebep olabilir. eksojen östrojenlerin bir diğer kaynağı ise fitoöstrojenlerdir. Bazı fitoöstrojenlerin düşük dozda aromataz inhibisyonu ve antiöstrojenik etki gösterdiği, yüksek dozlarda östrojenik etki gösterdiği saptanmıştır (142). Fitoöstrojenler için en tipik örnek soyadır, bunun yanında çilek, elma, armut, havuç, rezene, soğan, sarımsak ve bitkisel yağlarda da bulunur (143-145). Annenin gebelikte yardımcı üreme yöntemleri için östrojenli ilaç kullanması da telarşa yatkınlık oluşturabilir (146).

Endokrin Bozucular: Oral, dermal, inhalasyon ve intravenöz yolla alınabilen ksenoöstrojenler östrojen reseptörüne bağlanabilmektedir. Plastik ürünler, fitalatlar (PVC ürünler, kozmetikler, tırnak boyları, deodorantlar, oyuncaklar ve medikal gereçler), bisfenol-A, sentetik dietilstilbestrol, pestisitler, mikotoksinler östrojen gibi davranarak veya reseptör cevabını değiştirerek telarşa neden olabilir. Bitkisel büyüme faktörleri ile üretilen çilek, domates, salatalık ve benzeri ürünler de suçlanmaktadır (147).

Östrojene Artmış Duyarlılık: Bir çalışmada ultrasensitif rekombinant hücre biyoassay yöntemi ile östrojen düzeyi yüksek bulunmuştur (133). Hereditör veya endokrin bozucularla meme dokusunda artmış östrojen duyarlılığı olabileceği düşünülmektedir.

Obesite: Obez kızlarda artan leptinin GnRH'yı uyarabilmesi, artmış insülin nedeniyle seks hormon bağlayıcı globulinin (SHBG) azalmasıyla serbest östrojenin artması, adrenarş döneminde salgılanan aşırı androjenlerin aromataz enzimiyle östrojene çevrilmesi nedeniyle PT sıklığı artmaktadır (148).

İlaçlar: Simetidin; gonadotropin ve östrojen düzeylerini artırarak telarşa sebep olabilir (149). Büyüme hormonunun meme dokusunda kendi reseptörlerine veya diğer laktojenik reseptörlere bağlanarak veya indirek olarak artan IGF-1 aracılığı ile telarş yaptığı düşünülmektedir (150).

Prematürite: Prematüre bebeklerde sıklıkla görülen SSS hasarlanmasının HHG aksında değişime neden olduğu düşünülmektedir. (151).

Sürrenal Patolojiler: Prematür telarşta DHEA düzeyinin kontollere göre daha yüksek saptanmış olması nedeniyle sürrenal kaynaklı DHEA'nın periferde östrojene dönüşümünün sebep olabileceği düşünülmüştür (152). Non-klasik 21-hidroksilaz eksikliğinde de yine aynı şekilde androstenodionun östrona dönüşümü ile telarş geliştiği raporlanmıştır (153).

LH Biyoaktivitesinde Artış: Prematür telarşta FSH'nin dominant olmasına karşın LH biyoaktivitesinin artmış olabileceğine dair veriler mevcuttur (154).

SHBG Yüksekliği: Bir çalışmada PT'lı olgularda SHBG'nin yüksek, serbest testosteronun düşük saptanması nedeniyle meme dokusunda östrojen/androjen oranının değişmesinin etkili olduğu düşünülmüştür (140).

GPR54 Aktive Edici Mutasyon: GnRH'nin pulsatil salgılanmasını sağlayan kisseptinin reseptörü olan GPR54'te oluşan aktive edici mutasyonlar ile doğumdan itibaren PT'nin başladığı, yavaş seyirli olduğu ve PP'la sonuçlandığı bildirilmiştir (68).

Familiyal hiperöstrojenizm: Bazı ailelerde aromataz enzim aktivitesinde artışla erkek çocuklarda jinekomasti, kızlarda ise PT, makromasti, büyük uterus ve adet düzensizliği görülebilmektedir (155).

Tümörler: Primer olarak östrojen üretebilmeleri veya aromataz enzim aktivitesi içerebilmeleri nedeniyle over, adrenal kaynaklı tümörler, hepatoselüler karsinom ve pankreasın nöroektodermal tümörlerinde PT görülebilir (156,157). FSH ve LH suprese iken östradiol yüksekse östrojen üreten kist veya tümör akla gelmelidir.

Sendromlar: Kabuki make-up, Rubinstein-Taybi, Angelman, Mayer-Rokitansky-Hauser, Coffin-Iris sendromlarında PT bildirilmiştir (158-162).

2.2.2.1.2. Prematür Telarş İzlem ve Tedavisi

Prematür telarşlı hastalar 4-6 ay arayla izlenmelidir. İzole PT'lı olguların yaklaşık 1/3'ü gerilerken, 1/3'ü sabit kalır, 1/3'ü ise ilerler (4). 2 yaşın altındakilerde %44-46 oranında gerileme görülür. Çoğu olgu tedavisiz izlenir.

Over kisti olgularında 10-20 mg/gün tamoksifen kullanılabilir (163,164). McCune-Albright sendromunda ayrıca aromataz inhibitörleri ve gonadal steroid sentezini azaltan medroksiprogesteron asetat tedavileri uygulanabilir.

Over kisti torsiyonu, meme, adrenal, over veya diğer organ tümörleri varsa cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

2.2.2.2. Prematür Pubarş

Prematür pubarş; kızlarda 8 yaşından önce, pubertenin diğer bulguları olmaksızın PK/AK'nın olmasıdır. Pubarş adrenarşın fenotipik özelliğidir. Prematür adrenarş kızlarda 8 yaşından önce androjen seviyelerinin adrenarş seviyesine (DHEAS 40-130 µg/dL) ulaşmasıdır (165). Fakat androjen seviyesi daha düşükken de oluşabilir ve buna **idiyopatik prematür pubarş** denir. Androjen artışına bağlı akne ve yetişkin tip ter kokusu da görülür. Büyüme atağı, kemik yaşında anormal ilerleme ve diğer puberte bulguları görülmez. Adrenarş gonadal fonksiyonlardan bağımsızdır fakat androjenler HHG aksının aktivasyonuna sebep olabilir (59).

Egzajere pubarş/adrenarş prematür pubarşın varyantıdır. Bu olgularda androjen artışına bağlı kliteromegali olmaksızın kemik yaşında ilerleme veya insülin direnci bulguları (santral obesite veya akantozis nigrikans) görülür. Bu olgularda gerçek puberte başlangıcı hafifçe erkene kaymıştır fakat boy potansiyeli korunmuştur. Adrenal steroid seviyeleri orta veya geç pubertal aralıktadır (DHEAS >130-185 µg/dL, androstenodion >75-99 ng/dL). Testosteron yetişkin kadın normal aralığının alt sınırını geçmez.

2.2.2.2.1. Prematür Pubarş Nedenleri

Adrenal Androjenleri Uyarıcı Hormonlar: Adrenal bezin kontrolündeki rolü nedeniyle ACTH'nın öncü maddesi POMC'nin adrenarşın başlamasında rolü olabilir ancak invitro çalışmalarda fetus ve erişkinde adrenali uyardığı gösterilememiştir. CRH'nın özellikle fetus adrenalinde DHEAS üretimi ve adrenarşta rol oynadığı gösterilmiştir (166).

İnsülin ve IGF: Prematür pubarşlı hastalarda insülin direncinin daha sık olduğu bilinmektedir (167). Erken pubarş ve insülin direnci olan kızlarda androjenlerin over kaynaklı olduğu gösterilmiştir (168). IGF-1 ve IGF-2 verilen deney hayvanlarında DHEAS üretiminin 1,8 kat arttığı rapor edilmiştir (169,170).

Obesite ve Leptin: Vücut kitle indeksinde (VKİ) artış kronolojik yaş ve puberte evresinden bağımsız olarak androjen artışına sebep olmaktadır (171). VKİ ile adrenarş ilişkisinde leptinin rolü olduğu düşünülmektedir.

İUBG: İUBG olan çocuklarda DHEAS'nin daha yüksek olduğu ve abartılı adrenarş geliştiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (172). Ancak bunun aksini gösteren çalışmalar da vardır (173).

2.2.2.2.2. Prematür Pubarş İzlem ve Tedavisi

Konjenital adrenal hiperplazilerin geç başlangıçlı tipleri, adrenal tümör, HCG sekrete eden tümör ve gerçek PP'tan ayrımının yapılması gerekir.

Prematür adrenarşın normal zona retikularisin erken gelişmesine bağlı basit bir varyasyon mu yoksa polikistik over sendromunun (PKOS) steroid disregülasyonunun ilk bulgusu mu olduğu tartışmalıdır (174-175). Prematür pubarşlı kızlarda %15-20 oranında PKOS gelişmekte olup, bu risk egzajere adrenarşı olanlarda daha yüksektir. Bu nedenle prematür adrenarş/pubarşlı kızların puberte boyunca takibi gereklidir.

Özellikle egzajere prematür pubarşlı olgularda metformin tedavisinin DHEAS düzeylerini azalttığı ve pubertal gidişi yavaşlattığı gösterilmiştir (176).

2.3. Puberte Prekoks

Kızlarda meme gelişimi veya pubik tüylenmenin 8 yaşından önce, menarşın ise kaynaklara göre değişmekle birlikte 9,5-10.5 yaşından önce başlamasıdır (59,15). Son yıllarda pubertal bulguların kızlarda 7 yaşından önce başlamasına erken puberte; 7-8 yaş arasında başlamasına erkene kaymış veya erkence puberte (gri zon) olarak kabul edilmesi önerilmiştir. Ayrıca bulguların gelişme hızına göre hızlı tempolu ve yavaş ilerleyici formları olabileceği de tanımlanmıştır. Erkence ve yavaş ilerleyici formların normalin bir varyantı olabileceği düşünülmektedir (59,177).

PP kızlarda sıklıkla HHG aksının erken aktivasyonuna bağlı gelişirken (gonadotropin bağımlı, gerçek, komplet, santral puberte prekoks=SPP), bu aks dışındaki bozukluklarla (gonadotropin bağımlı olmayan, yalancı, inkomplet, periferik puberte prekoks=PPP), veya bazen her iki mekanizmanın birlikteliği ile (kombine) ortaya çıkabilir. Gerçek PP'ta meme gelişimi HHG aksının aktiflenmesine bağlıdır, izoseksüeldir ve puberte gelişimi komplettir. Psödo PP'ta puberte gelişimi inkomplettir, izoseksüel veya heteroseksüel olabilir.

2.3.1. Puberte Prekoks Etyolojisi

PP etyolojisi gonadotropin bağımlı olup olmamasına bağlı olarak sınıflanabilir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Puberte prekoks etyolojisi (177)

I. Gonadotropin Bağımlı (Gerçek-Komplet-Santral) PP

Yapısal (erkene kaymış puberte)

İdiopatik (sporadik, ailevi)

Organik beyin lezyonları

- Hipotalamik hamartomlar, beyin tümörleri, hidrosefali, kafa travması, meningomiyelosel, postenfeksiyöz, hipoksik ensefelopati, granulomatoz lezyonlar, nörokutanöz sendromlar (tuberoskleroz, nörofibromatozis), kraniyal radyoterapi

Hipotiroidizm (uzun süre tedavi edilmemiş)

II. Kombine (Gonadotropin Bağımlı ve Gonadotropin Bağımsız) PP

Tedavi edilmemiş konjenital adrenal hiperplazi (geç dönemde)

McCune Albright Sendromu (geç dönemde)

III. Gonadotropin Bağımsız (Psödo-İnkomplet-Periferik) PP

İzoseksüel

McCune Albright Sendromu

Over kistleri

Over tümörleri

Granulosa-teka hücreli tümör

Teratom, koryoepitelyoma

Peutz-Jeghers Sendromu ile ilişkili anuler tubullü seks-kord tümörü (SCTAT)

Feminizan adrenokortikal tümörler

Eksojen östrojen alımı

Heteroseksüel

Konjenital adrenal hiperplazi

Adrenal tümörler

Over tümörleri

Glukokortikoid reseptör defekti

Eksojen androjen alımı

Parsiyel (İnkomplet)

Prematür telarş

Prematür adrenarş

Prematür menarş

Bir diğ er sınıflama çeşidi ise komplet olup olmamasına g oredir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Puberte Prekoks Sınıflaması (15)

Komplet PP

Nöroendokrin

 zoseks el ( diyopatik veya Nörojenik)

 nkomplet PP

Normal varyant

 zoseks el

Prematür telarş

Prematür pubarş

Nöroendokrin

Heteroseksüel

Familyal

Tümör

 zoseks el

Hipotiroidi

Over

 zoseks el/heteroseksüel

Tümörler

 zoseks el

McCune Albright sendromu

Adrenal

Heteroseksüel

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)

 zoseks el/heteroseksüel

Tümörler

Eksojen

 zoseks el/heteroseksüel

Steroid maruziyeti

End organ

 zoseks el/heteroseksüel

Vajinal yabancı cisim

Cinsel istismar

Tümör

Ektopik

 zoseks el

Aromataz artışı

2.3.2. Santral (Komplet, Gerçek) Puberte Prekoks

Kızlarda SPP olgularının yaklaşık %95'i idiyopatiktir ve normal pubertal mekanizmanın erken aktivasyonuna bağlıdır. HHG aktivasyonu devam ettiğinden puberte gelişimi progresif olarak devam eder ve büyüme atağı görülür. Çoğu vaka sporadikken, nadiren familial olabilir. Hastalarda normal menstrüel sikluslar ve hatta gebelik görülebilir.

Hayvan deneylerinde bazı hipotalamik lezyonların SPP'a sebep olduğu gösterilmiştir (178). 14. kromozomun uniparental disomisi de SPP'un nadir bir nedenidir, İUBG ve hiperglisinemiye yol açar (179).

Serebral palsy, hidrocefali gibi konjenital veya travma, kronik inflamatuvar hastalıklar, radyasyon ve hipotalamus kitleleri gibi edinsel intrakranyal bozukluklar da SPP'a neden olabilir. Bu tür bozukluklarda uyarıcı sinyallerin artışına bağlı hipotalamik GnRH sekresyonunun inhibe edilememesi söz konusudur (180). Hipotalamik hasarlanmada reaktif astrositlerden salınan TGF- α ile GnRH salınımı aktive olmaktadır. Empty sella da nadiren SPP'a sebep olur (181).

Nörofibromatozis tip 1'de, optik gliom veya hamartom nedeniyle de SPP görülebilir (182,183). Hipotalamustaki hamartomlar direk veya TGF- α yoluyla GnRH salgılatırlar (184). Pineal tümörlerde de bazen SPP görülebilir (185). Gliom ve teratom gibi nonparenkimal tümörlerde SPP sıklığının parenkimal pineal tümörlere göre 3,5 kat fazla olması altta yatan mekanizmanın pineal inhibitör yolun destrüksiyonundan ziyade pineal inhibitör faktörün yokluğuna bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Periferik kaynaklı endokrin bozukluklara bağlı artmış somatik büyüme ve ilerlemiş kemik yaşı ile santral aks tetiklenerek SPP oluşabilir (73,74). PKOS ve prematür ovaryan yetmezliğe bağlı hipergonadotropinemi de nadiren SPP görülebilir (186,187).

2.3.3. Periferik (İnkomplet, Psödo) Puberte Prekoks

Kızlarda inkomplet PP'un en sık sebebi normal varyant olan prematür telarş ve prematür pubarşdır. Non-klasik KAH veya iyi tedavi edilmeyen klasik KAH'de prematür pubarş sık görülür. İzole prematür menarş çok nadirdir ve geçici ovaryan aktiviteye bağlıdır (188).

Cafeola lekeleri ve poliostatik fibröz displazi ile seyreden McCune Albright sendromunda incomplet izoseksüel PP görülür. Bu sendromda G proteininin α -subünitinde aktive edici mutasyon sonucu adenilat siklaz aktive olur. Genellikle kızlarda görülür ve overlerde otonom fonksiyonlu luteinize foliküler kistler vardır. Ayrıca LH, FSH, GH ve/veya prolaktin salgılayan hipofizer adenomlar, otonom multinodüler hiperplaziye bağlı cushing sendromu ve hipertiroidi de rapor edilmiştir.

İzoseksüel PPP yapan en sık kitle benin over foliküler kistlerdir (189). Bu kistlerde östrojen üretimi artığında intermittan pubertal gelişime sebep olur. İkinci en sık sebep ise granüloza hücreli tümördür, HCG, AMH ve inhibin salgırlar ve genelde benigndirler (190,191). Muhtemelen ovaryan rest oluşumuna bağlı adrenalde de granüloza-teka hücreli tümör bildirilmiştir (192). Peutz-Jeghers sendromunda da seks kord sromal tümör görülebilir (193). HCG'nin LH reseptör agonisti olması nedeniyle pineal veya hipotalamik HCG salgılayan tümörler kızlarda nadiren PP yapar (194).

Van Wyk-Grumbach sendromunda primer hipotiroidiye bağlı PP görülür (195). Bu sendromda meme büyümesiyle birlikte galaktore, overlerde multikistik görünüm ve büyümede duraklama dikkati çeker (196). TSH'nın gonadotropinler ile aynı α -subünitini taşıması nedeniyle, bu sendromda TSH'nın aşırı yüksekliği ile hormonal overlap oluşmakta, hipofizin negatif feedback mekanizması bozulmakta ve gonadotropin salınımı olmaktadır. Yakın zamanda bu sendromda TSH yüksekliğine bağlı FSH aktivitesinde artış olduğu da gösterilmiştir (197). Ayrıca hipotiroidide oluşan hiperprolaktinemi overyan LH reseptörlerinde artış ile HCG'ye östrojen ve progesteron yanıtını arttırmaktadır. Deneysel çalışmalarda hipotiroidide hiperpolaktineminin düzeltilmesiyle ovaryan kist formasyonunda düzelme olması da hiperprolaktineminin overlerin gonadotropinlere duyarlılığını arttırdığını göstermektedir (198).

İzole LH yüksekliğinde hafif virilizasyona bağlı heteroseksüel PP görülebilir (199). Leydig-Sertoli hücreli tümör gibi maskülinize edici over tümörlerinde testosteron ve androstenodion yüksekliği vardır (200). Tekomalar (luteoma) çocuklarda nadir olup genellikle benindir. Disgerminomlarda interstisyel hücreler varsa virilizasyona yol açabilir. Gonadoblastomlar ve çok nadiren adrenal rest ve overin hilus hücreli tümörleri de virilize edici tümörlerdir ve heteroseksüel PP'a neden olabilirler (201,202). Adrenal tümörler androjen ürettiğinden genelde heteroseksüel PP yaparken, nadiren androjen ve östrojen üreterek izoseksüel PP'a neden olur (203).

Eksojen steroidler ve benzeri etki yapan maddeler (endokrin bozucular) ile de PPP görülebilir. İzole vajinal kanama yabancı cisim, cinsel istismar veya genital tümörlere bağlı olabilir.

2.3.4. Öykü

Öyküde fiziksel değişikliklerin başlama yaşı ve ilerleme hızı, doğum ağırlığı, doğum sonrası büyüme paterni, geçirilen hastalıklar, diyet, ilaç ve kozmetik ürünler yoluyla eksojen steroid maruziyeti ve aile bireylerinin puberte yaşı sorgulanmalıdır. Kranyal radyasyon, hidrosefali ve kafa travması öyküsü nörojenik SPP açısından uyarıcı olmalıdır. İzole vajinal kanamalarda cinsel istismar, yabancı cisim ve vajinal enfeksiyon ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

2.3.5. Klinik Bulgular

Fizik muayenede boy ve kilo persantilleri, büyüme hızı, kulaç uzunluğu, vücut üst/alt segment oranı, puberte evresi, dış genitelyada östrojenizasyon bulguları, nevüs, akantozis nigrikans, cafeola lekesi varlığına bakılmalıdır. Heteroseksüel puberte gelişiminde kızlarda akne, kliteromegali, ses kalınlaşması ve androjene duyarlı bölgelerde kıllanma dikkati çeker.

Olguların boy yaşı ve kemik yaşları kronolojik yaştan büyüktür. Kemik yaşının kronolojik yaştan +2 Standart Deviasyon (SD) ileri olması PP lehine yorumlanır. Kemik yaşının ilerlemesi ile epifizler erken kapanır. Bu nedenle yetişkin final boyları genetik potansiyellerine göre kısa kalır. Puberte ne kadar erken başlar veya ne kadar hızlı ilerlerse erişkin boy kaybı o kadar fazla olur (59). Ancak bazı otörler olguların çoğunda kemik yaşındaki ilerlemenin yavaş olduğunu ve normal erişkin boya ulaştıklarını savunmaktadır (204).

PP; pubertenin ilerleme hızına göre progresif ve/veya hızlı progresif, yavaş progresif ve nonprogresif formda olabilir (Tablo 2.6). Hızlı progresif olgularda kemik yaşı hızla ilerler

ve epifizlerin erken kapanması sonucu final boy kısa kalır. Yavaş progresif pubertede boy potansiyeli korunur (205).

Tablo 2.6. Puberte Prekoksta Klinik Seyir (205)

Progresif (devamlı)	Puberte erken başlar, normal hızda ilerler, erken menarş olur
Hızlı Progresif	Puberte erken başlar, hızlı ilerler, erken menarş olur
Yavaş Progresif	Puberte erken başlar, yavaş ilerler, normal zamanda menarş olur
Nonprogresif	Puberte erken başlar, ilerleme olmaz, normal zamanda menarş olur

2.3.6. Tanı

Meme gelişimi dışında başka muayene bulgusu olmayan olgularda, kemik yaşı da normalse izole PT düşünülür ve daha ileri tetkik yapılmadan takip edilir (139). Başlangıçta birden fazla puberte bulgusu varsa veya takibinde çıkarsa, büyüme hızlanmışsa veya kemik yaşı +2SD'nun üzerindeyse daha ileri tetkik yapmak gerekir.

Erken pubertal gelişimi olan kızlarda laboratuvar tetkiki olarak bazal FSH, LH, östradiol istenebilir. Büyümede duraklama veya galaktore varlığında tiroksin ve prolaktin bakılmalıdır. İzoseksüel PP'ta östradiol ≥ 10 pg/ml'dir, >75 pg/ml olması durumunda ovaryan veya adrenal tümör açısından araştırılmalıdır (206,207). Prematür pubarşta androjen seviyelerine bakılması patolojik sebeplerin saptanmasında faydalıdır. Aşırı yüksek DHEAS seviyeleri adrenal tümör açısından uyarıcı olmalıdır. KAH ve çoğu ovaryan tümörde testosteron veya DHEAS seviyelerinden çok 17-hidroksiprogesteron ve androstenodion seviyeleri artış gösterir.

LH'nın pulsatil salgılanması nedeniyle serumda yüksek gonadotropin düzeyinin gösterilmesi için altın standart İV GnRH ile uyarı testi yapılmasıdır. GnRH uygulanmasını takip eden 2 saat boyunca 30 dakikalık aralarla alınan örneklerde LH seviyesi belirlenir. Bazı yazarlara göre GnRH stimülasyon testinde 30-40. dakikalarda tek serum örneği alınması pik LH seviyesini göstermede yeterlidir (205,208,209). PT'ta FSH baskın yanıt alınır. GnRH analogları ile de uyarı testi yapılabilir. Uykuda LH artışının gösterilmesi bir diğer tanı yöntemidir.

Prepubertal ve erken puberte dönemindeki hastaların pik LH değerlerinin birbirine yakın olması, ölçüm yöntemindeki farklar ve çalışma sayısının yetersiz olmasından dolayı pubertal sınırı belirleyen tek bir sayısal değer vermek zordur. Radyoimmünoassay (RIA) ile ölçüldüğünde uyarılmış LH eşik değeri 15 IU/L, Immunochemiluminometric assay (ICMA) da bu değeri 5 IU/L, IFMA'da ise 6,9 IU/L olarak kabul edenler vardır (210,112,138,211). Çeşitli çalışmalarda ICMA yöntemi ile LH piklerinin 3,3 ile 5 /mL arasında değişen değerlerin eşik değeri olabileceği ileri sürülmüştür (205,212). Bir çalışmada bazal LH'nin $>0,6$ mIU/mL olması %70 sensitifken, GnRH uyarısına pik LH'nin $>6,9$ mIU/mL olması %92 sensitif bulunmuştur (112). Bazı otörlerce bazal LH'nin $\geq 0,3$ mIU/mL olması ve GnRH uyarısına pik LH'nin >5 mIU/mL olması pubertal yanıt olarak kabul edilmektedir (138,213,208). Son yıllarda 3. jenerasyon assayler ile bazal LH'nin $>0,1$ olması %94 duyarlılık ve %88 özgüllük ile PP tanısı koydurmaktadır (210). GnRH testinde net bir eşik değerin olmaması nedeniyle laboratuvar sonuçlarının klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi ve klinik progresif PP düşündürüyorsa 3. kuşak assaylerle pik LH için sınırın 3,3 mIU/mL, nonprogresif ise sınırın 4,2 mIU/mL alınması akılcı olabilir.

Bazı çalışmalarda ise LH/FSH oranının tanısız olduğunu bildirmektedir (209,214-216). LH/FSH oranları için pik LH/FSH >1 olması puberte başlangıcı olarak kabul edilmektedir (215,216). Kimi araştırmacılar ise bazal LH/FSH $>0,2$ olmasını tanısız kabul etmektedir (217).

Pelvil USG ile uterus ve overin östrojenizasyon bulguları, abdominal veya pelvik kitleler görüntülenebilir. Uterus volümünün >2 cm³ veya uzunluğunun >34 mm olarak bulunması %89 duyarlılık ve özgüllük ile PP tanısını destekler (218,219). Uterus eninin $>1,5$ cm olması östrojen etkisini gösterir (220). Endometrium ekojenitesinin saptanması %100 spesifik olmasına karşın duyarlılığı %42-87 arasındadır. Endometriumun 5 mm'ye ulaşması menarşın habercisidir (220). Overde ≥ 10 mm çaplı kist varlığı transient preovülatuar folikülü düşündürür. Persistan kist veya multikistik görünüm ise McCune Albright sendromu, tümör ve prematür ovaryan yetmezlikte saptanır (221-223).

Özellikle 6 yaşından küçük kızlarda veya organik sebepler açısından riskli veya nörolojik semptom ve bulguları olan veya hızlı seyirli SPP'ta hipofiz MR çekilmesi önerilir (224).

6 aylık kontrollerinde belirgin ilerleme olmayan PP olgularında benin nonprogresif PP düşünölmelidir. Pubertesi 6-8 yaşta başlayan ve yavaş seyirli giden kızların normal zamanda adet gördükleri ve boy potansiyelinin korunduğu, GnRh analoğu tedavisiyle boyda kazanç sağlanmadığı görölmüşür (225,226). Bu hastalara takip önerilmektedir.

Progresif PP kriterleri tablo 2.7’de özetlenmiştir (59,227,228).

Tablo 2.7. Progresif PP kriterleri (59,227,228)

• Tanner evresinin 3-6 ayda bir artması
• Büyüme hızı > 6 cm/yıl olması
• Kemik yaşının takvim yaşından > 1-2 yaş ileri olması ve takipte artması
• Tahmini erişkin boyun hedef boyun altında olması ve takipte tahmini erişkin boyda giderek azalma
• Uterus hacmi > 2 ml veya uzunluğu > 34 mm, endometrial eko bulunması, over boyutlarının > 2 ml veya içinde 4 mm’den büyük > 6 kist bulunması
• Kemik Yaşı > Boy Yaşı > Takvim Yaşı olması
• Bazal LH ve FSH’nın ölçüm metoduna göre pubertal düzeyde olması
• GnRH testinde pik LH’nın ölçüm metoduna göre pubertal düzeyde olması

2.3.7. Tedavi

PP tedavisinde amaç; hormon salınımını baskılayarak hızlanmış pubertal gelişimi hedeflenen yaşa gelinene kadar kontrol altında tutmak, epifizlerin erken kapanmasını önlemek, hedef boya ulaşılmasını sağlamak ve psikososyal sorunların yaşanmasını önlemektir.

Yavaş progresif veya nonprogresif SPP formlarında tedavinin boy potansiyeline etkisinin olmadığı ve tedavisiz hedef boylarına ulaştıkları gösterilmiştir (225,226,229). Tedaviye başlarken PP’un başlama yaşı, bulguların ilerleme hızı, büyüme hızı, öngörölen final boy ile hedef boy arasındaki fark göz önünde bulundurulmalıdır. 7 yaş öncesi başlayan PP’da tedavi verilmesi önerilirken, 7-8 yaşdaki kızlarda tedavi tartışmalıdır (59). 3-6 aylık takip sonucu hedef boyda kayıba, ciddi emosyonel bozukluğa yol açacak hızlı ilerleyen, progresif PP tanısı konmuşsa tedavi verilmelidir (59,219,225,229,230). Ancak meme

gelişimi Tanner evre ≥ 3 olan ve kemik yaşı (KY) ileri olan olgularda tedavi hemen başlanabilir (208).

Tedavi almayan kızların yaklaşık 1/3'ünün final boyu 5. persentilden kısadır ve final boy kaybı ortalama 12 cm'dir (231). SPP tedavisinin erişkin boy üzerine etkilerine dair randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (205,232). Final boya etki eden faktörler; tedavi başlangıcındaki büyüme potansiyeli (233,234), tedavi başlangıcındaki kemik yaşı ve tedavi süresidir (233,235-238). Hastanın tedavi başında ve sonunda takvim yaşının ve kemik yaşının ileri olması, tedavi süresinin kısa olması, tedavi sırasında ve sonrasında büyüme hızının düşük olması, öngörülen final boyun düşük olması, hedef boyunun düşük olması erişkin boyu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir (225,231,235,237-239). Boy kazancı; pubertal bulguları 6 yaşından önce başlayan hastalarda ortalama 9-10 cm (225,235,237,240,241), 6-8 yaşlar arasında başlayan hastalarda 4.5 ± 5.8 cm ile 7.2 ± 5.3 cm arasında değişmektedir (225). Geç başlangıçlı ($>8-8,5$ yaş) PP'ta GnRH Agonisti (GnRHa) tedavisinin erişkin boya katkısı olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (242,243).

Fiziksel, hormonal ve psikolojik gelişimin uyumsuzluğu nedeniyle emosyonel stres veya davranış problemleri gibi psikososyal sorunların PP'ta tedavi endikasyonu olması; tedavinin sosyal açıdan hastaya net faydası gösterilemediğinden çok tartışmalıdır (205,244,245).

GnRH Agonistleri: Boy potansiyelinde kayıba yol açacak hızlı progresif PP'ta en iyi tedavi seçeneği GnRH agonistleridir. GnRH agonistleri GnRH reseptörlerinde down-regülasyon ile hipofizer desensitizasyon ve gonadotropin sekresyonunda inhibisyon yaparlar. Tedavi ile puberte ve pubertal büyüme atağı durur, epifizlerin kapanması gecikir, boy yaşı kemik yaşını yakalar ve boy potansiyelinde düzelme görülür. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa boy kazancı da o kadar fazla olur. Puberte başlangıcında tedavinin başlanması ile tedavi öncesi öngörülen yetişkin boya tedavi ile yıllık 1,4 cm kazanç sağlanmış olur (225). Takvik yaşı veya kemik yaşı 12 olduktan sonra tedaviye devam etmenin boy potansiyelini artırıcı etkisi çok azdır.

Uygulama yolları (SC, İM, nazal sprey, cilt altı implant) ve uygulama aralıkları (günlük, aylık, 3 aylık, 12 aylık) farklı birçok GnRH analogu (nafarelin, buserelin, leuprolid, deslorelin, histrelin, triptorelin) mevcuttur. Hızlı etkili GnRHa günlük intranazal veya

subkutan uygulanır, 10-45 dakikada pik serum konsantrasyonuna ulaşır, 2-4 haftada hormonal supresyon olur, ancak tedaviye uyum problemi yaşanır. Aylık depo formları 28 günde bir uygulanır, 4 saatte pik serum konsantrasyonuna ulaşır, 1 ayda hormonal supresyon olur ve doz ve etkisi en iyi bilinen formdur ancak ağırlı enjeksiyonlar nedeniyle tedaviye uyum problemi yaşanır. 3 aylık depo formları 4-8 saatte pik serum konsantrasyonuna ulaşır, 1 ayda hormonal supresyon olur ve daha az enjeksiyon nedeniyle tercih edilebilir. 12 aylık implantlar 1 ayda pik serum konsantrasyonu ve hormonal supresyon olur, enjeksiyon gerektirmez ancak implantların yerleştirilmesi ve çıkarılması cerrahi işlem gerektirmektedir.

En sık kullanılan ajan leuprolid acetate, triptorelin ve nafarelin acetatıdır. Önerilen doz leuprolid acetate 150-300 mcg/kg/ay (3,75-7,5 mg/ay), triptorelin için 100-150 mcg/kg/aydır. Genellikle ayda bir veya 3 ayda bir İM yapılan depo formları tercih edilir (246-248). Aylık depo formu etkili olmazsa doz veya sıklığı artırılabilir. 3 aylık depo formun aylık depo form kadar etkili olduğu düşünölmekle birlikte bu iki yöntemin karşılaştırıldığı randomize çalışma bulunmamaktadır (249-253). 50 mg'lık histrelin implantlarının 12 ay boyunca LH supresyonu yaptığı gösterilmiştir (254-255).

Tedavinin etkinliği; klinik bulgularda gerileme olması, yıllık kemik yaşı artışının takvim yaşındaki artışa oranının <1,2 olması ve LH'nın baskılanması ile değerlendirilir. GnRHa tedavisi ile meme gelişiminin devam etmesi tedavinin başarısızlığını gösterir (246,255-258). GnRHa tedavisi adrenal androjen sekresyonu üzerine etkisiz olduğundan PK'da artış olabilir, bu durum tedavinin başarısız olduğunu göstermez. Menarştan hemen önce başlanan GnRHa tedavisi ile östrojen seviyesindeki azalmaya bağlı bir kez çekilme kanaması görölebilir ancak tekrarı durumunda tedavinin yetersiz olması veya yanlış tanı olasılığı akla gelmelidir (205).

Tedavi sırasında HHG aksının baskılanmasını değerlendirmek için bazal ve uyarılmış gonadotropin düzeylerine bakılır (Tablo 2.8). Brito ve arkadaşları IFMA ile ölçölen bazal LH düzeyinin <0,6 U/L olmasını HHG aksının baskılanması için eşik değeri kabul edilebileceğini bildirmişlerdir (259). Gonadotropin salınımının pulsatil özelliğinden dolayı bazal ölçömler yanıltıcı olabilir, tedaviye yanıtın değerlendirmesinde GnRH uyarı testi altın standart kabul edilmektedir. Brito ve arkadaşları GnRH uyarı testi ile uyarılmış LH düzeyinin (IFMA) 2,3 U/L'nin altında olmasını pubertal baskılanma için kriter kabul etmişlerdir (259). Lawson ve arkadaşları GnRH uyarı testinde ICMA ile ölçölen LH

düzeyinin 2 U/L'den düşük olmasını pubertal baskılanma için eşik değer kabul etmişlerdir (260). Ancak GnRH'nın bazı ülkelerde bulunmasında yaşanan sıkıntılar nedeniyle GnRH tedavisi alan hastalarda HHG aksının baskılanmasının değerlendirilmesinde GnRHa enjeksiyonu sonrası LH düzeyine bakılan çalışmalar vardır (Tablo 2.10). Brito ve arkadaşları 3,75 mg GnRHa enjeksiyonundan 120 dakika sonra ölçülen LH düzeyi için (IFMA) eşik değeri 6,6 IU/L olarak saptamışlardır (259). Ancak olgu sayısı az olan bu çalışmada, sadece klinik olarak baskılanmış hastalar seçilmiştir. Literatürde geniş hasta serilerinde yapılan objektif, üzerinde görüş birliğine varılan GnRHa enjeksiyonu sonrası eşik LH değeri yoktur. Tedavinin etkin olduğu görüldükten sonra hastalar 3-6 ay aralıklarla kontrol edilebilir (246,254,256,257,261,262).

Tablo 2.8. Santral puberte prekoksli hastalarda GnRHa tedavisi sırasında pubertal baskılanmayı gösteren LH düzeyi için ölçüm metoduna göre belirlenmiş eşik değerler

Ölçüm Metodu	Test Protokolü	LH Piki	Eşik LH Değeri	Kaynak
RIA	Nokturnal LH ölçümü	-	<4 U/L	Cook ve ark (263)
IFMA	İv GnRH uyarı testi	30-45. dk	<2,3 U/l	Brito ve ark (259)
ICMA	İv GnRH uyarı testi	40. dk	<2 U/L	Lawson ve ark (264)
IRMA	İv GnRH uyarı testi	20-40. dk	<1,75 U/L	Parker ve ark (265)
DELFI	İv GnRH uyarı testi	-	<1,75 U/L	Witchel ve ark (266)
IFMA	3,75 mg leuprolide enj.	120. dk	<6,6 U/L	Brito ve ark (259)
ICMA	7,5 mg leuprolide enj.	40-60. dk	<3 U/L	Bhatia ve ark (267)
ICMA	7,5 mg leuprolide enj.	40. dk	<4,5 U/L	Badaru ve ark (253)

Optimal tedavi süresi kesin olarak belirlenmemiş olmakla birlikte çeşitli çalışmalarda takvim yaşı ortalama 10.6 ile 11.6, kemik yaşı ise ortalama 12.1 ile 13.9 arasında tedavinin kesilmesi önerilmektedir (233, 235,239,242,243,268,269). Tedavi süresi ile erişkin boy arasında direkt bir ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmekle birlikte retrospektif çalışmalarda 11 yaş sonrası tedavinin hastaya ek bir kazanç getirmediği, takvim yaşı ~11.0 ve kemik yaşı ~12.0 iken kesilmesinin optimal final boyu sağladığı gösterilmiştir

(237,238). 2009 yılında ESPE-LWPES (European Society for Pediatric Endocrinology-Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society) GnRHa konsensus grubu tedavi sonlandırma kararı verilirken her hastanın tek tek ele alınarak, tek bir klinik değişken yerine kemik yaşı, tedavi süresi, takvim yaşı, boy, MPH, büyüme hızı gibi parametrelerin birlikte değerlendirilmesini önermiştir (205). Tedavi bitiminden sonra hastaların büyük bölümünde ortalama 16-18. aylarda (2-61 ay) menarş görülür (252). Fertilite ile ilgili herhangi olumsuz bir veri bildirilmemiştir (233,240,270-276). Tedavinin ovaryan rezervler üzerine etkisi halen araştırma konusudur.

GnRHa'nın depot formları ile enjeksiyon yerinde kızarıklık, ısı artışı, şişlik veya granülom oluşumu gibi lokal yan etkiler hastaların % 10-15'inde görülür. Yaklaşık %5 oranında enjeksiyon yerinde steril apse oluşabilir. Menapoz benzeri bulgular, baş ağrısı papil ödem, göz kapağı ödemi, retinal ven oklüzyonu ve kanaması, tromboflebit, çok daha nadiren anafilaksi gelişebilir (277). Tedavi ile ilk haftalarda memelerde büyüme, daha sonra östradiolde düşüş ile vajinal kanama görülebilir.

Seks steroidlerinin yağsız vücut kitlesini artırıcı etkisi nedeniyle PP tanılı hastaların büyük çoğunluğunda yaşa göre ağırlıkları artmıştır (240,270,278,279). GnRHa tedavisinin BMI üzerine etkisi tartışmalıdır. Postmenopozal benzeri fenomen ve GnRHa tedavisinin hipotalamik ve/veya leptin bağımlı vücut ağırlığını kontrol eden merkezler üzerine etkisi nedeniyle tedavinin VKİ'yi artırdığını bildiren birçok çalışma yayınlanmıştır (252,280,281). Fakat tedavi ile VKİ'de artış olmadığı, hatta normal sınırlara inebildiğini bildiren yayınlar da bulunmaktadır (225,236,240,274,279,282-284).

Kemik mineral yoğunluğu (KMD) yaşla ve puberte ile artar. Pik kemik kitlesinin yaklaşık yarısı pubertal hızlı boy sıçramasının olduğu dönemde (kızlarda 11-14 yaş) elde edilir (285,286). Kronik GnRHa tedavisinin erişkinlerde KMD'yi azaltması nedeniyle PP'ta GnRHa tedavisinin kemik kitlesi üzerine olumsuz etkisi olabileceği düşünülmekle birlikte (285), son yıllarda tedavi sırasında KMD'nin değişmediği veya hafifçe azaldığı (287-290), tedavinin kesilmesi ve normal pubertenin başlaması ile KMD'nin yaşa göre normal sınırlara döndüğü gösterilmiştir (236,240,283,284,291,292).

GnRH antagonistleri: GnRH antagonistleri ile GnRH agonistlerinde tedavinin başında görülen alevlenmenin olmaması nedeniyle avantajlı olması nedeniyle GnRH antagonistlerinin depot ve oral nonpeptid formları araştırılmaktadır (293,294).

GH tedavisi: Bazı merkezlerde kemik yaşının takvim yaşına göre çok ileri olduğu, GnRHa tedavisi ile boy potansiyelindeki kaybın geri kazanılamayacağı düşünülen olgularda tedaviye GH eklenebilmektedir. Fakat kombine tedavi ile erişkin boydaki kazanç birkaç santimetre ile sınırlı olduğundan (295,296), kombine tedavi önerilmemektedir (297,298). İstisnai olarak PP'a GH eksikliğinin de eşlik ettiği durumlarda GH tedavisinin eklenmesiyle yıllık ortalama 2 cm kazanç sağlanır (298).

Medroksiprogesteron acetate: Boy potansiyelinin önemli olmadığı mental retarde kızlarda mensleri durdurmak için kullanılabilir (299). 50 mg/ay İM başlanıp 400 mg/aya kadar çıkılabilir. Uzun süreli tedavilerde kemik mineral dansitesinde düşme ve hafif androjenik etki göz önünde bulundurulmalıdır (300).

İntrakranyal lezyon varlığında **cerrahi** veya **radoterapi** gerekebilir. Hidrosefalide şant takılması puberte gelişimini durdurabilir. Granüloza hücreli over tümörlerinde unilateral ooforektomi sonrası prognoz iyidir. Cerrahi sonrası kalan overde kompensatuvar hipertrofi olur (301).

SPP'da boy potansiyelini artırmak amacıyla kullanılan östrojen reseptör blokerleri, aromataz inhibitörleri, antiandrojenler, seks steroidleri ve anabolik steroidlerin final boya katkısı büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalarla gösterilemediğinden kullanılması önerilmemektedir (205).

McCune Albright sendromunda kızlarda **antiöstrojen** ve **aromataz inhibitörleri** kullanılması önerilmektedir (163,302). 17-20 liyaz aktivitesini inhibe eden **ketokonazol** de kullanılabilir. Kemik yaşının aşırı ilerlemesine bağlı PPP'ta santral aks aktive olmuşsa GnRH agonist tedavisi gerekebilir (74). McCune Albright sendromunda **bifosfonat** tedavisi ile fibröz displazide düzelme sağlanabilir, ancak çocuklarda uzun süreli kullanımı sakıncalıdır (303).

PP'ta fiziksel sorunlar dışında psikolojik sorunlar açısından da dikkatli olunmalı ve gerektiğinde **psikolojik tedavi** önerilmelidir.

SPP tanısı alan hastalarda eksajere adrenarşın (304) veya PKOS'un daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar (305) olmasına rağmen, prospektif çalışmalarda SPP tanısı alan hastalar arasında PKOS görülme oranı toplumla benzer şekilde bulunduğu genel görüş SPP'un

PKOS sıklığını artmadığı yönündedir (240,306-308). Prematür adrenarş ve insülin rezistansı olan SPP'lu olgularda PKOS açısından takip önerilir.

2.4. Anti Müllerian Hormon

İlk defa 1940 yılında testislerden salgılanan bir proteinin müler kanalını regrese ettiği saptandı. Bu proteine “müllerian inhibiting substance” adı verildi. Yaklaşık 40 yıl önce ise bu protein izole edilerek kodlayan geni saptandı ve proteine AMH denildi. 2006 yılında ise AMH reseptörü tanımlandı (309).

Antimüllerian hormon; TGF- β büyüme faktör ailesine ait bir peptid olup, erkeklerde embriyonel dönemde müler kanal gelişimini önleyerek erkek fenotipin gelişiminde rol oynar. Erkeklerde testislerde sertoli hücrelerinden 5. gestasyonel haftadan itibaren salgılanmaya başlar ve tüm yaşam boyunca salgılanması devam eder. Kızlarda overlerde primordial foliküllerde AMH salgılanmazken primordial folikül gelişmeye başlayıp primer ve preantral foliküllere dönüştüğünde granüloza hücrelerinden AMH salgılanır. Dişi insan fetüsünde 36. gestasyon haftasından (farelerde postnatal 3-4. günden) itibaren menapoza kadar AMH eksprese olur (310). Atretik foliküller ve FSH bağımlı olan antral foliküllerde AMH üretimi yoktur. Lokal olarak üretilen bu hormon kana geçtiğinden sistemik dolaşımdaki düzeyleri overdeki konsantrasyonuna paraleldir.

AMH 140 kDa ağırlığında peptid homodimer içerir ve birbirine disülfitle bağlı iki glikoprotein subüniti vardır. AMH geni 19. kromozomun kısa kolundadır (19p13.3) ve 2750 nükleotid ve 5 exondan oluşur. Molekülün biyolojik olarak aktif kısmı, 3' ucundan 5. exonda kodlanır ve GC'den zengin bir bölgedir. Hedef organ erkekte müller kanalı ve her iki cinsten gonadlardır (6).

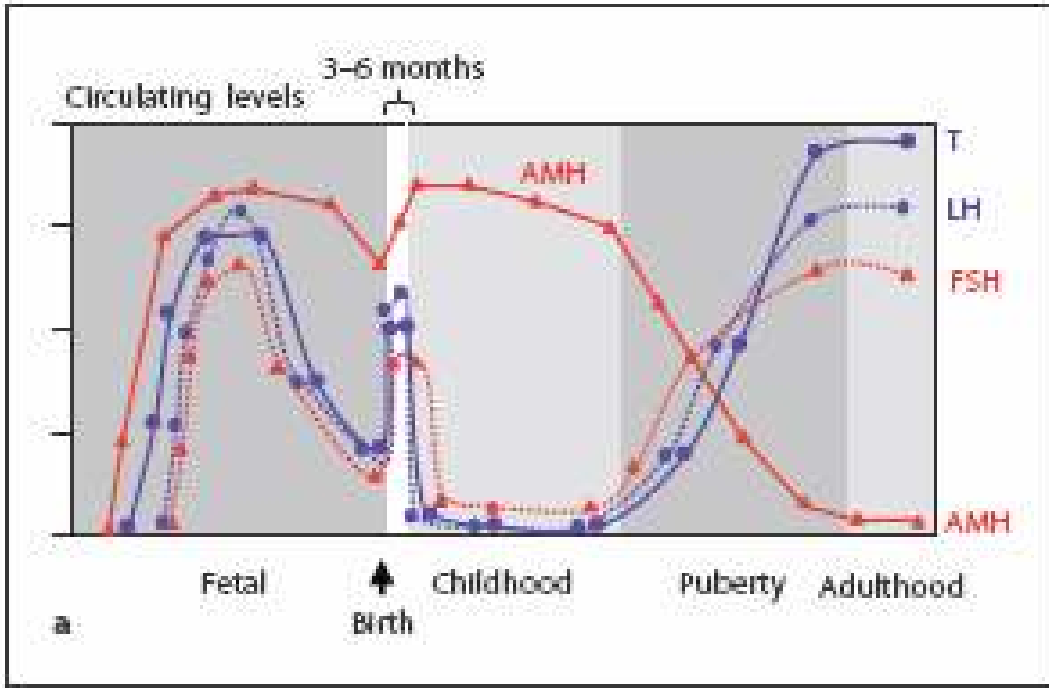
AMH reseptör (AMHR) geni 12. kromozomda 11 exondan oluşur (309). AMHR tip I ve tip II olarak adlandırılan 2 subünitten oluşan transmembran heteromerik proteindir. AMHRII müller kanallarını çevreleyen mezenkimal hücrelerde ve her iki cinsten gonadlarda eksprese olur. Hayvan deneylerinde postnatal dönemde overlerde granüloza hücreleri, preantral ve küçük antral foliküllerin teka hücrelerinde AMHRII ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (311,312). AMH sinyalizasyonunda esas olarak etkili kısım AMHII'dir ve AMHII geni olmayan farelerde müller kanalı regrese olmamaktadır (313). Birçok farklı

AMHRI (Aktivin Reseptör Like Kinazlar = ALK2, ALK3, ALK6) vardır, fakat ALK2 ve muhtemelen ALK3 müller kanal regresyonunda etkiliyken, ALK6'nın etkisi tam bilinmemektedir (314,315). ALK2 ve ALK3 fetal ve yetişkin fare overlerinde eksprese olurken (314,316), ALK6 fetüs fare overinde eksprese olmaz, sadece yetişkin overlerde eksprese olur (317).

2.4.1. Erkeklerde AMH'nın Rolü

Testislerde sertoli hücrelerinden 5. getasyonel haftadan itibaren salgılanmaya başlar. AMH sekresyonunun başlaması hipofizer fonksiyonlardan bağımsızdır. AMH promoter bölgesine SOX9'un bağlanması ile AMH ekspresyonu başlar (318,319). Ayrıca SF1, GATA4 ve WT1 de AMH transkripsiyonunu artırır (318,320-323). Bu dönemde hipotalamustan salgılanan GnRH ile hipofizden FSH ve LH uyarılır. FSH uyarısı ile sertoli hücre aktivitesi düzenlenirken, LH uyarısı ile testislerden testosteron üretilir ve wolf kanalları gelişir. AMH ekspresyonunun başlatılması FSH bağımsız olmasına rağmen, sonrasında FSH ile uyarılır. Bu nedenle konjenital hipogonadotropik hipogonadizmi olanlarda fetal ve neonatal dönemde sertoli hücre sayısı ve AMH düşük iken, FSH verilmesi ile testis boyutları ve AMH düzeyi artar (324,325).

Doğuma yakın gonadotropin seviyeleri geçici olarak düşer, buna bağlı AMH da düşer, postnatal 1. haftadan itibaren gonadotropinlerin tekrar yükselmesi ile AMH tekrar yükselir (326) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Erkek çocuklarda AMH, FSH, LH ve Testosteronun yaşlara göre değişimi (326)

Prepubertal dönemde sertoli hücreleri inmatürdür ve spermiogenez premayotik evrede durmuştur. Sertoli hücreleri testiküler dokunun majör kısmını oluşturur. Prepubertal dönemde HHG aksı inaktif olduğundan prenatal döneme göre biraz daha düşük miktarda AMH sentezi olur (Şekil 2.5). Bu dönemde yaşa göre düşük AMH seviyeleri konjenital santral hipogonadizm için iyi bir göstergedir.

Perinatal dönemde görülen geçici düşüş dışında fetal 7. haftadan pubertenin başlangıcına kadar AMH düzeyi yüksektir. Pubertal dönemde GnRH sekresyonu ile gonadotropinler salgılanmaya başlar. Leydig hücrelerinden testosteron salgısı artar. İntratestiküler androjen seviyesinin artmasıyla sertoli hücreleri maturasyonu sağlanır ve sertoli hücrelerinde proliferasyon durur, germinal hücrelerde mayoz olur ve spermatogenezin başlaması ile AMH ekspresyonu puberte boyunca azalır (327) (Şekil 2.5). Pubertede seminifer tubullerde mayoz bölünmenin başlaması ile AMH sekresyonu düşmeye başladığından mayoz bölünmenin de AMH regülasyonunda etkili olduğu insan ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir (328,329). Pubertede AMH düşüşü özellikle Tanner evre II ve III'te olur (330). Tanner evre V'te germinal hücreler sertoli hücrelerine göre artarak testiküler dokunun majör kısmını oluşturur. AMH düzeyi yetişkin düzeyine iner ve hayat boyu devam eder (326,331) (Şekil 2.5). Pubertal dönemde androjenlerin inhibitör etkisi FSH'nın

uyarıcı etkisinden daha baskındır (Şekil 2.6). Fetal yaşam ve postnatal 1. ayda yüksek androjen seviyelerine rağmen AMH'nın baskılanmaması bu dönemde sertoli hücrelerinde androjen reseptör ekspresyonunun olmaması nedeniyle androjen duyarsızlığına bağlıdır (329,332-334).

Erkek çocuk ve adolesanlarda AMH düzeyine dair bir çalışmada Tanner evresine göre AMH düzeyleri verilmiştir (326) (Tablo 2.9).

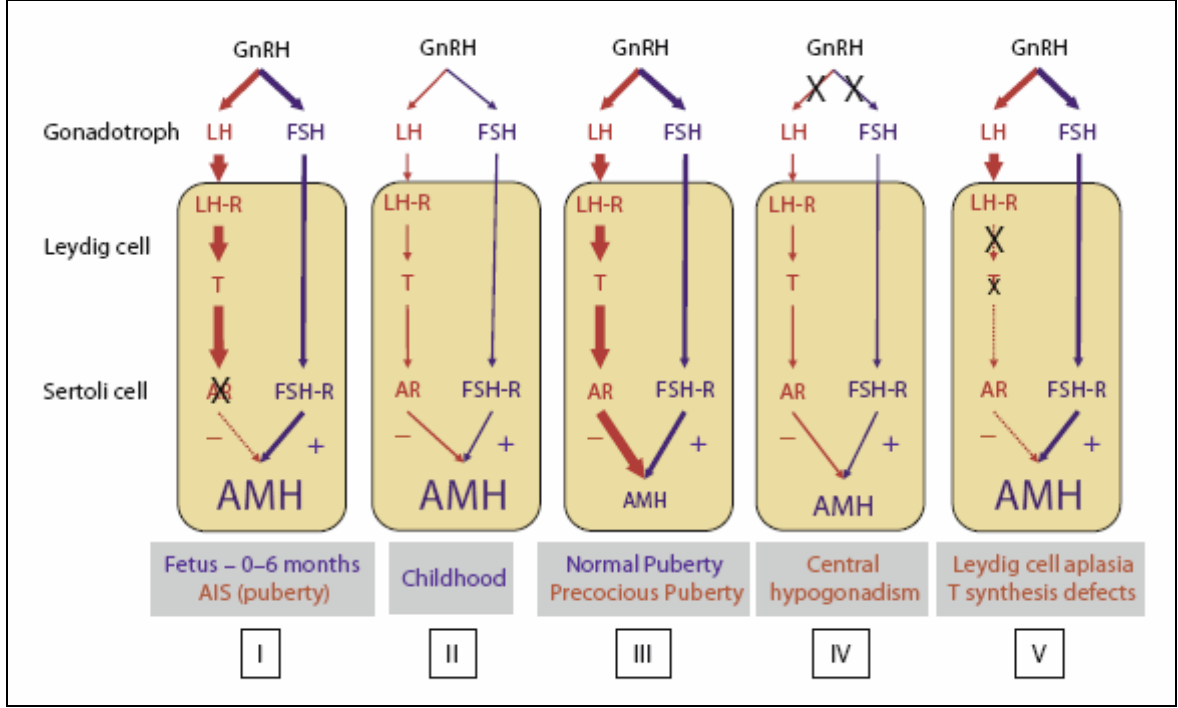
Tablo 2.9. Erkek çocuk ve adolesanlarda ortalama AMH düzeyleri (ng/ml) (326)

Yaş/Puberte	Erkek	
	Ortalama AMH	SD
İlk 1 ay	57,7	21,6
1 ay – 4,9 yaş	104,0	32,6
5 - 12 yaş		
Tanner Evre I	72,3	38,3
Tanner Evre II	34,9	17,6
Tanner Evre III	13,7	9,1
Tanner Evre IV-V	5,9	5,3

Testosteronun AMH'yı inhibe edici etkisi nedeniyle erkeklerde santral ve preriferik PP'ta AMH'nın düştüğü gösterilmiştir (330) (Şekil 2.6). Bu durum androjenlerin AMH'yı suprese etme etkilerinin yaş ve gonadotropin seviyesinden bağımsız olduğunu gösterir. Aynı çalışmada PP tedavisi verilen erkek çocuklarda testosteron 2-4 haftada, AMH düzeyi ise 3-6 ay içinde normale dönmüştür (330). Çeşitli çalışmalarda androjen yapım veya duyarlılığındaki bozukluklarda AMH'nın prepubertal dönemdeki gibi yüksek kaldığı saptanmıştır (335,336).

Konjenital hipogonadotropik hipogonadizmde puberte döneminde serum testosteronun halen prepubertal düzeyde olmasına bağlı serum AMH düzeyi yaşa göre yüksektir ancak FSH uyarısının olmamasına bağlı Tanner evresine ve serum testosteron seviyesine göre beklenenden daha düşüktür (325,337) (Şekil 2.6). Bu hastaların HCG ile tedavisine oranla FSH ile tedavisinde serum AMH düzeyi daha çok artar, çünkü HCG tedavisi ile testosteron

yapımı uyarılarak AMH'yı baskılar. İlginç olarak bu hastalara eksojen testosteron verildiğinde AMH inhibisyonu beklenenden daha azdır (325).



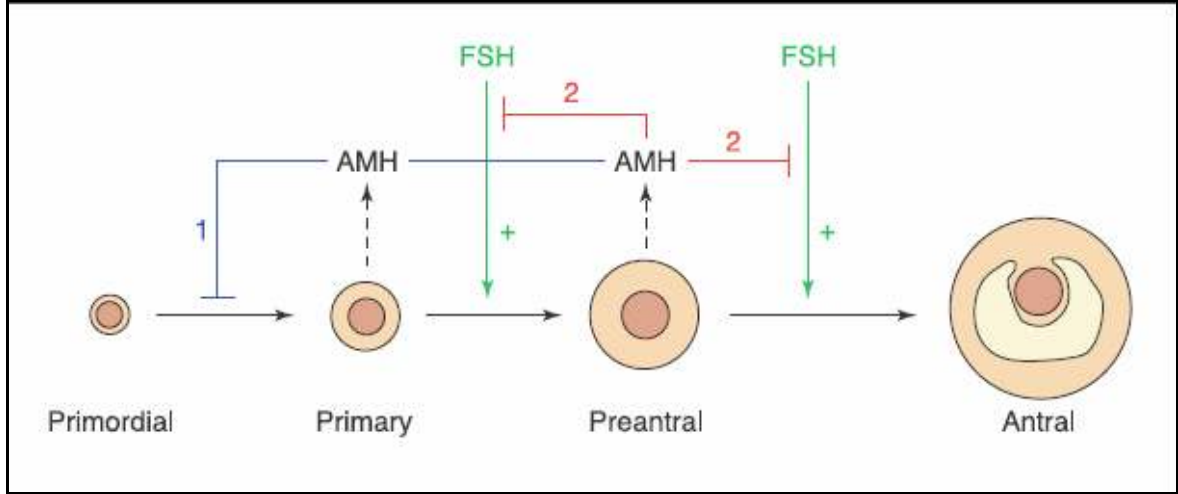
Şekil 2.6. AMH'nın gonadotropinler ve androjenlerle regülasyonu (326)

Komplet gonadal disgenezi, kaybolmuş testis ve anorşide AMH düzeyi saptanamaz (336,338,339). Serum AMH düzeyi parsiyel testiküler disgenezide düşüktür ve sertoli hücre fonksiyonlarıyla koreledir (328).

2.4.2. Kızlarda AMH'nın Rolü

İnsan over granüloza hücrelerinde 36. gestasyon haftasından, menapoza kadar primer, preantral ve küçük antral (≤ 4 mm) foliküllerden AMH salgılanır (310) (Şekil 2.7). En yüksek düzeyde AMH ekspresyonu küçük antral foliküllerdedir (340). Primordial folikül, teka hücreleri, oosit, interstisyum ve atrezik foliküllerden AMH salgılanmaz (341). Düzenli adet gören kadınlarda ooferektomi sonrası 3-5 gün içinde AMH'nın

saptanamaması kanda saptanan AMH'nın kaynağının overler olduğunu göstermektedir (342,343).



Şekil 2.7. Postnatal overlerde AMH'nın salgılanması ve rolü (344)

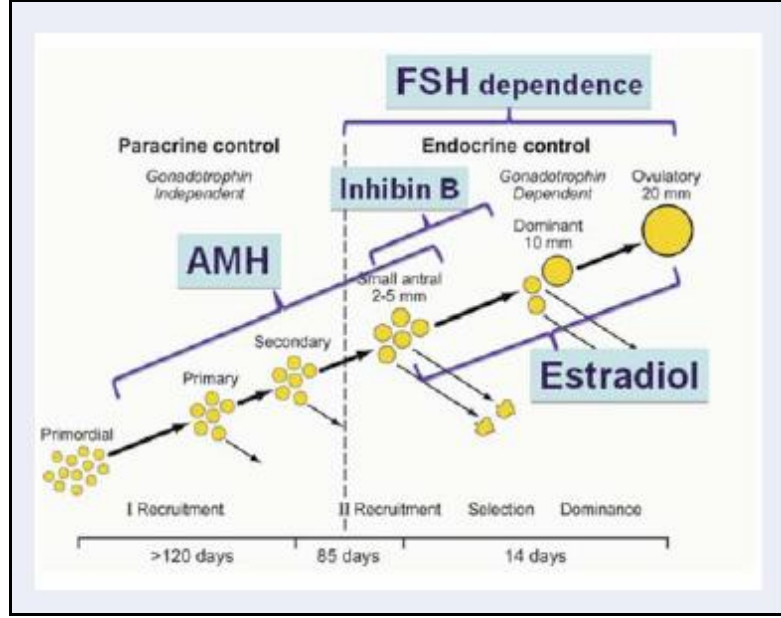
Aşırı AMH salgılayan transgenik farelerle yapılan çalışmada, fetal dönemde yüksek AMH'ya maruz kalmanın müller kanalının regresyonuna ve over gelişimine zarar vererek doğum sonrası bant gonad oluşumuna sebep olduğu gösterilmiştir (345).

AMH parakrin etkilidir ve HHG aksının feed-back mekanizmasından etkilenmez. Bu nedenle IVF tedavisinde yüksek tek doz GnRHa verilmesiyle endojen FSH ve LH artarken serum AMH düzeyinde değişiklik olmaz (346). Yine benzer şekilde gebelikte FSH baskılanırken AMH düzeyi değişmez (347).

Erken ve geç preantral ve preovulatar foliküllerdeki oositler, granüloza hücrelerinde AMH mRNA ekspresyonunu artırır (348). Folikül gelişimi boyunca granüloza hücre AMH gen ekspresyonunda oosit regülasyonunun olmasının intra ve interfoliküler koordinasyonu sağladığı düşünülmektedir (348).

Folikülogenezde iki önemli regülasyon basamağı vardır. İlki folikül gelişiminin başlatılması, ikincisi ise siklik folikül gelişimi yani folikül seleksiyonudur. İlk basamak endojen gonadotropin salınımının olmadığı durumlarda bile (gebelik, hipofizektomi, hipotalamik veya hipofizer yetmezlik) devam eder (349). İkinci basamak HHG aksının

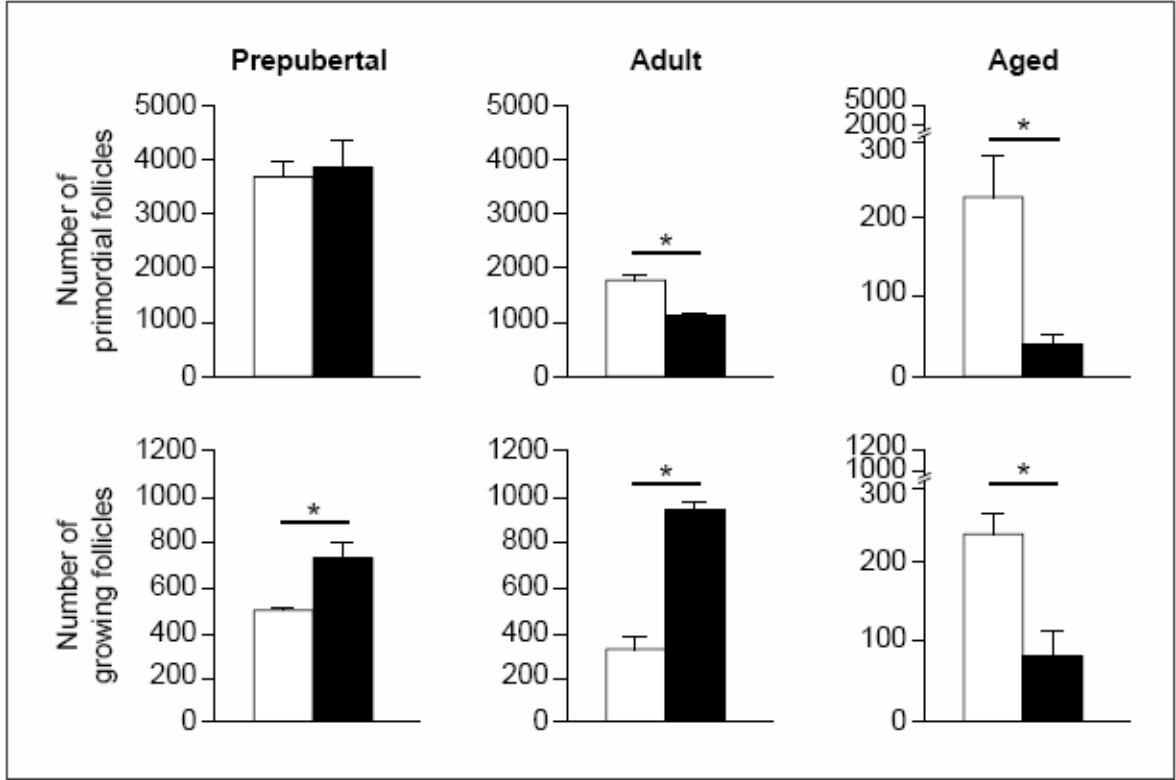
aktiflenmesi ile puberte sonrası her siklusta FSH artışıyla oluşur. AMH bu iki basamağı da regüle eder (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Overlerde folikülogenez ve regülasyonu (350)

AMH'nın primordiyal folikül gelişimini inhibe edici etkisi: Dinlenme halindeki primordiyal foliküllerin büyüyen folikül havuzuna geçmeleri az miktarda fetal hayatta başlayıp, postnatal hayatta over rezervleri bitene kadar devam eder. AMH knock out (AMHKO) dişi farelerde yenidoğan döneminde herhangi bir ovaryan patoloji saptanmazken yetişkin olduklarında overlerinde daha az sayıda primordiyal folikül olduğu ve primordiyal foliküllerin erken tükendiği saptanmıştır (351). Prepubertal ve yetişkin AMHKO dişi farelerde primordiyal foliküllerden preantral ve küçük antral foliküllere gelişim arttığından primordiyal folikül sayısında düşüş olmaktadır. Bu farelerdeki küçük folikül sayısındaki artış büyümede duraklamadan kaynaklanmamaktadır çünkü corpus luteum sayısı normal farelerden farksız saptanmıştır. Küçük folikül sayısındaki artışa bağlı AMHKO yetişkin farelerin overleri kontrol grubuna göre yaklaşık 2 kat daha büyük saptanmıştır. Heterozigot farelerin ise ara fenotipte olduğu gözlenmiştir (351) (Şekil 2.9). Durlinger ve ark. bu sonucu doğrulamak için AMHKO yenidoğan farelerin overlerini 2-4 gün AMH ile kültüre ekmiş ve AMH etkisiyle, büyüyen folikül sayısında %40-50 azalma

olduğunu saptamışlar (341). Bu sonuçlar AMH'nın erken folikülogenez aşamasında folikül gelişiminin başlangıcını direk olarak inhibe ettiğini (parakrin etki) göstermektedir. Sonuç olarak AMH'nın primordial folikül gelişimini inhibe etmesi overlerdeki folikül havuzunun erken tükenmesini önlemektedir.



Şekil 2.9. Prepubertal, yetişkin ve ileri yaşta normal (□) ve AMHKO (■) farelerde folikül popülasyonu (344)

AMH'nın FSH'nın uyardığı folikül gelişimini (siklik folikül gelişimi, folikül seleksiyonunu) inhibe edici etkisi: Granüloza hücrelerinin AMH üretimi farelerde erken antral aşamaya, insanlarda mid-antral aşamaya (4-6 mm'lik foliküller), koyunlarda ise pre-ovulatuvar aşamaya kadar devam eder (344,352,353). Folikülde granüloza ve teka hücrelerinin proliferasyonun devam etmesi, tekal vaskülarizasyonun artması, oositin daha da büyümesi ve folikül çapının hızla büyümesi ile antral aşamaya geçilir. FSH erken-orta evre preantral foliküllerin geç preantral/küçük antral foliküle gelişimini düzenler (şekil 2.8). 4 aylık AMHKO farelerde yapılan deneylerde normal farelere göre FSH'nın daha

düşük olmasına rağmen daha fazla büyüyen folikül görülmesi nedeniyle AMH'nın FSH'nin uyardığı folikül gelişimini inhibe ettiğini düşündürmüştür (351). Bu hipotez preantral foliküllerin in vitro kültüründe doğrulanmıştır. Kültüre ekilen foliküllere AMH eklenmesiyle folikül çapının belirgin daha küçük olduğu görülmüştür (354). İn vitro çalışmalarda eksojen verilen AMH'nın aromataz mRNA'nın ekspresyonunu ve granüloza hücrelerindeki LH reseptör sayısını azaltması AMH'nın folikül gelişimini inhibe ettiğini desteklemektedir (355). Ayrıca invitro bir çalışmada AMHKO fare overlerinin düşük FSH konsantrasyonunda daha fazla folikülün büyüdüğü ve FSH eklenmesiyle de normal fare foliküllerine göre folikül stimülasyonunun çok daha belirgin olduğu görülmüş ve AMH yokluğunda foliküllerin FSH'ya daha duyarlı olduğu saptanmıştır (354).

FSH'ya duyarlılığın AMH ile düzenlenmesi siklik folikül gelişimi (folikül seleksiyonu) için önemlidir. Siklik folikül gelişiminde FSH pikine yanıt olarak büyük preantral ve küçük antral folikül havuzundan bir grup folikül preovulatuvar aşamaya doğru ilerler (356). Bu foliküllerin büyümeye devam etmeleri için belli bir FSH konsantrasyonu gerekir. Her folikülün FSH eşik konsantrasyonu farklıdır ve bu farklılığı yaratan faktörlerden biri de AMH düzeyidir. Düşük AMH ekspresyonu olan folikül FSH'ya daha duyarlı hale gelir ve büyümeye devam ederek ovülasyona doğru ilerler. Sonuç olarak FSH preantral folikülün daha çok büyümesini uyarırken, AMH preantral ve küçük antral foliküllerin FSH duyarlılığını azaltarak siklik folikül gelişimi ve dominant folikül seçimini inhibe eder (344,352,353).

Fertilite göstergesi olarak AMH: Primordial folikül sayısı over rezervini gösteren esas unsurdur fakat bunun ölçümü klinik olarak mümkün değildir (357). Büyümekte olan folikül sayısı primordiyal folikül deposuyla orantılı olduğundan over rezervlerini indirek olarak iyi yansıtır. Normoovulatuvar genç kadınlarda yapılan bir çalışmada AMH'nın yaşla birlikte düştüğü ve bu düşüşün FSH ve inhibin B'deki değişiklikten önce olduğu ve transvajinal USG'deki antral folikül sayısı ile kan ve foliküler sıvıdaki AMH arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (358,359). Yaşla ilişkili antral folikül sayısındaki düşme, yaşla ilişkili primordial ve primer folikül sayısındaki düşmeye bağlıdır. Bu nedenle serum AMH düzeyi over folikül havuzunun büyüklüğü ve over yaşı için iyi bir göstergedir (360). Aynı zamanda AMH düzeyi ile IVF tedavisine oosit yanıtı arasında da ilişki vardır (361). Sadece düşük AMH seviyeleri değil, yüksek AMH seviyeleri de IVF tedavisine kötü yanıtla ilişkilidir.

Over patofizyoloji göstergesi olarak AMH: PKOS'da primer, sekonder ve antral foliküllerin sayısı 2-6 kat artmıştır (362). PKOS'da serum AMH seviyeleri hastalığın şiddetiyle orantılı olarak artar (363-366). Polikistik overlerdeki granüloza hücrelerinde AMH düzeyi normalden yaklaşık 75 kat fazladır (340). Artmış AMH düzeyi folikül gelişimi için gerekli olan FSH uyarısına duyarlılığı düşürdüğünden foliküller çok büyüyemez, küçük antral foliküllerin (2-5 mm) sayısı artar ve dominant folikül seleksiyonu önlenir (354). PKOS hastalarında artmış 2-5 mm'lik folikül sayısı ve artmış ortalama over volümü, AMH seviyesiyle orantılıyken, 6-9 mm'lik folikül sayısı ile AMH ilişkisizdir (367).

PKOS hastaları hiperandrojenemi olup olmamasına göre ayrıldığında her iki grubun AMH düzeyi kontrol grubundan daha yüksek, fakat hiperandrojenemisi olanlarda daha da yüksek olduğu saptanmıştır. Bu iki grupta küçük antral folikül sayısı değişmemekle birlikte testosteron seviyesi AMH ile bağımsız olarak pozitif ilişkili saptanmıştır (368). Erkeklerde pubertede AMH ile testosteron ters ilişkili olmakla birlikte AMH'nın aromataz enzimini inhibe etmesi nedeniyle PKOS'da lokal androjen konsantrasyonunun artmasına sebep olabileceği düşünülmektedir (369).

PKOS hastalarında da antral folikül sayısı ile AMH düzeyi ilişkili bulunmuştur. Anovulatuvar kadınlar antral folikül sayısı ve over volümlerine göre polikistik görünümü olup olmamalarına göre ayrıldığında; serum AMH düzeyinin bu görünüm olanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür (370).

Yaşla birlikte AMH'da gözlenen azalma PKOS'lu hastalarda çok daha azdır ve yüksek AMH seviyesinin primordiyal foliküllerin büyüme ve diferansiyasyonunu baskılaması nedeniyledir (359,371-374).

PKOS'lu 12-18 yaş adolesan kızlarda da AMH kontrollere göre yüksek saptanmıştır (O67). PKOS'lu annelerin prepubertal (4-7 yaş) ve pubertenin tüm evrelerindeki kızlarında AMH düzeyi yüksek bulunmuştur (376,377). Bu sonuçlar folikül gelişim bozukluğunun klinik olarak over disfonksiyonu gelişmeden önce, çocukluk ve adolesan dönemde de olduğunu göstermektedir.

Prematür adrenarşi olan çocuklarda puberte sonrası ovaryan hiperandrojenizm ve PKOS riskinin arttığı düşünüldüğünden Utriainen ve arkadaşları prematür adrenarşili kızlarda

AMH düzeyinin gelecekteki PKOS riskini yansıtıp yansıtmadığını araştırmışlar ve prematür adrenarşlı kızlarda AMH düzeyini kontrole göre daha düşük saptamışlardır (378). Aynı çalışmada prematür adrenarşlı kızlarda ve kontrol grubunda açlık insülin, OGTT'deki ortalama insülin ve HOMA-indeksi ile AMH arasında ilişki saptanmamıştır (378).

Oral kontraseptif kullanımı ile AMH düzeyine dair veriler çelişkilidir. Oral kontraseptif kullanımı ile AMH düzeyinin değişmediğini bildiren bir çalışma (379) olduğu gibi, 35 mg östradiol ve 2 mg siproteron acetate içeren oral kontraseptifin kullanılması ile gonadotropin ve testosteron baskılanırken overde küçük folikül sayısının baskılandığı ve AMH seviyelerinin düştüğünü bildiren bir çalışma da vardır (380). Bunun yanında GnRH agonist tedavisinin AMH düzeyini etkilemediği rapor edilmiş (381). Winkler ve arkadaşlarının çalışmasında GnRH antagonistlerinin AMH ekspresyonunu azalttığı ve bu ilaçların hipofiz üzerine santral supresif etkisinin yanı sıra overde granüloza hücrelerine direk etkiyle AMH ve aromataz ekspresyonunu inhibe ettikleri gösterilmiştir (382).

Hipogonadotropik amenoresi olan kadınlarda serum AMH düzeyi normalken, hipergonadotropik amenoresi olan kadınların %83'ünde AMH saptanamamış ve %13'ünde çok düşük seviyede saptanmıştır. Bu sonuçlar AMH'nın sekonder amenorede over rezervleri hakkında fikir verdiğini ve hipogonadotropik hipogonadizmde folikül gelişiminin başlatılmasının bozulmadığını göstermektedir (383).

Obesite ve AMH: PKOS olmayan obez orta yaş kadınların AMH düzeyi aynı yaşta normal kilolu kadınlara göre daha düşük bulunmuştur (384). VKİ ve AMH arasındaki negatif korelasyon obesitenin AMH katabolizmasını etkileyebileceği, obesitenin over rezervini azaltabildiği veya obesitenin over disfonksiyonuna sebep olabildiği şeklinde yorumlanabilir, ancak günümüzde bu hipotezlerin hiçbiri henüz ispatlanmamıştır.

Benzer şekilde obez PKOS'lu hastaların AMH düzeyi normal kilolu PKOS'lu ve sağlıklı kontrollerden daha düşük saptanmıştır (340,363,385). Ancak normal kilolu PKOS'lu hastalarda obez PKOS'lulara göre LH düzeyi daha yüksektir (386). Obez PKOS'lularda yağ dokusunda androjenlerin östrojenizasyonunun daha fazla olması nedeniyle LH seviyesinin kısmen düştüğü düşünülmektedir (387). Bu nedenle normal kilolu PKOS'lularda AMH'nın daha yüksek olması daha yüksek LH seviyesine bağlı olabilir.

PKOS'da insülin direncinin önemli rolü olduğundan AMH ile insülin direnci ve VKİ arasındaki ilişki de araştırılmıştır. PKOS'lu kadınlarla yapılan çoğu çalışmada serum AMH düzeyi ile VKİ ve insülin seviyeleri arasında ilişki saptanamazken (367,370,388), bazı çalışmalarda insülin direnci olan PKOS'lularda AMH daha yüksek saptanmıştır (389,390). Obez olmayan PKOS hastalarında yapılan bir çalışmada HOMA-indeks değeri AMH ile pozitif korele iken (391), obez kadınların da alındığı başka bir çalışmada HOMA-indeks ve VKİ ile AMH negatif korele bulunmuş (392).

Az sayıda PKOS'lu obez kadınla yapılan bir çalışmada kilo verme ile menstruel siklusları düzelenlerin, kilo vermeye düzelmeyenlere oranla başlangıçtaki AMH düzeylerinin daha az yüksek olduğu saptanmış (393).

PKOS hastalarında metformin tedavisi ile antral folikül sayısında ve AMH düzeyinde azalma olmakla birlikte AMH düzeyinin halen kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür (386,394).

Tümör göstergesi olarak AMH: Granüloza hücreli tümörlerde alfa-inhibin ve östradiol göre AMH daha iyi bir tümör göstergesidir. Bu hastalarda tümör boyutu ile AMH iyi koreledir (395). AMH oofektomize granüloza hücreli tümörlü hastaların takibinde rekürrenslerin erken saptanmasını sağlar. AMH'nın epitelyal kaynaklı bazı over tümörlerini ve bazı nonoverian tümörlerin büyümesini inhibe ettiği saptanmıştır (396-400). Ayrıca prostat kanseri tanısı ve rekürrens saptanmasında da AMH düzeyi fikir verir (401).

2.4.3. AMH Ölçüm Metodu

Kan ve foliküler sıvıda AMH ölçümü için yüksek sensitif ELİSA metodu kullanılmaktadır ve <0,1 ng/ml konsantrasyonları ölçebilecek duyarlılıktadır. Günümüzde Diagnostic System Laboratories (DSL) ve Immunotech Beckman (IB) ölçüm kitleri mevcuttur. 2008 de yapılan bir çalışmada DSL kitinin hassasiyeti 0,025 ng/ml iken, IB kitinin hassasiyeti 0,07 ng/ml olarak raporlanmış olup bu fark yakın zamandaki bir çalışmada doğrulanmamıştır (402). İntra ve inter-assay varyasyonları benzerdir (DSL <7% ve <IB %5). Bersinger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DSL kiti ile yapılan AMH ölçümlerinin 4-5 kata kadar daha düşük olabileceği bildirilirken (403), daha yakın tarihli 2 çalışmada her iki ölçüm kitinin benzer sonuçlar verdiği gözlenmiştir (402,404). Bu veriler ölçüm kitine

göre farklı sonuç alma sorununun kitleri üreten firmalar tarafından günümüzde çözüldüğünü düşündürmektedir.

2.4.4. Kızlarda AMH'nın Normal Değerleri

Yenidoğan kızlarda AMH düzeyi neredeyse saptanamayacak düzeydeyken, doğum sonrası ilk haftada yükselmeye başlar, puberteye kadar aşamalı olarak artar, geç puberte döneminde pik yapar ve üreme çağı boyunca progresif azalarak menapozda saptanamayacak düzeye iner (310). Hagen ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada sağlıklı kız çocuk ve adolesanlarda AMH düzeyinin (IB kiti ile) stabil fakat geniş bir aralıkta (0,63-8,68 ng/ml) olduğu saptanmıştır (405). Grinspon ve arkadaşlarının çalışmasında da yaş gruplarına göre ortalama AMH düzeyleri tablo 2.10'da verilmiştir (326). La Marca ve arkadaşları ise 18-24 yaş sağlıklı kadınlarda ortalama AMH düzeyini (IB kiti ile) $3,8 \pm 1,2$ ng/ml olarak saptamışlardır (406). Cook ve arkadaşlarının 22-35 yaş sağlıklı kadınlarda yaptığı çalışmada erken foliküler fazda ortalama AMH düzeyi (DSL kiti ile) $1,4 \pm 0,9$ ng/ml olarak rapor edilmiştir (407) (Tablo 2.10).

Tablo 2.10. Kız çocuk ve adolesanlarda ortalama AMH düzeyleri (ng/ml)

Yaş/Puberte	AMH Kiti	Ortalama	SD	Kaynak
İlk 1 ay	IB	1,00	0,90	Grinspon ve ark (326)
1 ay – 1 yaş	IB	2,5	3,0	Grinspon ve ark (326)
5 - 12 yaş (Tanner I)	IB	3,2	2,70	Grinspon ve ark (326)
Tanner Evre IV-V	IB	1,90	2,60	Grinspon ve ark (326)
18-24 yaş	IB	3,8	1,2	La marca ve ark (406)
22-35 yaş	DSL	1,4	0,9	Cook ve ark (407)

Kızlarda pubertal yaşlarda AMH düzeyini araştıran çalışmalar çok kısıtlıdır. Siow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 12-19 yaş menstruel siklusları normal olan 17 kızda erken foliküler fazda ortalama AMH düzeyi $2,4 \pm 1$ ng/ml olarak saptanmıştır (408). Yine Hagen

ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları longitudinal çalışmada kişisel ortalama AMH düzeyi (IB kiti ile) 0,7-7,56 ng/ml olduğu görülmüştür (409). AMH düzeyi 1,12 ng/ml'nin altında olan 10 kızdan (%12) 6 tanesinde pubertal gelişimin başladığı, diğer 4'ünün takiplerde puberteye girmediği ve FSH düzeylerinin 0,8-4,9 mIU/ml arasında olduğu saptanmıştır (409). Puberte başlangıcından 3 yıl önceki kişisel AMH düzeyi (ortalama 2,8 ng/ml) ile puberte başlangıcından 4 yıl sonraki kişisel AMH düzeyi (ortalama 2,38 ng/ml) arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır. Pubertenin başlangıcından 3 yıl önceki AMH düzeyine (ortalama 2,8 ng/ml) göre puberte başlangıcındaki AMH düzeyinin (ortalama 3,36 ng/ml) %17 arttığı gözlenmiştir. Pubertenin başlangıcındaki AMH düzeyine (ortalama 3,36 ng/ml) göre puberte başlangıcından 2 yıl sonraki AMH düzeyinin (ortalama 2,38 ng/ml) %30 azaldığı ve sonraki 2 yıl sabit kaldığı görülmüştür. Kişisel AMH düzeyleriyle puberteye girme yaşı arasında korelasyon saptanmamıştır. Pubertal başlangıç öncesi kişisel AMH seviyeleri ile FSH seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (409). Bu çalışma kız çocuk ve adolesanlarda longitudinal AMH düzeyi bakan ilk çalışmadır ve çocukluk çağı ve adolesan dönem kızlarda serum AMH düzeyinde sadece minör dalgalanma olduğunu göstermektedir.

AMH'nın günlük sirkadien ritminin araştırıldığı bir çalışmada toplam gün boyunca olan değişkenliğin minimal ve önemsiz olduğu, fakat 04:00 ve 06:00 saatlerindeki AMH düzeyinin 08:00'daki düzeyden daha düşük olduğu saptanmıştır (410). AMH'nın intra menstruel değişkenliğini araştırmak için normal menstrüel siklusları olan genç kadınlarla (20-35 yaş) yapılan iki çalışmada geç foliküler fazda AMH'da anlamlı bir yükselme saptanmıştır (407,411,412). Fakat genç kadınlarda yapılan diğer çalışmalarda AMH kan düzeyi menstruel siklus fazlarından bağımsız olarak stabil saptanmıştır (406,413-420). Bir çalışmada LH piki sonrası AMH'da hafif fakat anlamlı bir düşme saptanmıştır (404). Sowers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşlı overlerde (AMH<1 ng/ml) menstrüel sikluslarda AMH düzeyinde minimal varyasyon olduğu, genç overlerde ise (AMH>1 ng/ml) AMH düzeyinin foliküler fazda arttığını rapor etmişlerdir (412).

Sonuç olarak, halen literatürde pubertal dönemde sağlıklı kızlar, PT ve SPP'ta AMH'nın düzeyindeki değişiklikleri inceleyen bir çalışma yoktur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

Bu çalışmada amacımız PT ve SPP'lu kızlarda AMH düzeyini incelemek ve AMH düzeyi ile PT ve SPP ilişkisini araştırmaktır. Bu amaçla, 01.01.2012 - 01.01.2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğine meme gelişimi şikayeti ile başvuran 8 yaş altı kızlara ve veli/vasisine çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul edenler arasından periferik veya organik nedenli puberte prekoks, akut ya da kronik hastalığı ya da ilaç kullanım öyküsü olan hastalar dışlanarak toplam 65 kız olgu çalışmaya dahil edildi. Sistemik bir hastalığı olmayan 25 prepubertal, 24 pubertal ve 25 post-menarş döneminde sağlıklı kız çocuk kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden kız çocuk ve veli/vasisinden aydınlatılmış onam belgesi alındı. Çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca onaylanmış ve Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: KA 12/10).

3.2. Hasta Grubu

Antropometrik Ölçümler ve Fizik Muayene: Hastaların şikayetleri, özgeçmiş, soygeçmişleri hakkında ayrıntılı anamnez alındı. Hastaların vücut ağırlığı Seca ® marka dijital tartı cihazıyla üzerlerinde ince elbiseleri varken ölçüldü. Boyları nötral pozisyonda dururken duvara monte edilmiş stadiometre (Holtain Limited) ile üç ölçümün ortalaması olarak kaydedildi. VKİ indeksi $\text{kilo(kg)} / [\text{boy (m)}]^2$ formülü ile hesaplandı. Boy, kilo, VKİ standart deviasyon skorları (SDS), takvim yaşları ve boy yaşları hesaplandı (büy. prog ref). Hedef boy (anne boyu + baba boyu – 13) / 2 formülüyle hesaplandı.

Sistemik muayeneleri yapılarak, Tanner evreleme sistemine göre puberte bulguları değerlendirildi (421,422). Tanner I prepubertal, II-V pubertal kabul edildi.

Bütün katılımcılar aynı doktor tarafından muayene edilerek, Tanner evreleri belirlendi.

Hastaların takvim yaşı, meme gelişimi, aksiler ve PK'nın başlama yaşı, anne menarş yaşları, ailede PP öyküsü olup olmadığı, boy, kilo, VKİ ve SDS'leri, boy yaşları, Tanner evreleri kaydedildi.

Kemik Yaşı: Hastaların sol el bilek grafisi çekilerek Greulich&Pyle metoduna göre kemik yaşları belirlendi (124). Bayley Pinneau yöntemi ile beklenen final boy hesaplandı. Kemik yaşı sapması = Kemik yaşı - Takvim yaşı olarak hesaplandı.

Hormonal Değerlendirme: Hormonal değerlendirme (serbest T₄, TSH, FSH, LH, östradiol, AMH) için her hastaya 12 saatlik açlık sonrası, sabah saat 8.00-8.30 arasında damaryolu açılarak kan örneklerinin alınması için kateter takıldı. AMH için alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serum örnekleri -80 °C'de saklanırken diğer hormonal tetkikler hemen çalışıldı. Sonrasında her hastaya intravenöz GnRH uyarı testi için 2,5 µg/kg (max 0,1 mg) GnRH (Gonadorelin acetate, Ferring®) intravenöz yolla verildi. Bundan sonra 30, 60. ve 90. dakikalarda kan örnekleri alınarak FSH ve LH ölçümleri tekrarlandı.

FSH, LH ve östradiol ölçümü ICMA metodu ile hazır kitler (ARCHITECH System, Abbott Laboratory Diagnostics, USA) kullanılarak ölçüldü. FSH için intraassay varyasyon katsayısı %2,8, sensitivitesi (minimum ölçülebilen düzey) ise 0,001 mIU/ml, LH için intraassay varyasyon katsayısı %2,8, interassay varyasyon katsayısı %2,9, sensitivitesi ise 0,01 mIU/ml, östradiol için intraassay varyasyon katsayısı %5,5, sensitivitesi ise ≤10 pg/ml idi.

AMH ölçümü ELISA metodu ile hazır kitler (Immunotech, Beckman Coulter Inc., Brea, CA92821 USA) kullanılarak yapıldı. İntraassay varyasyon katsayısı %5,4 interassay varyasyon katsayısı %5,6 minimum ölçülebilen düzeyi ise %95 güven aralığında 0,08 ng/ml idi.

GnRH testinde pik LH düzeyi için sınır; klinik progresif PP düşündürüyorsa 3,3 mIU/mL, nonprogresif ise 4,2 mIU/mL olarak kabul edildi.

Pelvik Ultrasonografi: Her hastanın suprapubik pelvik ultrasonografi ile uterus boyutları, uterus volümü, endometriyal kalınlık, korpus/serviks oranı, over boyutları, overlerdeki foliküller ve boyutları değerlendirildi.

Ultrasonografide uterus uzun aksının ≥ 35 mm olması, korpus/serviks oranının ≥ 1 olması, over hacminin ≥ 2 ml olması, östradiolün > 10 pg/ml olması puberte başlangıcı lehine değerlendirildi (130,423,424).

Hastaların uterus boyu, uterus ve over hacmi (en x boy x yükseklik x 0,5233), endometrium kalınlığı (endometrium çizgisel görünümdeyse 0 mm kabul edildi), corpus serviks oranı ve maximum folikül boyutu ölçüldü. Maksimum, minimum ve ortalama over hacimleri (her iki over hacimlerinin ortalaması) ayrı olarak kaydedildi.

Kraniyal görüntüleme: Santral puberte prekoks tanısı konulan tüm hastalara etiyolojiye yönelik radyokontrastlı hipofiz MRG yapıldı. İdiyopatik olmayan SPP olguları çalışma dışı bırakıldı.

Hasta grubunun sınıflaması: Hasta grubu nedenine yönelik LHRH testi sonuçlarına göre PT ve SPP olarak sınıflandırıldı. Prepubertal ve erken puberte dönemindeki hastaların pik LH değerlerinin birbirine yakın olması, ölçüm yöntemindeki farklar ve çelişkili sonuçlar nedeniyle LHRH testinde genel geçerliliği olan bir sınır bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda hasta grubu LHRH testinde pik LH sınırı 4,2 mIU/mL'ye göre PT ve SPP, 3,3 mIU/mL'ye göre PT ve SPP olarak ayrı ayrı sınıflandırılmıştır.

Tedavi ve izlem: Progresif santral puberte prekoks tanısı konulan tüm hastalara, hastanın vücut ağırlığı ve klinik bulguları değerlendirilerek 28 günde bir 3,75 mg (başlangıç dozu) GnRHa (leuprolide acetate, Lucrin®) tedavisi verildi.

Tedavi başlanan hastaların 4-6 ay sonraki kontrollerinde; AMH düzeyi, pubertal baskılanmayı değerlendirmek üzere, 4. doz GnRHa enjeksiyonundan önce ve 120 dakika sonra LH düzeyleri ölçüldü. Öncelikli olarak klinik bulgularda ilerleme olmaması veya gerileme olması baskılanma kriteri olarak kabul edilirken, 4. GnRHa enjeksiyonundan 120 dakika sonra ölçülen LH düzeyinin < 3 mIU/ml olması da gonadotropin baskılanma kriteri kabul edildi.

PP saptanmayan hastalar (PT) klinik olarak takip edildi. 4-6 ay sonraki kontrollerinde AMH düzeyi, bazal LH düzeyi ile tekrar değerlendirildiler.

3.3. Kontrol Grubu

Sistemik bir hastalığı olmayan ve puberte evresi yaşıyla uyumlu 25 prepubertal ve 24 pubertal ve 25 menarş olmuş sağlıklı kız çocuk kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunun takvim yaşları, menarş olup olmadıkları, kaç yıldır menarş olduğu, Tanner puberte evrelemeleri kaydedildi. AMH düzeyi için 12 saatlik açlık sonrası, sabah saat 8.00-8.30 arasında venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serum örnekleri -80 °C’de saklandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler, sosyal bilimler için hazırlanmış istatistik programı (SPSS) (Version 17, Chicago IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Çalışmada kesikli ve sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca değer, minimum, maksimum, sayı ve yüzdelik dilim) verildi. Ayrıca parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homejenliği “ Levene ” testi ile kontrol edildi. Normallik varsayımına ise “Shapiro-Wilk” testi ile bakıldı. İki grup arasındaki farklılıklar değerlendirilmek istendiğinde parametrik test ön şartlarını sağladığı durumda “Student’s t Test”; sağlamadığında ise “Mann Whitney–U testi” kullanıldı. Üç ve daha fazla grup arasındaki farklılıklar değerlendirilmek istendiğinde parametrik test ön şartlarının sağlandığı durumda “Tek Yönlü Varyans Analizi”; sağlanmadığı durumda ise “Kruskal Wallis Testi” kullanıldı. Üç grup ve daha fazla grup arasında anlamlı çıkan sonuçları değerlendirmek amacıyla çoklu karşılaştırma testlerinden “Düzeltilmiş Bonferroni Yöntemi” kullanıldı. İki kesikli değişken arasındaki ilişkileri belirlemek için “Ki-Kare Testi” kullanıldı. Beklenen gözelerin % 25’den küçük olduğu durumlarda bu gözelerin analize dahil edilmesi için “Monte Carlo Simulasyon Yöntemi” ile değerler belirlendi. Sürekli değişkenlerin sınır değerleri bulunurken Parametrik olmayan ROC analizi kullanıldı. ROC analizi sonucunda kesim noktaları belirlenmiştir. İki sürekli değişken arasında ilişkiyi belirlemek için parametrik test önşartları uyan değişkenlerde Pearson korelasyon katsayısı uymayan değişkenler içinse Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Grubu

Sekiz yaş altı meme gelişimi şikayeti ile başvuran 65 kız çocuk, hasta grubu olarak alındı. Hasta grubunun ilk geliş klinik bulguları Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta Grubunun İlk Geliş Klinik Bulguları

	n	Ort	Med	SD	Min	Max
TY (yıl)	65	7,48	7,90	0,81	4,50	8,00
BY	65	8,60	8,80	1,34	4,00	11,30
KY	63	8,31	8,30	1,74	3,50	11,00
KY – TY	63	0,82	0,80	1,23	-2,10	3,50
Meme gelişim başlama yaşı (yıl)	64	7,12	7,40	1,16	0,10	8,00
Meme gelişim süresi (ay)	64	3,77	1,00	4,97	0,50	24,00
Anne menarş yaşı (yıl)	49	12,62	12,50	1,32	10,00	16,00
Boy SDS	65	0,86	0,81	1,07	-2,19	3,71
Kilo SDS	65	0,99	1,06	1,12	-1,33	3,57
VKİ SDS	65	0,75	0,76	1,09	-2,15	2,00

Hasta grubunun %63,1’i (n:41) meme evre II, %33,8’i (n:22) meme evre III, %3,1’i (n:2) meme evre IV idi. Sadece 4 (%6,3) hastanın annesinde PP öyküsü, 7 hastanın (%10,9) ise 2. derece akrabasında PP öyküsü vardı.

Hasta grubunun pelvik USG bulguları Tablo 4.2’de verilmiştir. Hasta grubunun %42,6’sının (n:26) uterus boyu < 35 mm, %85,5’inin (n:53) endometriumu çizgisel, %48,1’inin (n:25) corpus / serviks oranı ≤ 1 idi.

Tablo 4.2. Hasta Grubunun Pelvik USG Bulguları

	n	Ort	Med	SD	Min	Max
Uterus boyu (mm)	61	36,30	37,00	9,44	16,00	63,00
Uterus hacmi (cm³)	61	3,45	2,70	2,47	0,80	15,30
Endometrium kalınlığı (mm)	61	0,34	0,00	0,85	0,00	3,00
Corpus/serviks oranı	52	1,12	1,05	0,27	0,75	2,29
Ortalama over hacmi (cm³)	61	2,56	2,10	1,67	0,30	7,80
Maksimum over hacmi (cm³)	61	2,85	2,50	1,78	0,30	9,70
Minimum over hacmi (cm³)	61	2,09	1,60	1,39	0,20	6,00
Maksimum folikül boyutu (mm)	29	5,98	6,00	3,57	1,00	14,00

Uterus hacmi ≤ 2 cm³ olanlarda (n:23, %35,4) ortalama AMH $2,01 \pm 1,12$ ng/ml iken > 2 cm³ olanlarda (n:42, %64,6) ortalama AMH $2,51 \pm 1,55$ ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p:0,173).

Ortalama over hacmi ≤ 2 cm³ olanlarda (n:32, %49,2) ortalama AMH $2,04 \pm 1,32$ ng/ml iken, > 2 cm³ olanlarda (n:33, %50,8) ortalama AMH $2,62 \pm 1,49$ ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p:0,102).

Hasta grubunun maksimum folikül boyutu ≤ 6 mm olanlarda (n:15) ortalama AMH $3,43 \pm 1,69$ ng/ml (med: 2,82 min-max: 1,21 - 6,83) iken, folikül boyutu > 6 mm olanlarda (n:14) ortalama AMH $2,56 \pm 2,10$ ng/ml (med: 2,0 min-max: 0,75-8,88) idi fakat bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p:0,438).

Hasta grubunun ilk geliş laboratuvar bulguları Tablo 4.3'te verilmiştir. Hastaların hepsinin merkezimizde veya başka laboratuvarlarda bakılan serbest T4 ve TSH değerleri normal aralıktaydı. Dış merkezde bakılan tiroid fonksiyon testleri kit farklılığı nedeniyle analizleri değiştirebileceğinden değerlendirme dışı bırakıldı.

İlk gelişte hasta grubunun %71,9'unun (n:46) bazal LH değeri $\leq 0,1$ idi.

Tablo 4.3. Hasta Grubunun İlk Geliş Laboratuvar Bulguları

	n	Ort	Med	SD	Min	Max
Serbest T4 (ng/dl)	36	1,23	1,24	0,13	0,85	1,54
TSH (µIU/ml)	48	2,30	2,11	1,05	0,57	4,67
FSH 0. dakika (mIU/ml)	64	2,16	1,65	1,70	0,23	9,31
FSH 30. dakika (mIU/ml)	64	9,03	8,10	4,07	0,57	20,44
FSH 60. dakika (mIU/ml)	64	11,45	9,93	5,07	0,61	26,26
FSH 90. dakika (mIU/ml)	62	11,41	10,16	5,09	0,55	26,66
LH 0. dakika (mIU/ml)	64	0,34	0,07	0,85	0	4,79
LH 30. dakika (mIU/ml)	64	5,41	3,31	6,37	0,17	40,49
LH 60. dakika (mIU/ml)	64	4,77	2,00	4,77	0,13	26,46
LH 90. dakika (mIU/ml)	62	3,56	2,41	3,57	0,09	18,2
Östradiol 0. dakika (pg/ml)	64	16,75	11,00	12,36	5,00	60,00
AMH (ng/ml)	65	2,45	1,95	1,69	0,48	8,88

Hasta grubunun ilk gelişte bazal östradiol düzeyi ≤ 10 pg/ml olanlarda (n:31, %47,7) ortalama AMH $2,57 \pm 1,62$ ng/ml (med: 2,08 min-max: 0,59-6,83) iken > 10 pg/ml olanlarda (n:34, %52,3) ortalama AMH $2,34 \pm 1,76$ ng/ml (med: 1,88 min-max: 0,48-8,88) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p:0,438).

SPP tanısı için LHRH testinde pik LH yanıtı için sınır 4,2 mIU/ml olarak alındığında hastaların %56,9'u (n:37) PT, %43,1'i (n:28) SPP olarak saptandı. LHRH testinde pik LH yanıtı için sınır 3,3 mIU/ml olarak alındığında hastaların %47,7'si (n:31) PT, %52,3'ü (n:34) SPP olarak saptandı. Hastanın klinik bulgularının progresif olup olmadığı da dikkate alınarak (GnRH testinde pik LH düzeyi için sınır; klinik progresif SPP düşündürüyorsa 3,3 mIU/mL, nonprogresif ise 4,2 mIU/mL olarak kabul edildi) hastalara leuprolid acetate tedavisi önerildi. Tedaviyi kabul eden 20 (%30,8) hastaya 3,75 mg leuprolid acetate / 28 gün tedavisi başlandı.

Tedavi alan 13 hasta (%65) ve tedavi almayan 15 hasta (%33,3) olmak üzere, toplam 28 hastadan (%43), 4-6 ay içinde kontrol değerleri alınabildi. Hasta grubunun 2. geliş laboratuvar bulguları Tablo 4.4'te verilmiştir. Tedavisiz gruptan sadece 1 hastada klinik olarak ilerleme mevcuttu ve bu hastaya da leuprolid tedavisi başlandı. Tedavi almakta olan grupta GnRHa verilmesinden 120 dakika sonra bakılan LH değeri ortalaması $3,49 \pm 1,63$ mIU/ml (median: 3,25 min-max: 1,67 – 6,7) idi. Tedavi ile LH baskılanması için bakılan GnRha'dan 120 dakika sonraki LH değeri sınırı 3 mIU/ml olarak alındığında tedavi alan hastaların %46,2'si baskılı iken sınır 5 olarak alındığında tedavi alan hastaların %84,6'sı baskılı idi. Ancak tedavi alan gruptaki hiçbir hastada klinik ilerleme yoktu ve meme gelişimi gerilemişti, bu nedenle hastaların tedavi dozu değiştirilmedi.

Tablo 4.4. Hasta Grubunun 2. Geliş Laboratuvar Bulguları

	n	Ort	Med	SD	Min	Max
2. geliş TY	28	8,15	8,30	0,76	5,30	8,50
2. geliş LH 0. dakika (mIU/ml)	28	0,18	0,09	0,18	0,02	0,72
2. geliş LH 120. dakika (tedavi ile)	13	3,49	3,25	1,63	1,67	6,70
2. geliş AMH (ng/ml)	28	2,34	1,83	1,94	0,34	8,11

4.1.1. Hasta Grubu Sınıflaması

Hasta grubu LHRH testindeki pik LH düzeyine göre PT ve SPP olarak ayrıldı.

4.1.1.1. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının Karşılaştırılması

SPP tanısı için LHRH testinde pik LH yanıtı için sınır 4,2 mIU/ml olarak alındığında hastaların %56,9'u (n:37) PT, %43,1'i (n:28) SPP olarak saptandı. PT ve SPP gruplarının ilk geliş klinik bulguları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının İlk Geliş Klinik Bulguları

		n	Ort	Med	SD	Min	Max
TY (yıl) (p:0,140)	PT	37	7,35	7,60	0,84	4,70	8,00
	SPP	28	7,65	8,00	0,75	4,50	8,00
BY (p:0,003*)	PT	37	8,18	8,30	1,31	4,00	10,80
	SPP	28	9,15	9,30	1,18	6,50	11,30
KY (p:0,002*)	PT	35	7,72	7,80	1,66	3,50	11,00
	SPP	28	9,04	9,00	1,58	5,00	11,00
KY-TY (p:0,001*)	PT	35	0,37	0,20	1,08	-2,10	3,00
	SPP	28	1,38	1,15	1,20	-1,40	3,50
Meme gelişim başlama yaşı (p:0,674)	PT	37	7,17	7,40	0,84	4,70	8,00
	SPP	27	7,05	7,40	1,51	0,10	8,20
Meme gelişim süresi (ay) (p:0,006*)	PT	37	2,32	1,00	3,03	0,50	12,00
	SPP	27	5,74	3,00	6,33	0,50	24,00
Anne menarş yaşı (yıl) (p:0,029*)	PT	25	13,02	13,00	1,48	10,00	16,00
	SPP	24	12,21	12	0,99	10,00	14,00
Boy SDS (p:0,025*)	PT	37	0,61	0,70	1,04	-2,19	3,03
	SPP	28	1,20	1,24	1,02	-0,33	3,71
Kilo SDS (p:0,238)	PT	37	0,85	0,91	1,19	-1,33	2,86
	SPP	28	1,18	1,16	1,02	-0,41	3,57
VKİ SDS (p:0,740)	PT	37	0,71	0,91	1,12	-1,27	2,00
	SPP	28	0,80	0,71	1,08	-2,15	2,00

PT grubunun %75,7'si (n:28) meme evre II, %24,3'ü (n:9) meme evre III idi. SPP grubunun %46,4'ü (n:13) meme evre II, %46,4'ü (n:13) meme evre III, %7,1'i (n:2) meme evre IV idi. PT ve SPP gruplarının meme evreleri istatistiksel olarak farklı bulundu (**p:0,008**).

LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında PT ve SPP gruplarının pelvik USG bulguları Tablo 4.6'da verilmiştir. PT grubunun %48,6'sının (n:17) uterus boyu < 35 mm iken, SPP grubunun %34,6'sının (n:9) uterus boyu < 35 mm idi. PT grubunun %88,9'unun (n:32), SPP grubunun ise %80,8'inin (n:21) endometriumu

izgiseldi. Ayrıca PT grubunun %56,7'sinin (n:17), SPP grubunun ise %36,4'ünün (n:8) corpus / serviks oranı ≤ 1 idi.

Tablo 4.6. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının Pelvik USG Bulguları

		n	Ort	Med	SD	Min	Max
Uterus boyu (mm) (p:0,162)	PT	35	34,80	35,00	10,22	16,00	63,00
	SPP	26	38,20	39,00	8,03	24,00	55,00
Uterus hacmi (cm ³) (p:0,094)	PT	35	2,99	2,20	2,65	0,80	15,30
	SPP	26	4,06	3,85	2,09	0,90	8,30
Endometrim kalınlığı (mm) (p:0,524)	PT	36	0,28	0	0,82	0	3,00
	SPP	26	0,42	0	0,92	0	3,00
Corpus/serviks oranı (p:0,443)	PT	30	1,10	1,00	0,28	0,75	2,29
	SPP	22	1,16	1,10	0,27	0,76	1,80
Ortalama over hacmi (cm ³) (p:0,204)	PT	35	2,32	1,80	1,64	0,30	7,80
	SPP	26	2,88	2,75	1,70	0,60	7,60
Maksimum over hacmi (cm ³) (p:0,133)	PT	35	2,56	2,20	1,50	0,30	6,50
	SPP	26	3,25	2,85	2,08	0,70	9,70
Minimum over hacmi (cm ³) (p:0,069)	PT	35	1,81	1,50	1,28	0,20	5,80
	SPP	26	2,46	2,30	1,48	0,50	6,00
Folikül boyutu (mm) (p:0,088)	PT	21	5,29	5,00	3,35	1,00	14,00
	SPP	8	7,81	7,00	3,68	2,00	13,00

PT grubunda uterus hacmi ≥ 2 cm³ olanlar %51,4 (n:18) iken SPP grubunda uterus hacmi ≥ 2 cm³ olanlar %84,6 (n:22) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p:0,006**).

Ortalama over hacmi ≤ 2 cm³ olanlar PT grubunda %57,1 (n:20), SPP grubunda ise %38,5 (n:10) idi fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,154). PT grubunun %61,9'unun (n:13) folikül boyutu ≤ 6 mm iken, SPP grubunda ise bu oran %25 (n:2) idi fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,075).

LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında PT grubunun AMH düzeyleri ile maksimum folikül boyutları arasında (-) korelasyon saptandı (r:-0,921, **p:0,001**).

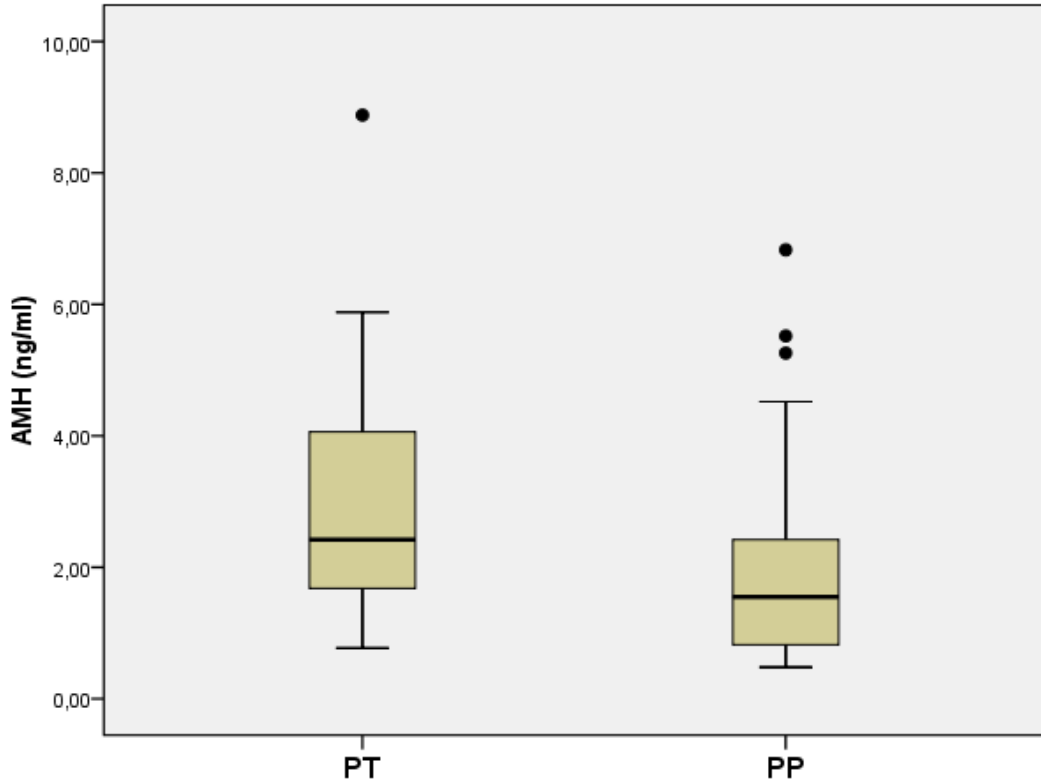
LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında PT ve SPP gruplarının ilk geliş laboratuvar bulguları Tablo 4.7’de verilmiştir. İlk gelişte PT grubunun %89,2’sinin (n:34) bazal LH değeri $\leq 0,1$ iken, SPP grubunda ise bu oran %48,1 (n:13) idi. PT grubunda LH/FSH oranı $> 0,2$ olan yoktu.

Tablo 4.7. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının İlk Geliş Laboratuvar Bulguları

		n	Ort	Med	SD	Min	Max
Serbest T4 (ng/dl) (p:0,764)	PT	23	1,23	1,24	1,32	1,01	1,54
	SPP	13	1,22	1,24	0,14	0,85	1,38
TSH (μ IU/ml) (p:0,647)	PT	28	2,24	2,10	1,01	0,57	4,53
	SPP	20	2,38	2,12	1,13	1,03	4,67
FSH 0. dakika (mIU/ml) (p:0,0001*)	PT	37	1,46	1,40	0,80	0,23	3,88
	SPP	27	3,11	2,46	2,10	1,05	9,31
FSH 30. dakika (mIU/ml) (p:0,0001*)	PT	37	7,36	7,18	3,03	0,57	13,82
	SPP	27	11,33	10,92	4,24	5,62	20,44
FSH 60. dakika (mIU/ml) (p:0,008*)	PT	37	10,04	9,47	4,34	0,61	23,09
	SPP	27	13,39	12,87	5,43	6,03	26,26
FSH 90. dakika (mIU/ml) (p:0,019*)	PT	37	10,18	9,60	4,28	0,55	23,49
	SPP	25	13,24	11,92	5,69	5,88	26,66
LH 0. dakika (mIU/ml) (p:0,002*)	PT	37	0,07	0,05	0,12	0	0,58
	SPP	27	0,71	0,11	1,22	0,04	4,79
LH 30. dakika (mIU/ml) (p:0,0001*)	PT	37	2,08	2,09	0,98	0,17	3,95
	SPP	27	9,98	7,89	7,72	4,17	40,49
LH 60. dakika (μ IU/ml) (p:0,0001*)	PT	37	2,14	2,12	0,95	0,13	4,06
	SPP	27	8,38	6,55	5,53	3,25	26,46
LH 90. dakika (μ IU/ml) (p:0,0001*)	PT	37	1,65	1,62	0,75	0,09	3,30
	SPP	25	6,38	4,49	4,21	2,16	18,20
Östradiol 0. dakika (pg/ml) (p:0,033*)	PT	37	13,95	10,00	10,60	10,00	59,00
	SPP	27	20,59	16,00	13,72	5,00	60,00
AMH (ng/ml) (p:0,022*)	PT	37	2,86	2,39	1,79	0,77	8,88
	SPP	28	1,90	1,55	1,38	0,48	5,52

Ayrıca PT grubunun ilk gelişte %56,8'inin (n:21) bazal östradiol düzeyi ≤ 10 pg/ml iken SPP grubunda bu oran %29,6 (n:9) idi, bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p:0,065).

LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında PT grubunun (n:37) AMH ortalaması $2,86 \pm 1,79$ ng/ml iken, SPP grubunun (n:28) AMH ortalaması $1,90 \pm 1,38$ ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p:0,022**) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının AMH Median ve Kartilleri

PT grubundaki 13 hastadan (%35) ve SPP grubundan 15 hastadan (%53,6, bunlardan 13'ü GnRHa almaktaydı) 4-6 ay içinde kontrol değerleri alınabildi. PT ve SPP gruplarının 2. geliş klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.8'de verilmiştir. İkinci gelişte PT grubunun %91,7'sinin (n:11) bazal LH değeri $\leq 0,1$ mIU/ml iken, SPP grubunda ise bu oran %33,3 (n:6) idi.

Tablo 4.8. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının 2. Geliş Laboratuvar Bulguları

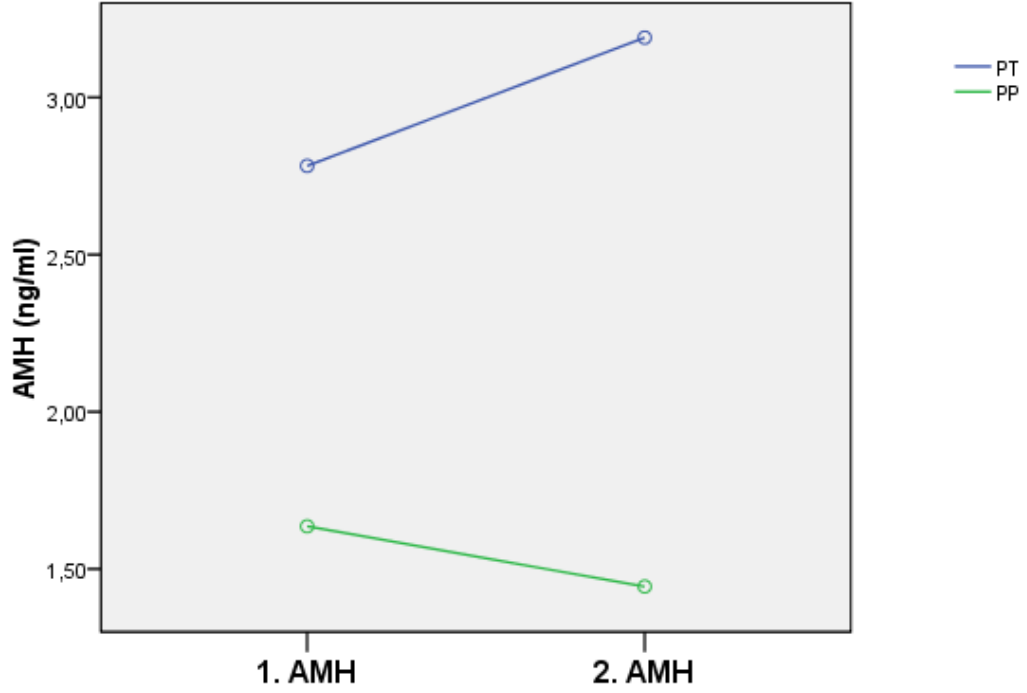
		n	Ort	Med	SD	Min	Max
2. geliş LH 0. Dakika (mIU/ml) (p:0,002*)	PT	12	0,06	0,05	0,05	0,03	0,20
	SPP	18	0,26	0,23	0,19	0,02	0,72
2. geliş LH 120. Dakika (tedavi ile)	PT	-	-	-	-	-	-
	SPP	13	3,49	3,25	1,63	1,67	6,70
2. geliş AMH (ng/ml) (p:0,006*)	PT	13	3,38	2,81	2,24	1,33	8,11
	SPP	15	1,45	1,06	1,05	0,34	4,30

LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında ilk ve 2. geliş AMH düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.9’da verilmiştir. PT grubunun ilk ve 2. geliş AMH düzeyleri birbiriyle (+) korele, aynı şekilde SPP grubunun da her iki AMH düzeyi birbiriyle anlamlı derecede (+) korele saptandı (**p:0,0001 ve 0,0001**).

Tablo 4.9. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının ilk ve 2. Geliş AMH Düzeyleri ve Korelasyonu

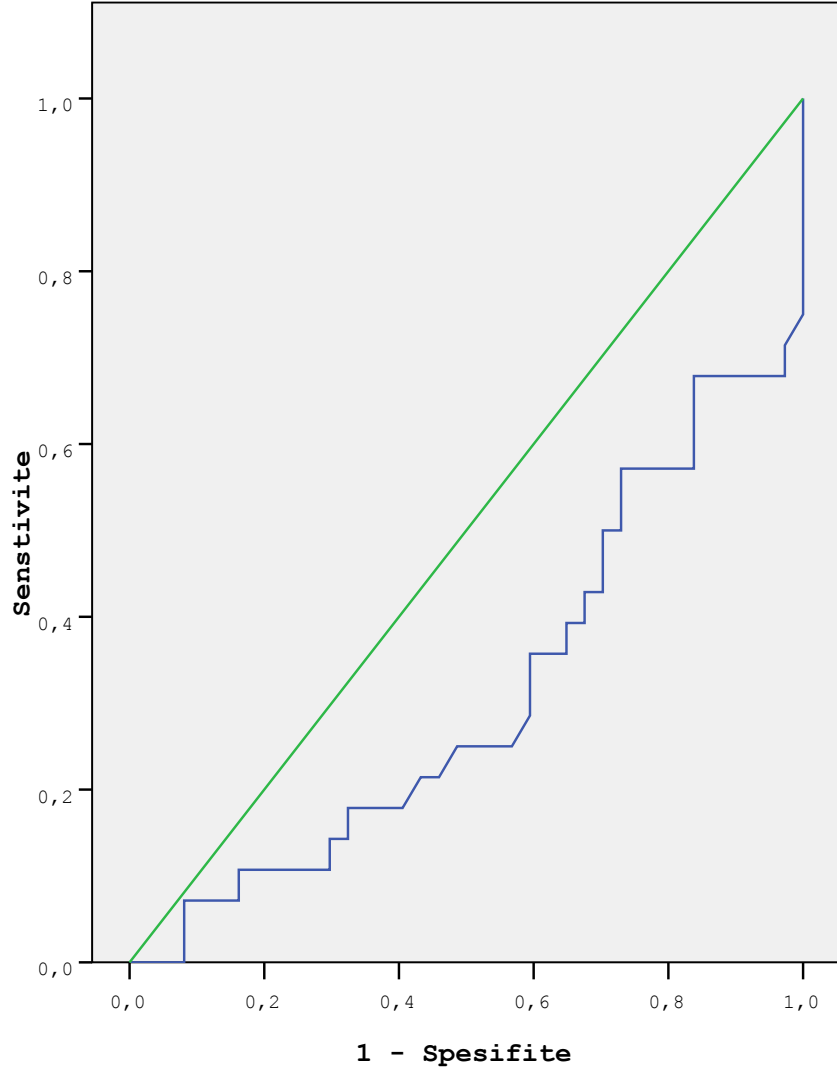
	n	Ort	Med	SD	Min	Max	r	p
PT 1. geliş AMH	37	2,86	2,39	1,79	0,77	8,88	+0,860	0,0001
PT 2. geliş AMH	13	3,38	2,81	2,24	1,33	8,11		
SPP 1. geliş AMH	28	1,90	1,55	1,38	0,48	5,52	+0,845	0,0001
SPP 2. geliş AMH	15	1,45	1,06	1,05	0,34	4,30		

SPP grubunda olup tedavi almayan hastalar çıkarılarak tekrar analiz yapıldığında sadece tedavi alanlardan oluşan SPP grubunda da ilk AMH (ort:1,64 ± 0,98 ng/ml) ve 2. geliş AMH (ort:1,44 ± 1,12 ng/ml) değerlerinin anlamlı derecede korele olduğu saptandı (**r:0,885, p:0,0001**) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve Tedavi Alan SPP Grubunun ilk ve 2. Geliş AMH düzeylerinin ortalaması

LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında %67,9 sensitivite ve %83,8 spesifite ile AMH cut-off değeri 1,265 ng/ml olarak saptanmıştır (**p:0,010**) (Şekil 4.3). Eğri altındaki alan 0,366 olarak saptandı.



Şekil 4.3. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında AMH'nın ROC eğrisi

4.1.1.2. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının Karşılaştırılması

SPP tanısı için LHRH testinde pik LH yanıtı için sınır 3,3 mIU/ml olarak alındığında hastaların %47,7'si (n:31) PT, %52,3'ü (n:34) SPP olarak saptandı. PT ve SPP gruplarının ilk geliş klinik bulguları Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının İlk Geliş Klinik Bulguları

		n	Ort	Med	SD	Min	Max
TY (yıl) (p:0,133)	PT	31	7,32	7,70	0,91	4,70	8,00
	SPP	34	7,62	7,90	0,70	4,50	8,00
BY (p:0,057)	PT	31	8,27	8,50	1,37	4,00	10,80
	SPP	34	8,90	9,30	1,25	6,50	11,3
KY (p:0,013*)	PT	29	7,72	7,80	1,73	3,50	11,00
	SPP	34	8,80	8,80	1,61	5,00	11,00
KY-TY (p:0,014*)	PT	29	0,41	0,20	1,10	-2,10	3,00
	SPP	34	1,17	1,00	1,24	-1,40	3,50
Meme gelişim başlama yaşı (p:0,937)	PT	31	7,13	7,50	0,90	4,70	8,00
	SPP	33	7,11	7,40	1,37	0,10	8,20
Meme gelişim süresi (ay) (p:0,042*)	PT	31	2,47	1,00	3,25	0,50	12,00
	SPP	33	4,99	2,00	5,96	0,50	24,00
Anne menarş yaşı (yıl) (p:0,058)	PT	20	13,05	13,00	1,40	10,00	15,50
	SPP	29	12,33	12	1,19	10,00	16,00
Boy SDS (p:0,335)	PT	31	0,73	0,81	1,05	-2,19	3,03
	SPP	34	0,99	0,82	1,08	-0,98	3,71
Kilo SDS (p:0,963)	PT	31	1,00	1,29	1,18	-1,23	2,86
	SPP	34	0,99	0,98	1,09	-1,33	3,57
VKİ SDS (p:0,591)	PT	31	0,82	0,96	1,12	-1,07	2,00
	SPP	34	0,67	0,70	1,08	-2,15	2,00

PT grubunun %77,4'ü (n:24) meme evre II, %22,6'sı (n:7) meme evre III idi. SPP grubunun %50'si (n:17) meme evre II, %44,1'i (n:15) meme evre III, %5,9'u (n:2) meme evre IV idi. PT ve SPP gruplarının meme evreleri istatistiksel olarak farklı bulundu (**p:0,014**).

PT ve SPP grubundan ikişer hastanın annesinde PP öyküsü vardı. PT grubunun %12,9'unun (n: 4), SPP grubunun %9,1'inin (n: 3) 2. derece akrabasında PP öyküsü vardı.

LHRH testinde pik LH için sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında PT ve SPP gruplarının pelvik USG bulguları Tablo 4.11’te verilmiştir. PT grubunun %44,8’inin (n:13) uterus boyu < 35 mm iken, SPP grubunun %40,6’sının (n:13) uterus boyu < 35 mm idi. PT grubunun %86,7’sinin (n:26), SPP grubunun ise %84,4’ünün (n:27) endometriumu çizgiseldi. Ayrıca PT grubunun %52’sinin (n:13), SPP grubunun ise %44,4’ünün (n:12) corpus / serviks oranı ≤ 1 idi.

Tablo 4.11. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının Pelvik USG Bulguları

		n	Ort	Med	SD	Min	Max
Uterus boyu (mm) (p:0,580)	PT	29	35,60	35,00	10,26	16,00	63,00
	SPP	32	36,90	37,50	8,73	23,00	55,00
Uterus hacmi (cm ³) (p:0,197)	PT	29	3,01	2,20	2,72	1,10	15,30
	SPP	32	3,84	3,55	2,19	0,80	8,30
Endometrium kalınlığı (mm) (p:0,974)	PT	30	0,33	0	0,88	0	3
	SPP	32	0,34	0	0,84	0	3
Corpus/serviks oranı (p:0,148)	PT	25	1,06	1,00	0,18	0,75	1,68
	SPP	27	1,18	1,05	0,33	0,76	2,29
Ortalama over hacmi (cm ³) (p:0,447)	PT	29	2,39	1,80	1,69	0,30	7,80
	SPP	32	2,72	2,40	1,67	0,30	7,60
Maksimum over hacmi (cm ³) (p:0,328)	PT	29	2,62	2,20	1,49	0,40	6,50
	SPP	32	3,07	2,50	2,02	0,30	9,70
Minimum over hacmi (cm ³) (p:0,174)	PT	29	1,83	1,50	1,29	0,20	5,80
	SPP	32	2,32	1,95	1,46	0,30	6,00
Folikül boyutu (mm) (p:0,068)	PT	17	5,71	5,00	3,39	1,00	14,00
	SPP	12	6,38	6,50	3,93	1,00	13,00

Ortalama over hacmi ≤ 2 cm³ olanlar PT grubunda %55,2 (n:16), SPP grubunda ise %43,8 (n:14) idi ve fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,381). PT grubunun %52,9’unun (n:9) folikül boyutu ≤ 6 mm, SPP grubunda ise bu oran %50 (n:6) idi (p:0,876).

LHRH testinde pik LH için sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında PT grubunun AMH düzeyleri ile maksimum folikül boyutları arasında anlamlı korelasyon saptanamadı ($p > 0,05$).

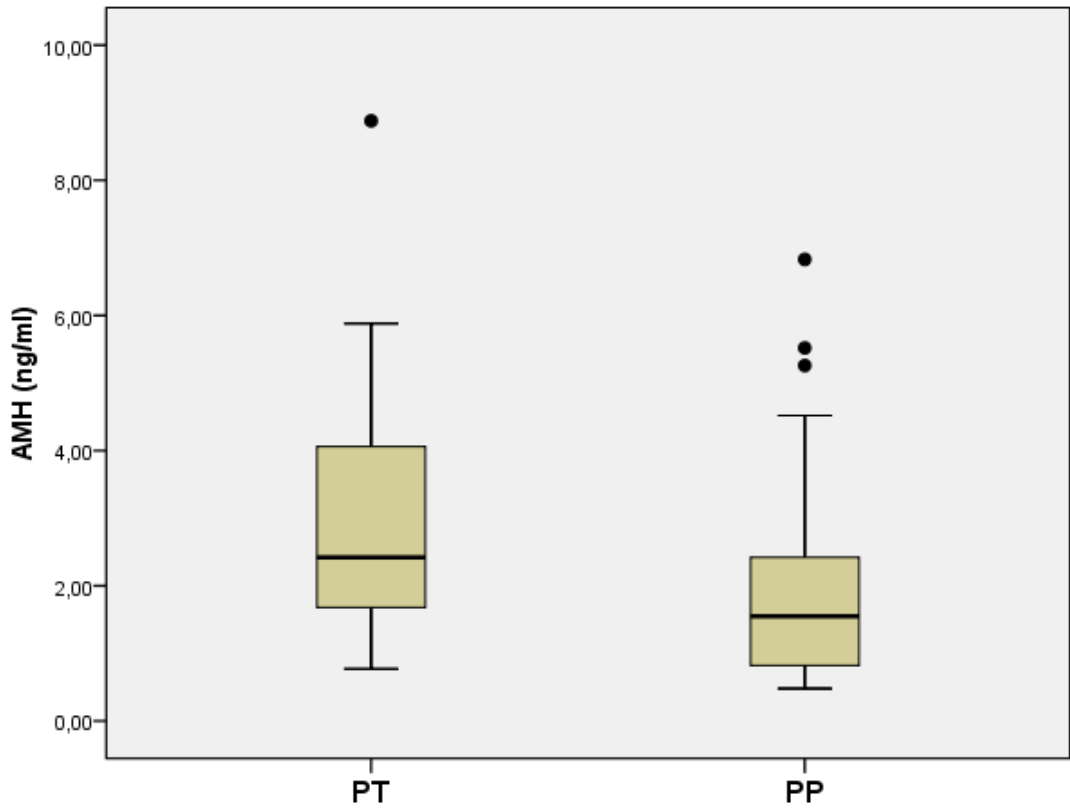
LHRH testinde pik LH için sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında PT ve SPP gruplarının ilk geliş laboratuvar bulguları Tablo 4.12’de verilmiştir. İlk gelişte PT grubunun %93,5’inin (n:29) bazal LH değeri $\leq 0,1$ iken, SPP grubunda ise bu oran %51,5 (n:19) idi. PT grubunda LH/FSH oranı $> 0,2$ olan yoktu.

Tablo 4.12. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının İlk Geliş Laboratuvar Bulguları

		n	Ort	Med	SD	Min	Max
Serbest T4 (ng/dl) (p:0,259)	PT	19	1,25	1,25	0,13	1,01	1,54
	SPP	17	1,20	1,22	0,14	0,85	1,38
TSH (μ IU/ml) (p:0,315)	PT	23	2,14	2,10	0,88	0,57	3,94
	SPP	25	2,44	2,13	1,19	0,88	4,67
FSH 0. dakika (mIU/ml) (p:0,0001*)	PT	31	1,37	1,32	0,80	0,23	3,88
	SPP	33	2,90	2,40	1,97	1,05	9,31
FSH 30. dakika (mIU/ml) (p:0,0001*)	PT	31	7,01	6,59	3,03	0,57	13,82
	SPP	33	10,93	10,84	4,05	4,94	20,44
FSH 60. dakika (mIU/ml) (p:0,003*)	PT	31	9,58	8,94	4,40	0,61	23,09
	SPP	33	13,22	12,87	5,08	6,03	26,26
FSH 90. dakika (mIU/ml) (p:0,010*)	PT	31	9,77	9,16	4,37	0,55	23,49
	SPP	31	13,06	13,01	5,28	5,88	26,66
LH 0. dakika (mIU/ml) (p:0,018*)	PT	31	0,07	0,04	0,13	0	0,58
	SPP	33	0,60	0,10	1,13	0,04	4,79
LH 30. dakika (mIU/ml) (p:0,0001*)	PT	31	1,83	1,95	0,79	0,17	3,13
	SPP	33	8,78	6,51	7,43	1,61	40,49
LH 60. dakika (mIU/ml) (p:0,0001*)	PT	31	1,91	2,02	0,81	0,13	3,00
	SPP	33	7,46	5,74	5,37	2,09	26,46
LH 90. dakika (mIU/ml) (p:0,0001*)	PT	31	1,49	1,56	0,67	0,09	2,47
	SPP	31	5,63	3,99	4,08	1,54	18,20
Östradiol 0. dakika (pg/ml) (p:0,189)	PT	31	14,65	10,00	11,47	10,00	59,00
	SPP	33	18,73	12,00	13,01	5,00	60,00
AMH (ng/ml) (p:0,028*)	PT	31	2,93	2,42	1,74	0,77	8,88
	SPP	34	2,01	1,55	1,53	0,48	6,83

Ayrıca PT grubunun ilk gelişte %54,8'inin (n:17) bazal östradiol düzeyi ≤ 10 pg/ml iken SPP grubunda bu oran %39,4 (n:13) idi ve fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,222).

LHRH testinde pik LH için sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında PT grubunun (n:31) AMH ortalaması $2,93 \pm 1,74$ ng/ml iken, SPP grubunun (n:34) AMH ortalaması $2,01 \pm 1,53$ ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p:0,028**) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının AMH Median ve Kartilleri

PT grubundaki 10 hastadan (%32,3) ve SPP grubundan 18 hastadan (%52,9, bunlardan 13'ü GnRHa almaktaydı) 4-6 ay içinde kontrol değerleri alınabildi. PT ve SPP gruplarının 2. geliş klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.13'te verilmiştir. İkinci gelişte PT grubunun %91,7'sinin (n:11) bazal LH değeri $\leq 0,1$ mIU/ml iken, SPP grubunda ise bu oran %33,3 (n:6) idi.

Tablo 4.13. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının 2. Geliş Laboratuar Bulguları

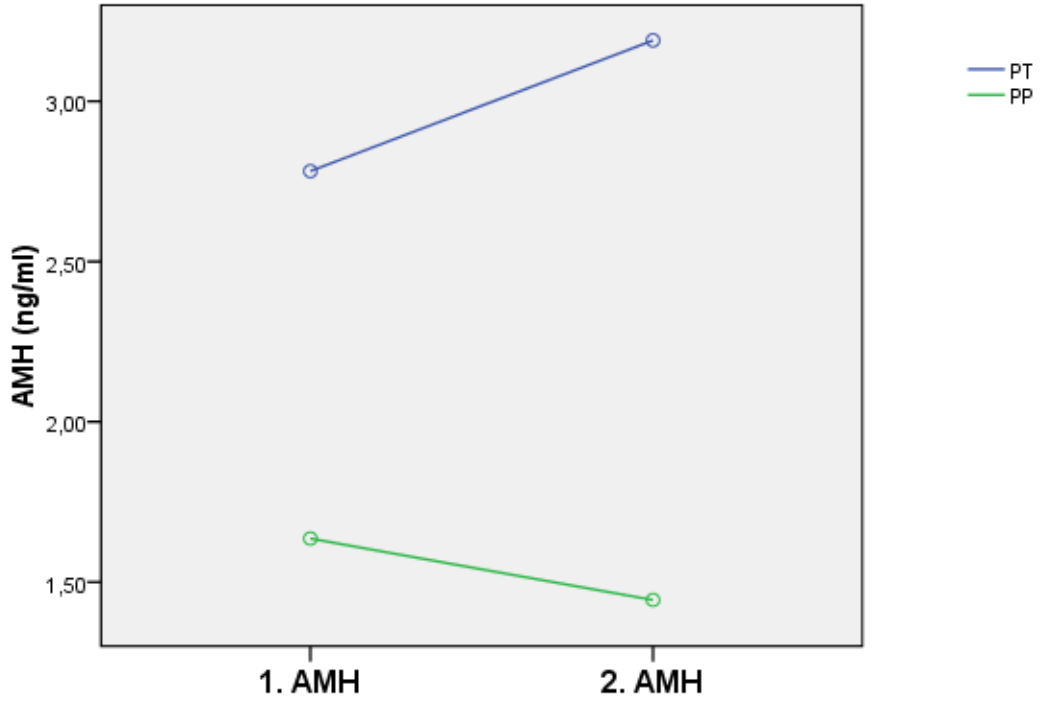
	n	Ort	Med	SD	Min	Max
2. geliş LH 0. Dakika (mIU/ml)PT (p:0,019*)	9	0,06	0,05	0,05	0,03	0,20
	SPP 21	0,23	0,15	0,19	0,02	0,72
2. geliş LH 120. Dakika (tedavi ile)	PT -	-	-	-	-	-
	SPP 13	3,49	3,25	1,63	1,67	6,70
2. geliş AMH (ng/ml) (p:0,084)	PT 10	3,19	2,90	1,92	1,33	8,04
	SPP 18	1,87	1,34	1,83	0,34	8,11

LHRH testinde pik LH için sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında ilk ve 2. geliş AMH düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.14'te verilmiştir. PT grubunun ilk ve 2. geliş AMH düzeyleri birbiriyle (+) korele, aynı şekilde SPP grubunun da her iki AMH düzeyi birbiriyle anlamlı derecede (+)korele saptandı (**p:0,012 ve p:0,0001**).

Tablo 4.14. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının ilk ve 2. Geliş AMH Düzeyleri ve Korelasyonu

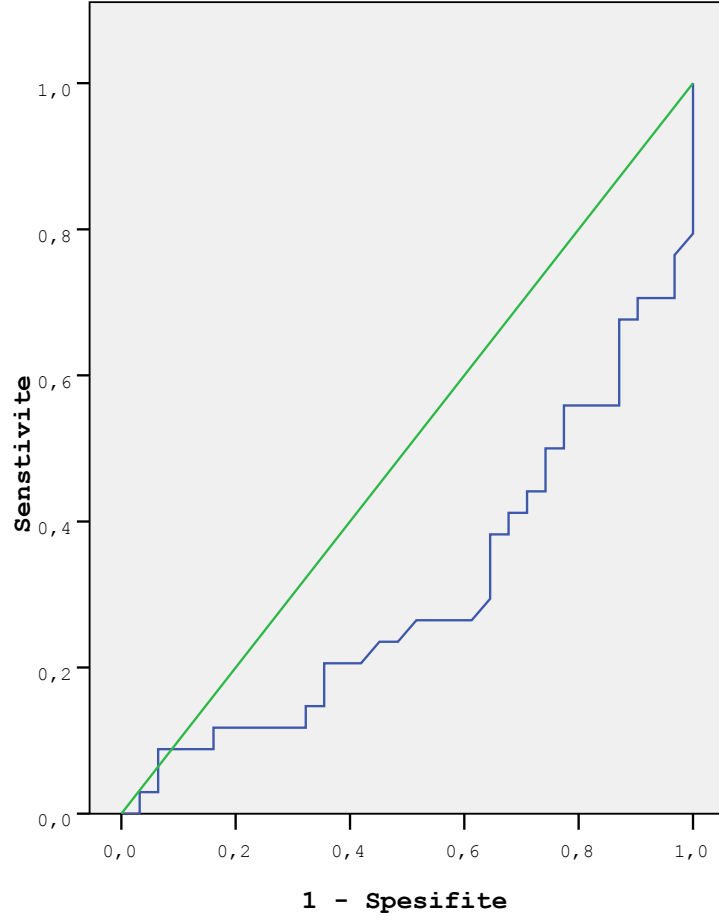
	n	Ort	Med	SD	Min	Max	r	p
PT 1. geliş AMH	31	2,93	2,42	1,74	0,77	8,88	+0,750	0,012
PT 2. geliş AMH	10	3,19	2,90	1,92	1,33	8,04		
SPP 1. geliş AMH	34	2,01	1,55	1,53	0,48	6,83	+0,944	0,0001
SPP 2. geliş AMH	18	1,87	1,34	1,83	0,34	8,11		

SPP grubunda olup tedavi almayan hastalar çıkarılarak tekrar analiz yapıldığında sadece tedavi alanlardan oluşan SPP grubunda da ilk AMH (ort:1,64 ± 0,98 ng/ml) ve 2. geliş AMH (ort:1,44 ± 1,12 ng/ml) değerlerinin anlamlı derecede korele olduğu saptandı (r:0,885, **p:0,0001**) (şekil 4.5).



Şekil 4.5. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının ilk ve 2. Geliş AMH düzeylerinin ortalaması

LHRH testinde pik LH için sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında %96,8 sensitivite ve %76,5 spesifite ile AMH cut-off değeri 0,795 mg/dl olarak saptanmıştır (**p:0,007**) (Şekil 4.6). Eğri altındaki alan 0,312 olarak saptandı.



Şekil 4.6. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında AMH'nın ROC eğrisi

4.1.1.3. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 ve 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT ve SPP Gruplarının Karşılaştırılmasında Değişen Sonuçlar

LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında SPP grubunun anne menarş yaşı ortalaması normal sınırlarda olmakla birlikte PT grubunun annelerinkinden anlamlı derecede daha erkendi (**p:0,029**) fakat bu anlamlı farklılık sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında saptanamadı (p:0,058).

LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında SPP grubunun boy SDS'si, PT grubuna göre anlamlı derecede daha fazlaydı (**p:0,025**) fakat bu farklılık sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında saptanamadı (p:0,335).

LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında PT grubunun AMH düzeyleri ile maksimum folikül boyutları arasında (-) korelasyon saptanırken ($r:-0,921$, $p:0,001$), sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında PT grubunun AMH düzeyleri ile maksimum folikül boyutları arasında anlamlı korelasyon saptanamadı ($p > 0,05$).

LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında SPP grubunda 2. geliş AMH ortalaması PT grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p:0,006$) fakat bu farklılık sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında saptanamadı ($p:0,084$).

LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında %67,9 sensivite ve %83,8 spesifite ile AMH cut-off değeri 1,265 ng/ml olarak saptanırken ($p:0,010$), sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında %96,8 sensivite ve %76,5 spesifite ile AMH cut-off değeri 0,795 mg/dl olarak saptanmıştır ($p:0,007$).

4.1.1.4. GnRHa Tedavisi Alan ve Almayanların Bulgularının Karşılaştırılması

GnRHa tedavisi alan ve almayanlarda ilk ve 2. geliş AMH düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4.15. GnRHa Tedavisi Alan ve Almayanlarda İlk ve 2. Geliş AMH Düzeylerinin Karşılaştırılması

	GnRHa Alanlar (n: 13)	GnRHa Almayanlar (n: 15)	p
İlk Geliş AMH (ng/ml)	Ort: 1,93 ± 1,30	Ort: 2,68 ± 1,80	p:0,101
2. Geliş AMH (ng/ml)	Ort: 1,44 ± 1,12	Ort: 3,02 ± 2,17	p:0,031
	p: 0,230	p: 0,258	

İlk ve 2. gelişte bazal LH'daki değişim; ilk ve 2. gelişteki AMH düzeyindeki değişimle korele değildi ($p:0,239$).

GnRHa tedavisi alan ve almayanların diğer bulguların karşılaştırılması Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16. GnRH_a Tedavisi Alan ve Almayanlarda İlk ve 2. Gelişteki Diğer Bulguların Karşılaştırılması

	GnRH _a Tedavisi	n	Ortalama ± SD	p
TY (yıl)	GnRH _a (-)	45	7,36 ± 0,90	0,090
	GnRH _a (+)	20	7,74 ± 0,49	
KY	GnRH _a (-)	43	7,82 ± 1,70	0,001
	GnRH _a (+)	20	9,35 ± 1,37	
KY-TY	GnRH _a (-)	43	0,46 ± 1,10	0,0001
	GnRH _a (+)	20	1,60 ± 1,15	
Meme başlama yaşı (yıl)	GnRH _a (-)	44	7,04 ± 1,33	0,420
	GnRH _a (+)	20	7,30 ± 0,61	
Meme gelişim süresi (ay)	GnRH _a (-)	44	2,96 ± 3,93	0,052
	GnRH _a (+)	20	5,55 ± 6,48	
Anne menarş yaşı (yıl)	GnRH _a (-)	32	12,86 ± 1,47	0,084
	GnRH _a (+)	17	12,18 ± 0,83	
Boy SDS	GnRH _a (-)	45	0,74 ± 1,14	0,178
	GnRH _a (+)	20	1,13 ± 0,83	
BY	GnRH _a (-)	45	8,30 ± 1,34	0,005
	GnRH _a (+)	20	9,28 ± 1,08	
Kilo SDS	GnRH _a (-)	45	0,96 ± 1,23	0,738
	GnRH _a (+)	20	1,06 ± 0,87	
VKİ SDS	GnRH _a (-)	45	0,76 ± 1,17	0,879
	GnRH _a (+)	20	0,71 ± 0,92	
Uterus boyu (mm)	GnRH _a (-)	42	35,17 ± 9,83	0,180
	GnRH _a (+)	19	38,68 ± 8,22	
Uterus hacmi (cm ³)	GnRH _a (-)	42	2,93 ± 2,45	0,015
	GnRH _a (+)	19	4,58 ± 2,16	
Endometrium kalınlığı (mm)	GnRH _a (-)	43	0,23 ± 0,75	0,149
	GnRH _a (+)	19	0,57 ± 1,035	
Corpus / serviks oranı	GnRH _a (-)	36	1,08 ± 0,26	0,075
	GnRH _a (+)	16	1,22 ± 0,28	
Ortalama over hacmi (cm ³)	GnRH _a (-)	42	2,31 ± 1,59	0,080
	GnRH _a (+)	19	3,12 ± 1,76	
Maksimum over hacmi (cm ³)	GnRH _a (-)	42	2,52 ± 1,47	0,029
	GnRH _a (+)	19	3,59 ± 2,20	
Minimum over hacmi (cm ³)	GnRH _a (-)	42	1,85 ± 1,29	0,046
	GnRH _a (+)	19	2,62 ± 1,50	
Maksimum folikül boyutu (mm)	GnRH _a (-)	22	5,64 ± 3,66	0,363
	GnRH _a (+)	7	7,07 ± 3,27	
FT4 (ng/dl)	GnRH _a (-)	27	1,23 ± 0,13	0,504
	GnRH _a (+)	9	1,20 ± 0,15	
TSH (µIU/ml)	GnRH _a (-)	35	2,33 ± 1,02	0,758
	GnRH _a (+)	13	2,22 ± 1,17	
2. geliş LH	GnRH _a (-)	15	0,06 ± 0,05	0,0001
	GnRH _a (+)	15	0,30 ± 0,19	

4.2. Kontrol Grubu

Sistemik bir hastalığı olmayan ve puberte evresi yaşıyla uyumlu 25 prepubertal (Tanner evre I) ve 24 pubertal (Tanner evre II-IV) ve 25 menarş olmuş sağlıklı kız çocuk kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunun hiçbirinde ailede PP öyküsü yoktu. Kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.17. Kontrol Grubunun Klinik ve Laboratuvar Bulguları

	n	Ort	Med	SD	Min	Max
TY (yıl)	74	10,68	10,40	3,20	2,70	16,3
Menarş yaşı (yıl)	25	12,10	12,00	0,87	10,50	14,00
Kaç yıldır menarş olduğu	25	2,03	1,60	1,52	0,10	4,30
Boy SDS	74	0,05	0,01	1,09	-1,97	2,2
BY	74	11,15	10,65	3,83	2,00	18,00
Kilo SDS	74	0,001	0,001	1,11	-2,28	2,91
VKİ SDS	74	0,02	-0,20	1,02	-2,35	2,00
AMH (ng/ml)	74	2,56	1,84	2,22	0,07	9,50

Kontrol grubunun %33,8’i (n:25) meme evre I, %12,1’i (n:9) meme evre II, %14,9’u (n:11) meme evre III, %13,5’i (n:10) meme evre IV ve %25,7’si (n:19) meme evre V idi. Ayrıca kontrol grubunun %44,6’sı (n:33) PK evre I, %10,8’i (n:8) PK evre II, %6,8’i (n:5) PK evre III, %13,6’sı (n:10) PK evre IV ve %24,4’ü (n:18) PK evre V idi. Kontrol grubunun %58,1’i (n:43) AK evre I, %24,3’ü (n:18) AK evre II ve %17,6’sı (n:13) AK evre III idi.

4.2.1. Kontrol Grubunun Sınıflaması

Kontrol grubu puberte durumlarına göre prepubertal, pubertal ve menarş (+) olarak 3 gruba ayrıldı. Prepubertal, pubertal ve menarş (+) kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.18’de verilmiştir.

Tablo 4.18. Prepubertal, Pubertal Ve Menarş (+) Kontrol Gruplarının Klinik ve Laboratuar Bulguları

		n	Ort	Med	SD	Min	Max
TY (p:0,0001*)	Prepubertal	25	7,35	8,10	2,00	2,70	10,00
	Pubertal	24	10,56	10,40	0,82	9,30	12,00
	Menarş (+)	25	14,10	14,70	1,58	11,00	16,30
Boy SDS (p:0,460)	Prepubertal	25	0,01	-0,22	0,97	-1,63	1,87
	Pubertal	24	0,26	0,14	1,30	-1,97	2,2
	Menarş (+)	25	-0,12	0,09	0,97	-1,97	1,80
Kilo SDS (p:0,285)	Prepubertal	25	0,23	0,12	1,12	-1,39	2,91
	Pubertal	24	0,04	0,38	1,16	-1,88	2,08
	Menarş (+)	25	-0,27	-0,31	1,04	-2,28	2,02
VKİ SDS (p:0,323)	Prepubertal	25	0,26	0,34	1,21	-2,35	2,00
	Pubertal	24	-0,22	-0,20	0,95	-1,61	1,88
	Menarş (+)	25	-0,17	-0,34	0,87	-1,64	1,56
AMH (ng/ml) (p:0,596)	Prepubertal	25	2,27	1,81	2,12	0,07	8,53
	Pubertal	24	2,51	2,04	1,94	0,10	8,42
	Menarş (+)	25	2,91	1,72	2,60	0,53	9,50

Prepubertal kontrol grubunun AMH ortalaması $2,27 \pm 2,12$ (med:1,81) ng/ml iken, pubertal kontrol grubunun AMH ortalaması $2,51 \pm 1,94$ (med:2,04) ng/ml, menarş (+) kontrol grubunun AMH ortalaması $2,91 \pm 2,60$ (med:1,72) ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p:0,596).

Prepubertal kontrol grubunun hiçbirisinde meme gelişimi, PK ve AK yoktu. Pubertal kontrol grubunun %37,5'i (n:9) meme evre II, %37,5'i (n:9) meme evre III, %25'i (n:6) meme evre IV idi. Ayrıca pubertal kontrol grubunun %33,4'ü (n:8) PK evre I, %25'i (n:6) PK evre II, %4,2'si (n:1) PK evre III, %16,6'sı (n:4) PK evre IV ve %20,8'i (n:5) PK evre V idi. Pubertal kontrol grubunun %66,6'sı (n:16) AK evre I, %33,4'ü (n:8) AK evre II idi.

Menarş (+) kontrol grubunun ise %8'i (n:2) meme evre III, %16'sı (n:4) meme evre IV ve %76'sı (n:19) meme evre V idi. Menarş (+) kontrol grubunun %8'i (n:2) PK evre

I, %8'i (n:2) PK evre II, %12'si (n:3) PK evre III, %4'ü (n:1) PK evre IV ve %68'i (n:17) PK evre V idi. Ayrıca menarş (+) kontrol grubunun %8'i (n:2) AK evre I, %40'ı (n:10) AK evre II ve %52'si (n:13) AK evre III idi.

Prepubertal kontrollerin %14,9'unun (n:11) takvim yaşı < 8 idi. Menarş (+) kontrollerin %36'sı (n:9) bir yıldan daha az süredir, %56'sı (n:14) iki yıldan az süredir adet görmekteydi.

4.3. Hasta Grubu İle Kontrol Grubunun Genel Karşılaştırılması

Kontrol grubu ile hasta grubunun bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.19'da verilmiştir. Kontrol grubunda prepubertal, pubertal ve menarş (+) kızların olması nedeniyle kontrol grubunun TY daha büyüktü (**p:0,0001**). Hasta grubunun ise boy SDS, BY, kilo SDS, VKİ SDS değerleri daha yüksekti (**p:0,0001**).

Hasta grubunun (n:65) AMH ortalaması $2,45 \pm 1,69$ ng/ml (median: 1,95 min-max: 0,48 – 8,88) iken, kontrol grubunun (n:74) AMH ortalaması $2,56 \pm 2,22$ (median: 1,84 min-max: 0,07 – 9,50) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p:0,737).

Tablo 4.19. Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Bulgularının Karşılaştırılması

		n	Ortalama $\pm$ SD	p
TY	Hasta	65	$7,48 \pm 0,81$	0,0001
	Kontrol	74	$10,68 \pm 3,20$	
Boy SDS	Hasta	65	$0,86 \pm 1,07$	0,0001
	Kontrol	74	$0,05 \pm 1,09$	
Kilo SDS	Hasta	65	$0,99 \pm 1,12$	0,0001
	Kontrol	74	$-0,001 \pm 1,11$	
VKİ SDS	Hasta	65	$0,75 \pm 1,09$	0,0001
	Kontrol	74	$0,02 \pm 1,02$	
AMH	Hasta	65	$2,45 \pm 1,69$	0,737
	Kontrol	74	$2,56 \pm 2,22$	

4.4. Hasta Grubu İle Prepubertal Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Prepubertal kontrol grubu ile hasta grubunun bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.20’de verilmiştir. Hasta grubu ile prepubertal kontrol grubunun yaşları ve VKİ SDS’leri arasında anlamlı farklılık yoktu. Hasta grubunun boy SDS, BY, kilo SDS’leri sağlıklı yaşlılarına göre beklendiği şekilde anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,05$) ancak VKİ SDS’leri farklı değildi ($p:0,072$).

Hasta grubunun (n:65) AMH ortalaması $2,27 \pm 2,12$ ng/ml iken, prepubertal kontrol grubunun (n:25) AMH ortalaması $2,45 \pm 1,69$ idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p:0,673$).

Tablo 4.20. Prepubertal Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Bulgularının Karşılaştırılması

		n	Ortalama $\pm$ SD	p
TY	Prepubertal	25	$7,34 \pm 1,10$	0,650
	Hasta	65	$7,48 \pm 0,81$	
Boy SDS	Prepubertal	25	$0,01 \pm 0,97$	0,001
	Hasta	65	$0,86 \pm 1,07$	
BY	Prepubertal	25	$7,51 \pm 2,21$	0,005
	Hasta	65	$8,60 \pm 1,34$	
Kilo SDS	Prepubertal	25	$0,23 \pm 1,12$	0,005
	Hasta	65	$0,99 \pm 1,12$	
VKİ SDS	Prepubertal	25	$0,26 \pm 1,21$	0,072
	Hasta	65	$0,75 \pm 1,095$	
AMH	Prepubertal	25	$2,27 \pm 2,12$	0,673
	Hasta	65	$2,45 \pm 1,69$	

4.5. Kontrol Alt Grupları (Prepubertal, Pubertal ve Menarş Grupları) ile Hasta Alt Gruplarının (Pik LH yanıtı için sınır 4,2 ve 3,3 mIU/ml Olarak Alındığında PT ve SPP Grupları) AMH Düzeylerinin Karşılaştırılması

Pik LH yanıtı için sınır 4,2 mIU/ml olarak alındığında PT ve SPP gruplarının AMH düzeyleri; prepubertal, pubertal ve menarş (+) gruplarının AMH düzeyleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamadı (p:0,999, p:0,999, p:0,999, p:0,999, p:0,999, p:0,668).

Yine benzer şekilde pik LH yanıtı için sınır 3,3 mIU/ml olarak alındığında PT ve SPP gruplarının AMH düzeyleri; prepubertal, pubertal ve menarş (+) gruplarının AMH düzeyleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamadı (p:0,999, p:0,999, p:0,999, p:0,999, p:0,999, p:0,665).

4.6. Meme Evresi ile AMH Arasındaki İlişki

LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında PT, SPP ve kontrol grubunun meme evrelerine göre AMH düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir farklılık bulunamadı (Tablo 4.21). Sadece PT ve SPP gruplarının meme evrelerine göre AMH ortalamalarının karşılaştırmasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.21. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 4,2 mIU/mL Olarak Alındığında PT, SPP ve Kontrol Grubunun Meme Evrelerine Göre AMH Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Kontrol grubu AMH	PT grubu AMH	SPP grubu AMH	p
Meme Evre I	2,26 ± 2,07 (n:25)	-	-	-
Meme Evre II	2,86 ± 2,38 (n:9)	2,96 ± 1,80 (n:27)	1,92 ± 1,43 (n:14)	0,213
Meme Evre III	1,98 ± 1,49 (n:11)	2,62 ± 1,97 (n:9)	2,04 ± 1,40 (n:13)	0,705
Meme Evre IV	2,76 ± 2,19 (n:10)	-	1,18 ± 0,58 (n:2)	0,395
Meme Evre V	3,09 ± 2,75 (n:19)	-	-	-

LHRH testinde pik LH için sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında da PT, SPP ve kontrol grubunun meme evrelerine göre AMH düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir farklılık bulunamadı (Tablo 4.22). PT ve SPP gruplarının meme evrelerine göre AMH ortalamalarının karşılaştırılmasında; PT grubunun meme evre II olanlarının (n:24) AMH ortalaması $3,14 \pm 1,81$ ng/ml iken, SPP grubunun meme evre II olanlarının (n:17) AMH ortalaması $1,84 \pm 1,33$ ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p:0,016**).

Tablo 4.22. LHRH Testinde Pik LH İçin Sınır 3,3 mIU/mL Olarak Alındığında PT, SPP ve Kontrol Grubunun Meme Evrelerine Göre AMH Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Kontrol grubu AMH	PT grubu AMH	SPP grubu AMH	p
Meme Evre I	$2,26 \pm 2,07$ (n:25)	-	-	-
Meme Evre II	$2,86 \pm 2,38$ (n:9)	$3,14 \pm 1,81$ * (n:24)	$1,84 \pm 1,33$ * (n:17)	0,075
Meme Evre III	$1,98 \pm 1,49$ (n:11)	$2,20 \pm 1,33$ (n:7)	$2,32 \pm 1,81$ (n:15)	0,862
Meme Evre IV	$2,76 \pm 2,19$ (n:10)	-	$1,18 \pm 0,58$ (n:2)	0,658
Meme Evre V	$3,09 \pm 2,75$ (n:19)	-	-	-

* Bu iki değerin analiz sonucu **p: 0,016**

4.7. AMH'nın Diğer Parametrelerle Korelasyonu

AMH'nın ilk geliş klinik özelliklerle korelasyonu tablo 4.23'te verilmiştir. AMH'nın; anne menarş yaşıyla (+) olarak, KY-TY, boy SDS ve kilo SDS ile (-) olarak anlamlı derecede korele olduğu saptandı (sırasıyla **p:0,011**, **p:0,039**, **p:0,037**, **p:0,023**).

Tablo 4.23. AMH'nın İlk Geliş Klinik Özelliklerle Korelasyonu

AMH ile	n	r	p
TY (yıl)	139	+0,104	0,224
BY	139	+0,001	0,988
KY	65	-0,063	0,606
KY – TY	65	-0,248	0,039
Meme gelişim başlama yaşı (yıl)	65	-0,067	0,580
Meme gelişim süresi (ay)	65	-0,004	0,972
Menarş yaşı (yıl)	25	+0,118	0,576
Kaç yıldır menarş olduğu	25	+0,130	0,536
Anne menarş yaşı (yıl)	55	+0,340	0,011
Boy SDS	139	-0,177	0,037
Kilo SDS	139	-0,193	0,023
VKİ SDS	139	-0,138	0,106

AMH'nın pelvik USG bulgularıyla korelasyonu Tablo 4.24'te verilmiştir. AMH'nın; ortalama, maksimum ve minimum over hacmiyle (+) olarak anlamlı derecede korele olduğu saptandı (sırasıyla **p:0,001**, **p:0,0001**, **p:0,008**).

Tablo 4.24. AMH'nın Pelvik USG Bulgularıyla Korelasyonu

AMH ile	n	r	p
Uterus boyu (mm)	65	-0,025	0,845
Uterus hacmi (cm ³)	65	+0,105	0,407
Endometrium kalınlığı (mm)	65	+0,114	0,361
Corpus/serviks oranı	55	+0,199	0,146
Ortalama over hacmi (cm ³)	65	+0,401	0,001
Maksimum over hacmi (cm ³)	65	+0,430	0,0001
Minimum over hacmi (cm ³)	65	+0,325	0,008
Maksimum folikül boyutu (mm)	24	-0,317	0,131

AMH'nin ilk geliş laboratuvar bulgularıyla korelasyonu Tablo 4.25'te verilmiştir. AMH'nin; TSH ile (+) olarak, FSH 0, 30, 60, 90, LH 0, 30, 60, 90. dakika düzeyi ile (-) olarak anlamlı derecede korele olduğu saptandı (sırasıyla **p:0,013**, **p:0,0001**, **p:0,0001**, **p:0,0001**, **p:0,0001**, **p:0,004**, **p:0,012**, **p:0,004**, **p:0,005**).

Tablo 4.25. AMH'nin İlk Geliş Laboratuvar Bulgularıyla Korelasyonu

AMH ile	n	r	p
Serbest T4 (ng/dl)	36	-0,063	0,713
TSH (μ IU/ml)	49	+0,352	0,013
FSH 0. dakika (mIU/ml)	65	-0,532	0,0001
FSH 30. dakika (mIU/ml)	65	-0,486	0,0001
FSH 60. dakika (mIU/ml)	65	-0,469	0,0001
FSH 90. dakika (mIU/ml)	65	-0,460	0,0001
LH 0. dakika (mIU/ml)	65	-0,356	0,004
LH 30. dakika (mIU/ml)	65	-0,311	0,012
LH 60. dakika (mIU/ml)	65	-0,351	0,004
LH 90. dakika (mIU/ml)	65	-0,352	0,005
Östradiol 0. dakika (pg/ml)	65	-0,095	0,450

Ayrıca ilk geliş AMH'nin 2. geliş AMH değeriyle (+) olarak anlamlı derecede korele olduğu saptandı (**p:0,0001**).

5. TARTIŞMA

Kızlarda PP daha sık görülür ve büyük çoğunluğu idiopatik SPP'tur. Bu hastalarda hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) aksının neden erken aktif hale geldiği halen tam bilinmemekle birlikte metabolik, nütrisyonel ve hormonal faktörlerin karmaşık etkileşiminin etkili olduğu düşünülmektedir (1). Prematür telarş ise kızlarda sekiz yaş öncesinde pubertenin diğer bulguları olmadan benign, yavaş seyirli izole meme gelişimidir ve bu olgularda HHG aksında kısmi bir aktivasyon ve artmış ovaryan foliküler aktivitenin bulunduğu düşünülmektedir (2-5).

AMH; TGF- β büyüme faktör ailesine ait bir peptid olup, overlerde primer, preantral ve küçük antral foliküllerden, 36. gestasyon haftasından menapoza kadar salgılanır (310). Kızlarda pubertal yaşlarda AMH düzeyini araştıran çalışmalar çok kısıtlıdır. Birkaç çalışmada AMH düzeyinin kızlarda puberteye kadar aşamalı olarak arttığı, geç puberte döneminde pik yaptığı rapor edilmiştir (310). Grinspon ve arkadaşlarının çalışmasında Tanner evre I olan kızlarda AMH düzeyi daha yüksekken, Tanner evre IV-V olanlarda AMH düzeyinde biraz azalma olduğu saptanmıştır (326). Hagen ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları longitudinal çalışmada ise puberte başlangıcından 3 yıl önceki AMH düzeyi ile puberte başlangıcından 4 yıl sonraki AMH düzeyi arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır (409). Pubertenin başlangıcından 3 yıl önceki AMH düzeyine göre puberte başlangıcındaki AMH düzeyinin %17 arttığı, puberte başlangıcından 2 yıl sonra AMH düzeyinin %30 azaldığı ve sonraki 2 yıl sabit kaldığı saptanmıştır. AMH düzeyiyle puberteye girme yaşı arasında korelasyon saptanmamıştır. Kızlardaki puberte bozukluklarında AMH'nin rolü bilinmemektedir. Ayrıca literatürde AMH'nin SPP'ta bir gösterge olup olmayacağını gösteren veri yoktur. Biz de çalışmamızda PT/SPP'lu kızlarda AMH düzeyindeki olası değişiklikleri incelemeyi planladık.

Çalışmamızda LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında PT grubunun AMH ortalaması daha yüksek iken ($2,86 \pm 1,79$ ng/ml), SPP grubunun AMH ortalaması daha düşük idi ($1,90 \pm 1,38$ ng/ml) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,022$). LHRH testinde pik LH için sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında da PT grubunun AMH ortalaması daha yüksek iken ($2,93 \pm 1,74$ ng/ml), SPP grubunun AMH ortalaması daha düşük idi ($2,01 \pm 1,53$ ng/ml) ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı.

(p:0,028). Bulduğumuz bu sonuç pubertede HHG aksının aktiflenmesi ile AMH düzeyinde bir düşüş olduğunu göstermektedir.

Literatürde bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde; Grinspon ve arkadaşlarının çalışmasında Tanner evre I olan 5-12 yaş kızlarda AMH düzeyi ortalama $3,2 \pm 2,7$ ng/ml iken Tanner evre IV-V olanlarda AMH düzeyi $1,9 \pm 2,6$ ng/ml olduğu saptanmıştır (326). Bizim bulduğumuz sonuç ile bu çalışmadaki değerler uyusmaktadır. Ancak Grinspon ve ark. çalışmasında Tanner evre II-III olanların AMH değerine bakılmadığı ve hormonal değerlendirmesi yapılmadığından AMH'daki bu düşüşün ne zaman olduğu konusuna bir yorum yapılamamıştır. Ayrıca Grinspon ve ark. çalışmasında sağlıklı kızlar seçilmiş olup PP'ta AMH'nın değişimi konusunda bilgi vermemektedir.

Hagen ve arkadaşlarının 2012 yılında, hormonal değerlendirme olmaksızın meme evrelemesine göre pubertal gelişimin değerlendirildiği longitudinal çalışmada; puberte başlangıcından 3 yıl önceki AMH düzeyi (ortalama 2,8 ng/ml) ile puberte başlangıcından 4 yıl sonraki AMH düzeyi (ortalama 2,38 ng/ml) arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır (409). Bu bulgu pubertenin 3 yıl önce ve 4 yıl sonrası karşılaştırıldığında AMH'da değişiklik olmadığını göstermektedir. Yine aynı çalışmada pubertenin başlangıcından 3 yıl önceki AMH düzeyine göre puberte başlangıcındaki AMH düzeyinin (ortalama 3,36 ng/ml) %17 arttığı; fakat puberte başlangıcından 2 yıl sonraki AMH düzeyinin (ortalama 2,38 ng/ml) %30 azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte AMH düzeyi 1,12 ng/ml'nin altında (%12) olan 10 kızdan 6 tanesinde pubertal gelişimin başladığı saptanmıştır (409). Bu bulgular pubertenin muhtemelen başlangıcında AMH'da hafif bir yükselme olduğu fakat sonrasında bir düşme olduğunu göstermekle birlikte AMH'daki bu değişimin ne zaman olduğunu açıklayamamaktadır. Bizim çalışmamızda PT grubuna göre SPP grubunun AMH düzeyinin daha düşük olması nedeniyle AMH'daki bu düşüşün HHG aksının aktiflenmesine bağlı olduğunu göstermiştir. Yine Hagen ve ark. yakın zamanda yayınlanan 13 SPP ve 2 erkene kaymış puberte gelişimi olan (meme gelişimi 8-9 yaşta başlamış) kızda yaptıkları çalışmada tedavi başlangıcında median AMH düzeyi 2,84 (0,28 – 4,2 ng/ml) olarak saptanmış ve AMH düzeyleri hem aynı yaştaki sağlıklı yaşıtları hem de aynı puberte evresindeki sağlıklı yaşıtlarından farksız bulunmuştur (425). Bu çalışmanın sonucu bizim çalışmayla uyusmuyor gibi görünmekle birlikte bu uyumsuzluk Hagen ve ark. çalışmasının olgu sayısının çok kısıtlı olması, homojen bir grupta yapılmamış olması (sadece PP'lardan oluşmuyor) ve meme gelişiminin başlamasından ortalama 1 yıl sonra

AMH düzeyinin bakılmış olmasından (bizim çalışmamızda bu süre ortalama 3,8 ay, median 1 ay) kaynaklanıyor olabilir.

HHG aksının aktiflenmesine bağlı AMH’da saptadığımız bu düşüş AMH’nın folikülogenezdeki rolü ile açıklanabilir. Folikülogenezde iki önemli regülasyon basamağı vardır. İlki folikül gelişiminin başlatılmasıdır ve endojen gonadotropin salınımının olmadığı durumlarda da vardır (349). İkincisi ise siklik folikül gelişimidir ve HHG aksının aktiflenmesi ile puberte sonrası oluşur. AMH bu iki basamağı da inhibe eder. Siklik folikül gelişiminde FSH pikine yanıt olarak büyük preantral ve küçük antral folikül havuzundan bir grup folikül preovulatuvar aşamaya doğru ilerler (356). Her folikülün FSH eşik konsantrasyonu farklıdır ve düşük AMH ekspresyonu olan folikül FSH’ya daha duyarlı hale gelir ve büyümeye devam ederek ovülasyona doğru ilerler. Sonuç olarak FSH preantral folikülün daha çok büyümesini uyarırken, AMH preantral ve küçük antral foliküllerin FSH duyarlılığını azaltarak siklik folikül gelişimini inhibe eder (344,352,353).

HHG aksının aktiflenmesi ile AMH’da saptadığımız bu düşüş ile ilgili iki hipotez ortaya atılabilir. Birinci hipotez HHG aksının aktiflenmesi ile AMH’da saptadığımız bu düşüş siklik folikül gelişiminin bir sonucu olabilir. AMH; primer, preantral ve küçük antral (≤ 4 mm) foliküllerden salgılanırken folikülogenezin daha ileri aşamalarında AMH salgısı olmamaktadır (310,340). HHG aksının aktiflenmesi ile siklik folikül gelişimi başladığından primer, preantral ve küçük antral folikül havuzunda kısmi bir azalma olması nedeniyle AMH düzeyi düşüyor olabilir. İkinci hipotez ise HHG aksının aktiflenmesi ile AMH’da saptadığımız bu düşüş siklik folikül gelişiminin bir sebebi olabilir. Hagen ve ark. çalışmasında kızlarda yaşamın ilk 3 ayında AMH düzeyinde yükselme saptanmış (405). Bu dönem “mini puberte olarak adlandırılan ve HHG aksının aktif olduğu bir dönemdir (426). Mini puberte döneminde görülen AMH düzeyindeki bu artışın FSH’nın folikül uyarıcı etkisini azaltarak uygunsuz folikül gelişimini önlediği düşünülebilir. Aynı frenleyici mekanizma peripubertal dönemde de yaşanıyor olabilir. Bu hipotez HHG aksı aktif olup progresif ilerlemeyen SPP vakalarını da AMH’nın yüksek olmasına bağlı folikülogenezin ilerlememesi şeklinde açıklayabilir. AMH’nın yüksek kalması PCOS’taki mekanizmaya benzer şekilde folikül gelişimi için gerekli olan FSH uyarısına duyarlılığı düşürdüğünden siklik folikül gelişimini inhibe ederek klinik tablonun progresif ilerlemesini önleyebilir. Bu açıdan bakıldığında erken meme gelişimi olan kız hastada AMH’nın düşük bulunmasının kliniğin progresif olacağı açısından uyarıcı olabileceği düşünüldü.

Hagen ve ark. çalışmasında AMH düzeyi 1,12 ng/ml'nin altında (%12) olan 10 kızdan 6 tanesinde pubertal gelişimin başladığı saptanmış (409). Aynı şekilde bizim çalışmada da LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 ve 3,3 mIU/mL olarak alındığında her iki PT grubunun AMH ortalamasına göre her iki SPP grubunun AMH ortalamasını anlamlı olarak daha düşük saptamış olmamız pubertenin muhtemelen başlangıcında HHG aksının aktiflenmesi ile AMH düzeyinde bir düşüş olduğunu düşündürdü. Bu sonucu desteklemek amacıyla pubertal gelişimin başlangıcını temsil etmesi açısından hasta ve pubertal kontrol grubundan meme evre II olanlar alınarak analiz yapıldı. LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 ve 3,3 mIU/mL olarak alındığında PT, SPP ve kontrol grubunun meme evre II'de AMH düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı. Ancak pubertal kontrol grubunda meme evre II olan kişi sayısı 9 olduğundan yetersiz olgu sayısına bağlı anlamlı sonuç bulunamadığı düşünüldü. Analizden pubertal kontrol grubu çıkarılarak sadece PT ve SPP gruplarından meme evre II olanlar alınarak analiz yapıldığında LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında SPP grubunun meme evre II olanlarının AMH ortalaması PT grubuna göre daha düşüktü ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat LHRH testinde pik LH için sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında SPP grubunun meme evre II olanlarının AMH ortalaması PT grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p:0,016**). Bu sonuç PT ve SPP gruplarında pubertenin başlangıcında HHG aksının aktiflenmesi ile AMH düzeyinde düşme olduğu hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda AMH ile LH 0, 30, 60, 90. dakika düzeyleri arasında anlamlı derecede (-) korelasyon saptandı (sırasıyla p:0,004, p:0,012, p:0,004, p:0,005). La Marca ve ark. çalışmasında 18-24 yaş 20 sağlıklı kadında AMH ile bazal LH arasında korelasyon saptanmamıştır (406). Bungum ve ark çalışmasında ise 19 sağlıklı yetişkin kadının menstrüel sikluslarının 2-6. günlerinde yapılan 24 saatlik AMH ve LH ölçümlerinde, AMH ile LH arasında (+) korelasyon saptanmıştır (410). Streuli ve ark. düzenli adet gören sağlıklı kadınlarda LH pikinden sonra AMH'da düşüş saptamışlar (404). Pierre ve ark. normal overlerde LH tedavisi ile AMHR II mRNA düzeyinde azalma saptamışlar (427). Çalışmamızda LH ile AMH arasında (-) korelasyon bulmamız, HHG aksının aktiflenmesi sonucu artan LH ile AMH'nın düştüğü ve AMH'daki bu değişimin pubertal gelişimin başlangıcı ile yakın ilişkili olduğu sonucunu desteklemektedir.

Çalışmamızda AMH ile FSH 0, 30, 60, 90. dakika düzeyleri arasında da anlamlı derecede (-) korelasyon saptandı (sırasıyla **p:0,0001, p:0,0001, p:0,0001, p:0,0001**). La Marca ve ark 18-24 yaş 20 sağlıklı kadında erken foliküler dönemde AMH ile FSH arasında (-) korelasyon saptamışlar (406). Anovülasyon tedavisinde foliküler fazdaki genç kadınlarda yapılan FSH stimülasyonu ile AMH arasında (-) korelasyon olduğu ve FSH stimülasyonu ile AMH düzeyinde %50-60 düşüş olduğu rapor edilmiş (368,414,428-430). Baarends ve ark. yetişkin ratlarda FSH'nın overlerde AMH ve AMHRII ekspresyonunu azaltabildiğini rapor etmişlerdir (431). Prepubertal ratlarda rekombinant FSH verilmesi ile erken evre foliküllerde AMH'nın düştüğü gösterilmiştir (432). Hagen ve ark çalışmasında pubertal gelişimin başlangıcında AMH ile FSH arasında (-) korelasyon saptanmış (409). AMH ile FSH arasındaki (-) korelasyon puberte başlangıcında pubertal FSH piki ile folikül gelişiminin uyarılması sonucu, AMH salgılayan 2-6 mm'lik foliküllerin daha fazla büyüyerek AMH salgılamamaya başlaması şeklinde açıklanabilir. Çalışmamızda da FSH ile AMH arasında (-) korelasyon bulmuş olmamız, HHG aksının aktiflenmesi sonucu artan FSH ile AMH'nın düştüğü ve AMH'daki bu değişimin pubertal gelişimin başlangıcı ile yakın ilişkili olduğu sonucunu güçlendirmektedir.

La Marca ve ark çalışmasında 18-24 yaş arasındaki 20 sağlıklı kadında AMH ile östradiol arasında korelasyon saptanmamış olmakla birlikte (406), küçük antral foliküllerin foliküler sıvısındaki östradiol seviyesinin AMH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (433). Ayrıca başka bir çalışmada da AMH ve AMHRII gen polimorfizmleri foliküler faz östradiol seviyeleri ile ilişkili bulunmuş ve FSH'nın overlerde östradiol sentezini uyarılmasında AMH'nın da rolü olduğunu düşündürmüştür (434). Baarends ve ark. çalışmasında östradiolün rat overlerinde AMH ve AMHRII mRNA'sında azalmayla ilişkili olduğu saptanmıştır (431). AMH-FSH ilişkisine alternatif bir mekanizma olarak FSH verilmesine bağlı östradioldeki suprafizyolojik yükselme de AMH'da düşüşe sebep oluyor olabilir. Çalışmamızda AMH ile östradiol düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Bunun nedeni çalışmamızda kullandığımız östradiol kiti ile 10 pg/ml'nin altındaki değerlerin ölçülememesi olabilir.

Çalışmamızda HHG aksının aktiflenmesiyle AMH'nın düzeyinde değişiklik saptamış olmamız AMH'nın PT-SPP ayırımında kullanılabilecek bir parametre olabileceğini göstermektedir. Bu amaçla yaptığımız ROC analizi sonucunda LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında %67,9 sensitivite ve %83,8 spesifite ile AMH cut-off değeri 1,265 ng/ml olarak saptanırken (**p:0,01**), sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında %96,8

sensitivite ve %76,5 spesifite ile AMH cut-off değeri 0,795 mg/dl olarak saptanmıştır (**p:0,007**). Bu iki cut-off değeri göz önüne alındığında LHRH testinde pik LH için sınır 3,3 mIU/mL olarak alınmasının AMH için daha sensitif bir cut-off verebildiğini göstermektedir. Literatüre baktığımızda Hagen ve ark. çalışmasında AMH düzeyi 1,12 ng/ml'nin altında (%12) olan 10 kızdan 6 tanesinde pubertal gelişimin başladığı saptanmış (409). Bu bulgu bizim her iki cut-off değerimizin ortalamasına çok yakın bir değer olup bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

LHRH testinde pik LH için genel geçerliliği olan bir sınır değer olmadığından çalışmamızda AMH ile PT / SPP ilişkisini incelemek için LHRH testinde pik LH sınırı 4,2 ve 3,3 mIU/mL olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Her iki LHRH testi pik LH sınırı ile de SPP grubunda AMH'nın daha düşük olması AMH'daki düşüşün HHG aksının aktiflenmesi ile ilişkili olduğunu daha güçlü olarak ortaya koymaktadır. Her iki LHRH testi pik LH sınırı ile de PT / SPP grubunda genel olarak benzer sonuçlar alınmakla birlikte bazı analizlerin sonuçları farklıydı. Bunlardan ilki LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında SPP grubunun anne menarş yaşı ortalaması PT grubunun anne menarş yaşı ortalamasından anlamlı derecede daha küçük saptanırken (**p:0,029**), bu farklılık sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında saptanamadı ($p:0,058$). İkincisi LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında SPP grubunun boy SDS'si, PT grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptanırken (**p:0,025**), bu farklılık sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında saptanamadı. Üçüncüsü LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında SPP grubunda 2. geliş AMH ortalaması PT grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü (**p:0,006**) fakat bu farklılık sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında saptanamadı ($p:0,084$). Dördüncüsü ise LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında PT grubunun AMH düzeyleri ile maksimum folikül boyutları arasında (-) korelasyon saptanırken ($r:-0,921$, **p:0,001**), sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında PT grubunun AMH düzeyleri ile maksimum folikül boyutları arasında anlamlı korelasyon saptanamadı ($p > 0,05$). Çalışma gruplarında olgu sayısının arttırılması ile bu farklılıkların ortadan kalkabileceği düşünüldü.

LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında PT grubunun ilk ve 2. geliş AMH düzeyleri birbiriyle (+) korele, aynı şekilde SPP grubunun da her iki AMH düzeyi birbiriyle anlamlı derecede (+) korele saptandı (**p:0,0001** ve **0,0001**). Aynı sonuç LHRH testinde pik LH için sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında da elde edildi (**p:0,012** ve

p:0,0001). Bu sonuçlar 4-6 aylık süreçte AMH'da belirgin bir değişikliğin olmadığını düşündürdü. GnRHa tedavisinin AMH üzerine etkisini incelemek amacıyla GnRHa alanların ilk AMH ve 2. geliş AMH değerleri incelendiğinde, anlamlı derecede korele oldukları ($r:0,885$, **p:0,0001**) yani AMH değerlerinin 4 aylık tedavi ile değişmediği saptandı. GnRHa tedavisi alan ve almayanların ilk ve 2. geliş AMH ortalamaları arasında fark saptanmadı fakat GnRHa tedavisi alanların 2. geliş AMH düzeyi almayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü (**p:0,031**). Bu sonuçlar GnRHa tedavisinin AMH düzeyine etkilerini görebilmek için tedavi alan hasta sayımızın yetersiz olması veya 2. değerlendirme süresinin yeterli uzunlukta olmamasına bağlı olabilir. Literatürde bu konuda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Granüloza hücrelerinde GnRH reseptörü olduğu gösterilmiştir (435). Yüksek tek doz GnRHa verilmesiyle serum AMH düzeyinde değişiklik olmadığını rapor edenler olduğu gibi (346,381), GnRHa tedavisi alan kadınların foliküler sıvısındaki AMH konsantrasyonunun düştüğü de rapor edilmiştir (436). Hagen ve ark. yakın zamanda yayınlanan çalışmasında PP tedavisi için verilen GnRHa tedavisi ile AMH düzeyinin düştüğü ve bu supresyonun tedavinin bitiminden 6 ay sonrasına kadar devam ettiği saptanmıştır (425).

Bu çalışmaya 25 prepubertal, 24 pubertal ve 25 menarş (+) kontrol grubu alındı. Bu üç grup arasında TY dışında diğer parametreler açısından (boy SDS, kilo SDS ve VKİ SDS) açısından anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). AMH'nın prepubertal dönem, pubertal dönem ve menarş sonrası değişiminin olup olmadığını araştırmak amacıyla her üç kontrol grubunun AMH değerleri karşılaştırıldı. Prepubertal kontrol grubunun AMH ortalaması $2,27 \pm 2,12$ (med:1,81) ng/ml iken, pubertal kontrol grubunun AMH ortalaması $2,51 \pm 1,94$ (med:2,04) ng/ml, menarş (+) kontrol grubunun AMH ortalaması ise $2,91 \pm 2,60$ (med:1,72) ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p:0,596$). Literatürde kızlarda pubertal yaşlarda AMH düzeyini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. İki çalışmada AMH düzeyinin kızlarda puberteye kadar aşamalı olarak arttığı, geç puberte döneminde pik yaptığı rapor edilmiştir (310). Bunun aksine Grinspon ve arkadaşlarının çalışmasında Taner evre I olan 5-12 yaş kızlarda AMH düzeyi daha yüksekken, Tanner evre IV-V olanlarda AMH düzeyinde biraz azalma olduğu saptanmıştır (326). Hagen ve arkadaşlarının çalışmasında ise pubertenin başlangıcından 3 yıl önceki AMH düzeyine göre puberte başlangıcındaki AMH düzeyinin %17 arttığı; fakat puberte başlangıcından 2 yıl sonraki AMH düzeyinin %30 azaldığı görülmüştür (409). Bizim çalışmamızda AMH geniş bir dağılım gösterdiğinden (SD değerleri büyük) sonuçların değerlendirilmesinde

median değerlerinin göz önüne alınmasının daha doğru olacağı düşünülmüştür. Grupların median değerleri Hagen ve ark. çalışması ile uyumlu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır. Her üç grupta da AMH'nın geniş dağılım göstermesi AMH'nın kişisel değişkenliğinin geniş olduğunu ve anlamlı sonuç bulmak için daha fazla olgu sayısı gerektirdiğini düşündürmektedir.

Pubertal kontrol grubunun AMH ortalama ve medianının prepubertal gruptan anlamsız da olsa daha yüksek olması sonucu, SPP grubunun PT grubuna göre anlamlı derecede daha düşük AMH düzeyine sahip olduğu sonucuyla çelişiyor gibi görünmektedir. Fakat AMH'daki bu düşüşün muhtemelen HHG aksının aktiflendiği ilk dönemlerde olduğu, sonrasında uzun dönemde AMH'nın eski düzeyine döndüğü ve bizim pubertal kontrol grubunun çoğunluğunun Tanner evre III-IV olması nedeniyle pubertal kontrol grubunda HHG aksının uzun zamandır aktiflenmiş olduğu dikkate alındığında sonuçların çelişkili olmadığı kanısına varıldı.

Çalışmamızda hasta grubunun AMH ortalaması ile prepubertal kontrol grubunun AMH ortalaması arasında anlamlı bir fark saptanamadı. Hasta grubunun içinde HHG aksı aktiflenmiş ve aktiflenmemiş bireylerin bulunması nedeniyle karma bir grup olduğundan bu karşılaştırmanın sonucunun anlamsız çıktığı düşünüldü. Bu nedenle pik LH yanıtı için sınır 4,2 mIU/ml olarak alındığında PT ve SPP gruplarının AMH düzeyleri; prepubertal, pubertal ve menarş (+) kontrol gruplarının AMH düzeyleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldı ve anlamlı bir farklılık bulunamadı. Yine benzer şekilde pik LH yanıtı için sınır 3,3 mIU/ml olarak alındığında PT ve SPP gruplarının AMH düzeyleri; prepubertal, pubertal ve menarş (+) kontrol gruplarının AMH düzeyleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Bu sonuçları tek tek değerlendirdiğimizde SPP grubu ile pubertal kontrol grubunun her ikisinde HHG aksı aktiflenmiş olduğundan AMH değerlerinin benzer olması zaten beklenen bir bulgudur. SPP grubu ile prepubertal kontrol grubunun AMH değerlerinin benzer olması ise şu şekilde açıklanabilir: Daha önce de bahsedildiği gibi, Hagen ve arkadaşlarının çalışmasında pubertenin başlangıcından 3 yıl önceki AMH düzeyine göre puberte başlangıcındaki AMH düzeyinin %17 arttığı; fakat puberte başlangıcından 2 yıl sonraki AMH düzeyinin %30 azaldığı görülmüştür (409). Çalışmamızdaki prepubertal kontrol grubunun AMH düzeyleri puberte başlangıcına yakınlığına göre değişen seviyede artarken, SPP grubunun AMH düzeyleri puberte başlangıcına uzaklığına göre değişen

seviyede azalmış olacaktır. Her iki grup puberte başlangıç zamanına yakınlıkları açısından homojen olmadığından prepubertal kontrol grubu ile SPP grubunun AMH ortalamaları birbirine benzer çıkmış olabilir. Çalışmamızda SPP grubu ile menarş (+) kontrol grubunun AMH değerleri de benzer saptanmıştır. Literatüre baktığımızda Hagen ve ark. çalışmasında pubertenin başlangıcının 2. yılından sonraki 2 yıl boyunca (muhtemelen bu dönemde menarş olmaktadır) AMH düzeyinin sabit kaldığı görülmüştür (409). SPP grubu ile menarş (+) kontrol grubunun AMH değerlerinin benzer olması üç sebepten kaynaklanıyor olabilir. Birinci sebep menarş; AMH düzeyi üzerine gerçekten etkisiz olabilir yani HHG aksının aktiflenmesiyle düşen AMH değeri sonrasında stabil kalıyor olabilir. İkinci sebep menarştan sonraki ilk 2 yıl içinde menstrüel periyodlar yaklaşık %55 oranında anovulatuvar özellikte olduğundan menarşla birlikte AMH'da hemen bir farklılık olmayabilir. Bizim çalışmamızdaki menarş (+) kontrol grubunun %56'sı iki yıldan az süredir adet görmekte olduğundan anovulatuvar sikluslarının olma ihtimali yüksektir. Bu olasılığı dışlamak için menarş (+) kontrol grubuna iki yıldan fazla süredir menarş olmuş kişilerin alınması daha açıklayıcı olabilirdi. Üçüncü sebep ise AMH'nın intramenstruel değişkenliği olabilir. AMH'nın intramenstruel değişkenliğini araştırmak için normal menstrüel siklusları olan genç kadınlarla (20-35 yaş) yapılan çalışmada geç foliküler fazda AMH'da anlamlı bir yükselme saptanmıştır (407,411,412). Başka bir çalışmada LH piki sonrası AMH'da hafif fakat anlamlı bir düşme saptanmıştır (404). Sowers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sadece genç overlerde AMH düzeyinin menstrüel siklusa değişken olduğu rapor edilmiştir (412). Fakat genç kadınlarda yapılan diğer çalışmalarda AMH kan düzeyi menstrüel siklus fazlarından bağımsız olarak stabil saptanmıştır (406,413-420). Menstrüel siklusa AMH'da değişkenlik olmadığını bildiren yayınlar çoğunlukta olmakla birlikte, değişkenlik varsa menarş (+) kontrol grubunun AMH örneklerinin menstrüel siklusun herhangi bir zamanında alınmış olması nedeniyle de SPP ve menarş (+) kontrol grubunun AMH değeri farksız çıkmış olabilir.

PT grubu aslında klinik bulgular açısından pubertal kontrol grubuna benzemekle birlikte henüz HHG aksı aktiflenmediğinden hormonal açıdan prepubertal kontrol grubuna benzemektedir. Bu nedenle PT grubunun AMH değerinin prepubertal ve pubertal kontrol grubunun AMH değerleri ile benzer çıkması beklenebilir. PT grubunun henüz HHG aksının aktiflenmediği göz önüne alındığında hormonal açıdan prepubertal dönemle benzer olduğundan bizim PT grubu ile menarş (+) kontrol grubunun AMH düzeyleri arasında fark saptamamış olmamız, Hagen ve ark. puberte başlangıcından 3 yıl öncesi ile puberte

başlangıcından 4 yıl sonraki (muhtemelen menarş olanlardan oluşan grupta) AMH düzeyi arasında önemli bir farklılık saptanmamış olması (409) ile uyumludur.

Kerkhof ve ark. 18-24 yaş 279 kadın üzerinde yaptıkları araştırmada menarş yaşı ile AMH arasında (-) ilişki saptanmış (437). Çalışmamızda menarş (+) kontrol grubunun yeterli olgu sayısının olmamasına bağlı AMH ile menarş yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Fakat çalışmamızda hasta grubunda AMH ile anne menarş yaşı arasında anlamlı derecede (+) korelasyon saptandı (p:0,011). Puberte zamanlamasının %50-80 oranında genlerle belirlendiği düşünülmektedir (50-53). Anne-kız, monozigotik ikizler ve kardeşlerle yapılan çalışmalarda menarş yaşının benzer olduğu gösterilmiştir (54). Anne ve çocuğun menarş yaşı ilişkisini araştıran başka bir çalışmada sosyoekonomik düzey, beslenme durumu ve fiziksel aktiviteden bağımsız olarak çocukların menarş yaşının anne menarş yaşıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (131). Anne menarş yaşı düştükçe AMH'da da düşüş olması ve bu düşüş ile HHG aksının aktiflenmesi ilişkili olduğu düşünüldüğünde bu sonuç puberte başlangıç zamanı ile anne menarş yaşının yakın ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda AMH ile KY-TY, boy SDS ve kilo SDS arasında anlamlı derecede (-) korelasyon saptandı (sırasıyla, **p:0,039**, **p:0,037**, **p:0,023**). Kızlarda puberte genellikle kemik yaşının pubertal yaşa gelmesi ile başlar ve pubertal evrenin kronolojik yaştan çok kemik yaşı ile uyumlu olduğu bilinmektedir. Vücut ağırlığının; pubertal büyüme atağının başlatılması, pik büyüme hızı ve menarş yaşına etkisi, kronolojik yaş ve boydan daha fazladır (86). SPP'da KY ilerler, yaşına göre boy ve kilo SDS'si artar. AMH'da düşüş ile HHG aksının aktiflenmesi ilişkili olduğu düşünüldüğünde AMH'nın KY-TY, boy SDS ve kilo SDS ile (-) korele olmasının AMH'nın SPP tanı veya izleminde önemli bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

AMH; primer, preantral ve küçük antral (4-6 mm) foliküllerden salgılanır. Foliküller daha ileri aşamalara geçtiğinde (>6 mm) AMH salgılamamaktadır (344,352). Bu nedenle folikül boyutu arttıkça AMH düzeyinin düşmesi beklenen bir sonuçtur. Bizim çalışmamızda hasta grubunun maksimum folikül boyutu ≤ 6 mm olanlarda AMH daha yüksek iken > 6 mm olanlarda AMH daha düşüktü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Fakat LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında PT grubunun AMH düzeyleri ile maksimum folikül boyutları arasında (-) korelasyon saptandı (r:-0,921, **p:0,001**).

Çalışmamızda AMH ile; ortalama, maksimum ve minimum over hacimleri arasında anlamlı derecede (+) korelasyon saptandı (sırasıyla **p:0,001, p:0,0001, p:0,008**). Yenidoğan döneminden itibaren bütün yaşlarda overlerde foliküllerde büyüme olur ve bazıları antral evreye ulaşır (12). 7 yaşta overlerdeki büyük antral foliküllerin sayısı infant dönemin 2 katına, 9 yaşta ise 4 katına ulaşır. Bunların çoğunluğu pubertenin hemen öncesinde oluşur (12,25). Büyüyen folikül havuzunun artması foliküllerin çapının artması nedeniyle over volümünün de artmasına neden olur. Yakın bir zamanda sağlıklı kadınlarla yapılan bir çalışmada over hacimlerinin intrasiklik varyasyon gösterdiği ve foliküler fazın sonu ve periovulatuvar dönemde folikül gelişimi ve dominant folikül oluşumuna bağlı over volümünün arttığı saptanmıştır (438). Yine aynı çalışmada küçük ve büyük antral folikül sayısı, over volümleri ve AMH arasında (+) korelasyon saptanmıştır (438). Benzer şekilde PKOS hastalarında da 2-5 mm'lik folikül sayısı ve ortalama over volümü AMH seviyesi ile doğru orantılıdır (367). Sonuç olarak bizim çalışmamızda AMH ile over hacimleri arasında saptanan (+) korelasyon şu şekilde açıklanabilir: Pubertede AMH salgılayan primer, preantral ve küçük antral folikül sayıları arttıkça overler büyümekte ve buna bağlı kan AMH düzeyi de artmaktadır. Fakat HHG aksı aktiflendiğinde foliküllerin büyük antral folikül ve daha ilerisine doğru gelişmeye başlaması ile AMH'da düşüş olmaktadır.

Çalışmamızda AMH ile TSH arasında anlamlı derecede (+) korelasyon saptandı (**p:0,013**). Literatürde puberte ile TSH ilişkisi ilk defa 1991'de Michaud ve arkadaşları tarafından yaşları 7,5 ile 15 arasında değişen 647 (kız + erkek) çocukta araştırılmış. TSH'nın klinik olarak puberte gelişiminden hemen önce artış gösterdiği, pubertenin başlaması ile düştüğü ve pubertenin sonunda hafif bir yükselme olduğu rapor edilmiş. TSH'yı takiben puberte gelişimiyle birlikte T3 ve T4'te pik olduğu saptanmış ve bu durum pubertal büyümeye katkıda bulunduğu için tiroidarş olarak adlandırılmıştır (439). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada erkeklerde puberte boyunca TSH'da düşüş saptanırken, kızlarda prepubertalden pubertale geçerken hafif bir yükselme saptanırken, sonrasında belirgin bir değişiklik saptanamamıştır (440). Bu çalışmada otoimmün tiroid hastalığı gibi karıştırıcı faktörler nedeniyle kızlarda puberte başlangıcından sonra TSH'da düşüş saptanamamış olabilir. Sonuç olarak AMH'nın da TSH'ya benzer şekilde prepubertal dönemden HHG aksının aktiflendiği döneme kadar artması ve HHG aksının aktiflenmesi ile düşmesi nedeniyle TSH ile AMH'nın (+) korele olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak bizim çalışmamız SPP/PT ile AMH ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda PT grubuna göre SPP grubunda AMH'nın daha düşük olması, meme evre II olan SPP grubunun AMH düzeyinin, meme evre II olan PT grubunun AMH düzeyine göre daha düşük olması ve AMH ile FSHve LH arasında (-) korelasyon saptanması nedeniyle pubertede AMH'nın HHG aksının aktiflenmesi ile yakın ilişkili olduğunu göstermektedir. Erken meme gelişimi olan kız hastalarda AMH'nın düşük bulunmasının kliniğin progresif olacağı açısından uyarıcı olabileceği, bu nedenle AMH'nın SPP tanı veya izleminde önemli bir belirteç olabileceği düşünüldü. AMH ile ilgili daha geniş çaplı araştırmalar sonucunda AMH'nın over folikülogenezi, puberte başlangıcındaki olası endokrin etkileri ve klinikte kullanımı daha net aydınlatılacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında PT grubunun AMH ortalaması $2,86 \pm 1,79$ ng/ml iken, SPP grubunun AMH ortalaması $1,90 \pm 1,38$ ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p:0,022**).
2. LHRH testinde pik LH yanıtı için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında %67,9 sensitivite ve %83,8 spesifite ile AMH cut-off değeri 1,265 ng/ml olarak saptanmıştır (**p:0,010**).
3. LHRH testinde pik LH yanıtı için sınır 4,2 mIU/ml olarak alındığında PT grubunun ilk ve 2. geliş AMH düzeyleri birbiriyle (+) korele, aynı şekilde SPP grubunun da her iki AMH düzeyi birbiriyle anlamlı derecede (+) korele saptandı (**p:0,0001** ve **0,0001**).
4. LHRH testinde pik LH yanıtı için sınır 4,2 mIU/ml olarak alındığında 2. geliş AMH ortalaması SPP grubunda anlamlı derecede daha düşüktü (**p:0,006**).
5. LHRH testinde pik LH yanıtı için sınır 4,2 mIU/ml olarak alındığında SPP grubunda olup tedavi verilmeyen hastalar çıkarılarak tekrar analiz yapıldığında sadece tedavi alanlardan oluşan SPP grubunda da ilk AMH ve 2. geliş AMH değerlerinin anlamlı derecede korele olduğu saptandı ($r:0,885$, **p:0,0001**) ve ortalamaların istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü.
6. LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında PT grubunun AMH düzeyleri ile maksimum folikül boyutları arasında (-) korelasyon saptandı ($r:-0,921$, **p:0,001**).
7. LHRH testinde pik LH yanıtı için sınır 4,2 mIU/ml olarak alındığında SPP grubunun anne menarş yaşı ortalaması normal sınırlarda olmakla birlikte PT grubunun annelerinkinden anlamlı derecede daha erkendi (**p:0,029**).
8. LHRH testinde pik LH yanıtı için sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında PT grubunun AMH ortalaması $2,93 \pm 1,74$ ng/ml iken, SPP grubunun AMH ortalaması $2,01 \pm 1,53$ ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p:0,028**).

9. LHRH testinde pik LH yanıtı için sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında %96,8 sensitivite ve %76,5 spesifite ile AMH cut-off değeri 0,795 mg/dl olarak saptanmıştır (**p:0,007**).
10. LHRH testinde pik LH yanıtı için sınır 3,3 mIU/ml olarak alındığında PT grubunun ilk ve 2. geliş AMH düzeyleri birbiriyle (+) korele, aynı şekilde SPP grubunun da her iki AMH düzeyi birbiriyle anlamlı derecede (+) korele saptandı (**p:0,012** ve **p:0,0001**) ve her iki AMH düzeyi farklı değildi.
11. LHRH testinde pik LH yanıtı için sınır 3,3 mIU/ml olarak alındığında SPP grubunda olup tedavi almayan hastalar çıkarılarak tekrar analiz yapıldığında sadece tedavi alanlardan oluşan SPP grubunda da ilk ve 2. geliş AMH değerlerinin anlamlı derecede korele olduğu saptandı ($r:0,885$, **p:0,0001**).
12. GnRHa tedavisi alan ve almayanların ilk ve 2. geliş AMH ortalamaları arasında fark saptanmamakla (sırasıyla $p:0,230$ ve $p:0,258$) birlikte GnRHa tedavisi alanların 2. geliş AMH düzeyi almayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü (**p:0,031**).
13. Prepubertal kontrol grubunun AMH ortalaması $2,27 \pm 2,12$ (med:1,81) ng/ml iken, pubertal kontrol grubunun AMH ortalaması $2,51 \pm 1,94$ (med:2,04) ng/ml, menarş (+) kontrol grubunun AMH ortalaması $2,91 \pm 2,60$ (med:1,72) ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p:0,596$).
14. Hasta grubunun AMH ortalaması $2,45 \pm 1,69$ ng/ml iken, kontrol grubunun AMH ortalaması $2,56 \pm 2,22$ idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p:0,737$).
15. Hasta grubunun (n:65) AMH ortalaması $2,27 \pm 2,12$ ng/ml iken, prepubertal kontrol grubunun (n:25) AMH ortalaması $2,45 \pm 1,69$ idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p:0,673$).
16. Pik LH yanıtı için sınır 4,2 mIU/ml olarak alındığında PT ve SPP gruplarının AMH düzeyleri; prepubertal, pubertal ve menarş (+) gruplarının AMH düzeyleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p:0,999$, $p:0,999$, $p:0,999$, $p:0,999$, $p:0,999$, $p:0,668$).
17. Pik LH yanıtı için sınır 3,3 mIU/ml olarak alındığında PT ve SPP gruplarının AMH düzeyleri; prepubertal, pubertal ve menarş (+) gruplarının AMH düzeyleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p:0,999$, $p:0,999$, $p:0,999$, $p:0,999$, $p:0,999$, $p:0,665$).
18. LHRH testinde pik LH için sınır 4,2 mIU/mL olarak alındığında PT, SPP ve kontrol grubunun meme evrelerine göre AMH düzeyleri karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak bir farklılık bulunamadı. Sadece PT ve SPP gruplarının meme evrelerine göre AMH ortalamalarının karşılaştırmasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

19. LHRH testinde pik LH için sınır 3,3 mIU/mL olarak alındığında da PT, SPP ve kontrol grubunun meme evrelerine göre AMH düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir farklılık bulunamadı ($p > 0,05$). PT ve SPP gruplarının meme evrelerine göre AMH ortalamalarının karşılaştırmasında; PT grubunun meme evre II olanlarının AMH ortalaması $3,14 \pm 1,81$ ng/ml iken, SPP grubunun meme evre II olanlarının AMH ortalaması $1,84 \pm 1,33$ ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p:0,016**).
20. AMH ile anne menarş yaşı arasında (+), KY-TY, boy SDS ve kilo SDS ile anlamlı derecede (-) korelasyon saptandı (sırasıyla **p:0,011, p:0,039, p:0,037, p:0,023**).
21. AMH ile ilk geliş ortalama, maksimum ve minimum over hacimleri arasında anlamlı derecede (+) korelasyon saptandı (sırasıyla **p:0,001, p:0,0001, p:0,008**).
22. AMH ile FSH 0, 30, 60, 90, LH 0, 30, 60, 90. dakika düzeyleri arasında anlamlı derecede (-) korelasyon saptandı (sırasıyla **p:0,0001, p:0,0001, p:0,0001, p:0,0001, p:0,004, p:0,012, p:0,004, p:0,005**).
23. AMH ile TSH arasında anlamlı derecede (+) korelasyon saptandı (**p:0,013**).

6.2. Öneriler

Erken meme gelişimi olan kız hastalarda AMH'nın düşük bulunmasının kliniğin progresif olacağı açısından uyarıcı olabileceği, bu nedenle AMH'nın SPP tanı veya izleminde kullanılabileceği düşünüldü. AMH'nın over folikülogenezi, puberte başlangıcındaki olası endokrin etkileri ve klinikte kullanımına ilişkin daha geniş çaplı araştırmalar gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(3):137-45.
2. Diamantopoulus S, Bao Y. Gynecomastia and premature thelarche: a guide for practioners. *Pediatr Rev* 2007;28:e57-68.
3. Greydanus DE, Matytsina L, Gains M. Breast disorders in children and adolescents. *Prim Care Clin Office Pract* 2006;33:455-502.
4. Nebesio TD, Eugster EA. Current concepts in normal and abnormal puberty. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007;37:50-72.
5. Crofton PM, Evans NEM, Wardhaught B, Groome NP, Kelnar CJH. Evidence for in icleased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche. *Clin Endocrinol* 2005;62:205-209.
6. Hampl R, Šnajderová M, Mardešić T. Antimüllerian hormone (AMH) not only a marker for prediction of ovarian reserve. *Physiol Res*. 2011;60(2):217-23.
7. Arey L. Development of the female reproductive system. In, *Developmental anatomy*. Philadelphia: WB Saunders.
8. Kaplan S, Grumbach M, Aubert M. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus. *Recent Prog Hormon Res* 1976;32:161-243.
9. King JC, Gerall AA. Localization of luteinizing hormone-releasing hormone. *J Histochem Cytochem*. 1976;24(7):829-45.
10. Peters H. Migration of gonocytes into the mammalian gonad and their differentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1970;259(828):91-101.
11. Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond Biol Sci*. 1963;158:417-33.
12. Peters H, Byskov AG, Grinsted J. Follicular growth in fetal and prepubertal ovaries of humans and other primates. *Clin Endocrinol Metab*. 1978;7(3):469-85.
13. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev*. 1996 Apr;17(2):121-55.
14. Peters H. The human ovary in childhood and early maturity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1979;9:137-140.
15. Sperling MA, Weinzimmer SA, Tamborlane WV. *Sperling Pediatric Endocrinology*. 3rd Ed., Philadelphia: Saunders Company, 2008: 374-421.

16. Cole B, Hensinger K, Maciel GA, Chang RJ, Erickson GF. Human fetal ovary development involves the spatiotemporal expression of p450c17 protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3654-61.
17. Winter JS, Faiman C. Pituitary-gonadal relations in female children and adolescents. *Pediatr Res.* 1973;7(12):948-53.
18. Bangham DR, Berryman I, Burger H, Cotes PM, Furnival BE, Hunter WM, Midgley AR, Mussett MV, Reichert LE, Rosemberg E, Ryan RJ, Wide L. An international collaborative study of 69-104, a reference preparation of human pituitary FSH and LH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;36(4):647-60.
19. Rosenfield RL. Hormonal events and disorders of puberty. In Givens J (ed), *Gynecologic Endocrinology*. Chicago: Year Book Medical Publishers 1-19.
20. Rifkind AB, Kulin HE, Ross GT. Follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) in the urine of prepubertal children. *J Clin Invest.* 1967;46(12):1925-31.
21. Apter D, Bützow TL, Laughlin GA, Yen SS. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(4):940-9.
22. Mitamura R, Yano K, Suzuki N, Ito Y, Makita Y, Okuno A. Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1074-80.
23. Bourguignon JP, Hoyoux C, Reuter A, Franchimont P. Urinary excretion of immunoreactive luteinizing hormone-releasing hormone-like material and gonadotropins at different stages of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(1):78-84.
24. Kraus FT, Neubecker RD. Luteinization of the ovarian theca in infants and children. *Am J Clin Pathol.* 1962;37:389-97.
25. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril.* 1993;60(3):456-60.
26. Bidlingmaier F, Kiiorr D. Oestrogens. Physiological and clinical aspects. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1978;4:43-49.
27. Lucky AW, Rich BH, Rosenfield RL, Fang VS, Roche-Bender N. LH bioactivity increases more than immunoreactivity during puberty. *J Pediatr.* 1980;97(2):205-13.
28. Norjavaara E, Ankarberg C, Albertsson-Wikland K. Diurnal rhythm of 17 beta-estradiol secretion throughout pubertal development in healthy girls: evaluation by a sensitive radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):4095-102.
29. Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1021-5.

30. Findlay JK. Peripheral and local regulators of folliculogenesis. *Reprod Fertil Dev.* 1994;6(2):127-39.
31. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2951-6.
32. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest.* 1998;101(12):2622-9.
33. Voutilainen R, Tapanainen J, Chung BC, Matteson KJ, Miller WL. Hormonal regulation of P450scc (20,22-desmolase) and P450c17 (17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase) in cultured human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(1):202-7.
34. Inkster SE, Brodie AM. Expression of aromatase cytochrome P-450 in premenopausal and postmenopausal human ovaries: an immunocytochemical study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Oct;73(4):717-26.
35. McNatty KP, Makris A, Reinhold VN, De Grazia C, Osathanondh R, Ryan KJ. Metabolism of androstenedione by human ovarian tissues in vitro with particular reference to reductase and aromatase activity. *Steroids.* 1979;34(4):429-43.
36. Harlow CR, Shaw HJ, Hillier SG, Hodges JK. Factors influencing follicle-stimulating hormone-responsive steroidogenesis in marmoset granulosa cells: effects of androgens and the stage of follicular maturity. *Endocrinology.* 1988;122(6):2780-7.
37. Ross GT. Gonadotropins and preantral follicular maturation in women. *Fertil Steril.* 1974;25(6):522-43.
38. Meduri G, Touraine P, Beau I, Lahuna O, Desroches A, Vacher-Lavenu MC, Kuttann F, Misrahi M. Delayed puberty and primary amenorrhea associated with a novel mutation of the human follicle-stimulating hormone receptor: clinical, histological, and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3491-8.
39. McNatty KP, Smith DM, Makris A, Osathanondh R, Ryan KJ. The microenvironment of the human antral follicle: interrelationships among the steroid levels in antral fluid, the population of granulosa cells, and the status of the oocyte in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49(6):851-60.
40. Couse JF, Hewitt SC, Bunch DO, Sar M, Walker VR, Davis BJ, Korach KS. Postnatal sex reversal of the ovaries in mice lacking estrogen receptors alpha and beta. *Science.* 1999;286(5448):2328-31.
41. Richards JS, Bogovich K. Effects of human chorionic gonadotropin and progesterone on follicular development in the immature rat. *Endocrinology.* 1982;111(5):1429-38.
42. Hsueh AJ, Adashi EY, Jones PB, Welsh TH Winter Jr. Hormonal regulation of the differentiation of cultured ovarian granulosa cells. *Endocr Rev.* 1984;5(1):76-127

43. Novel Richards JS, Russell DL, Ochsner S, Hsieh M, Doyle KH, Falender AE, Lo YK, Sharma SC. Signaling pathways that control ovarian follicular development, ovulation, and luteinization. *Recent Prog Horm Res.* 2002;57:195-220.
44. Jonassen JA, Bose K, Richards JS. Enhancement and desensitization of hormone-responsive adenylate cyclase in granulosa cells of preantral and antral ovarian follicles: effects of estradiol and follicle-stimulating hormone. *Endocrinology.* 1982;111(1):74-9.
45. Erickson GF, Hsueh AJ, Quigley ME, Rebar RW, Yen SS. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49(4):514-9.
46. Hillier SG, Ross GT. Effects of exogenous testosterone on ovarian weight, follicular morphology and intraovarian progesterone concentration in estrogen-primed hypophysectomized immature female rats. *Biol Reprod.* 1979;20(2):261-8.
47. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev.* 1997;18(1):71-106.
48. Richards JS, Hedin L, Caston L. Differentiation of rat ovarian thecal cells: evidence for functional luteinization. *Endocrinology.* 1986;118(4):1660-8.
49. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668-93.
50. Sharma JC. The genetic contribution to pubertal growth and development studied by longitudinal growth data on twins. *Ann Hum Biol.* 1983;10(2):163-71.
51. Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Sun SS. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics.* 2003;111(1):110-3.
52. Eaves L, Silberg J, Foley D, Bulik C, Maes H, Erkanli A, Angold A, Costello EJ, Worthman C. Genetic and environmental influences on the relative timing of pubertal change. *Twin Res.* 2004;7(5):471-81.
53. Nathan BM, Hodges CA, Palmert MR. The use of mouse chromosome substitution strains to investigate the genetic regulation of pubertal timing. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254-255:103-8.
54. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2364-8.
55. Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL, Reiter EO. Correlation of luteinizing hormone-releasing factor-induced luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release from infancy to 19 years with the changing pattern of gonadotropin secretion in agonadal patients: relation to the restraint of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(1):163-8.

56. Ojeda SR, Urbanski HF. Puberty in the rat. In Knobil E, Neill JD (eds) the physiology of reproduction. New York: Raven Press 363-407.
57. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001;22(1):111-51.
58. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, Matagne V, Mungenast AE. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology* 2006;147(3):1166-74.
59. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. *Pediatric Endocrinology*. Ed. Lifshitz, 5.th Ed. Informe Healthcare New York 2007: 289-290.
60. Wray S. Development of luteinizing hormone releasing hormone neurons. *J. Neuroendocrinol* 2001;13:3-11.
61. Plant TM, Witchel SF. Puberty in non-human primates and humans. In Challis JRG, de Kretser DM, Neill JD et al. (eds) Knobil and Neill's physiology of reproduction. New York: Elsevier 2177-2230.
62. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102(6):2129-34.
63. Navarro VM, Fernández-Fernández R, Castellano JM, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, Gaytan F, Aguilar E, Pinilla L, Dieguez C, Tena-Sempere M. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. *J Physiol*. 2004;561(Pt 2):379-86.
64. Castellano JM, Navarro VM, Fernández-Fernández R, Nogueiras R, Tovar S, Roa J, Vazquez MJ, Vigo E, Casanueva FF, Aguilar E, Pinilla L, Dieguez C, Tena-Sempere M. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. *Endocrinology*. 2005;146(9):3917-25.
65. Dungan HM, Gottsch ML, Zen h, et al. The role of Kisspeptin-GPR54 signaling in the tonic regulation and surge release of gonadotropin releasing hormone / luteinizing hormone. *J. Neuroscience* 2007;27:12088-95.
66. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, Cheng R, Liu Y, Howard AD, et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett* 1999;446:103-7.
67. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A, et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *J Biol Chem* 2001;276:28969-75.
68. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:709-15.
69. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, Yalin AS, Kotan LD, Porter KM, SerinA, Mungan NO, Cook JR, Ozbek MN, Imamoglu S, Akalin NS, Yuksel B, O'Rahilly S,

Semple RK. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet* 2009;41(3):354-8.

70. Guran T, Tolhurst G, Bereket A, Rocha N, Porter K, Turan S, Gribble FM, Kotan LD, Akcay T, Atay Z, Canan H, Serin A, O'Rahilly S, Reimann F, Semple RK, Topaloglu AK. Hypogonadotropic hypogonadism due to a novel missense mutation in the first extracellular loop of the neurokinin B receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):3633-9.
71. Moss EG, Lee RC, Ambros V. The cold shock domain protein LIN-28 controls developmental timing in *C. elegans* and is regulated by the *lin-4* RNA. *Cell* 1997;88:637-46.
72. Ong KK, Elks CE, Li S, Zhao JH, Luan J, Andersen LB, et al. Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. *Nat Genet* 2009;41:729-33.
73. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, Dwyer AJ, Poth MA, Sperling MA, Hench K, McNemar A, Skerda M, Loriaux DL, et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;58(5):857-61.
74. Foster CM, Comite F, Pescovitz OH, Ross JL, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Variable response to a long-acting agonist of luteinizing hormone-releasing hormone in girls with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59(4):801-5.
75. Ojeda SR, Ma YJ. Glial – neuronal interactions in the neuroendocrine control of puberty: Faciliatory effect of gonadal steroids. *J. Neurobiology* 1999;40:528-540.
76. Wilson ME, Tanner JM. Somatostatin analog treatment slows growth and the tempo of reproductive maturation in female rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(2):495-501.
77. Boyar RM, Finkelstein JW, David R, Roffwarg H, Kapen S, Weitzman ED, Hellman L. Twenty-four hour patterns of plasma luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in sexual precocity. *N Engl J Med*. 1973;289(6):282-6.
78. Tanner JM, Whitehouse RH. A note on the bone age at which patients with true isolated growth hormone deficiency enter puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;41(4):788-90.
79. Delemarre-van de Waal HA, van Coeverden SC, Engelbregt MT. Factors affecting onset of puberty. *Horm Res* 2002;57:15-8.
80. Karlberg J. Secular trends in pubertal development. *Horm Res* 2002;57:19-30.
81. van Weissenbruch MM, Engelbregt MJ, Veening MA, Delemarre-van de Waal HA. Fetal nutrition and timing of puberty. *Endocr Dev* 2005;8:15-33.
82. van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Early influences on the tempo of puberty. *Horm Res* 2006;65:105-11.

83. Ibáñez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Horm Res* 2006;65:112-5.
84. Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006;117(1):117-21.
85. Voordouw JJ, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Intrauterine growth retardation and puberty in girls. *Twin Res* 2001;4(5):299-306.
86. Frisch RE. Body fat, puberty and fertility. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1984;59(2):161-88.
87. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics.* 2001;108(2):347-53.
88. Ahima RS, Kelly J, Elmquist JK, Flier JS. Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia. *Endocrinology.* 1999;140(11):4923-31.
89. Schwartz J, Cherny R. Intercellular communication within the anterior pituitary influencing the secretion of hypophysial hormones. *Endocr Rev.* 1992;13(3):453-75.
90. Yura S, Ogawa Y, Sagawa N, Masuzaki H, Itoh H, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Fujii S, Nakao K. Accelerated puberty and late-onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin. *J Clin Invest.* 2000;105(6):749-55.
91. Mann DR, Johnson AO, Gimpel T, Castracane VD. Changes in circulating leptin, leptin receptor, and gonadal hormones from infancy until advanced age in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3339-45.
92. García MC, López M, Alvarez CV, Casanueva F, Tena-Sempere M, Diéguez C. Role of ghrelin in reproduction. *Reproduction.* 2007;133(3):531-40.
93. Brüning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Müller-Wieland D, Kahn CR. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science.* 2000;289(5487):2122-5.
94. Rivest S, Lee S, Attardi B, Rivier C. The chronic intracerebroventricular infusion of interleukin-1 beta alters the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of cycling rats. I. Effect on LHRH and gonadotropin biosynthesis and secretion. *Endocrinology.* 1993;133(6):2424-30.
95. Norwitz ER, Jeong KH, Chin WW. Molecular mechanisms of gonadotropin-releasing hormone receptor gene regulation. *J Soc Gynecol Investig.* 1999;6(4):169-78.
96. Hirano M, Igarashi M, Matsumoto S. Short- and auto-feedback mechanism of LH. *Endocrinol Jpn.* 1971;18(2):175-8.

97. Laborde NP, Wolfsen AR, Odell WD. Short loop feedback system for the control of follicle-stimulating hormone in the rabbit. *Endocrinology*. 1981;108(1):72-5.
98. Griffin LD, Mellon SH. Biosynthesis of the neurosteroid 3 alpha-hydroxy-4-pregnen-20-one (3 alpha hp), a specific inhibitor of FSH release. *Endocrinology*. 2001;142(11):4617-22.
99. Hayes FJ, Hall JE, Boepple PA, Crowley WF Jr. Clinical review 96: Differential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):1835-41.
100. Welt CK, Smith ZA, Pauler DK, Hall JE. Differential regulation of inhibin A and inhibin B by luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and stage of follicle development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2531-7.
101. Bilezikjian LM, Blount AL, Donaldson CJ, Vale WW. Pituitary actions of ligands of the TGF-beta family: activins and inhibins. *Reproduction*. 2006;132(2):207-15.
102. Rosenfield RL, Qin K. Normal adrenarche. 2006, In Rose BD (ed), *Up To Date*. Wellesley, MA: Up To Date.
103. Mills I, Brooks R, Prunty F. The relationship between the production of cortisol and androgen by the human adrenal. 1962, In Currie A, Symington T, Grant J (eds.) *The human adrenal cortex*: Baltimore: Williams & Wilkins.
104. Cutler GB Jr, Davis SE, Johnsonbaugh RE, Loriaux DL. Dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion in patients with secondary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49(4):604-9.
105. Biason-Lauber A, Zachmann M, Schoenle EJ. Effect of leptin on CYP17 enzymatic activities in human adrenal cells: new insight in the onset of adrenarche. *Endocrinology*. 2000;141(4):1446-54.
106. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev*. 1998;19(2):101-43.
107. Cumming DC, Rebar RW, Hopper BR, Yen SS. Evidence for an influence of the ovary on circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54(5):1069-71.
108. Paul SM, Purdy RH, FASEB J. Neuroactive steroids. 1992;6(6):2311-22.
109. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 129-48.
110. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 1-14.
111. Garibaldi L. Disorders of pubertal development. Ed: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, Nelson *Textbook of Pediatrics*. pp. 2309-2311, Saunders Company, Philadelphia, USA, 2008.

112. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, Jorge BH, Arnhold IJ, Mendonca BB. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3539-44.
113. Maesaka H, Tachibana K, Adachi M, Okada T. Monthly urinary gonadotropin and ovarian hormone excretory patterns in normal girls and female patients with idiopathic precocious puberty. *Pediatr Res.* 1996;40(6):853-60.
114. Hansen JW, Hoffman HJ, Ross GT. Monthly gonadotropin cycles in premenarcheal girls. *Science.* 1975;190(4210):161-3.
115. Goodpasture JC, Ghai K, Cara JF, Rosenfield RL. Potential of gonadotropin-releasing hormone agonists in the diagnosis of pubertal disorders in girls. *Clin Obstet Gynecol.* 1993;36(3):773-85.
116. Ehara Y, Yen SS, Siler TM. Serum prolactin levels during puberty. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;121(7):995-7.
117. Lee PA, Guo SS, Kulin HE. Age of puberty: data from the United States of America. *APMIS* 2001;109: 81-8.
118. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34: 617-41.
119. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291-303.
120. Styne D.M. The Physiology of puberty. In: Brook CG, Hindmarsh P.C (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. London Blackwall Science Ltd. 2001, p140-164.
121. Rosenfield RL. Puberty in female and its disorders. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*. Saunders cong Philadelphia. 2002, p455-518.
122. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr.* 1985;107(3):317-29.
123. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics* 2002;110(4):752-7.
124. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997;99(4):505-12.
125. de Ridder CM, Thijssen JH, Bruning PF, Van den Brande JL, Zonderland ML, Erich WB. Body fat mass, body fat distribution, and pubertal development: a longitudinal study of physical and hormonal sexual maturation of girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(2):442-6.

126. Martí-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr*. 1997;131(4):618-21.
127. Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics*. 2007;119(3):e624-30.
128. Saka HN, Neyzi O. Puberte başlangıç yaşı değişiyor mu? *Türk Pediatri Arşivi* 2005;40:7-14.
129. Ersoy B, Balkan C, Gunay T. et al. Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Hum Dev* 2004;76:115-25.
130. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, Sevinç O. Pubertal development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(10):951-61.
131. Ersoy B, Balkan C, Gunay T. et al. The factors affecting the relation between the menarcheal age of mother and daughter. *Child Care Health Dev* 2005;31:303-8.
132. Van Winter JT, Noller KL, Zimmerman D. Natural history of premature thelarche in Olmsted Country, Minnesota, 1940 to 1984. *J Pediatr* 1990;116:278-280.
133. Klein KO, Mericq V, Brown-Dawson JM, Larmore KA, Cabezas P, Cortinez A. Estrogen levels in girls with premature thelarche compared with normal prepubertal girls as determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Pediatr*. 1999;134(2):190-2.
134. Stanhope R, Adams J, Brook CGD. Fluctuation of breast size in isolated premature thelarche. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:454-455.
135. Kreiter M, Cara J, Rosenfield R. Modifying the outcome of complete precocious puberty. To treat or not treat. In Grave G, Cutler G (eds) *sexual precocity: etiology, diagnosis, and management*. 1993, New York: Raven Press 109-120.
136. Stanhope R, Brook CC. Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation? *Acta Endocrinol* 1990;123:481-486.
137. Román R, Johnson MC, Codner E, Boric MA, áVila A, Cassorla F. Activating GNAS1 gene mutations in patients with premature thelarche. *J Pediatr*. 2004;145(2):218-22.
138. Lee PA. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:369-76.
139. Rosenfield RL. Normal and almost normal precocious variations in pubertal development premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res*. 1994;41(2):7-13.
140. Freedman SM, Kreitzer PM, Elkowitz SS, Soberman N, Leonidas JC. Ovarian microcysts in girls with isolated premature thelarche. *J Pediatr* 1993;122:246-249.

141. Rodriguez-Macias KA, Thibaud E, Houang M, Duflos C, Beldjord C, Rappaport R. Follow-up of precocious pseudopuberty associated with isolated ovarian follicular cysts. *Arch Dis Child* 1999;81:53-56.
142. Almstrup K, Fernandez MF, Peterson JH et al. Dual effect of phytoestrogens result in U-shaped dose-response curves. *Environ Health Perspect* 2002;110:743-748.
143. Eugster EA, Pescovitz OH. Effects on growth and puberty from estrogens in soy and topical preparation. *Highlights* 2004;12:15-18.
144. Safe SH. Environmental and dietary estrogens and human health: is there a problem? *Environm Health Perspect* 1995;103:346-351.
145. Turkyilmaz Z, Karabulut R, Sonmez K, Basaklar AC. A striking and frequent cause of premature thelarche in children: *Foeniculum vulgare*. *J Pediatr Surg* 2009;43:2109-2111.
146. Rojas-Marcos P, Davi R, Kohn B. Hormonal effects in infants conceived by assisted reproductive technology. *Pediatrics* 2005;116:190-194.
147. Buyukgebiz A, Bober E. Premature thelarche caused by plant growth factors. *JPEM* 2003;16:237-238.
148. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 2009;123:84-88.
149. Bomsan JM, Bax MM, Vit JM. Premature thelarche: a possible adverse effect of cimetidine treatment. *Eur J Pediatr* 1990;149:534-535.
150. Carvalho LRS, Mimura LY, Arnhold IJP, Mondonca BB. Premature thelarche in girls after growth hormone therapy. *J Pediatr* 2001;138:448-449.
151. Nelson KG. Premature thelarche in children born prematurely. *J Pediatr* 1983;103:756-758.
152. Dunic M, Tajic M, Mardesic D, Kalafatic Z. Premature thelarche: a possible adrenal disorder. *Arch Dis Child* 1982;57:200-203.
153. Zador I. Late onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency presenting as isolated premature thelarche. *JPEM* 2007;20:87-90.
154. Lucky L, Rich BH, Rosenfield RI, Fang VS, Roche-Bender N. Bioactive LH: a test to discriminate true precocious puberty from premature thelarche and adrenarche. *J Pediatr* 1980;97:214-216.
155. Martin RM, Lin CJ, Nishi My, Billerbeck AEC, Latronico AC, Russell DW, Mendonca BB. Familial hyperestrogenism in both sexes: clinical, hormonal, and molecular studies of two siblings. *JCEM* 2003;88:3027-3034.

156. Noh WC, Paik NS, Cho KJ, Chung JH, Kim MSK, Moon NM. Breast mass in a 3-year-old girl: differentiation of secretory carcinoma versus abnormal thelarche by fine aspiration biopsy. *Surgery* 2005;137:109-110.
157. Vassal G, Flamant F, Caillaud JM, Demeocq F, Nihoul-Fekete C, Lemerle J. Juvenile granulosa cell tumor of ovary in children: a clinical study of 15 cases. *J Clin Onkol* 1998;6:990-995.
158. Atabek ME, Pirgon O, Sert A. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome presenting as premature thelarche in young girls. *Pediatr Intern* 2007;49:533-535.
159. Bereket A, Turan S, Alper G, Comu S, Alpay H, Akalin F. Two patients with Kabuki syndrome presenting with endocrine problems. *JPEM* 2001;14:215-220.
160. Brunetti-Pierri N, Esposito V, Salerno M. Premature thelarche in Coffin-iris syndrome. *Am J Med Genet* 2003;121A:174-176.
161. Katzos G, Triantafyllou P, Gombakis N, Sofocleous C, Zafeiriou DI. Thelarche variant in a girl with Angelman syndrome. *Brain Develop* 2004;26:339-341.
162. Kurosawa K, Masuno M, Imaizumi K, Matsuo M, Kuroki Y, Tachibana K. Premature thelarche in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 2002;109:72-73.
163. Eugter EA, Rubin SD, Reiter EO, Plourde P, Jou HC, Pescovitz OH. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr* 2003;143:60-66.
164. Gonzalez-Nino C, Yetse D, Carrascosa A. Tamoxifen treatment in a patient with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome and peripheral precocious puberty. *JPEM* 2007;20:445-448.
165. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):787-96.
166. Odel WD, Parker LN. Control of adrenal androgen production. *Endocr Res* 1984-1985;10(3-4):617-30.
167. Potau N, Williams R, Ong K, Sanchez-Ufarte C, de Zegher F, Ibanez L, Dunger D. Fasting insulin sensitivity and post-oral glucose hyperinsulinaemia related to cardiovascular risk factors in adolescents with precocious pubarche. *Clin Endocrinol (oxf)* 2003;59(6):756-762.
168. Ibanez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3558-3562.
169. Smith CP, Dunger DB, Williams AJ et al. Relationship between insulin, insulin-like growth factor I, and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during childhood, puberty, and adult life. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:932-937.

170. Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, Maceiras M, Belgorosky A. Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1389-1393.
171. Remer T, Manz F. Role of nutritional status in the regulation of adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3936-3944.
172. Ong KK, Potau N, Petry CJ, et al. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2647-2651.
173. Boonstra V, Van Paaren Y, Hokken-Koelega ACS. Normal serum of DHEAS in short children born SGA. *Hor Res* 2001;53:98-99.
174. Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartman M, Hoffman EP. Hyperandrogenism and manifesting heterozygotes for 21-hydroxylase deficiency. *Biochem Mol Med*. 1997;62(2):151-8.
175. Nayak S, Lee PA, Witchel SF. Variants of the type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene in children with premature pubic hair and hyperandrogenic adolescents. *Mol Genet Metab*. 1998;64(3):184-92.
176. Ibanez L, Ong K, Vals C, Marcos MV, Dunger DB, de Zegher F. Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2888-2891.
177. Öcal G. Erken puberte. Ed: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, *Pediatric Endokrinoloji*. s. 155-188, *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara, 2003.
178. Donovan B, van der Werff ten Bosch J. *Physiology of puberty*. 1965, London,: Edward Arnold.
179. Fokstuen S, Ginsburg C, Zachmann M, Schinzel A. Maternal uniparental disomy 14 as a cause of intrauterine growth retardation and early onset of puberty. *J Pediatr*. 1999;134(6):689-95.
180. Junier MP, Wolff A, Hoffman GE, Ma YJ, Ojeda SR. Effect of hypothalamic lesions that induce precocious puberty on the morphological and functional maturation of the luteinizing hormone-releasing hormone neuronal system. *Endocrinology*. 1992;131(2):787-98.
181. Cacciari E, Zucchini S, Ambrosetto P, Tani G, Carlà G, Cicognani A, Pirazzoli P, Sganga T, Balsamo A, Cassio A, et al. Empty sella in children and adolescents with possible hypothalamic-pituitary disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(3):767-71.
182. Laue L, Comite F, Hench K, Loriaux DL, Cutler GB Jr, Pescovitz OH. Precocious puberty associated with neurofibromatosis and optic gliomas. Treatment with luteinizing hormone releasing hormone analogue. *Am J Dis Child*. 1985;139(11):1097-100.

183. Zacharin M. Precocious puberty in two children with neurofibromatosis type I in the absence of optic chiasmal glioma. *J Pediatr.* 1997;130(1):155-7.
184. Jung H, Carmel P, Schwartz MS, Witkin JW, Bentele KH, Westphal M, Piatt JH, Costa ME, Cornea A, Ma YJ, Ojeda SR. Some hypothalamic hamartomas contain transforming growth factor alpha, a puberty-inducing growth factor, but not luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4695-701.
185. Cohen RA, Wurtman RJ, Axelrod J, Snyder SH. Some clinical, biochemical, and physiological actions of the pineal gland. Combined clinical staff conference at the national institutes of health. *Ann Intern Med.* 1964;61:1144-61.
186. Baer KA. Premature ovarian failure and precocious puberty. *Obstet Gynecol.* 1977;49(1):15-6.
187. Root AW, Moshang T Jr. Evolution of the hyperandrogenism-polycystic ovary syndrome from isosexual precocious puberty: report of two cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149(7):763-7.
188. Blanco-Garcia M, Evain-Brion D, Roger M, Job JC. Isolated menses in prepubertal girls. *Pediatrics.* 1985;76(1):43-7.
189. Boepple P. Case records of the Massachusetts Hospital. *N Engl J Med* 1989;321:1463-1467.
190. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Selle B, Sternschulte W, Harms D, Göbel U. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2357-63.
191. Silverman LA, Gitelman SE. Immunoreactive inhibin, müllerian inhibitory substance, and activin as biochemical markers for juvenile granulosa cell tumors. *J Pediatr.* 1996;129(6):918-21.
192. Gustafson ML, Lee MM, Scully RE, Moncure AC, Hirakawa T, Goodman A, Muntz HG, Donahoe PK, MacLaughlin DT, Fuller AF Jr. Müllerian inhibiting substance as a marker for ovarian sex-cord tumor. *N Engl J Med.* 1992;326(7):466-71.
193. Mehenni H, Blouin JL, Radhakrishna U, Bhardwaj SS, Bhardwaj K, Dixit VB, Richards KF, Bermejo-Fenoll A, Leal AS, Raval RC, Antonarakis SE. Peutz-Jeghers syndrome: confirmation of linkage to chromosome 19p13.3 and identification of a potential second locus, on 19q13.4. *Am J Hum Genet.* 1997;61(6):1327-34.
194. Sklar CA, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM. Human chorionic gonadotropin-secreting pineal tumor: relation to pathogenesis and sex limitation of sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(3):656-60.
195. Rao NS, Sriprakash ML, Dash RJ. Primary juvenile hypothyroidism with precocious puberty, galactorrhoea and multicystic ovaries. *J Assoc Physicians India.* 1987;35(2):161-3.

196. Lindsay AN, Voorhess ML, MacGillivray MH. Multicystic ovaries detected by sonography. *Am J Dis Child*. 1980;134(6):588-92.
197. De Leener A, Montanelli L, Van Durme J, Chae H, Smits G, Vassart G, Costagliola S. Presence and absence of follicle-stimulating hormone receptor mutations provide some insights into spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome physiopathology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):555-62.
198. Copmann TL, Adams WC. Relationship of polycystic ovary induction to prolactin secretion: prevention of cyst formation by bromocriptine in the rat. *Endocrinology*. 1981;108(3):1095-7.
199. Rosenfeld RG, Reitz RE, King AB, Hintz RL. Familial precocious puberty associated with isolated elevation of luteinizing hormone. *N Engl J Med*. 1980;303(15):859-62.
200. Mandel FP, Voet RL, Weiland AJ, Judd HL. Steroid secretion by masculinizing and "feminizing" Hilus cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52(4):779-84.
201. Merrill J. Ovarian hilus cells. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:1258.
202. Rosenfield RL. Role of androgens in growth and development of the fetus, child, and adolescent. *Adv Pediatr* 1972;19:171-213.
203. Phornphutkul C, Okubo T, Wu K, Harel Z, Tracy TF Jr, Pinar H, Chen S, Gruppuso PA, Goodwin G. Aromatase p450 expression in a feminizing adrenal adenoma presenting as isosexual precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):649-52.
204. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr* 1995;126(6):955-8.
205. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123(4):752-62.
206. Trivin C, Couto-Silva AC, Sainte-Rose C, Chemaitilly W, Kalifa C, Doz F, Zerah M, Brauner R. Presentation and evolution of organic central precocious puberty according to the type of CNS lesion. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):239-45.
207. Bidlingmaier F, Butenandt O, Knorr D. Plasma gonadotropins and estrogens in girls with idiopathic precocious puberty. *Pediatr Res*. 1977;11(2):91-4.
208. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1424-9.
209. Eckert KL, Wilson DM, Bachrach LK, Anhalt H, Habiby RL, Olney RC, Hintz RL, Neely EK. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics* 1996;97(4):517-9.

210. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr*. 1995;127(1):47–52.
211. Iughetti L, Predieri B, Ferrari M, Gallo C, Livio L, Milioli S, Forese S, Bernasconi S. Diagnosis of central precocious puberty: endocrine assessment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(1):709-15.
212. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, Stene M. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995;127(1):40-6.
213. Carel JC, Leger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:2366-77.
214. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB Jr. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(5):1251-8.
215. Partsch CJ, Hümmelink R, Lorenzen F, Sippell WG. The significance and characteristics of the LHRH test in diagnosing precocious puberty development in girls: the stimulated LH/FSH quotient differentiates between central precocious puberty and premature thelarche]. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1989;137(5):284-8.
216. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(3):474-9.
217. Supornsilchai V, Hiranrat P, Wacharasindhu S, Srivuthana S, Aroonparkmongkol S. Basal luteinizing hormone/follicle stimulating hormone ratio in diagnosis of central precocious puberty. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(2):145-51.
218. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995;154(3):182-6.
219. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(3):277-83.
220. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):891-8.
221. Frisch LS, Copeland KC, Boepple PA. Recurrent ovarian cysts in childhood: diagnosis of McCune-Albright syndrome by bone scan. *Pediatrics*. 1992;90(1):102-4.
222. Stratakis CA, Papageorgiou T, Premkumar A, Pack S, Kirschner LS, Taymans SE, Zhuang Z, Oelkers WH, Carney JA. Ovarian lesions in Carney complex: clinical genetics and possible predisposition to malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4359-66.

223. Lonsdale RN, Roberts PF, Trowell JE. Autoimmune oophoritis associated with polycystic ovaries. *Histopathology*. 1991;19(1):77-81.
224. Grunt JA, Midyett LK, Simon SD, Lowe L. When should cranial magnetic resonance imaging be used in girls with early sexual development? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(5):775-80.
225. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3483-9.
226. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):415-23.
227. Rosenfield RL. Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs. *J Pediatr*. 1994;124(6):989-91.
228. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):411-4.
229. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):411-4.
230. Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child*. 1989;64(8):1170-6.
231. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004;10(2):135-47.
232. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358(22):2366-77.
233. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, Satoh M, Kugu K. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuporelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1371-6.
234. Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Brauner R. Adult height in advanced puberty with or without gonadotropin hormone releasing hormone analog treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(3):297-305.
235. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4711-6.
236. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):190-5.

237. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, Borrelli P, Crisafulli G, Wasniewska M, De Luca F. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 1999;141(2):140-4.
238. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwé C, Jansen M, Gerver WJ, Waelkens J, Drop S. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Arch Dis Child* 1996;75(4):292-7.
239. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg J, Chaussain JL. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1973-8.
240. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4583-90.
241. Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(2):546-51.
242. Mul D, Oostdijk W, Otten BJ, Rouwé C, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, Waelkens JJ, Drop SL. Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:765-72.
243. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child* 1999;81(4):329-32.
244. Mul D, Versluis-den Bieman HJ, Slijper FM, Oostdijk W, Waelkens JJ, Drop SL. Psychological assessments before and after treatment of early puberty in adopted children. *Acta Paediatr* 2001;90(9):965-71.
245. Xhrouet-Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C, Craen M, Doms L, Malvaux P, Kanen F, Bourguignon JP. Longitudinal study of behavioral and affective patterns in girls with central precocious puberty during long-acting triptorelin therapy. *Acta Paediatr* 1997;86(8):808-15.
246. Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M, Chaussain JL. Treatment of central precocious puberty with depot leuporelin. French Leuporelin Trial Group. *Eur J Endocrinol* 1995;132(6):699-704.
247. Heinrichs C, Craen M, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P, Fawe L, Bourguignon JP. Variations in pituitary-gonadal suppression during intranasal buserelin and intramuscular depot-triptorelin therapy for central precocious puberty. Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology. *Acta Paediatr* 1994;83(6):627-33.

248. Tuvemo T, Gustafsson J, Proos LA; Swedish Growth Hormone Group. Suppression of puberty in girls with short-acting intranasal versus subcutaneous depot GnRH agonist. *Horm Res* 2002;57:27-31.
249. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs* 2004;6(4):211-31.
250. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:723-37.
251. Partsch CJ, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(1):165-89.
252. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(5):626-34.
253. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, Wintergerst K, Chi C, Klein KO, Neely EK. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1862-7.
254. Eugster EA, Clarke W, Kletter GB, Lee PA, Neely EK, Reiter EO, Saenger P, Shulman D, Silverman L, Flood L, Gray W, Tierney D. Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in children with central precocious puberty: a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1697-704.
255. Hirsch HJ, Gillis D, Strich D, Chertin B, Farkas A, Lindenberg T, Gelber H, Spitz IM. The histrelin implant: a novel treatment for central precocious puberty. *Pediatrics* 2005;116(6):798-802.
256. Tanaka T, Hibi I, Kato K, Saito S, Shimizu N, Suwa S, Nakajima H. A dose finding study of a super long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analog (leuprolide acetate depot, TAP-144-SR) in the treatment of central precocious puberty. The TAP-144-SR CPP Study Group. *Endocrinol Jpn* 1991;38(4):369-76.
257. Neely EK, Hintz RL, Parker B, Bachrach LK, Cohen P, Olney R, Wilson DM. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatr* 1992;121(4):634-40.
258. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N. Triptorelin 3-month CPP Study Group. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2006;154(1):119-24
259. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4338-42.
260. Cisternino, M., Arrigo, T., Pasquino, A.M., Tinelli, C., Antoniazzi, F., Beduschi, L., Bindi, G., Borrelli, P., De Sanctis, V., Farello, G., Galluzzi, F., Gargantini, L., Lo

- Presti, D., Sposito, M. & Tato, L. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2000;13(1):695–701.
261. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N. Triptorelin 3-month CPP Study Group. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2006;154(1):119-24.
 262. Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M, Lucas C, Chaussain JL. Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuporelin 3-month depot (11.25 mg). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4111-6.
 263. Cook JS, Doty KL, Conn PM, Hansen JR. Assessment of depot leuprolide acetate dose-adequacy for central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74(5):1206-9.
 264. Lawson ML, Cohen N. A single sample subcutaneous luteinizing hormone (LH)-releasing hormone (LHRH) stimulation test for monitoring LH suppression in children with central precocious puberty receiving LHRH agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4536-40.
 265. Parker KL, Baens-Bailon RG, Lee PA. Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(1):50-2.
 266. Witchel SF, Baens-Bailon RG, Lee PA. Treatment of central precocious puberty: comparison of urinary gonadotropin excretion and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation tests in monitoring GnRH analog therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1353-6.
 267. Bhatia S, Neely EK, Wilson DM. Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implication for monitoring therapy. *Pediatrics* 2002;109(2):30-32.
 268. Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Borrelli P, Osio D, Mengarda F, De Luca F, Tatò L. End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: the data of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:773-80.
 269. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty: lessons from a 15 years prospective trial. German Decapeptyl Study Group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:747-58.
 270. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF Jr, Crigler JF Jr, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4480-8.
 271. Heger S, Müller M, Ranke M, Schwarz HP, Waldhauser F, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-255:217-20.

272. Manasco PK, Pescovitz OH, Feuillan PP, Hench KD, Barnes KM, Jones J, Hill SC, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Resumption of puberty after long term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(2):368-72.
273. Jay N, Mansfield MJ, Blizzard RM, Crowley WF Jr, Schoenfeld D, Rhubin L, Boepple PA. Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(3):890-4.
274. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB Jr. 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* 1999;84(1):44-9.
275. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Iughetti L, Pasquino AM, Salerno MC, Marseglia L, Crisafulli G. Menstrual cycle pattern during the first gynaecological years in girls with precocious puberty following gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Eur J Pediatr* 2007;166(1):73-4.
276. Cassio A, Bal MO, Orsini LF, Balsamo A, Sansavini S, Gennari M, De Cristofaro E, Cicognani A. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr* 2006;149(4):532-6.
277. Letterie GS, Stevenson D, Shah A. Recurrent anaphylaxis to a depot form of GnRH analogue. *Obstet Gynecol.* 1991;78(2):943-6.
278. Chiumello G, Brambilla P, Guarneri MP, Russo G, Manzoni P, Sgaramella P. Precocious puberty and body composition: effects of GnRH analog treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:791-4.
279. Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold JJ, Mendonca BB. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2662-9.
280. Traggiai C, Perucchin PP, Zerbini K, Gastaldi R, De Biasio P, Lorini R. Outcome after depot gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: effects on body mass index and final height. *Eur J Endocrinol* 2005;153(3):463-4.
281. Kanbur NO, Derman O, Kinik E. Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2002;14(1):61-5.
282. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, Messina MF, Lombardo F. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004;150(4):533-7.

283. van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM. 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* 2002;87(2):506-12.
284. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, Tatò L. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1096-101.
285. Parfitt AM. The two faces of growth: benefits and risks to bone integrity. *Osteoporos Int* 1994;4(6):382-98.
286. Boot AM, de Ridder MA, Pols HA, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(1):57-62.
287. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Battini R, Franchi G. Reduction of bone density: an effect of gonadotropin releasing hormone analogue treatment in central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1993;152(9):717-20.
288. Verrotti A, Chiarelli F, Montanaro AF, Morgese G. Bone mineral content in girls with precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog. *Gynecol Endocrinol* 1995;9(4):277-81.
289. Antoniazzi F, Bertoldo F, Zamboni G, Valentini R, Sirpresi S, Cavallo L, Adami S, Tatò L. Bone mineral metabolism in girls with precocious puberty during gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment. *Eur J Endocrinol* 1995;133(4):412-7.
290. Boot AM, De Muinck Keizer-Schrama S, Pols HA, Krenning EP, Drop SL. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):370-3.
291. Antoniazzi F, Bertoldo F, Lauriola S, Sirpresi S, Gasperi E, Zamboni G, Tatò L. Prevention of bone demineralization by calcium supplementation in precocious puberty during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1992-6.
292. Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur J Pediatr* 1998;157(5):363-7.
293. Roth C. Therapeutic potential of GnRH antagonists in the treatment of precocious puberty. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11(9):1253-9.
294. Schultze-Mosgau A, Griesinger G, Altgassen C, von Otte S, Hornung D, Diedrich K. New developments in the use of peptide gonadotropin-releasing hormone antagonists versus agonists. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14(9):1085-97.

295. Tuvemo T, Jonsson B, Gustafsson J, Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Häger A, Ivarson S, Kriström B, Marcus C, Nilsson KO, Westgren U, Westphal O, Aman J, Proos LA. Final height after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty. *Acta Paediatr* 2004;93(11):1456-62.
296. Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Arcadi E, Pasquino AM. Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(7):1005-10.
297. Müller J, Juul A, Andersson AM, Sehested A, Skakkebaek NE. Hormonal changes during GnRH analogue therapy in children with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:739-46.
298. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerroni F. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):449-52.
299. Richman RA, Underwood LE, French FS, Van Wyk JJ. Adverse effects of large doses of medroxyprogesterone (MPA) in idiopathic isosexual precocity. *J Pediatr*. 1971;79(6):963-71.
300. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):6033.
301. Alvarez RD, Grizzle WE, Smith LJ, Miller DM. Compensatory ovarian hypertrophy occurs by a mechanism distinct from compensatory growth in the regenerating liver. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(6):1653-7.
302. Feuillan P, Calis K, Hill S, Shawker T, Robey PG, Collins MT. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2100-6.
303. Lala R, Matarazzo P, Bertelloni S, Buzi F, Rigon F, de Sanctis C. Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune-Albright syndrome. *Acta Paediatr*. 2000;89(2):188-93.
304. Lazar L, Kauli R, Bruchis C, Nordenberg J, Galatzer A, Pertzalan A. High prevalence of abnormal adrenal response in girls with central precocious puberty at early pubertal stages. *Eur J Endocrinol* 1995;133(4):407-11.
305. Lazar L, Kauli R, Bruchis C, Nordenberg J, Galatzer A, Pertzalan A. Early polycystic ovary-like syndrome in girls with central precocious puberty and exaggerated adrenal response. *Eur J Endocrinol* 1995;133(4):403-6.
306. Cisternino M, Pasquino AM, Bozzola M, Balducci R, Lorini R, Pucarelli I, Segni M, Severi F. Final height attainment and gonadal function in girls with precocious puberty treated with cyproterone acetate. *Horm Res* 1992;37(3):86-90.
307. Palmert MR, Hayden DL, Mansfield MJ, Crigler JF Jr, Crowley WF Jr, Chandler DW, Boepple PA. The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal

suppression: evidence that adrenarche is a gradual process. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4536-42.

308. Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Müller J. Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr* 1998;132(1):105-8.
309. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:603-610.
310. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T et al. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;81:571–576.
311. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen AP and Grootegoed JA. Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology* 1995;136:4951–4962.
312. Ingraham HA, Hirokawa Y, Roberts LM, Mellon SH, McGee E, Nachtigal MW and Visser JA. Autocrine and paracrine Müllerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction. *Hormone Research* 2000;55:53–68.
313. Mishina Y, Rey R, Finegold MJ, Matzuk MM, Josso N, Cate RL and Behringer RR. Genetic analysis of the Müllerian-inhibiting substance signal transduction pathway in mammalian sexual differentiation. *Genes and Development* 1996;10:2577–2587.
314. Visser JA, Olaso R, Verhoef-Post M, Kramer P, Themmen AP and Ingraham HA. The serine/threonine transmembrane receptor ALK2 mediates Müllerian inhibiting substance signaling. *Molecular Endocrinology* 2001;15:936–945.
315. Teixeira J, Saeed J, Manganaro T, Takahashi M and Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive development hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocrine Reviews* 2001;22:657–674.
316. Dewulf N, Verschueren K, Lonnoy O, Moren A, Grimsby S, Vande Spiegle K, Miyazono K, Huylebroeck D and Ten Dijke P. Distinct spatial and temporal expression patterns of two type I receptors for bone morphogenetic proteins during mouse embryogenesis. *Endocrinology* 1995;136:2652–2663.
317. Yi SE, LaPolt PS, Yoon BS, Chen JY, Lu JK and Lyons KM. The type I BMP receptor Bmpr1B is essential for female reproductive function. *Proceedings National Academy of Sciences* 2001;98:7994–7999.
318. De Santa Barbara P, Bonneaud N, Boizet B, Desclozeaux M, Moniot B, Sudbeck P, Scherer G, Poulat F, Berta P. Direct interaction of SRY-related protein SOX9 and steroidogenic factor 1 regulates transcription of the human anti-müllerian hormone gene. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 6653–6665.

319. Arango NA, Lovell-Badge R, Behringer RR. Targeted mutagenesis of the endogenous mouse *Mis* gene promoter: in vivo definition of genetic pathways of vertebrate sexual development. *Cell* 1999;99:409–419.
320. Ingraham HA. Nuclear receptor steroidogenic factor 1 regulates the müllerian inhibiting substance gene: a link to the sex determination cascade. *Cell* 1994;77:651–661.
321. Watanabe K, Clarke TR, Lane AH, Wang X, Donahoe PK. Endogenous expression of müllerian inhibiting substance in early postnatal rat Sertoli cells requires multiple steroidogenic factor-1 and GATA-4-binding sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1624–1629.
322. Viger RS, Mertineit C, Trasler JM, Nemer M. Transcription factor GATA-4 is expressed in a sexually dimorphic pattern during mouse gonadal development and is a potent activator of the müllerian inhibiting substance promoter. *Development* 1998;125:2665–2675.
323. Hossain A, Saunders GF. Role of Wilms tumor 1 (WT1) in the transcriptional regulation of the müllerian-inhibiting substance promoter. *Biol Reprod* 2003;69:1808–1814.
324. Bougnères P, François M, Pantalone L, Rodrigue D, Bouvattier C, Demesteere E, Roger D, Lahlou N. Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2202–2205.
325. Young J, Chanson P, Salenave S, Noël M, Brailly S, O’Flaherty M, Schaison G, Rey R. Testicular anti-müllerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:724–728.
326. Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(2):81-92.
327. Rey R, Lukas-Croisier C, Lasala C, Bedecarrás P. AMH/MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation. *Mol Cell Endocrinol* 2003;211:21–31.
328. Rey R, Al-Attar L, Louis F, Jaubert F, Barbet P, Nihoul-Fékété C, Chaussain JL, Josso N. Testicular dysgenesis does not affect expression of anti-müllerian hormone by Sertoli cells in premeiotic seminiferous tubules. *Am J Pathol* 1996;148:1689–1698.
329. Al-Attar L, Noël K, Dutertre M, Belville C, Forest MG, Burgoyne PS, Josso N, Rey R. Hormonal and cellular regulation of Sertoli cell anti-müllerian hormone production in the postnatal mouse. *J Clin Invest* 1997;100:1335–1343.
330. Rey R, Lordereau-Richard I, Carel JC, Barbet P, Cate RL, Roger M, Chaussain JL, Josso N. Anti-müllerian hormone and testosterone serum levels are inversely related

during normal and precocious pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1220–1226.

331. Rey RA, Musse M, Venara M, Chemes HE. Ontogeny of the androgen receptor expression in the fetal and postnatal testis: its relevance on Sertoli cell maturation and the onset of adult spermatogenesis. *Microsc Res Tech* 2009;72:787-795.
332. Chemes HE, Rey RA, Nistal M, Regadera J, Musse M, Gonzalez-Peramato P, Serrano A. Physiologic androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontogeny of the androgen receptor expression in Sertoli cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4408–4412.
333. Berensztein EB, Baquedano MS, Gonzalez CR, Saraco NI, Rodriguez J, Ponzio R, Rivarola MA, Belgorosky A. Expression of aromatase, estrogen receptor and, androgen receptor, and cytochrome P450scc in the human early prepubertal testis. *Pediatr Res* 2006;60:740–744.
334. Boukari K, Meduri G, Brailly-Tabard S, Guibourdenche J, Ciampi ML, Massin N, Martinerie L, Picard JY, Rey R, Lombès M, Young J. Lack of androgen receptor expression in Sertoli cells accounts for the absence of antimüllerian hormone repression during early human testis development. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1818–1825.
335. Rey R, Mebarki F, Forest MG, Mowszowicz I, Cate RL, Morel Y, Chaussain JL, Josso N. Anti-müllerian hormone in children with androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:960–964.
336. Rey RA, Belville C, Nihoul-Fékété C, Michel-Calemard L, Forest MG, Lahlou N, Jaubert F, Mowszowicz I, David M, Saka N, Bouvattier C, Bertrand AM, Lecointre C, Soskin S, Cabrol S, Crosnier H, Léger J, Lortat-Jacob S, Nicolino M, Rabl W, Toledo SP, Bas F, Gompel A, Czernichow P, Josso N. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum anti-müllerian hormone measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:627–631.
337. Young J, Rey R, Couzinet B, Chanson P, Josso N, Schaison G. Anti-müllerian hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2696–2699.
338. Lee MM, Donahoe PK, Silverman BL, Hasegawa T, Hasegawa Y, Gustafson ML, Chang YC, MacLaughlin DT. Measurements of serum müllerian inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads. *N Engl J Med* 1997;336:1480–1486.
339. Josso N. Paediatric applications of anti-müllerian hormone research. 1992 Andrea Prader Lecture. *Horm Res* 1995;43:243–248.
340. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, Mason H. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:240–245.
341. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, Uilenbroek JT, Grootegoed JA and Themmen AP. Anti-Müllerian hormone inhibits

initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary *Endocrinology* 2002;143:1076–1084.

342. Juul A, Teilmann G, Scheike T, Hertel NT, Holm K, Laursen EM, Main KM, Skakkebaek NE. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl* 2006;29(1):247-55.
343. Buyken AE, Karaolis-Danckert N, Remer T. Association of prepubertal body composition in healthy girls and boys with the timing of early and late pubertal markers. *Am J Clin Nutr* 2009;89(1):221-30.
344. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction*. 2002;124(5):601-9.
345. Behringer RR, Cate RL, Froelick GJ, Palmiter RD and Brinster RL. Abnormal sexual development in transgenic mice chronically expressing Müllerian inhibiting substance. *Nature* 1990;345:167–170.
346. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen APN. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Human Reproduction* 2002;17:3065–3071.
347. La Marca A, Giulini S, Orvieto R, De Leo V, Volpe A. Anti-Mullerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Human Reproduction* 2005;20:1569–1572.
348. Salmon NA, Handyside AH, Joyce IM. Oocyte regulation of anti-Mullerian hormone expression in granulosa cells during ovarian follicle development in mice. *Dev Biol* 2004;266:201–208.
349. Schoot D.C, Harlin J, Shoham Z, Mannaerts B.M, Lahlou N, Bouchard P, Bennink H.J, Fauser B.C. Recombinant human follicle-stimulating hormone and ovarian response in gonadotrophin-deficient women. *Human Reproduction*, 1994;9:1237–1242.
350. Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS. ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology--AMH Round Table. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod*. 2009;24(9):2264-75.
351. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA and Themmen AP. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999;140:5789–5796.
352. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002;143:1076–1084.
353. Visser JA, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2005;234:81–86.

354. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary *Endocrinology* 2001;142:4891–4899.
355. di Clemente N, Goxe B, Rémy JJ, Cate RL, Josso N, Vigier B, Salesse R. Inhibitory effect of AMH upon the expression of aromatase activity and LH receptors by cultured granulosa cells of rat and porcine immature ovaries. *Endocrine* 1994;2:553–558.
356. McGee EA, Smith R, Spears N, Nachtigal MW, Ingraham H, Hsueh AJ. Müllerian inhibitory substance induces growth of rat preantral ovarian follicles. *Biology of Reproduction* 2001;64:293–298.
357. te Velde E.R, Pearson P.L. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod* 2002;8:141–154.
358. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and Sterility* 2002;77:357–362.
359. Kaya C, Pabuccu R, Satioglu H. Serum antimüllerian hormone concentrations on day 3 of the in vitro fertilization stimulation cycle are predictive of the fertilization, implantation, and pregnancy in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 2010;94:2202–2207.
360. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertility and Sterility* 1999;72:845–851.
361. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Sheldon RM. Early follicular serum Müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertility and Sterility* 2002;77:468–471.
362. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickley T. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;370:685–697.
363. Laven, JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89:318–323.
364. Fallat ME, Siow Y, Marra M, Cook C, Carrillo A. Müllerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertility and Sterility* 1997;67:962–965.
365. Mulders AG, Laven JS, Eijkemansde MJ, Jong FH, Themmen AP, Fauser B.C. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Human Reproduction* 2004;19:2036–2042.

366. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat M.E. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertility and Sterility* 2002;77:141–146.
367. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88:5957–5962.
368. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, Ben-Chetrit A, Algur N, Zylber-Haran E, Brooks B, Huerta M, Spitz IM. Serum antimüllerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod* 2005;20:1814-1819.
369. Agarwal SK, Judd HL, Magoffin DA. A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;81:3686–3691.
370. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen APN, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89:318–323.
371. Visse JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006;131:1-9.
372. Pellatt L, Rice S, Mason H. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: A mountain too high? *Reproduction* 2010;139:825-833.
373. Park AS, Lawson MA, Chuan SS, Oberfield SE, Hoeger KM, Witchel SF, Chang RJ. Serum antimüllerian hormone concentrations are elevated in oligomenorrheic girls without evidence of hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1786-1792.
374. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS. Serum AMH levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;20:1820-1826.
375. Siow Y, Kives S, Hertweek P, Perlman S, Fallat ME. Serum Müllerian inhibiting substance levels in adolescent girls with normal menstrual cycles or with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;84:938-944.
376. Sir Petermann T, Conder T, Mliqueo M, Echiburu B, Hitschfeld C, Cristoto N. Increased anti-Müllerian hormone serum concentrations in prepubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3105-3109.
377. Sir-Petermann T, Ladrón de Guevara A, Codner E, Preisler J, Crisosto N, Echiburú B, Maliqueo M, Sánchez F, Perez-Bravo F, Cassorla F. Relationship between anti-Müllerian hormone (AMH) and insulin levels during different tanner stages in

daughters of women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci.* 2012;19(4):383-90.

378. Utriainen P, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Serum anti-müllerian hormone concentrations in prepubertal girls with and without premature adrenarche: The influence of body mass index. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(3):207-11.
379. Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, de Ziegler D. Serum anti-Müllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic steroids. *Fertil Steril* 2008;90:395-400.
380. Panidis D, Georgopoulos N, Piouka A, et al. The impact of oral contraceptives and metformin on Anti-Müllerian hormone serum levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(8):587-92.
381. Mohamed KA, Davies WA, Lashen H. Anti-Müllerian hormone and pituitary gland activity after prolonged down regulation with goserelin acetate. *Fertil Steril* 2006;86:1515-1517.
382. Winkler N, Bukulmez O, Hardy DB, Carr BR. Gonadotropin releasing hormone antagonists suppress aromatase and anti-Müllerian hormone expression in human granulosa cells. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1832-9.
383. La Marca A, Pati M, Orvieto R, Stabile G, Carducci Arsenio A, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 2006;85(5):1547-9.
384. Freeman E, Gracia C, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss JF. Association of anti-Müllerian hormone levels with obesity in late reproductive age women. *Fertil Steril* 2007;87:101-106.
385. Piouka A, Farmakiotis D, Macut D, Gerou S, Katsikis I, Panidis D. Anti-Müllerian hormone levels are increased in women with classical PCOS and are negatively influenced by obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:238-243.
386. Fleming R, Harborne L, MacLaughlin DT, et al. Metformin reduces serum Müllerian substance levels in women with PCOS after protracted treatment. *Fertil Steril* 2005;20:130-136.
387. Katsikis I, Karkanaki A, Misichronis G, Delkos D, Kandaraki EA, Panidis D. Phenotypic expression, body mass index and insulin resistance in relation to LH levels in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156(2):181-5.
388. Fleming R, Harborne L, MacLaughlin DT, Ling D, Norman J, Sattar N, Seifer DB. Metformin reduces serum mullerian-inhibiting substance levels in women with polycystic ovary syndrome after protracted treatment. *Fertility and Sterility* 2005;83:130–136.
389. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertility and Sterility* 2004;82:970–972.

390. Fleming R, Deshpande N, Traynor I, Yates RW. Dynamics of FSH-induced follicular growth in subfertile women: relationship with age, insulin resistance, oocyte yield and anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod* 2006;21:1436–1441.
391. Nardo LG, Yates AP, Roberts SA, Pemberton P, Laing I. The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009;24:2917-2923.
392. Chen MJ, Yang WS, Chen CL, Wu MY, Yang YS, Ho HN. The relationship between anti-Mullerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:952-957.
393. Moran L, Noakes M, Clifton M, Norman R. The use of anti-Müllerian hormone in predicting menstrual response after weight loss in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3796-3802.
394. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruukonen A, Tapanainen JS. Serum AMH levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;20:1820-1826.
395. Chang HL, Pahlavan N, Halpern EF, MacLaughlin DT. Serum Müllerian Inhibiting Substance/anti-Müllerian hormone levels in patients with adult granulosa cell tumors directly correlate with aggregate tumor mass as determined by pathology or radiology. *Gynecol Oncol* 2009;114:57-60.
396. Masiakos PT, MacLaughlin DT, Maheswaran S et al. Human ovarian cancer, cell lines, and primary ascites cells express the human Müllerian inhibiting substance (MIS) type II receptor, bind, and are responsive to MIS. *Clinical Cancer Research* 1999;5:3488–3499.
397. Ha TU, Segev DL, Barbie D et al. Müllerian inhibiting substance inhibits ovarian cell growth through an Rb-independent mechanism. *Journal of Biological Chemistry* 2000;275:101–37.
398. Fuller AF, Jr, Krane IM, Budzik GP and Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance reduction of colony growth of human gynecologic cancers in a stem cell assay. *Gynecologic Oncology* 1985;22:135–148.
399. Chin TW, Parry RL and Donahoe PK. Human Müllerian inhibiting substance inhibits tumor growth in vitro and in vivo. *Cancer Research* 1991;51:2101–2106.
400. Parry RL, Chin TW, Epstein J, Hudson PL, Powell DM and Donahoe PK. Recombinant human Müllerian inhibiting substance inhibits human ocular melanoma cell lines in vitro and in vivo. *Cancer Research* 1992;52:1182–1186.
401. Eldar-Geva T, Liberty G, Chertin B, Fridmans A, Farkas A, Margalioth EJ, Spitz IM. Relationships between FSH, inhibin B, anti-Mullerian hormone, and testosterone during long-term treatment with the GnRH-agonist histrelin in patients with prostate cancer. *Eur J Endocrinol* 2010;162:177-181.

402. Taieb J, Belville C, Coussieu J, Guibourdenche J, Picard JY, di Clemente N. Deux dosages de l'hormone antimu'lle'rienne: performances analytiques et cliniques. *Ann Biol Clin* 2008;66:537–547.
403. Bersinger NA, Winder D, Birkhauser MH, Guibourdenche J. Measurement of anti-Müllerian hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA in assisted reproduction: differences between serum and follicular fluid. *Clin Chim Acta* 2007;384:174-175.
404. Streuli I, Fraisse T, Chapron C, Bijaoui G, Bischof P, de Ziegler D. Clinical uses of anti-Mu'llerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril* 2009;91:226–230.
405. Hagen CP, Aksglaede L, Sorensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, Holm K, Gravholt CH, Andersson AM, Pedersen AT et al. Serum levels of anti-Mu'llerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5003–5010.
406. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2006;21(12):3103-7.
407. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum mullerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 2000;73:859–61.
408. Siow Y, Kives S, Hertweck P, Perlman S, Fallat ME. Serum Müllerian-inhibiting substance levels in adolescent girls with normal menstrual cycles or with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;84(4):938-44.
409. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Mouritsen A, Andersson AM, Petersen JH, Main KM, Juul A. Individual serum levels of anti-Müllerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. *Hum Reprod.* 2012;27(3):861-6.
410. Bungum L, Jacobsson AK, Rosén F, Becker C, Yding Andersen C, Güner N, Giwercman A. Circadian variation in concentration of anti-Müllerian hormone in regularly menstruating females: relation to age, gonadotrophin and sex steroid levels. *Hum Reprod.* 2011;26(3):678-84.
411. Wunder DM, Bersinger NA, Yared M, Kretschmer R, Birkhauser MH. Statistically significant changes of antimullerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women. *Fertil Steril* 2008;89:927–33.
412. Sowers M, McConnell D, Gast K, Zheng H, Nan B, McCarthy JD, Randolph JF. Anti-Müllerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 2010;94(4):1482-6.
413. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum müllerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertility and Sterility* 2000;73:859–861.

414. La Marca A, Malmusi S, Giulini S, Tamaro LF, Orvieto R, Levratti P, Volpe, A. Anti-Müllerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Human Reproduction* 2004;19:2738–2741.
415. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4057–4063.
416. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007;22:1837–1840.
417. Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, de Ziegler D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril* 2008;90:395–400.
418. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum antimüllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod* 2005;20:923-927.
419. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, et al. Antimüllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2007;22:766-771.
420. Robertson DM, Hale GE, Fraser IS, Hughes CL, Burger HG. Changes in serum antimüllerian hormone levels across the ovulatory menstrual cycle in late reproductive age. *Menopause* 2011;18(5):521-4.
421. Lee PA. Central precocious puberty. An overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(4): 901-18.
422. Rosenfield RL. Puberty and its disorders in female. In: Sperling MA editors. *Pediatric Endocrinology*. 3rd ed. Saunders&Elsevier Inc. Philadelphia, USA; 2008.
423. Biro FM, Khoury P, Morrison JA. Influence of obesity on timing of puberty. *Int J Androl* 2006;29(1):272-7.
424. Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual maturation in Turkish girls. *Ann Hum Biol* 1975;2(1):49-59.
425. Hagen CP, Sørensen K, Anderson RA, Juul A. Serum levels of antimüllerian hormone in early maturing girls before, during, and after suppression with GnRH agonist. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1326-30.
426. Chellakooty M, Schmidt IM, Haavisto AM, Boisen KA, Damgaard IN, Mau C, Petersen JH, Juul A, Skakkebaek NE, Main KM. Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3515–3520.

427. Pierre A, Peigné M, Grynberg M, Arouche N, Taieb J, Hesters L, Gonzalès J, Picard JY, Dewailly D, Fanchin R, Catteau-Jonard S, di Clemente N. Loss of LH-induced down-regulation of anti-Müllerian hormone receptor expression may contribute to anovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2013;28(3):762-9.
428. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Serum antimüllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2003;18:328-332.
429. Catteau-Jonard S, Pigny P, Reyss AC, Decanter C, Poncelet E, Dewailly D. Changes in serum antimüllerian hormone level during low-dose recombinant follicle stimulating hormone therapy for anovulation in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4138-4143.
430. Georgopoulos N, Saltamavros A, Decavalas G, Piouka A, Katsikis I, Panidis D. Serum AMH, FSH, and LH levels in PCOS. *Fertil Steril* 2010;93:13-21.
431. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen AP, Grootegoed JA. Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology* 1995;136:4951-4962.
432. Baarends WM, Hoogerbrugge JW, Post M, Visser JA, De Rooij DG, Parvinen M, Themmen AP, Grootegoed JA. Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression during postnatal testis development and in the adult testis of the rat. *Endocrinology* 1995;136:5614-5622.
433. Andersen CY, Byskov AG. Estradiol and regulation of anti-Müllerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: analysis of small antral and preovulatory human follicles' fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4064-4069.
434. Kevenaar ME, Themmen AP, Laven JS, Sonntag B, Fong SL, Uitterlinden AG, de Jong FH, Pols HA, Simoni M, Visser JA. Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor polymorphisms are associated with follicular phase estradiol levels in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007;22:1547-1554.
435. Clayton RN, Harwood JP, Catt KJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue binds to luteal cells and inhibits progesterone production. *Nature* 1979;282:90-2.
436. Seifer DB, MacLaughlin DT, Penzias AS, Behrman HR, Asmundson L, Donahoe PK, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced differences in granulosa cell cycle kinetics are associated with alterations in follicular fluid müllerian-inhibiting substance and androgen content. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:711-4.
437. Kerkhof GF, Leunissen RW, Willemsen RH, de Jong FH, Visser JA, Laven JS, Hokken-Koelega AC. Influence of preterm birth and small birth size on serum anti-Müllerian hormone levels in young adult women. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(6):937-44.

438. Deb S, Campbell BK, Clewes JS, Pincott-Allen C, Raine-Fenning NJ. Intracycle variation in number of antral follicles stratified by size and in endocrine markers of ovarian reserve in women with normal ovulatory menstrual cycles. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(2):216-22.
439. Michaud P, Foradori A, Rodríguez-Portales JA, Arteaga E, López JM, Téllez R. A prepubertal surge of thyrotropin precedes an increase in thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in normal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(5):976-81.
440. Marwaha RK, Tandon N, Desai AK, Kanwar R, Sastry A, Narang A, Singh S, Bhadra K, Mani K. The evolution of thyroid function with puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(6):899-904.