



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Endokrinoloji Bilim Dalı

**LEUPROLİDE ASETAT TEDAVİSİ ALAN SANTRAL PUBERTE
PREKOKS TANILI KIZ HASTALARDA UZUN DÖNEM
SONUÇLAR**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra ÖZMEN

Ankara

2016



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Endokrinoloji Bilim Dalı

**LEUPROLİDE ASETAT TEDAVİSİ ALAN SANTRAL PUBERTE
PREKOKS TANILI KIZ HASTALARDA UZUN DÖNEM
SONUÇLAR**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra ÖZMEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr.Sibel TULGAR KINIK

Ankara

2016

TEŞEKKÜR

Sağladığı imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi kurucusu sayın Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a, uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgilerinden faydalandığım, tecrübeleriyle bize yol gösteren saygıdeğer hocam, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra BASKIN'a, tez çalışmamın gerçekleşmesinde ve yönlendirilmesinde katkılarını esirgemeyen, deneyimlerinden yararlandığım, asistanı olmaktan büyük gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Sibel TULGAR KINIK'a, çocuk hekimi olarak yetişmemde büyük emeği olan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma, asistanlık süresince kader ortaklığı yaptığımız, sevgili eş kıdemlilerim Dr.Esin OKMAN ve Dr.Yıldız MARANGOZ'a, asistanlık süresi boyunca gece gündüz beraber olduğumuz, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, birçok anı biriktirdiğimiz, güzel dostluklarıyla yanımda olan Uzm. Dr. Esra ER ve Uzm. Dr. Buket DALDABAN SARICA'ya, sevgi ve destekleriyle hep arkamda olan, her türlü fedakarlığı yapan canım aileme, bunaldığım her anda beni motive etmeyi başarabilen kardeşten öte sırdaşım Dr.Tuba BEŞER'e, hayatıma renk katan, desteğini her durumda hissettiğim, hayat arkadaşım, canım eşim Uzm. Dr. Serkan ÖZMEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Esra ÖZMEN

Ankara 2016

ÖZET

Leuprolide Asetat Tedavisi Alan Santral Puberte Prekoks Tanılı Kız Hastalarda

Uzun Dönem Sonuçlar

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2016

Amaç: Santral puberte prekoks (SPP), hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın erken aktivasyonuna bağlı olarak sekonder seks karakterlerinin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce görülmesidir. Bu çalışmada amaç; SPP tanısıyla leuprolide asetat tedavisi alan kız olguların tedavi bitiminden sonraki uzun dönem pubertal verilerini ve boy kazanımlarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2002 – Haziran 2013 tarihleri arasında periferik veya organik nedenli puberte prekoks (PP), akut ya da kronik hastalığı ya da ilaç kullanım öyküsü olan hastalar dışlanarak santral PP nedeniyle izlenen ve tedavi edilen toplam 70 kız olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların dosya bilgilerinden anamnez, fizik muayene bulguları, anne-baba boyları, laboratuvar ve radyolojik tetkikleri, tedavi öncesi ve tedavi bitimindeki boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), hedef boy (MPH=midparenteral height) kaydedildi. Tedavinin başlangıcında ki tahmini erişkin boy (TEB) hesaplandı. Tedavinin kesilmesinden sonra olgular yeniden değerlendirildiğinde adet başlama yaşı ve düzeni, final boyları, VKİ kaydedildi.

Bulgular: SPP tanısı konan ve ortalama $21,73 \pm 8,45$ ay leuprolide asetat tedavisi gören 70 hastada TEB $157,7 \pm 7,4$ cm, MPH $158,3 \pm 4,5$ cm, final boy $161,3 \pm 6,7$ cm bulundu. Final boy standart deviasyon skoru (SDS) değeri, -2SD (standart deviasyon) gerisinde kalan 3 hasta saptandı. Hastaların final boy uzunlukları ile başvuru anındaki boy yaşı, MPH değeri, başvuru anındaki ve tedavi bitimindeki boy uzunluğu arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla $r=0,443$, $p<0,001$, $r=0,502$, $p<0,001$, $r=0,462$, $p<0,001$, $r=0,610$, $p<0,001$). Hastaların tedavi sonrası adet yaşları ortalama $11,7 \pm 0,5$ yıl saptandı. Hastaların %97,1'inin ($n=68$) adeti düzenliken %2,9'unun ($n=2$) düzensiz bulundu. Bu 2 olgu polikistik over sendromu (PKOS) tanısı aldı. Adet düzensizliği zemininde PKOS saptandı. Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası relatif VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,328$).

Sonuç: Leuprolide asetat tedavisinin HHG aksının baskılanması, pubertal bulguların ilerlemesinin durdurulması, menarşın geciktirilmesi ve final boyun korunmasında etkili olduğu gösterildi. Tedavinin adet düzensizliği, obeziteyi artırıcı yönde yan etkilerinin olmadığı saptandı.

Anahtar Sözcükler: Puberte Prekoks, Leuprolide Asetat, Final Boy, Adet Düzeni, Obezite

ABSTRACT

Long-Term Results in Girls with Central Precocious Puberty after Leuprolide Acetate Treatment.

Baskent University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Thesis, Ankara, 2016.

Objective : Central precocious puberty (CPP) commonly refers to the development of pubertal sex characteristics as a consequence of the premature activation of the hypothalamic- pituitary-gonadal (HPG) axis before the age of 8 years in girls and 9 years in boys. This study's aim is to research the female patient's long term height gains who received leuprolide acetate with a diagnosis of CPP.

Material and Method : Between December 2002 and June 2013, a total of 70 female patients who has been monitored or given treatment after excluding acute or chronic illness because of central precocious puberty included in the study. From the files of the cases; anamnesis, physical examination, height of mother and father, midparenteral height (MPH) laboratory and radiological findings and weight, height and body mass index (BMI) before and after treatment recorded.

Results: In 70 patients diagnosed as CPP and given leuprolide acetate treatment average for 21.73 ± 8.45 months, predicted adult height (PAH) 157.7 ± 7.4 cm, MPH 158.3 ± 4.5 cm, final height found as 161.3 ± 6.7 cm. In 3 patients final height standard deviation (SD) score was lower than -2SD. There was a statistically significant positive correlation between final height and height age, MPH value, height on admission and after treatment ($r=0.443$, $p<0.001$, $r=0.502$, $p<0.001$, $r=0.462$, $p<0.001$ $r=0.610$, $p<0.001$ in order). The mean menstrual age after treatment found as 11.7 ± 0.5 years. %97.1 of the patients have regular periods and %2.9 have irregular menstrual periods. Those 2 patients diagnosed as polycystic ovary syndrome (PCOS). There was statistically significant relation of BMI between before and after the treatment ($p=0.328$)

Conclusion: It is shown that Leuprolide acetate therapy is efficient in suppressing HPG axis, preventing the advancement of pubertal findings, prolonging the menarche and preserving the final height. The treatment showed no adverse effects on increasing obesity and menstrual irregularity.

Key Words: Precocious Puberty, Leuprolide Acetate, Final Height, Menstrual Regulation, Obesity

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pubertenin Tanımı	2
2.2. GnRH Nöronal Sistemin Gelişmesi	2
2.3. Pubertenin Nöroendokrin Regülasyonu.....	3
2.3.1. Seks steroidleri.....	4
2.3.2. Pubertede Etkili Diğer Hormonlar	5
2.4. Adrenarş	5
2.5. Puberte.....	6
2.5.1. Normal Pubertal Gelişim.....	6
2.5.2. Puberte Zamanlamasında Normal Varyasyonlar	11
2.6. Puberte Prekoks	15
2.6.1. Puberte Prekoks Etyolojisi.....	16
2.6.2. Santral (Komplet, Gerçek) Puberte Prekoks	18
2.6.3. Periferik (Inkomplet, Psödo) Puberte Prekoks.....	18
2.6.4. Öykü.....	20
2.6.5. Klinik Bulgular	20
2.6.6. Tanı	21
2.6.7. Tedavi	23

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi.....	26
3.2. Çalışma Yöntemi ve Değerlendirmesi.....	26
3.3. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR.....	52
7. ÖNERİLER.....	55
8. KAYNAKLAR.....	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AK	: Aksiller kıllanma
AMH	: Antimüllerian Hormon
BH	: Büyüme hormonu
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEA	: Dihidroepiandrostenodion
DHEAS	: Dihidroepiandrostenodionsulfat
DHT	: Dihidrottestosteron
E2	: Östradiol
FSH	: Follikül uyarıcı hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GnRH_a	: Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti
hCG	: Human koryonik gonadotropin
HHG	: Hipotalamus-hipofiz-gonad
ICMA	: Immunochemiluminometric assay
IFMA	: Immunoflorometric assay
IGF-I	: İnsüline benzer büyüme faktörü-I
IRMA	: İmmünoradyometrik assay
İSPP	: İdiyopatik Santral puberte prekoks
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
KY	: Kemik yaşı
LH	: Lüteinize edici hormon
LHRH	: LH salgılatıcı hormon
MPH	: Midparental height, Hedef boy
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
PP	: Puberte prekoks
PPP	: Periferik puberte prekoks
PK	: Pubik kıllanma
PKOS	: Polikistik over sendromu
POMC	: Proopiomelanocortin

RIA : Radyoimmunoassay

PT : Prematür telarş

RVKİ : Relatif vücut kitle indeksi

SDS : Standart deviasyon skoru

SHGB : Seks hormon bağlayıcı globulin

SPP : Santral puberte prekoks

TEB : Tahmini erişkin boy

TGF- α : Transforme edici büyüme faktörü alfa (Transforming growth Factor alpha)

TY : Takvim yaşı

USG : Ultrason

VKİ : Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

ŞEKİL	SAYFA
Şekil 2.1. Gonadotropinlerin doğum öncesi ve doğum sonrasındaki salgılanma aksı.....	3
Şekil 2.2. Kız çocuklarında HHG aksının çalışması.....	4
Şekil 2.3. Tanner sınıflandırmasına göre kızlarda meme gelişmi evreleri	7
Şekil 2.4. Kızlarda pubertal bulguların görüldüğü yaş aralığı ve bulguların görüldüğü ortalama yaşlar	8
Şekil 4.1. Final Boy Uzunluğu ile Başvuru Sırasındaki Boy Yaşı ve MPH Arasındaki İlişki.....	34
Şekil 4.2. Final Boy Uzunluğu ile Başvuru Anındaki ve Tedavi Bitimindeki Boy Uzunluğu Arasındaki İlişki	35

TABLÖLAR

TABLO

SAYFA

Tablo 2.1. Tanner sınıflandırmasına göre kızlarda meme gelişimi evreleri.....	7
Tablo 2.2. Tanner sınıflandırmasına göre kızlarda pubik kıllanmanın evreleri...	8
Tablo 2.3. Puberte Prekoks etyolojisi.....	16
Tablo 2.4. Puberte Prekoks sınıflaması.....	17
Tablo 2.5. Puberte Prekoksta Klinik Seyir.....	20
Tablo 2.6. Progresif PP kriterleri.....	22
Tablo 2.7. LH düzeyi için ölçüm metoduna göre belirlenmiş eşik değerler....	24,25
Tablo 4.1. Olguların başvuru sırasındaki verileri.....	28
Tablo 4.2. Olguların başvuru şikayetlerinin dağılımı.....	29
Tablo 4.3. Olguların başvuru anındaki fizik muayene bulguları.....	29
Tablo 4.4. Olguların ebeveynlerinin ölçümleri ve anne menarş yaşları.....	29
Tablo 4.5. Olguların başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları.....	30
Tablo 4.6. Tedavi verileri.....	30,31
Tablo 4.7. Olguların final boy uzunluğu ve SDS'lerinin dağılımı.....	32
Tablo 4.7.1. Tahmini erişkin boya ulaşmayan hastaların özellikleri...	33
Tablo 4.8. Olguların final boy SDS'leri ile MPH SDS'leri.....	33
Tablo 4.8.1. Final boyu -2SD kalan hastaların özellikleri.....	34
Tablo 4.9. Olguların final boyları ile başvuru anındaki takvim yaşı, kemik yaşı, boy yaşı ve MPH arasındaki ilişki.....	34
Tablo 4.10. Olguların final boy SDS'leri ile başvuru anındaki ve tedavi sonrası boy SDS'leri arasındaki ilişki.....	36
Tablo 4.11. Adet görme şikayetiyle başvurma, başvurudaki meme gelişim evresi ve endometrium kalınlığı ile tedavi sonrası adet görme yaşı arasındaki ilişki.....	36

Tablo 4.12. Tedaviye başlama yaşı, başvuru anındaki kemik yaşı, başvuru anındaki boy yaşı ve annelerinin adet görme yaşı ile hastaların tedavi sonrası adet görme yaşı arasındaki ilişki.....37

Tablo 4.13. Adet görme şikayeti ve diğer şikayetlerle başvuran hastaların özelliklerinin dağılımı.....38

Tablo 4.14. Olguların başvuru anındaki relatif VKİ'ları ile tedavi sonrası relatif VKİ'leri arasındaki ilişki.....39

Tablo 4.15. Olguların başvuru anındaki ve tedavi sonrası relatif VKİ'larının dağılımı.....39



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Puberte yani ergenlik cinsel olgunlaşmanın kazanıldığı karmaşık bir gelişim sürecidir. Pubertede oluşan önemli fiziksel değişiklikler; sekonder seks karakterlerinin belirginleşmesi, vücut yağ dağılımının değişimi, iskelet gelişiminde hızlanma, boy uzamasında sıçrama, epifizlerin giderek kapanması , yetişkin boya ulaşma, erkeklerde spermatogenezisin kızlarda ovulasyonun başlamasıdır; aynı zamanda psikolojik ve sosyal değişimlerin de yaşandığı bir dönemdir (1).

Puberte prekoks (erken puberte) sekonder seks karakterlerinin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce görülmesidir. Santral puberte prekoks (SPP), hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın erken aktivasyonuna bağlıdır ve erken pubertenin en sık nedenidir. SPP’de tedavinin iki amacı vardır. Bunlardan birincisi seks steroidlerinin etkisi ile epifizlerin erken kapanarak erişkin boyun kısa kalmasına engel olmak, ikincisi ise yaşıtlarına uygunsuz olan pubertal gelişim nedeni ile gelişebilecek psikososyal sorunlardan korumaktır. SPP’nin standart tedavisi 1980’li yıllardan beri uzun etkili gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogudur. Normalde GnRH’nin pulsatil salınımı hipotalamus-hipofiz-gonad aksını uyarırken, SPP tedavisinde kullanılan depo formu aksı baskılar. Bu tedavi ile ergenlik genellikle 10-11 yaşına kadar durdurulur, böylece hem çocuğun yaşıtları ile birlikte ergenliğe girmesi sağlanarak olası psikolojik etkilenme, hem de büyüme plağının erken kapanması önlenerek oluşabilecek boy kaybı engellenir (1-8).

Bu çalışma ile çocuk endokrin polikliniğimizde SPP tanısı alıp tedavi edilen kız olguların uzun dönemdeki erişkin boy ve kilolarının, adet düzenlerinin, yeniden değerlendirilmesi ile tedavinin uzun dönem etkinliği incelendi.

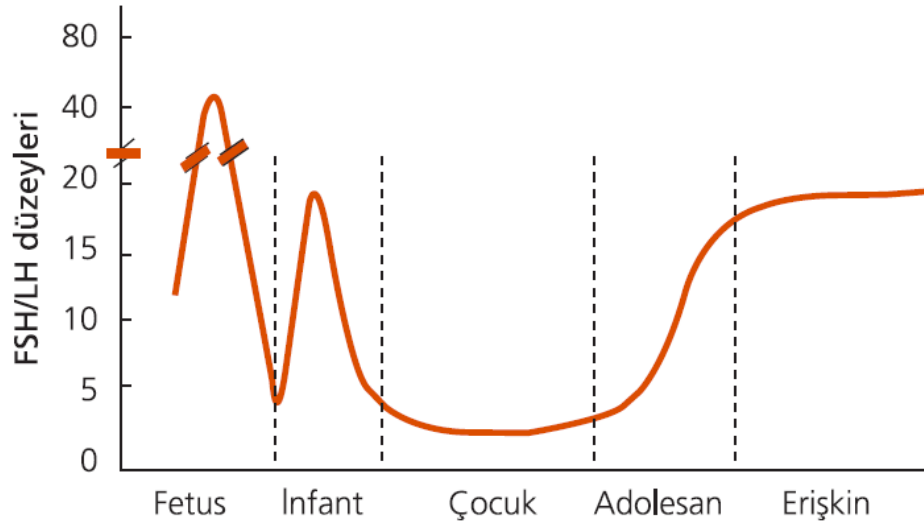
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pubertenin Tanımı

Puberte cinsel olgunlaşmanın kazanıldığı karmaşık bir gelişim sürecidir. Bu dönem hipotalamus-hipofiz-gonad aksının olgunlaşması ile birlikte başlar, sekonder seks karakterlerinin (seksüel kılınma, kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde ses değişimi) oluşması, iç genital organlarda gelişme, boyda uzama, kemik-kas kitlesinde artış ile sürer ve üreme kapasitesini kazanma ile sonlanır (9-11).

2.2.GnRH Nöronal Sistemin Gelişmesi

Hipotalamus-hipofiz-gonad aksı ilk olarak fetal dönemde olgunlaşır. Yaklaşık 20 haftalık fetusta pubertedeki endokrin aktiviteye benzer değişiklikler görülür. Fetal hipotalamus, gestasyonun 14. haftasında GnRH nöronlarını içerir, fetal hipofizer bez 20. gestasyon haftasında lüteinize edici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH) içerir. Hipotalamo-hipofizer portal sistem, 20. gestasyonel haftada gelişir, hipotalamik GnRH'nın hipofizer gonadotroflara ulaşmasını sağlar. Fetal ve neonatal dönemde GnRH stimülasyonu sonucu pulsatil gonadotropin sekresyonu mevcuttur. Bu döneme “yenidoğanın mini pubertesi” denir. Erken çocukluk döneminde ise HHG aksı baskılanır ve peripubertal döneme kadar sessiz kalır (2).Prepubertal dönemin baskın hormonu FSH iken puberte başlangıcında LH salgısı ve biyoaktivitesi artar(12). (Şekil 1; 13,14)



Şekil 2.1 : Gonadotropinlerin doğum öncesi ve doğum sonrasındaki salgılanma aksı

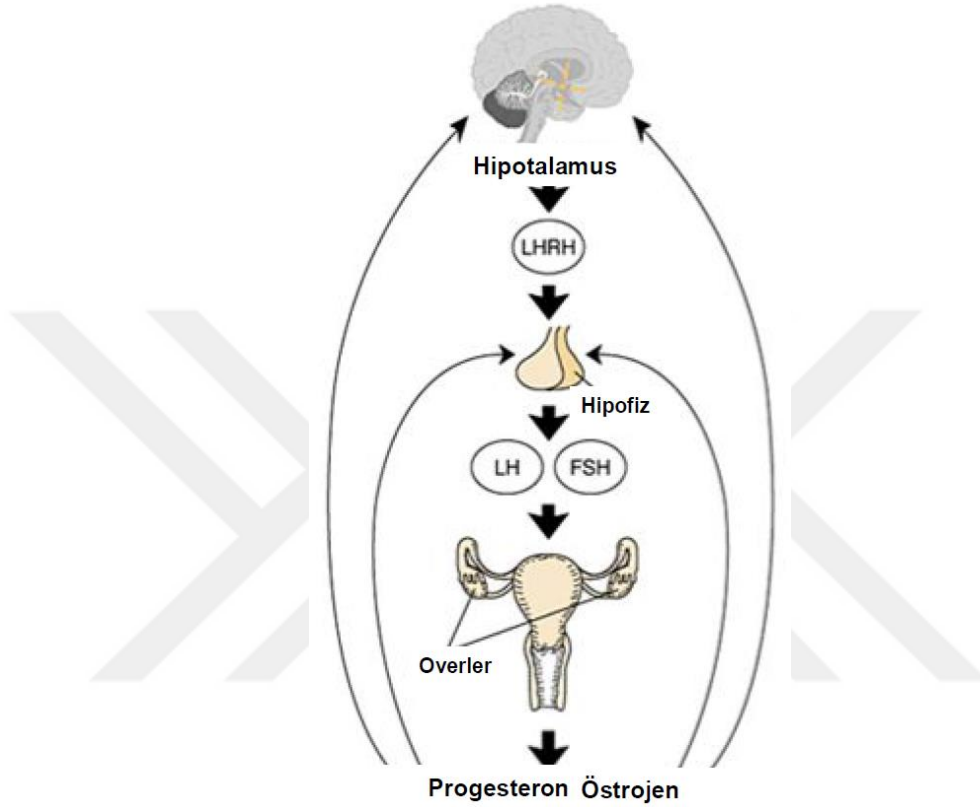
2.3. Pubertenin Nöroendokrin Regülasyonu

Puberte hipotalamustan GnRH salımı ile başlatılır. Reprodüktif fonksiyonların matürasyonu, pulsatil GnRH salınımı ve buna bağlı olarak da periferik dolaşıma pulsatil LH, FSH salınımının uyarılmasına bağlıdır (2).

Puberte başlangıcıyla hipofiz bezinden gonadotropin salınımı pulsatil şekilde, özellikle geceleri olmak üzere başlar(15). Prepubertal GnRH salınımının inhibisyonunda gamma-amino bütirik asit nöronları önemli rol oynamaktadır(16,17). GnRH salınımını inhibe eden diğer faktörler arasında endojen opioidler, dopamin, nöropeptid Y, melatonin yer almaktadır (16). GnRH salınımının hipotalamustaki başlıca eksitatör nörotransmitteri glutamattır (16,17). GnRH sekresyon stimulatorleri leptin, norepinefrin, epinefrin, Prostaglandin E2 'dir (16).

GnRH uyarısı ile ön hipofiz gonadotrop hücrelerden salınan FSH, α ve β olmak üzere iki subünite içeren heterodimerik glikoprotein hormondur (18). FSH erkeklerde; LH kontrolü altındaki testosteron ile birlikte normal spermatogenezin başlangıcı ve devamı için gereklidir (18). Kızlarda ise overyan folliküllerin büyümesi ve androjenlerden östrojen üretimi için gereklidir (2,18). LH erkeklerde leydig

hücrelerinden testosteron, kızlarda ise ovulasyon başladıktan sonra overyan östrojen salınımını uyarır (2).



Şekil 2.2. Kız çocuklarında HHG aksının çalışması

2.3.1. Seks steroidleri

Testisteki Leydig hücrelerinde kolesterolden bir dizi enzimatik reaksiyonla testosteron sentezlenir. Her iki cinsten testosteron aynı enzimatik kademelerden geçerek sürrenal korteksten de sentezlenmektedir. Testosteron dolaşıma salındıktan sonra, seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanır. Aktif olan form serbest formdur. SHBG'den ayrılan testosteron, hedef hücre içine girer ve 5 α -redüktaz tip 2 enzimiyle dihidrotestosterona (DHT) dönüşür. Androjen reseptörlerinin DHT'ye affinitesi, testosterona göre fazladır. Testosteron, LH sekresyonunu baskılar, wolf kanallarının ve erkek vücut yapısının gelişmesini sağlar. DHT ise dış genital yapıların virilizasyonundan ve fallik büyüme, prostatda büyüme, androjen bağımlı

saç kaybı, sakal çıkması gibi sekonder seks karakterlerinden sorumludur. Androjenler, kas gelişimini etkiler, karaciğerde enzimatik aktiviteyi artırır, hemoglobin sentezini artırırlar. Bir kısım testosteron ise aromataz enzimiyle östrojene dönüşerek epifizyal plaktaki kemik maturasyonunu stimüle ederler (2,8). Kızlarda östrojen sentezi glomerulaza hücrelerinde testosteronun aromatzasyonunu ile olur. İnsanlarda östrojenin aktif formu östradiol (E2)'dir. Östrojen de testosteron gibi dolaşımda büyük oranda SHBG'ye bağılı olarak bulunur. Östrojen meme gelişiminin başlaması ve ilerlemesinden, genital organların ve vajinal mukozanın maturasyonundan, uterus büyümesinden ve vücut yağ dağılımının dişı tipte gelişmesinden sorumludur (2). Gonadal steroidlerin kemik maturasyonu üzerine de direkt etkisi vardır. Östrojen ayrıca büyüme hormonunun (BH) salgılanmasını artırır. Sex steroidleri ve BH'nun etkisi ile pubertal büyüme sıçraması gerçekleşir. Diğer taraftan östrojen uzun dönemde epifizlerin kapanmasından ve büyümenin durmasından sorumludur (4,7).

2.3.2. Pubertede Etkili Diğer Hormonlar

İnhibin hipofizden FSH salınımını inhibe eder (19). İnhibinin bir subuniti olan aktivin ise inhibine zıt etki göstererek FSH sekresyonunu artırır (2,8). Leptin hipotalamusa pubertal gelişim için gerekli metabolik bir sinyaldir (18). Ratlarda yapılan çalışmalarda, genetik olarak leptin yetmezliğı olan ratların puberteye giremedikleri fakat dışarıdan leptin verilmesiyle pubertenin başladığı gözlemlenmiştir. Leptinin, puberte başlamasında tetikleyici bir faktör olmasından çok kolaylaştırıcı rol oynadığı sanılmaktadır (2,20). Prolaktin düzeyi pubertal dönemde kızlarda artarken, erkeklerde değışiklik olmaz (2). Seks steroidleri somatik büyümeyi direkt olarak stimüle etmelerinin yanı sıra BH sekresyonunu ve bunun sonucu olarak insüline benzer büyüme faktörü (IGF-1) düzeyini artırır (2).

2.4. Adrenarş

Adrenarş, böbreküstü bezinden dihidroepiandrostenodion (DHEA) ve dihidroepiandrostenodionsulfat (DHEAS) gibi androjenlerin salınımı ile karakterizedir. Adrenarşın gelişimi HHG aksının maturasyonundan bağımsızdır, adrenokortikotropik hormona (ACTH) yanıt olarak adrenal sekretuar değışiklikler

sonucu ortaya çıkar. Gonadotropinlerin pulsatil salınımına karşın DHEAS'ın serum konsantrasyonu sabittir (3,18).

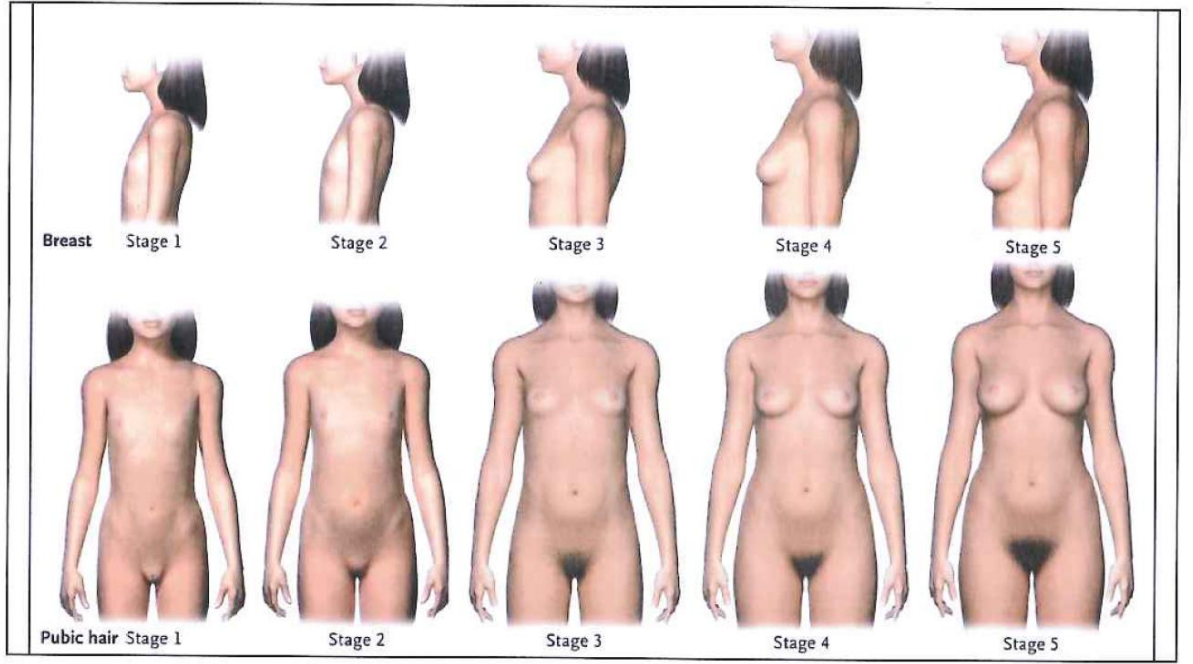
2.5. Puberte

Puberte; çocukluk döneminden erişkin döneme geçişte üreme fonksiyonları ve seksüel matüritenin kazanıldığı dönemdir (4,21). Pubertenin ilk bulgusu kızlarda sıklıkla meme gelişimidir (22). Somatik büyümede hızlanma, iç ve dış genital organlarda gelişme, sekonder seks karakterinin oluşması ve üreme kapasitesinin kazanılması bu dönemde olur (2,3). 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 (21).

2.5.1. Normal Pubertal 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 (2). Telarş östrojen artışıyla oluşurken, pubarş ise androjen üretiminde ve kıl foliküllerinin androjenlere duyarlılığında artış ile oluşur (23). Adrenarşta PK ve AK'nın yanı sıra akne ve yetişkin tipi ter kokusu görülür (16). PK erkeklerde büyük ölçüde testiküler androjenlere bağılıyken kızlarda adrenal androjenlere bağılıdır, bu nedenle kızlarda PK HHG aksından bağımsızdır (5).

Puberte evrelemesi için Tanner evreleme sistemi kullanılır. Tanner evrelerinden her biri ortalama 12-15 ay sürer (2). Kızlarda pubertal gelişimin evreleri şekil 2.3, tablo 2.1 ve 2.2'de, pubertal bulguların görüldüğü yaş aralıkları şekil 2.4 de görülmektedir.



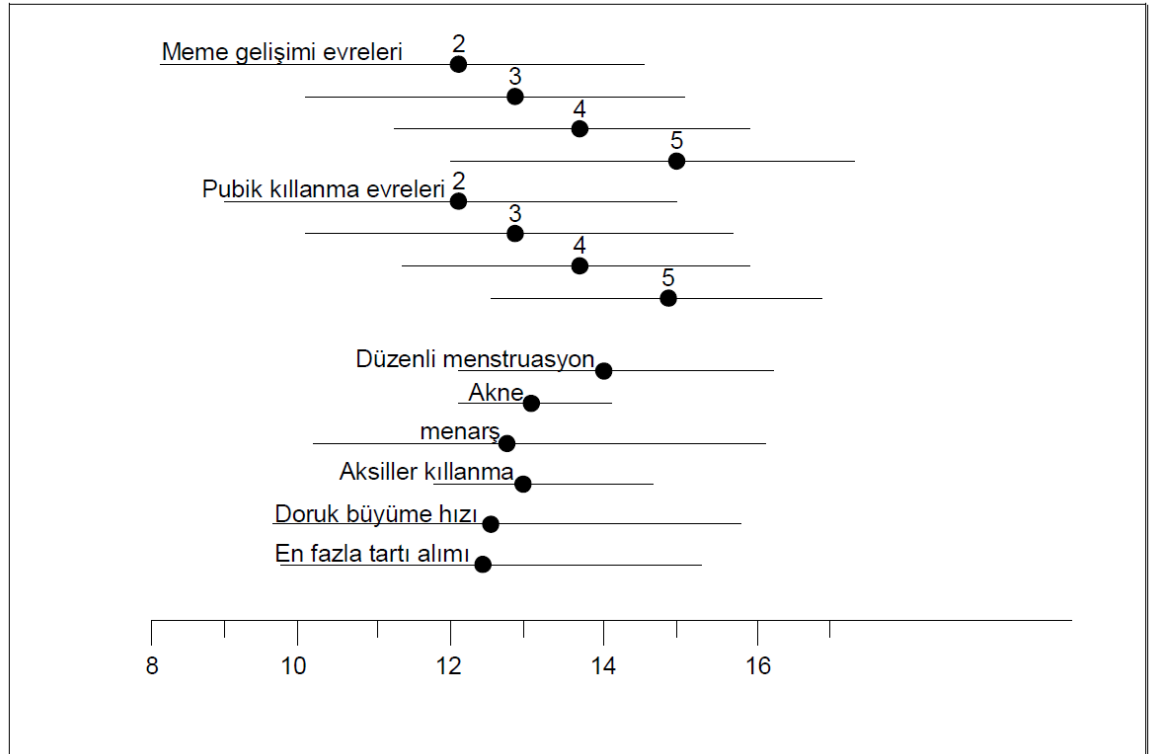
Şekil 2.3. Tanner sınıflandırmasına göre kızlarda meme gelişimi evreleri (24).

Tablo 2.1: Tanner sınıflandırmasına göre kızlarda meme gelişimi evreleri (24).

TANNER EVRE	
I	Prepubertal evre, herhangi bir glandüler gelişim yok.
II	Meme ve papilla büyür, areolar çap genişler.
III	Konturları ayrılmadan areola daha fazla genişler.
IV	Areola ve papilla memenin üstünde ikinci bir katman olarak çıkıntı yapar.
V	Matür evredir, areoladaki kabarıklık geriler, yalnızca papilla belirgindir.

Tablo 2.2: Tanner sınıflandırmasına göre kızlarda pubik kıllanmanın evreleri (24).

TANNER EVRE	
I	Prepubertal, pubik kıllanma yoktur.
II	Uzunlamasına büyüyen, seyrek, hafif pigmente, düz veya hafif kıvrımlı, en çok labia boyunca yerleşimli ince tüyler vardır.
III	Kıllar oldukça koyu, kalın ve daha kıvrıktır. Pubis'in birleşme yerlerinde seyrek olarak yayılmıştır.
IV	Kıl yetişkin tiptedir ama daha az yer kaplar.
V	Nicelik ve tip olarak yetişkin tiptedir. Klasik feminen paterndeki ters üçgen şekilde ve uyluğun medialine yayılmıştır.



Şekil 2.4: Kızlarda pubertal bulguların görüldüğü yaş aralığı (çizgiler) ve bu bulguların görüldüğü ortalama yaşlar (2).

Kızlarda pubertal dönemde uterus ve gonadlarda önemli morfolojik değişiklikler görülür (25,26). Prepubertal uterus, gözyaşı şeklindeyken 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 cinste 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 dokusu evre 2'de iken (11-12 yaşları arasında) olur (27). 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. Menaršta 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 boy 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 hormonu düzeyleri ve vücut kitle indeksi ile ilişkilidir. Puberte yaşında ırk, etnik özellikler, yaşam şartları, cinsiyet gibi çeşitli faktörlerin etkileri vardır. Kızlarda pubertenin normal başlama yaşı 8-13 yaş arasındır.

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 obezitede ergenlik erkene kayar, ağır obezitede 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(24). 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 (28).

Telarş balaşmasından menarşa kadar geçen süre ortalama olarak $2,3 \pm 1,0$ yıldır fakat 6 yıla kadar uzayabildiği bildirilmiştir (2). 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 (29,30).

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 (31). Ancak Ersoy ve arkadaşlarının 1017 kız çocuğunu araştırdıkları çalışmada yüksek ve düşük sosyoekonomik düzeydeki kızlar arasında menarş yaşı açısından anlamlı fark ($12,73 \pm 1,07$ ve $12,87 \pm 1,08$ yaş) bulunmamıştır (32). 2005 yılında 3311 okul çağındaki türk çocuğunda yapılan araştırmada kızlarda meme gelişiminin 10.2, PK'nın 10.5, menarşın 12.4 yaşında başladığı saptanmıştır(33). 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 (34).

2.5.2. Puberte Zamanlamasında Normal Varyasyonlar

2.5.2.1. Prematür Telarş

Prematür telarş (PT) 8 yaş öncesi izole meme gelişimi ile karakterizedir. Olguların %60'ı 2 yaş altındadır ve 5-7 yaşta zayıf bir pik yapar (35). %50'si tek taraflıdır. Aralıklı olarak ürogenital mukozada düşük düzeyde östrojenizasyon veya ara ara hafif östradiol yüksekliği saptanabilir (36). 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.

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 (37). Lineer büyüme hızlanmıştır ve orantılı olarak kemik yaşı da ilerlemiştir. Gonadotropin salgısı PP'ta LH, PT'ta FSH dominant olmasına karşın varyant olgularda ikisinin karışımı şeklinde olabilir (38). Bu hastaların yaklaşık %25'inde McCune-Albright sendrom (GNASl) mutasyonu saptanmıştır (39). Meme büyümesi 6-8 haftalık aralıklarla siklik büyüme gösteriyorsa izole/varyant telarş ve GNASl mutasyonları düşünülmelidir.

PT %14 oranında gerçek PP'a dönüşebilmektedir, bu nedenle PT olgularının dikkatli izlenmesi gereklidir (40).

2.5.2.1.1. Prematür Telaarş Nedenleri

HHG Aksının Parsiyel Aktivasyonu: HHG aksının idiyopatik olarak aktif olmasına bağlı FSH seviyelerinin prepubertal dönemin sonundaki normal aralığın hafif üstünde seyretmesiyle PT gelişebilir (41).

Over Kistleri: PT olgularında otonom östrojen salgılayan granüloza-teka hücreli foliküler kistler sıklıkla saptanmaktadır.

Eksojen Östrojenler: Oral kontraseptif içilmesi, östrojenli krem, şampuan, losyon, saç spreylere temas, östrojen içeren etlerin (sığır veya tavuk eti) tüketilmesi PT'ye sebep olabilir.

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 (42).

Östrojene Artmış Duyarlılık: Hereditör veya endokrin bozucularla meme dokusunda artmış östrojen duyarlılığı olabileceği düşünölmektedir.

Obezite: Obez kızlarda artan leptinin GnRH'yı uyarması, artmış insölin nedeniyle seks hormon bağlayıcı globulinin (SHBG) azalması ve serbest östrojenin artması, adrenarş döneminde salgılanan aşırı androjenlerin aromataz enzimiyle östrojene çevrilmesi nedeniyle PT sıklığı artmaktadır (43).

İlaçlar: Simetidin; gonadotropin ve östrojen düzeylerini arttırarak telarşa sebep olabilir (44).

Prematürite: Prematüre bebeklerde sıklıkla görölen santral sinir sistemi hasarlanmasının HHG aksında değişime neden olduğu düşünölmektedir (45).

Sürrenal Patolojiler: Prematür telar ta DHEA düzeyinin kontollere göre daha yüksek saptanmış olması nedeniyle sürrenal kaynaklı DHEA'nın periferde östrojene dönüşümünün sebep olabileceği d    n lm  t r (46).

LH Biyoaktivitesinde Art  : Prematür telar ta FSH'nın dominant olmasına karşın LH biyoaktivitesinin artm   olabileceğine dair veriler mevcuttur (47).

SHBG Yüksekliği: Bir  alı mada PT'li olgularda SHBG'nin yüksek, serbest testosteronun düşük saptanması nedeniyle meme dokusunda östrojen/androjen oranının değişmesinin etkili olduğu d    n lm  t r (48).

GPR54 Aktive Edici Mutasyon: GnRH'nın pulsatil salgılanmasını sağlayan kisleptinin reseptörü olan GPR54'te oluşan aktive edici mutasyonlar ile doğumdan itibaren PT'nin ba ladığı, yavaş seyirli olduğu ve PP ile sonuçlandığı bildirilmiştir(49).

Familyal hiper strojenizm: Bazı ailelerde aromataz enzim aktivitesinde art  la erkek çocuklarda jinekomasti, kızlarda ise PT, makromasti, büyük uterus ve adet düzensizliği görülebilmektedir (50).

Tümörler: Primer olarak östrojen üretebilmeleri veya aromataz enzim aktivitesi i erebilmeleri nedeniyle over, adrenal kaynaklı tümörler, hepatoselüler karsinom ve pankreasın nöroektodermal tümörlerinde PT görülebilir (51,52). 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 (53-57).

2.5.2.1.2. Prematür Telar  İzlem ve Tedavisi

Prematür telar lı hastalar 4-6 ay arayla izlenmelidir. İzole PT'li olguların yaklaşık 1/3'  gerilerken, 1/3'  sabit kalır, 1/3'  ise ilerler (10). 2 ya ın altındakilerde %44-46 oranında gerileme görülür. Çoğu olgu tedavisiz izlenir. Over kisti torsiyonu, meme, adrenal, over veya diğer organ tümörleri varsa cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

2.5.2.2. 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 ug/dL) ulaşmasıdır (58).

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.

2.5.2.2.1.Prematür Pubarş Nedenleri

Adrenal Androjenleri Uyaran Hormonlar: Adrenal bezin kontrolündeki rolü nedeniyle ACTH'nın öncü maddesi proopiomelanocortin (POMC)'nin adrenarşın başlamasında rolü olabilir ancak invitro çalışmalarda fetus ve erişkinde adrenali uyardığı gösterilememiştir. Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)'nın özellikle fetus adrenalinde DHEAS üretimi ve adrenarşta rol oynadığı gösterilmiştir (59).

İnsülin ve IGF: Prematür pubarşlı hastalarda insülin direncinin daha sık olduğu bilinmektedir (60). Erken pubarş ve insülin direnci olan kızlarda androjenlerin over kaynaklı olduğu gösterilmiştir (61). IGF-1 ve IGF-2 verilen deney hayvanlarında DHEAS üretiminin 1,8 kat arttığı rapor edilmiştir (62,63).

Obezite ve Leptin: Vücut kitle indeksinde (VKİ) artış kronolojik yaş ve puberte evresinden bağımsız olarak androjen artışına sebep olmaktadır (64). VKİ ile adrenarş ilişkisinde leptinin rolü olduğu düşünülmektedir.

İntrauterin Büyüme Geriliği: İntrauterin büyüme geriliği olan çocuklarda DHEAS'nin daha yüksek olduğu ve abartılı adrenarş geliştiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (65). Ancak bunun aksini gösteren çalışmalar da vardır (66).

2.5.2.2.2.Prematür Pubarş İzlem ve Tedavisi

Konjenital adrenal hiperplazilerin geç başlangıçlı tipleri, adrenal tümör, HCG (human koryonik gonadotropin) sekrete eden tümör ve gerçek PP'den ayrımının yapılması gerekir. Özellikle egzajere prematür pubarşlı olgularda metformin

tedavisinin DHEAS düzeylerini azalttığı ve pubertal gidişi yavaşlattığı gösterilmiştir (67)

2.6. Puberte Prekoks

Kızlarda meme gelişimi veya pubik tüylenmenin 8 yaşından önce, menarşın ise kaynaklara göre değişmekle birlikte 9,5-10.5 yaşından önce başlamasıdır (2,68). 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 (2,7).

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.

2.6.1. Puberte Prekoks Etiyolojisi

PP etiolojisi gonadotropin bağımlı olup olmamasına bağılı olarak sınıflanabilir (Tablo 2.3).

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

Izoseksüel

- McCune Albright Sendromu
- Over kistleri
- Over tümörleri
- Granulosa-teka hücreli tümör
- Teratom, koryoepitelyoma
- Peutz-Jeghers Sendromu ile ilişkili anüler tubüllü 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
-

Tablo 2.3. Puberte prekoks etiolojisi (7)

Bir diğeri sınıflama çeşidi ise komplet olup olmamasına göre (Tablo 2.4)

A. Komplet PP

Nöroendokrin

- İzoseksüel (İdiyopatik veya Nörojenik)

B. İnkomplet PP

Normal varyant

- İzoseksüel
Prematür telarş
Prematür pubarş

Nöroendokrin

- Heteroseksüel
Familyal
Tümör
- İzoseksüel
Hipotiroidi

Over

- İzoseksüel/heteroseksüel
Tümörler

Adrenal

- Heteroseksüel
Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)
- İzoseksüel/heteroseksüel
Tümörler

Eksojen

- İzoseksüel/heteroseksüel
Steroid maruziyeti

End organ

- İzoseksüel/heteroseksüel
Vajinal yabancı cisim
Cinsel istismar
Tümör

Ektopik

- İzoseksüel
Aromataz artışı
-

Tablo 2.4. Puberte Prekoks Sınıflaması (15)

2.6.2. Santral (Komplet, Gerçek) Puberte Prekoks

Kızlarda SPP olgularının yaklaşık %95'i idiyopatik 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.

Serebral palsy, hidrosefali gibi konjenital veya travma, kronik inflamatuvar hastalıklar, radyasyon ve hipotalamus kitleleri gibi edinsel intrakraniyal bozukluklar da SPP'ye neden olabilir. Bu tür bozukluklarda uyarıcı sinyallerin artışına bağlı hipotalamik GnRH sekresyonunun inhibe edilememesi söz konusudur (69). Hipotalamik hasarlanmada reaktif astrositlerden salınan transformatör edici faktör alfa (TGF- α) ile GnRH salınımı aktive olmaktadır. Empty sella da nadiren SPP'ye sebep olur (70).

Nörofibromatozis tip I'de, optik gliom veya hamartom nedeniyle de SPP görülebilir (71,72). Hipotalamustaki hamartomlar direkt veya TGF- α yoluyla GnRH salgılatırlar (73). Pineal tümörlerde de bazen SPP görülebilir (74).

Periferik kaynaklı endokrin bozukluklara bağlı artmış somatik büyüme ve ilerlemiş kemik yaşı ile santral aks tetiklenerek SPP oluşabilir (75,76). PKOS ve prematür ovaryan yetmezliğe bağlı hipergonadotropinemi de nadiren SPP görülebilir (77,78).

2.6.3. 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 (79).

Cafeola lekeleri ve poliostatik fibröz displazi ile seyreden McCune Albright sendromunda inkomplet izoseksüel PP görülür. 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; benign over foliküler kistleridir (80). Bu kistlerde östrojen üretimi arttığında intermittan pubertal gelişime sebep olur. İkinci en sık sebep ise granüloza hücreli tümördür, HCG, antimülleryan hormon (AMH) ve inhibin salgırlar ve genelde benigndirler (81,82). Muhtemelen ovaryan rest oluşumuna bağı adrenalde de granüloza-teka hücreli tümör bildirilmiştir (83). Peutz-Jeghers sendromunda da seks kord stromal tümör görülebilir (84). HCG'nin LH reseptör agonisti olması nedeniyle pineal veya hipotalamik HCG salgılayan tümörler kızlarda nadiren PP yapar (85).

Van Wyk-Grumbach sendromunda primer hipotiroidiye bağı PP görülür (86). Bu sendromda meme büyümesiyle birlikte galaktore, overlerde multikistik görünüm ve büyümede duraklama dikkati çeker (87). TSH'nın gonadotropinler ile aynı a-subünitini taşıması nedeniyle, hipofiznin negatif feedback mekanizması bozulmakta ve gonadotropin salınımı olmaktadır. Yakın zamanda bu sendromda TSH yüksekliğine bağı FSH aktivitesinde artış olduğı da gösterilmiştir (88). Ayrıca hipotiroidide oluşan hiperprolaktinemi ovaryan 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 (89).

İzole LH yüksekliğinde hafif virilizasyona bağı heteroseksüel PP görülebilir (90). Leydig-Sertoli hücreli tümör gibi maskülinize edici over tümörlerinde testosteron ve androstenodion yüksekliği vardır (91). Tekomalar (luteoma) çocuklarda nadir olup genellikle benigndir. 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 (92,93). Adrenal tümörler androjen ürettiğinden genelde heteroseksüel PP yaparken, nadiren androjen ve östrojen üreterek izoseksüel PP'a neden olur (94).

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

2.6.4. 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. Kraniyal 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.

2.6.5. Klinik Bulgular

Fizik muayenede boy ve kilo persentilleri, 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 kıllarıma 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 (2).

PP; pubertenin ilerleme hızına göre progresif ve/veya hızlı progresif, yavaş progresif ve nonprogresif formda olabilir (Tablo 2.5). Hızlı progresif olgularda kemik yaşı hızla ilerler ve epifizlerin erken kapanması sonucu final boy kısa kalır. Yavaş progresif pubertede boy potansiyeli korunur (8).

Tablo 2.5. Puberte Prekoksta Klinik Seyir (8)

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

2.6.6. Tanı

Meme gelişimi dışında başka muayene bulgusu olmayan olgularda, kemik yaşı da normalse izole PT düşünülür ve daha ileri tetkik yapılmadan takip edilir (41). 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, >75pg/ml olması durumunda ovaryan veya adrenal tümör açısından araştırılmalıdır (95,96). 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 (8,97,98). PT'ta FSH baskın yanıt alınır. Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti (GnRHa) 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 değer 15 IU/L, Immunochemiluminometric assay (ICMA) da bu değer 5 IU/L, IFMA'da ise 6,9 IU/L olarak kabul edenler vardır (99,100,101,40). Çeşitli çalışmalarda ICMA yöntemi ile LH piklerinin 3,3 ile 5 /mL arasında değişen değerlerin eşik değer olabileceği ileri sürülmüştür (8,102). Bazı otörlerce bazal LH'nın >0,3 mIU/mL olması ve GnRH uyarısına pik LH'nın >5 mIU/mL olması pubertal yanıt olarak kabul edilmektedir (40,103,97). Son yıllarda 3. jenerasyon assayler ile bazal LH'nın >0,1 olması %94

duyarlılık ve %88 özgüllük ile PP tanısı koydurmaktadır (99). 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 tanısall olduğunu bildirmektedir (98,104-106). LH/FSH oranları için pik LH/FSH>1 olması puberte başlangıcı olarak kabul edilmektedir (105,106). Kimi araştırmacılar ise bazal LH/FSH>0,2 olmasını tanısall kabul etmektedir (107).

Pelvik USG ile uterus ve overin östrojenizasyon bulguları, abdominal veya pelvik kitleler görüntülenebilir. Uterus volümünün >2 cm veya uzunluğunun >34 mm olarak bulunması %89 duyarlılık ve özgüllük ile PP tanısını destekler (108,109). Uterus eninin >1,5 cm olması östrojen etkisini gösterir (110). Endometrium ekojenitesinin saptanması %100 spesifik olmasına karşın duyarlılığı %42-87 arasındadır. Endometriumun 5 mm'ye ulaşması menarşın habercisidir (110). 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 (111-113). Progresif PP kriterleri tablo 2.6'da özetlenmiştir (2,114,115).

Tablo 2.6. Progresif PP kriterleri (2,114,115)

-
- 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
-

2.6.7. 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.

Tedaviye başlarken PP'un başlama yaşı, bulguların ilerleme hızı, büyüme hızı, öngörülen final boy ile hedef boy arasındaki fark göz önünde bulundurulmalıdır. 3-6 aylık takip sonucu hedef boyda kayıba, ciddi emosyonel bozukluğa yol açacak hızlı ilerleyen, progresif PP tanısı konmuşsa tedavi verilmelidir (2,109,116,115,117). Ancak meme gelişimi Tanner evre > 3 olan ve kemik yaşı (KY) ileri olan olgularda tedavi hemen başlanabilir (97).

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.

Uygulama yolları (subkutan, intramuskuler, 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 GnRH'a 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 leuprolide asetat, triptorelin ve nafarelin asetatdır. 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 im yapılan depo formları tercih edilir (118-120). Aylık depo formu etkili olmazsa doz veya sıklığı artırılabilir. 3 aylık depo formun aylık depo form kadar etkili olduğu düşünülmekle birlikte bu iki yöntemin karşılaştırıldığı randomize çalışma bulunmamaktadır (121-125). 50 mg'lık histrelin implantlarının 12 ay boyunca LH supresyonu yaptığı gösterilmiştir (126,127).

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 (118,126-130). 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 görülebilir ancak tekrarı durumunda tedavinin yetersiz olması veya yanlış tanı olasılığı akla gelmelidir (8). Tedavi sırasında HHG aksının baskılanmasını değerlendirmek için bazal ve uyarılmış gonadotropin düzeylerine bakılır (Tablo 2.7). Gonadotropin salınımının pulsatil özelliğinden dolayı bazal ölçümler yanıltıcı olabilir, tedaviye yanıtın değerlendirmesinde GnRH uyarı testi altın standart kabul edilmektedir. Tedavinin etkin olduğu görüldükten sonra hastalar 3-6 ay aralıklarla kontrol edilebilir .

Tablo 2.7. 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 (201)
IFMA	İv GnRH uyarı testi	30-45.dk	<2,3 U/L	Brito ve ark (162)
ICMA	İv GnRH uyarı testi	40. dk	<2 U/L	Lawson ve ark (202)
IRMA	İv GnRH uyarı testi	20-40.dk	<1,75 U/L	Parker ve ark (203)
DELİA	İv GnRH uyarı testi	-	<1,75 U/L	Witchel ve ark (204)

Ölçüm Metodu	Test Protokolü	LH Piki	Eşik LH Değeri	Kaynak
IFMA	3,75 mg leuprolide enj.	120.dk	<6,6 U/L	Brito ve ark (162)
ICMA	7,5 mg leuprolide enj.	40-60. dk	<3 U/L	Bhatia ve ark (205)
ICMA	7,5 mg leuprolide enj.	40.dk	<4,5 U/L	Badaru ve ark (125)

En uygun tedavi süresi kesin olarak belirlenmemiş olmakla 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 (131,132).

GnRHa'nın depot formları ile enjeksiyon yerinde kızarıklık, ısı artışı, şişlik veya granulom 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 (133). Tedavi ile ilk haftalarda memelerde büyüme, daha sonra östradiolde düşüş ile vajinal kanama görülebilir. Literatürde tanımlanmış daha nadir görülen başka bir yan etki GnRH analogu kullanımı veya ilaç kesimi sonrası ortaya çıkabilen femur başı epifiz kayması “slipped capital femoral epiphysis” dır (134).

Tedavinin vücut ağırlığını artırdığı ve osteoporoza neden olduğuna dair kaygılar olsa da bu çocukların uzun dönem izlemlerinde obezite sıklığının artmadığı ve tedavi kesiminde kemik mineral dansitelerinin normal olduğu bulunmuştur (103).

SPP tanısıyla tedavi gören hastaların menarş yaşı ortalama 12 yaştır. Reprodüktif sistemleri değerlendirildiğinde hastaların gebe kalma oranları sağlıklı bireylerle benzer bulunmuştur (135).

Literatürde son yıllarda SPP hastalarında PKOS insidansının yüksek olduğunu rapor eden yayınlar (136) olmasına rağmen PKOS görülme oranının toplumla benzer olduğunu savunan, SPP'da PKOS sıklığının artmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (137-140). Prematür adrenarş ve insülin rezistansı saptanan SPP'lu olguların PKOS açısından takibi önerilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Bu çalışmada amacımız SPP tanısıyla leuprolide asetat tedavisi alan kız olguların tedavi bitiminden sonra ki uzun dönem pubertal verilerini ve boy kazanımlarını araştırmaktır. Bu amaçla, Aralık 2002 – Haziran 2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğine 8 yaşından önce meme gelişimi ve/veya pubik kıllanma, 10 yaşından önce menarş ile başvuran kız hastalar çalışmaya dahil edildi. Olgulara ve veli/vasisine çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul edenler arasından periferik veya organik nedenli puberte prekoksus, akut ya da kronik hastalığı ya da ilaç kullanım öyküsü olan hastalar dışlanarak toplam 70 kız olgu incelendi. Tedavi kesiminden 2-11 yıl sonra hastalar tekrar değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden kız çocuk ve veli/vasisinden aydınlatılmış onam belgesi alındı. Çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na onaylandı. (Proje No: KA 14/334).

3.2. Çalışma Yöntemi ve Değerlendirmesi

Olguların dosya bilgilerinden; takvim yaşı, meme gelişimi, aksiller ve pubik kıllanmanın başlama yaşları, semptomların ilerleme hızı, anne menarş yaşları, ailede PP öyküsü olup olmadığı, boy, kilo, VKİ (vücut kitle indeksi) ve relatif VKİ'leri, MPH “mid parenteral height” (ortalama ebeveyn boyu) ve MPH SDS'leri (standart sapma skoru), boy yaşı, kemik yaşı, tedavi başlangıcında, bitiminde ve en son takvim yaşına göre boy SDS'leri, Tanner evreleri, pelvik USG bulguları, bazal ve uyarılmış LH, FSH, E2 değerleri kaydedildi. Kronolojik yaş göre boy SDS'i hesaplandı (141). MPH (anne boyu + baba boyu-13)/2 formülüne göre (142), VKİ ise tartı/boyun karesi (kg/m²) formülü kullanılarak hesaplandı. Relatif VKİ'si 120'nin üstünde olan hastalar obez kabul edildi (143). Hastaların tanı anındaki KY sol el bilek grafisi çekilerek Greulich&Pyle metoduna göre belirlendi (144). Bayley Pinneu yöntemi ile tahmini erişkin boyu (TEB) hesaplandı (145).

Hormonal Değerlendirme: Hormonal değerlendirme (FSH, LH, östradiol) için ICMA metodu ile hazır kitler (ARCHITECFI 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.

Pelvik ultrasonu, fizik muayenedeki Tanner evresi ve kemik yaşı puberte prekoks ile uyumlu olmakla birlikte bazal LH'sı düşük olan hastalara (<0.6 mIU/mL) LH salgılatıcı hormon (LHRH) testi yapıldı. Test sonucunda pik LH değerinin ≥ 5 mIU/mL üzerine çıktığı durumlar SPP lehine değerlendirildi.

Kraniyal görüntüleme: Santral puberte prekoks tanısı konulan tüm hastaların etiyolojiye yönelik hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çekildi.

Tedavi ve izlem: Santral puberte prekoks tanısı konulan tüm hastalara, vücut ağırlığı ve klinik bulguları değerlendirilerek 28 günde bir 3,75 mg (başlangıç dozu) GnRHa (leuprolide acetate, Lucrin depot ®) tedavisi subkutan olarak başlanmıştı. Takvim yaşı (TY) 11 olunca tedavileri kesilmişti. İlaç tedavisinin kesilmesinden sonra yeniden olgular değerlendirildiğinde adet başlama yaşı ve düzeni, final boyları, VKİ'leri kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Başvuru anı ile tedavi sonundaki relatif BMI gruplarındaki değişim McNemar testi kullanılarak karşılaştırıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasındaki istatistiksel

anlamlılıklarda ise; Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analiziyle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğinde Aralık 2002 – Haziran 2013 tarihleri arasında idiyopatik (İSP) tanısı konulup leuprolide asetat tedavisi başlanan 70 hasta incelendi.

Tablo 4.1. Olguların başvuru sırasındaki verileri

(n=70)	$\bar{X} \pm S$ (M, min-maks)
Takvim Yaşı (yıl)	9,1 $\pm$ 0,7 9,2 (7,5-10,5)
Kemik Yaşı (yıl)	11,2 $\pm$ 1,0 11,0 (8-13)
Boy Yaşı (yıl)	10,4 $\pm$ 1,2 10,5 (6,5-13,0)
Boy Uzunluğu (cm)	140,0 $\pm$ 8,2 140,5 (119,0-156,5)
Boy (SDS)	1,2 $\pm$ 1,2 1,3 (-1,4-4,4)
Vücut Ağırlığı (kg)	38,4 $\pm$ 7,9 37,3 (22,0-59,7)
VKİ (kg/m ²)	19,4 $\pm$ 2,5 19,5 (14,1-25,8)
Relatif VKİ	116,3 $\pm$ 14,3 118,0 (87,0-153,0)
TEB (cm)	157,7 $\pm$ 7,5 157,5 (139,0-178,6)
$\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma; M: Medyan; Min: Minimum; Maks: Maksimum	

Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı tablo 4.2’de verilmiştir. En sık başvuru yakınmasının meme dokusunda büyüme (n=20 , %28,6) olduğu saptandı.

Tablo 4.2. Olguların başvuru şikayetlerinin dağılımı

	Sayı (%)
Başvuru Şikayeti (n=70)	
Meme dokusunda büyüme	20,0 (28,6)
Meme dokusunda büyüme + Pubik kıllanma+Aksiller kıllanma	12,0 (17,1)
Hızlı büyüme	10,0 (14,3)
Meme dokusunda büyüme+Pubik kıllanma	9,0 (12,9)
Adet görme	8,0 (11,4)
Meme dokusunda büyüme+Adet görme	5,0 (7,1)
Meme dokusunda büyüme + Pubik kıllanma+Aksiller kıllanma + Adet görme	4,0 (5,7)
Pubik kıllanma	2,0 (2,9)

Tablo 4.3. Olguların başvuru anındaki fizik muayene bulgular

	Sayı (%)
Meme Gelişimi (n=70)	
Tanner Evre 2	8,0 (11,4)
Tanner Evre 3	49,0 (70,0)
Tanner Evre 4	13,0 (18,6)

Hastaların ebeveynlerinin ölçümleri ve anne menarş yaşı tablo 4.4’te sunulmuştur. Hastaların annelerinin ilk menarş yaşı ortalama 12,2±0,9 yıl saptandı. Hiçbir annede erken menarş öyküsü yoktu.

Tablo 4.4. Olguların ebeveynlerinin ölçümleri ve anne menarş yaşları

(n=70)	$\bar{X} \pm S$ (M, min-maks)
Anne Boyu (cm)	157,4±5,6 158,0 (146,0-170,0)
Baba Boyu (cm)	172,3±6,0 170,0 (160,0-185,0)
MPH	158,3±4,5 159,0 (147,5-171,0)
MPH (SDS)	-0,8±0,7 -0,7 (-2,6-1,33)
Anne Menarş Yaşı (yıl)	12,2±0,9 12,0 (10,0-15,0)
$\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma; M:Medyan; Min:Minimum; Maks: Maksimum	

Tablo 4.5. Olguların başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları

(n=70)	$\bar{X} \pm S$ (M, min-maks)
FSH (mIU/mL)	4,5 $\pm$ 2,1 4,2 (0,7-9,3)
LH (mIU/mL)	2,6 $\pm$ 2,6 1,8 (0,1-14,0)
E2 (pg/mL)	37,6 $\pm$ 22,5 31,2 (10,0-113,0)
Pik FSH (n=16)	13,1 $\pm$ 10,8 10,6 (5,7-52,5)
Pik LH (n=16)	19,1 $\pm$ 12,7 15,6 (5,8-50,3)
Bazal LH/FSH Oranı	0,6 $\pm$ 0,5 0,4 (0,1-2,4)
Pik LH/FSH Oranı (n=16)	1,6 $\pm$ 0,8 1,3 (0,4-3,1)
$\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma; M:Medyan; Min:Minimum; Maks: Maksimum	

Hastaların pelvik ultrasonografi bulgularında; ortalama over hacimleri; 4 $\pm$ 1,8 cc ölçüldü. 70 hastanın 28'inin (%40) endometriyumu silikken, 42 (%60) hastanın ortalama endometrium kalınlığı 3,9 $\pm$ 2,1 mm olarak kaydedildi. Tüm hastaların tedavi öncesi Hipofiz MRI bulguları normaldi.

Tablo 4.6. Tedavi verileri

(n=70)	$\bar{X} \pm S$ (M, min-maks)
Tedavi Başlama Yaşı (yıl)	9,2 $\pm$ 0,7 9,2 (7,7-10,5)
İlaç Verilme Süresi (ay)	21,7 $\pm$ 8,5 21,5 (6,0-40,0)
Tedavi Bitimindeki Boy Uzunluğu (cm)	149,7 $\pm$ 6,8 149,0 (134,0-163,0)
Tedavi Bitimindeki Boy (SDS)	0,6 $\pm$ 1,0 0,5 (-1,7-2,6)
Tedavi Süresince Yıllık Uzama Hızı (cm)	5,1 $\pm$ 1,6 5,0 (2,0-11,5)
Tedavi Bitimindeki Vücut Ağırlığı (kg)	47,4 $\pm$ 7,7 46,4 (29,0-69,8)
Tedavi Bitimindeki VKİ (kg/m²)	21,2 $\pm$ 2,5 20,6 (15,2-28,5)
Tedavi Bitimindeki Relatif VKİ	117,9 $\pm$ 14,1 114,5 (84,0-159,0)

Tedavi Bitimindeki Kemik Yaşı (yıl)	12,3±0,7 12,5 (10,5-13,5)
Tedavi Sonrası Adet Yaşı (yıl)	11,7±0,5 11,6 (11,1-13,0)
Tedavi Sonrası İlk Adete Kadar Geçen Süre (ay)	8,8±6,0 7,5 (1,0-24,0)
$\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma; M:Medyan; Min:Minimum; Maks: Maksimum	
Adet Düzeni	Sayı (%*)
Düzensiz	2,0 (2,9)
Düzenli	68,0 (97,1)
*Sütun yüzdesi	

Hastaların tedaviye başlama yaşı ortalama $9,2\pm0,7$ yıldır. Olgulara 28 günde bir 3,75mg sc leuprolide asetat tedavisi verilmişti. Hastalardan sadece 2'sinde pubertal bulguların devam etmesi üzerine ilaç dozları 5,6 mg/28 gün ve 7,5 mg/28 gün olmak üzere arttırılmıştı. Hastaların ilaç tedavisi tamamlandıktan sonraki (TY:11 iken) boy uzunlukları ortalaması $149,7\pm6,8$ cm, boy SDS'leri ise ortalama $0,6\pm1$ 'di. Tedavi süresince yıllık uzama hızı $5,1\pm1,6$ cm'di. Hastaların tedavi sonrası vücut ağırlıkları ortalaması $47,4\pm7,7$ kg, VKİ ortalamaları $21\pm2,4$ kg/m² ve relatif VKİ (RVKİ) ortalaması $117,9\pm14,1$ 'ti. Tedavi sonundaki kemik yaşları ortalaması $12,3\pm0,7$ yıl idi. Hastaların tedavi sonrası adet yaşları ortalama $11,7\pm0,5$ iken tedavinin sona ermesinden ilk adet görülmesine kadar geçen süre ortalama $8,8\pm6$ aydı.

Hastaların %97,1'inin (n=68) adeti düzenliken %2,9'unun (n=2) düzensizdi. Yapılan takiplerde adet düzensizliği zemininde PKOS saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. Olguların final boy uzunluğu ve SDS'lerinin dağılımı

(n=70)	$\bar{X} \pm S$ (M, min-maks)
Final Boyu (cm)	161,3 $\pm$ 6,7 160,2 (146,5-175,0)
Final Boyu (SDS)	-0,03 $\pm$ 1,1 -0,1 (-2,7-2,0)
MPH	158,3 $\pm$ 4,5 159,0 (147,5-171,0)
MPH (SDS)	-0,8 $\pm$ 0,7 -0,7 (-2,6-1,3)
Son değerlendirmedeki Takvim Yaşı (yıl)	15,7 $\pm$ 2,1 15,4 (13,0-21,1)
Başvuru Anındaki TEB (cm)	157,7 $\pm$ 7,4 158,0 (139,0-179,0)
$\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma; M:Medyan; Min:Minimum; Maks: Maksimum	
TEB'e Ulaşma Durumu	Sayı (%*)
Ulaşmamış	10,0 (14,2)
Ulaşmış	60,0 (85,8)
*Sütun yüzdesi	

Olguların başvuru anındaki TEB ortalaması 157,7 $\pm$ 7,4 cm olduğu; %85,8'inin (n=60) tahmini boya ulaşmışken %14,2'sinin (n=10) ulaşmadığı görüldü. Tahmini erişkin boya ulaşmayan hastalar; tahmini erişkin boylarından ortalama olarak 6,5 $\pm$ 4,8 cm geride kalmıştır. TEB'i yakalayamayan hastaların takvim yaşı ortalaması 16,2 $\pm$ 1,8 yıldır. (TEB'i yakalayamayan hastaların ayrıntılı özellikleri tablo 4.7.1'de sunulmuştur.)

Tablo 4.7.1. Tahmini erişkin boya ulaşamayan hastaların özellikleri

Hasta	Başvuru yaşı (yıl)	Başvuru KY (yıl)	Başvuru boyu (cm)	Tedavi bitimindeki boyu (cm)	MPH (cm)	MPH SDS	TEB (cm)	Final boyu (cm)	Final boy SDS	Final yaşı (yıl)
1.Ö.Ş	9 y 9ay	12 y 6ay	147,0	150,5	156,5	-1,1	159,0	157,5	-0,9	17 y 5ay
2.B.U	10 y	12 y	136,5	142,0	153,0	-1,7	151,4	146,5	-2,7	16 y 3ay
3.E.K	10 y 6ay	12 y	142,4	145,0	154,0	-1,5	159,8	156,0	-1,2	21 y 1ay
4.A.Ö	8y 4ay	10 y 6ay	137,7	144,5	154,5	-1,5	156,1	155,0	-1,4	18 y
5.B.A	7 y 8ay	8 y 10ay	132,0	151,0	155,5	-1,3	160,7	156,5	-0,9	15 y
6.Z.A	9 y 8ay	12 y	146,0	154,0	158,5	-0,8	162,0	155,0	-1,3	17 y 3ay
7.R.Ö	10 y	12 y	156,5	160,5	164,5	+0,2	173,6	161,0	-0,1	14 y 9ay
8.S.B	9 y	11 y	140,5	147,0	153,0	-1,7	159,1	155,0	-0,9	15 y 1ay
9.B.T	9 y 7ay	10 y	154,0	161,0	161,0	-0,4	178,6	158,0	-0,4	14 y 2ay
10.G.İ	9 y 10ay	12 y	155,0	160,0	162,0	-0,2	172,0	164,5	+0,7	14 y

TEB'i yakalayamayan hastaların 5 tanesi MPH'nında altında kaldı.

TEB'i yakalayamayan hastalardan sadece 1 tanesinin final boyu da -2SD'nin altında idi. Ortalama final boyla TEB arasında ki fark $3,6 \pm 1,53$ cm olarak hesaplandı.

Tablo 4.8. Olguların final boy SDS'leri ile MPH SDS'leri

	MPH (SDS)					
	≤ -2	$-2 < n \leq -1$	$-1 < n \leq 0$	$0 < n \leq 1$	$1 < n \leq 2$	$n > 2$
	Sayı (%*)	Sayı (%*)	Sayı (%*)	Sayı (%*)	Sayı (%*)	Sayı (%*)
Final Boy (SDS)						
$n \leq -2$	1 (25,0)	2 (9,1)	0	0	0	0
$-2 < n \leq -1$	0	7 (31,8)	4 (9,1)	0	0	
$-1 < n \leq 0$	1 (25,0)	9 (40,9)	14 (38,9)	3 (42,9)	0	0
$0 < n \leq 1$	1 (25,0)	1 (4,5)	10 (27,8)	1 (14,3)	0	0
$1 < n \leq 2$	1 (25,0)	3 (13,6)	6 (16,7)	3 (42,9)	1 (100,0)	0
$n > 2$	0	0	2 (5,6)	0	0	0
*Sütun yüzdesi n:hasta sayısı						

Final boy SDS değeri , -2SD gerisinde kalan 3 hasta saptandı. 3 hastadan 2'sinin final boyu TEB'i geçmiş, fakat 1 tanesi tahmini erişkin boyun da altında kalmıştır. (Hastanın ayrıntılı bilgisi tablo 4.7.1 / 2.sırada sunulmuştur.)

MPH SDS'si -2SD gerisinde kalan 4 hasta varken bu hastalardan sadece 1 tanesinin final boyu -2SD gerisinde kalmıştır. (Final boyu -2SD kalan hastaların ayrıntılı özellikleri tablo 4.8.1'de sunulmuştur.)

Tablo 4.8.1 Final boyu -2SD kalan hastaların özellikleri

Hasta	Başvuru yaşı (yıl)	Başvurudaki KY (yıl)	Başvurudaki boyu (cm)	Tedavi bitimindeki boyu (cm)	MPH (cm)	MPH SDS	TEB (cm)	Final boyu (cm)	Final Boy SDS	Final yaşı (yıl)
1.T.Ü	10 y	11 y	135,0	142,0	149,5	-2,3	149,0	150,0	-2,2	16 y 11 ay
2.B.U	10 y	12 y	136,5	142,0	153,0	-1,7	151,4	146,5	-2,7	16 y 3 ay
3.P.T	8 y 9 ay	11 y	126,3	137,0	152,0	-1,9	142,0	149,0	-2,3	17 y 1 ay

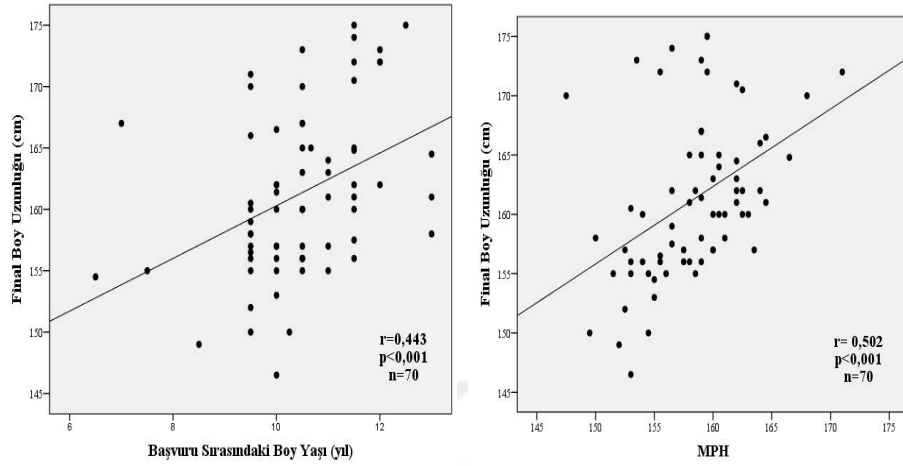
Olguların final boyları ile başvuru anındaki takvim yaşı, kemik yaşı, boy yaşı ve MPH arasındaki ilişki tablo 4.9'da sunulmuştur.

Tablo 4.9.

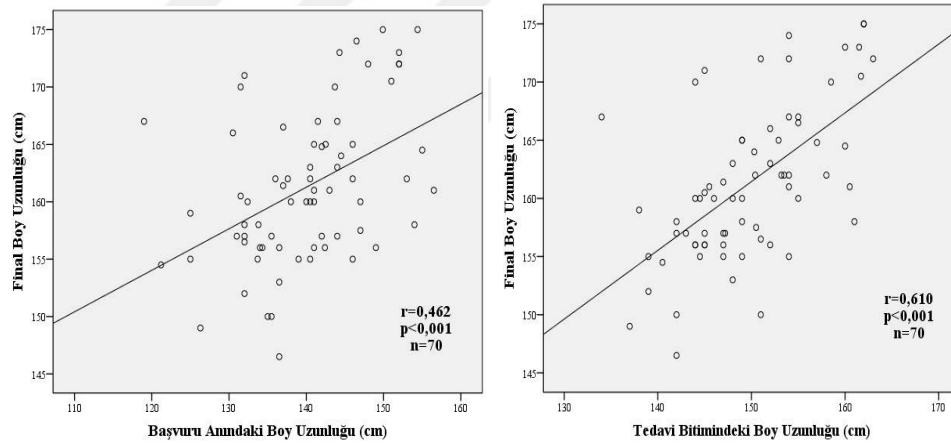
	Final Boy Uzunluğu (n=70)	
	r*	p
Başvuru Anındaki Takvim Yaşı (yıl)	-0,062	0,612
Başvuru Anındaki Kemik Yaşı (yıl)	0,130	0,283
Başvuru Anındaki Boy Yaşı (yıl)	0,443	<0,001
MPH	0,502	<0,001
Başvuru Anındaki Boyu (cm)	0,462	<0,001
Tedavi Bitimindeki Boyu (cm)	0,610	<0,001
Tedavi Sonrası Adet Görme Yaşı (yıl)	-0,031	0,800
*Spearman korelasyon katsayısı		

Hastaların final boy uzunlukları ile başvuru anındaki boy yaşı, MPH değeri, başvuru anındaki ve tedavi bitimindeki boy uzunluğu arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,443$, $p<0,001$, $r=0,502$, $p<0,001$, $r=0,462$, $p<0,001$, $r=0,610$, $p<0,001$) (Tablo 4.9, Şekil 4.1, 4.2).

Hastaların final boy uzunlukları ile başvuru anındaki takvim yaşı, başvuru anındaki kemik yaşı ve tedavi sonrası adet görme yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9).



Şekil 4.1. Final Boy Uzunluğu ile Başvuru Sırasındaki Boy Yaşı ve MPH Arasındaki İlişki



Şekil 4.2. Final Boy Uzunluğu ile Başvuru Anındaki ve Tedavi Bitimindeki Boy Uzunluğu Arasındaki İlişki

Olguların final boy SDS'leri ile başvuru anındaki ve tedavi sonrası boy SDS'leri arasındaki ilişki tablo 4.10'da sunulmuştur.

Tablo 4.10.

	Final Boy (SDS) (n=70)	
	r*	P
Başvuru Anındaki Boy (SDS)	0,562	<0,001
Tedavi Bitimindeki Boy (SDS)	0,582	<0,001
*Spearman korelasyon katsayısı		

Hastaların final boy SDS'leri ile başvuru anındaki boy SDS'leri ve tedavi bitimindeki boy SDS'leri arasında pozitif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,562$, $p<0,001$, $r=0,582$, $p<0,001$) .

Adet görme şikayetiyle başvurma, başvurudaki meme gelişim evresi ve endometrium kalınlığı ile tedavi sonrası adet görme yaşı arasındaki ilişki tablo 4.11'de sunulmuştur.

Tablo 4.11.

	Tedavi Sonrası Adet Görme Yaşı (yıl)		p
	N	$\bar{X} \pm S$	
Adet Görme Şikayeti ile Başvurma			
Adet görme şikayeti ile başvuran hastalar	17,0	11,5±0,5	0,018
Diğer nedenlerle başvuran hastalar*	53,0	11,8±0,5	
Meme Gelişimi			
Tanner Evre 2	8,0	12,1±0,6	0,051
Tanner Evre 3	49,0	11,7±0,5	
Tanner Evre 4	13,0	11,7±0,5	
Endometrium Kalınlığı			
Silik	28,0	11,9±0,5	0,079
Ölçülebilen	42,0	11,7±0,5	
X̄: Ortalama; S: Standart sapma *Pubik kıllanma, Aksiller kıllanma, Hızlı büyüme			

Adet görme şikayeti ile gelen hastaların, tedavi sonrası adet görme yaşları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,018$).

Hastaların meme gelişimleri ve endometrium kalınlıklarıyla tedavi sonrası adet görme yaşı arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tedaviye başlama yaşı, başvuru anındaki kemik yaşı, başvuru anındaki boy yaşı ve annelerinin adet görme yaşı ile hastaların tedavi sonrası adet görme yaşı arasındaki ilişki tablo 4.12’de sunulmuştur.

Tablo 4.12.

	Tedavi Sonrası Adet Görme Yaşı (yıl) (n=70)	
	r*	P
Tedavi Başlama Yaşı (yıl)	-0,176	0,146
Başvuru Anındaki Kemik Yaşı (yıl)	-0,248	0,039
Başvuru Anındaki Boy Yaşı (yıl)	-0,300	0,012
Annenin Adet Görme Yaşı (yıl)	-0,030	0,806
*Spearman korelasyon katsayısı		

Hastaların ilk adet görme yaşları ile başvuru anındaki kemik ve boy yaşları arasında negatif yönde, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $r= -0,248$, $p=0,039$, $r= -0,300$, $p=0,012$)

Hastaların ilk adet görme yaşları ile tedaviye başlama yaşı ve annelerinin ilk adet görme yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Adet görme şikayeti ve diğer şikayetlerle başvuran hastaların özelliklerinin dağılımı tablo 4.13’de sunulmuştur.

Tablo 4.13.

	Adet Görme Şikayeti ile Başvurma Durumu		P
	Adet görme (n=17)	Diğer (n=53)	
	$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	
Başvuru Anındaki Takvim Yaşı (yıl)	9,9±0,3	8,9±0,7	<0,001
Başvuru Anındaki Kemik Yaşı (yıl)	12,2±0,6	10,9±0,9	<0,001
Başvuru Anındaki Boy Yaşı (yıl)	11,3±0,8	10,2±1,2	<0,001
Başvuru Anındaki Relatif VKİ			
≤120	8,0 (47,1)	34,0 (64,2)	0,211
>120	9,0 (52,9)	19,0 (35,8)	
Meme Gelişimi			
Tanner Evre 2	0	8,0 (15,1)	0,001
Tanner Evre 3	9,0 (52,9)	40,0 (75,5)	
Tanner Evre 4	8,0 (47,1)	5,0 (9,4)	
Başvuru Anındaki Ortalama Over Hacmi (cc)	4,1±1,6	4,0±1,8	0,423
Endometrium Kalınlığı			
Silik	4,0 (23,5)	24,0 (45,3)	0,111
Ölçülebilen	13,0 (76,5)	29,0 (54,7)	
Endometrium Kalınlığı (mm)	5,2±2,5 (n=13)	3,4±1,7 (n=29)	0,026
Final Boy Uzunluğu (cm)	161,2±7,6	161,3±6,5	0,984
Tedavi Sonrası Adet Görme Yaşı (yıl)	11,5±0,5	11,8±0,5	0,018
X̄: Ortalama; S: Standart sapma			

Adet görme şikayeti ile başvuran hastalar; başvuru anındaki takvim yaşı, kemik yaşı, boy yaşı, endometrium kalınlığı ve tedavi bitiminden sonraki adet görme yaşı açısından, diğer şikayetlerle gelen hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

- Adet görme şikayeti ile başvuranların, başvuru anındaki takvim yaşı, kemik yaşı, boy yaşı ve endometrium kalınlığı başvurmayanlardan anlamlı olarak fazla iken tedavi sonrası adet görme yaşı anlamlı olarak küçüktü. Adet görme şikayeti ile gelen hastalar diğerlerine göre daha erken yaşta adet görmektedir (Tablo 4.13).
- Adet görme şikayeti ile başvuran hastalar başvurudaki meme gelişim evresi açısından diğerleri ile kıyaslandığında tanner evre 4 olanların yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,001$) (Tablo 4.13).

Adet görme şikayeti ile başvuran hastalar, başvuru anındaki relatif VKİ , ortalama over hacimleri ve final boy uzunlukları açısından diğerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Olguların başvuru anındaki relatif VKİ'leri ile tedavi sonrası relatif VKİ'leri arasındaki ilişki tablo 4.14'de sunulmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası relatif VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,328$).

Tablo 4.14.

	$\bar{X} \pm S$ (n=70)
Başvuru Anındaki Relatif VKİ	116,3±14,3
Tedavi Sonrası Relatif VKİ	117,9±14,1
p*	0,328
*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi	

Tablo 4.15. Olguların başvuru anındaki ve tedavi sonrası relatif VKİ'lerinin dağılımı

	Tedavi Sonrası RVKİ		Toplam	p***
	≤120	>120		
	Sayı (%*)	Sayı (%*)	Sayı (%**)	
Başvuru Anındaki RVKİ				
≤120	38,0 (90,5)	4,0 (9,5)	42,0 (60,0)	<0,001
>120	6,0 (21,4)	22,0 (84,6)	28,0 (40,0)	
Toplam	44,0 (62,9)	26,0 (37,1)	70,0 (100)	
*Satır yüzdesi **Sütun yüzdesi ***McNemar Testi				

Hastaların relatif VKİ değerleri 120 sınır değerine göre sınıflanarak 120 ve altı normal, 120'nin üzeri kilolu olarak adlandırıldı.

- Tedavi öncesi kilolu olan toplam 28 hastanın %21,4'ü (n=6) tedavi sonrasında normal olduğu görüldü. Diğer taraftan tedavi öncesinde normal kilolu olan 42 hastanın %9,5'inin (n=4) tedavi sonunda kilolu olduğu görüldü.

Tedavi öncesiyle sonrası arasındaki bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($<0,001$) (Tablo 4.15).

Başvuru RVKİ değeri <120 olan 38 hastanın RVKİ ortalaması: **B:**106,6 $\pm$ 8,7 **T:**107,9 $\pm$ 7,4

Başvuru RVKİ değeri >120 olan 6 hastanın RVKİ ortalaması: **B:**124,2 $\pm$ 4,7 **T:**116,2 $\pm$ 4,2

Tedavi RVKİ değeri >120 olan 4 hastanın RVKİ ortalaması: **B:**115,8 $\pm$ 4,0 **T:**137,3 $\pm$ 11,7

Tedavi RVKİ değeri >120 olan 22 hastanın RVKİ ortalaması: **B:**131,1 $\pm$ 10,7 **T:**132,2 $\pm$ 7,6

(B:başvuru anında T: tedavi sonrası) (Tablo 4.15).

5. TARTIŞMA

Puberte prekoks (erken puberte) ikincil cins özelliklerinin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlamasıdır. Erken pubertede altta yatan neden idiyopatik olabileceği gibi, santral sinir sistemi tümörleri, inflamasyon ve travmayı içeren bazı nörolojik nedenler gibi yaşamı tehdit edici bir durum da olabilir (146).

Kızlarda PP daha sık görülür ve büyük çoğunluğu idiyopatik SPP'tur. Bu hastalarda hipotalamus-hipofiz-gonad aksının neden erken aktif hale geldiği halen tam bilinmemekle birlikte metabolik, nütrisyonel ve hormonal faktörlerin karmaşık etkileşiminin etkili olduğu düşünülmektedir (147). Erken pubertenin ilerleyici olduğu durumda kızlarda erken menarş, erken epifizyal kapanmaya bağlı kısa erişkin final boy ve olumsuz psikososyal etkilenme gibi sorunlar yaşanabilir (148). Bu nedenle SPP tanısı alan olgular tedavi edilmelidir. SPP tedavisinde uzun etkili GnRH analoğu kullanılmaktadır.

Çalışmamızda ki amacımız SPP tanısıyla leuprolide asetat tedavisi alan kız olguların tedavi bitiminden sonra ki uzun dönem pubertal verilerini ve boy kazanımlarını araştırmaktır.

Tedavi başlanmasına karar verilen hastalara, tedaviden önce mutlaka kranial görüntüleme yapılmalıdır. Bridges ve ark.'nın 1994'de yayınlanan çalışmasında kranial görüntülemelerde SPP'lu kız hastaların %4,8-13,3'ünde, erkek hastaların %19,2'sinde intrakranial lezyon ile karşılaşılabilineceği bildirilmiştir (149). Çalışmamızdaki 70 hastanın kranial görüntülemesi normaldi.

Santral puberte prekoks tedavisinde uzun etkili GnRH analogları 1980'li yıllardan beri kullanılmaktadır (150). Tedavi başlanan hastalarda uygun tedavi dozunun verilmesi tedavide hedefe ulaşılması açısından önemli bir noktadır (151,152). Santral puberte prekoksda hastalara tedavi olarak uygulanacak GnRH'a dozu ile ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. Özellikle Amerikan ekolü daha yüksek dozlarda tedavi önerirken Avrupa'da daha düşük dozlar kullanılmaktadır (8,153-155). ABD'de başlangıç dozu genellikle 300 µ/kg/gün veya 28 günde bir 7,5 mg olarak belirlenirken, Avrupa'da en çok kabul gören başlangıç dozu 28 günde bir im veya sc uygulanan 3,75 mg'dır (118,153,154).

Bizim çalışmamızda tüm hastaların tedavisi düşük doz (3,75 mg/28 gün sc) ile başladı. Ancak takipte pubertal bulguların ilerlemesi, hızlı boy uzaması ve kemik yaşında ilerleme olması halinde doz arttırıldı. 70 hastanın 68'inde doz artırılmasına gerek olmadı, bu hastalar tüm tedavilerini 28 günde bir 3,75 mg sc leuprolide asetat tedavisi alarak tamamladı. 2 hastada (%2,8) tedavinin etkinliği yetersiz olduğundan doz arttırıldı. Çalışmamız da düşük dozun etkinliği gösterildi. Literatürde bizim çalışmamızı destekleyen yani düşük dozun yeterli olduğunu gösteren yayınlar çoğunluktadır (162,128,118).

SPP tanısı alan hastalar bulguların başlama yaşı, ilerleme hızı ve boyu etkileyen diğer faktörler açısından heterojen bir grup olduğu için, tedavinin erişkin boya etkisini değerlendirmek zordur. Pasquino ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada SPP tanısı ile GnRHa tedavisi alan 87 hasta ile tedavisiz takip edilmiş 32 hasta karşılaştırılmıştır. Tedavi edilen hastaların final boylarının tedavi başı TEB 'dan $5,1 \pm 4,5$ cm daha uzun olduğunu göstermişlerdir. Tedavi alan tüm hastaların hedef boyu geçtiği, tedavisiz gruptakilerin ise hedef boyun altında kaldığı saptanmıştır (158).

SPP tanısı konup, tedavi alan ve almayan olguların tedavi final boylarının karşılaştırıldığı yayınlarda; tedavi ile boyda 5-8 cm kadar kazanım olduğu gösterilmiştir (159,160).

TEB; olguların başvuru anındaki boy ve KY kullanılarak Bayley-Pinneau yöntemiyle hesaplanan uzunluktur (145). Tedavi öncesi tahmini erişkin boyun hesaplanması ile olguların tedavi sonrası ulaştıkları erişkin boy arasında yapılan karşılaştırma tedavinin getirdiği boy kazanımı hakkında fikir vermektedir.

Literatürde GnRHa tedavisi sonrası final boyun; tahmini erişkin boyu geçtiği birçok vaka serisinde gösterilmiştir. 2003 yılında Antoniazzi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SPP nedeniyle tedavi alan 48 olgu değerlendirilmiştir. Bu hastaların tedavi başında takvim yaşları 7.3 ± 0.9 , kemik yaşları 8.8 ± 1.2 , tedavi sonu takvim yaşları 11.27 ± 0.97 , kemik yaşları 12.35 ± 0.43 , MPH 161.9 ± 6.3 cm, TEB 152.9 ± 9.6 cm iken, final boy $159,9 \pm 6,2$ cm olarak bulunmuştur. Hastaların final boylarının, tedavi başında hesaplanan TEB'e göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha uzun olduğu görülmüştür (156).

Heger ve ark. GnRHa tedavisi alan 50 kız olguda yapmış olduğu çalışmada final boyun TEB'den daha uzun olduğunu göstermişlerdir (final boy : $160,6 \pm 8$ cm ; TEB: $154,9 \pm 9,6$ cm) (137). Başka bir çalışmada 10 kız olgu 5 yıl boyunca izlendiğinde final boylarının TEB 'den 3,4 cm uzun olduğu gösterilmiştir (161). Lee ve ark. da 40 olguda yaptıkları çalışmada bu farkı 5,1 cm bulmuştur (final boy: $162,5$ cm , TEB: $157,4$ cm) (157).

MPH (hedef boy= midparental height= MPH) ; ebeveyn boylarına göre hesaplanan, hastaların genetik boy potansiyellerini gösteren bir değerdir. Tedavi ile olgular genetik boy potansiyelini yaklamaktadır. Bu konuda yapılmış birçok çalışma vardır. Brito ve arkadaşları tarafından 2008 yılında Brezilya'da yapılan bir çalışmada SPP tanısı ile GnRHa tedavisi alan 46 kız hasta incelenmiş hastaların tedavi başında ortalama takvim yaşı 7.3 ± 2 , kemik yaşı 10.6 ± 2.16 , TEB 151.6 ± 9.7 cm, MPH 157.5 ± 4.5 cm, tedavi süresi 3.2 ± 1.8 yıl, tedavi sonunda takvim yaşı 10.7 ± 0.75 , kemik yaşı 12.4 ± 0.9 , final boy 155.3 ± 6.9 cm bulunmuştur. Final boy MPH değerinin altında kalmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(162).

Paterson ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada SPP tanısı ile ortalama 2.9 (0.7-8.9) yıl GnRHa tedavisi almış 46 hasta incelenmiştir. Bu hastaların tedavi başlama yaşları ortalama 8.3 (1.8-10.5), tedavi öncesi boy SDS 0.72, tedavi sonunda boy SDS 0.28 bulunmuştur. Final boya ulaşan 11 hastanın ortalama MPH 160.9 cm (-0.48 SD), final boyları ise ortalama 159.7 cm (-0.63 SD) saptanmıştır. Final boya ulaşan 11 hastanın 9'unun final boyu MPH'nin üzerinde bulunmuştur(124).

Klein ve ark. 80'i kız ; 18'i erkek GnRha tedavisi alan SPP'lu hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada ; hastaların tedaviye başlama yaşı ortalama $5,3 \pm 2,1$ yaş, ortalama tedavi süresi $6,1 \pm 2,5$ yıl olarak belirlenmiştir. 80 kız hastanın final boy ortalaması $159,8 \pm 7,6$ cm ($0,6 \pm 1,3$ SDS) saptanmış ki bu hastaların final boyu tedavi öncesi TEB ortalamasından $149,3 \pm 9,6$ cm ($-2,4 \pm 1,6$ SDS) daha uzun bulunmuştur. 18 erkek hastanın final boy ortalaması ise $171,1 \pm 8,7$ cm ($-0,8 \pm 1,3$ SDS) olarak TEB'den $156,1 \pm 14,2$ cm ($-3,2 \pm 2,1$ SDS) daha uzun bulunmuştur. Tedavisinde 2 yıldan az gecikme olan 54 hastanın ortalama erişkin boyu ile MPH'sı arasında

anlamli bir fark bulunmamıştır. 21 hasta ise MPH ‘yı geçmiştir. Bu çalışmada final boy SD skoru ile tedavi süresi, MPH , tedavi başlangıcındaki TEB, tedavinin son yılındaki büyüme hızı arasında pozitif korelasyon ; tedavideki gecikme, tedaviye başlama yaşı, tedavi bitimindeki KY, tedavi başlangıcındaki meme evresi, kronolojik yaş ile KY arasındaki fark ile arasında ters korelasyon saptanmıştır (163).

Çalışmamızda ortalama $21,7 \pm 8,5$ ay leuprolide asetat tedavisi gören 70 hastanın TEB $157,7 \pm 7,4$ cm, MPH $158,3 \pm 4,5$ cm, final boy $161,3 \pm 6,7$ cm bulundu. Hastalarımızın tedaviye başlangıç yaşı ($9,1 \pm 0,7$ yıl) ve KY ($11,2 \pm 1$ yıl) diğer çalışmalardaki hastalara göre ileri olmasına rağmen final boy ortalaması ($161,3 \pm 6,7$ cm); benzer bulunmuştur. (124),(156),(137),(157) (sırasıyla; 159.7 cm, 159.9 cm, 160.6 cm, 162.5 cm).

Kemik yaşının hızlı ilerlemesi final boyun hedef boyun altında kalmasına neden olmaktadır. Hastalarımızın 60’ı (%85,8) tahmini erişkin boya ulaşmışken 10’unun (%14,2) ulaşamadığı görüldü. TEB’i yakalayamayan hastalardan 8’inin; başvuru anındaki kemik yaşı, başvuru yaşından en az 1,5 yıl ileri idi, 9 hastanın tedaviye başlama yaşı 9,5-10,5 arasındaydı. Hastaların tahmini erişkin boyun altında kalması; KY ve tedaviye başlama yaşlarının ileri olmasına bağlandı.(Tablo 4.7.1.) Çalışmamızda 3 hastanın final boyu , -2SD gerisinde kaldı. 3 hastadan 2’sinin final boyu TEB’i geçti, fakat 1 tanesi tahmini erişkin boyun altında kaldı.

MPH SDS’si -2SD gerisinde kalan 4 hastamız vardı. Bu hastalardan sadece 1 tanesinin final boyu -2SD gerisindeydi. Çalışmamızda ortalama MPH SDS ile final boy SDS arasındaki fark $-0,78 \pm 0,42$ saptandı.

Klein ve ark. çalışmasıyla benzer olarak çalışmamızda da hastaların başvuru anındaki boy yaşı, MPH değeri, başvuru anındaki ve tedavi bitimindeki boy uzunluğu ile final boy arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon saptandı. Diğer taraftan hastaların final boy uzunlukları ile şikayet başlama yaşı, başvuru anındaki takvim yaşı, tedaviye gecikme süresi, başvuru anındaki kemik yaşı arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

GnRHa tedavisinin başlama yaşı final boyu etkileyen faktörler arasındadır. 6 yaşından önce tedaviye başlanmasının boy kazanımını 6 yaşından sonra tedaviye başlananlara göre daha çok arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Klein ve ark. yapmış olduğu çalışmada; 6 yaşından önce ve 6-8 yaş arası tedaviye başlanan hastaların final boyları kıyaslanmıştır. 6 yaşından önce tedaviye başlananların daha uzun olduğunu göstererek onlarda tedavinin daha etkin olduğunu vurgulamıştır (163).

Benzer şekilde Kletter ve ark.'nın 131 kız hastadan oluşan çalışma grubunda; 6 yaşından önce tedavi başlanan olguların uzama hızları ve erişkin boylarının diğerlerine göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir (164).

Cassio ve arkadaşlarının 7,5-8,5 yaşlar arasında PP tanısı alan kız hastalar üzerinde yaptığı randomize çalışmada; 46 hastanın bir kısmı triptorelin (3,75 mg/4 hafta) tedavisi almış, geri kalanı ise tedavisiz izlenmişti. Her iki grupta benzer boy ve benzer hedef boylarına ulaşmıştı (165). O nedenle Cassio ve arkadaşları bu yaş grubunda tedavinin hiçbir faydası olmadığını savunmaktaydı.

Bouvattier ve arkadaşları da benzer şekilde 8,4 ve 10 yaşlarında pubertesi başlayan kızlara GnRH agonist tedavinin hiçbir yararının olmadığını savunan gruptaydı (166).

Bu görüşlerin aksine her yaşta tedavinin önemli olduğunu destekleyen gruplar da vardır. Brito ve arkadaşları ise 6 yaşından büyük hastalarda da tedavinin genetik boy potansiyelini korumada etkinliğini göstermiştir (167). Carel ve arkadaşları, pubertal bulguların 6-8 yaşları arasında başladığı 42 hastada tedavi başı TEB ile final boyu karşılaştırmış ve bu yaş grubundaki hastaların da tedaviden fayda gördüklerini bildirmiştir (168).

Bu konuda ki sonuçlar tartışmalı olsada; tedaviye başlama yaşının $9,11 \pm 0,73$ yıl olduğu çalışmamızda 66 hasta hedef boyunu yakaladı (Tablo 4.8). Bu sonuçlar da, geç yaşta bile olsa tedavinin boy kazanımı üzerine olumlu etkisinin olduğunu desteklemektedir.

Literatürdeki çalışmalar 11 yaşından sonra ki tedavinin final boyu arttırmadığını (167) savunmakta ve kemik yaşı 12-12,5 olduğu zaman tedavinin kesilmesi gerektiğini önermektedir (170). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak takvim yaşı 11 ± 0.8 , kemik yaşı 12.3 ± 0.7 iken hastaların tedavisi kesildi.

Obezite sıklığının sürekli arttığı bilinmektedir (171,172). Metaanaliz sonuçları VKİ'deki artışın puberteyi erkene çektiğini desteklemektedir (173-175).

Tayland'da 8-16 yaş arası 3120 kızı kapsayan bir çalışmada şişman kızlarda menarş yaşının normal ağırlıklı olanlara göre daha erken olduğu (11,5 ve 12,4yaş), bunların başlangıçta daha hızlı büyüdükleri, erişkin boya daha önce eriştikleri (13 ve 15 yaş) ve sonuçta erişkin boylarının daha kısa olduğu (153 ve 155 cm) saptanmıştır (176).

Tartışma konusu olan bir diğer konu ise; GnRHa'nın tedavi sırasında ve sonrasında VKİ üzerine olan etkisidir. Tedavinin VKİ artırdığını bildiren çalışmalar yanında (124,170,178) GnRHa tedavisi ile VKİ'de değişme olmadığını (137,167,156) veya azalma görüldüğünü bildiren çalışmalar (180,158) da yayınlanmıştır.

Palmert (170) tarafından 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada SPP tanısı ile goserelin tedavisi alan 46 kız incelenmiş. Ortalama 2.9 yıl tedavi sonrası VKİ SDS'de anlamlı bir artış gözlenmiştir (tedavi öncesi VKİ SDS 0.93, tedavi sonrası VKİ SDS 1.2). Tedavi öncesi hastaların % 41'i normalden fazla kilolu, % 28'i obezken tedavi sonrası bu oranlar sırasıyla %59 ve %39'a yükselmiştir. Fakat daha sonra 46 hastadan final boya ulaşan 11'i tekrar değerlendirildiğinde VKİ SDS'de gerileme olduğu ve bu hastaların tedavi öncesindeki VKİ SDS seviyesine indikleri görülmüştür.

Poomthavorn P. ve ark.'nın (181) 2011'de yayınlanan çalışmasında idiopatik erken puberteli kız hastalarda tedavi öncesinde VKİ z-skor değerinin yüksek (1.26 ± 0.95) olduğu ve hastalar final boya ulaştığında bu değer normalde (0.16 ± 1.0) döndüğü kayıt edilmiştir.

Polonya’da 2009’da yapılan bir çalışmada SPP’lu 43 kız hastanın GnRH analogları ile tedavi öncesi ve sonrası VKİ SD skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavi öncesinde %9,8 hastanın aşırı kilolu, %22 hastanın obez ve tedavi sonunda %18,6 hastanın aşırı kilolu, %14 hastanın obez olduğu gözlemlenmiştir (182).

Oostdijk ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tedavi başlangıcında triptorelinin tedavi süresince VKİ’yı arttırdığı ve kesiminde bir değişiklik yapmadığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda triptorelinin VKİ’yı arttırdığı, buserelinin ise değişiklik yapmadığı saptanmıştır (132).

Seung Jae ve ark. (183) çalışmasında 18 aydan daha uzun süre GnRHa tedavisi alan 38 kız hastanın tedavi öncesi ve tedavi süresince VKİ SDS’leri değerlendirilmiş. Tedavi öncesinde VKİ SDS ‘si normal olan kızlarda VKİ SDS’deki artışın; kilolu olanlara göre daha fazla olduğu saptanmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Aguian ve ark (184) yaptığı çalışmada VKİ SDS’nin normal kiloda olan hastalarda; kilolu olan hastalara göre daha çok arttığını raporlamıştır. Bu çalışmada VKİ SDS’de tedavi başlangıcına göre (0,58±1,18) ; 12.ay (0,79±0,84) ve 18. aylarda (0,96±0,83) artış olduğu gösterilmiştir. VKİ SDS normal kiloda olanlarda; kilolu olanlara göre daha çok artmıştır fakat artış anlamlı kabul edilmemiştir.

Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası relatif VKİ’leri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Normal kiloda olanlar ve obezler kıyaslandığında , tedavi öncesi obez olan hastaların %21,4 ‘ü normale dönerken , normal kiloda olan %9,5 hastanın obez olduğu saptandı. Her iki yöndeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çok sayıda çalışma yapılsa bile GnRHa tedavisinin obeziteye neden olup olmadığı hala tartışma konusudur. Normal fiziksel gelişim boyunca kız çocuklarında yaşamın ilk 1 yılında VKİ’da artış olur; sonraki 4 yılda azalma eğilimindedir ve sonra yetişkinlik dönemine kadar tekrar artış gösterir. Bu nedenle VKİ SDS’deki artışa bağlı 6 yaş grubunda ki obezite gözden kaçabilir ki bu grup hastalarda SPP ‘de görülebilir. Kilodaki artışı azaltmak adına önleyici tedbir olarak fiziksel aktiviteyi

arttırmak önerilebilir. GnRha tedavisinin obeziteye olan etkilerini aydınlatmak için uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır (185,186) .

SPP tanısıyla tedavi gören hastaların menarş yaşı ortalama 12 yaş iken, tedavi olmayan grubun ki 9,6 yaş saptanmış ve ikisi arasında ki fark anlamlı bulunmuştur(135).

1995-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada SPP tanısı alan 73 hastanın 32'sine GnRHa tedavisi verilmiş, 20'sine ise tedavi verilmemiştir. Menarş yaşı tedavi alanlarda $11,6 \pm 0,8$ iken tedavi almayanlarda $10,1 \pm 1,1$ saptanmıştır (159) .

Kaplowitz ve ark. (187)'in çalışmasında anne menarş yaşları incelendiğinde SPP tanılı olgularda anne menarş yaşı diğer olgularla benzer bulunmuş, SPP ile ilişki saptanmamıştır. Anne menarş yaşının idiyopatik erken puberte ile ilişkisinin gösterilemediği başka çalışmalar da vardır (4,188). Çalışmamızda da benzer şekilde SPP ve anne menarş yaşı arasında ilişki bulunmadı. Ancak Vries ve ark. (110) idiyopatik SPP'li olgularla aile hikayesi arasında ilişki saptamışlardır. Bu sonuca ulaşılmasında Vries ve ark. (110) aile hikayesini anne menarş yaşıyla sınırlı tutmayıp, babaların ergenlik yaşını da sorgulaması, daha geniş bir aile analizi yapması bir etken olabilir (4).

SPP hastalarında tedavi kesiminden sonra pubertal bulgular çoğunlukla 6 ay-1 yıl içinde geri döner. Ortalama süre olarak 0,9 ay-1,5 yıl içinde menarş başlar. Hastaların ortalama menarş yaşı 12,6 -13,6 yıldır (189).

Kore'de Baek ve ark. (190) yapmış olduğu bir çalışmada; GnRH a tedavisinden 14 ay sonra menarş görmüş. Hastaların menarş yaşı 11,9 , kemik yaşı 12,8 bulunmuş ve normal popülasyonla kıyaslandığında menarş yaşları (12,6) benzer saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların tedavi sonrası adet görme yaşları ortalama $11,7 \pm 0,50$ iken tedavinin sona ermesinden adet görülmesine kadar geçen süre ortalama $8,8 \pm 6$ aydı.

Tedavinin uzun süreli etkilerinde, olguların adet siklusları ve fertilitte durumlarını inceleyen az sayıda çalışma vardır. Pasquino ve ark. (158) yapmış

olduğu 87 kişilik GnRH analogu tedavisi alan bir grupta; 82 hastanın düzenli adet gördüğü, 5 hastada ise yoğun egzersiz programına bağlı oligomenore olduğu fakat bu hastalarında egzersiz programı kontrol altına alındığında adet düzenlerinin normale döndüğünü ve 6 'sının gebe kalıp normal çocuklara sahip olduğunu göstermiştir.

Neely ve ark. (191) yetişkin döneme ulaşan 20 SPP hastanın, %80 'inin tedavi sonrası menstürel sikluslarının normal olduğu, hastalardan 7'sinin 12 gebeliği ve bu gebeliklerden doğan çocukların sağlıklı olduğunu raporlamışlardır. Yapılan araştırmada genel popülasyonla kıyaslandığında gebelik düşükleri benzer bulunmuştur.

Heger ve ark. (192) ortalama yaşı 23,6 olan 34 hastayı incelemiş, bu hastalar tedaviden 12,5 yıl sonraya kadar takip edilmiş. 12 tanesi hamile kalmış. Hastaların adetleri düzenliymiş ve hiçbirinin meme ve uterin rahatsızlığı yokmuş. Bu sonuçlar SPP tedavi gören hastalarla, sağlıklı kişilerin reproduktif sistemi arasında bir fark olmadığını desteklemektedir.

Çalışmamızdaki hastaların %97,1'inin (n=68) adeti düzenliyken %2,9'unun (n=2) düzensizdi. Yapılan takiplerde adet düzensizliği zemininde PKOS saptandı. Bu veriler literatürle uyumluydu.

PKOS reproduktif yaş grubunun %5-10'unda görülen; anovulasyon, hiperandrojenizm ve polikistik over ile karakterizedir (193,194). Ciddi insülin-rezistan obezite, prematür adrenarş, erken seksüel gelişim PKOS'un risk faktörleri arasında bilinmektedir. PKOS'un nedeni net olarak bilinmesede LH pulsasyon ve sekresyonunun anormalliği, gonadal steroidogenez bozuklukları veya hiperinsülinizimin neden olduğu nöroendokrin sistem anormalliklerine bağlı indüklendiği düşünülmektedir (58).

SPP'da menarştan 0,5-4 yıl sonra PKOS gelişebildiği bilinmektedir (136). SPP hastalarında PKOS görülme prevalansı, hastanın özelliklerine, tedavi süresine, izlem süresine ve PKOS tanı kriterleri standartları arasındaki farklılıklara göre değişmektedir. Yapılan bir çalışmada SPP tanısı alan hastaların %24'ü kontrol grubunda ise %2 oranında PKOS görüldüğü raporlanmıştır (195). Öte yandan Magiakou ve ark. (135) GnRHa tedavisi alan hiçbir hastada PKOS görülmediği ve

overyan disfonksiyonun GnRHa ile tedavi edilmeyen hasta grubunda oluşma olasılığının daha yüksek olduğunu raporlamıştır.

Chiavaroli ve ark 8-10 yaşlarında erken puberte tanısı alan GnRHa ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyen hastalarda PKOS sıklığına bakmış, GnRHa tedavi edilenlerde PKOS ve hiperandrojenemi prevalansında daha yüksek oran saptamıştır. GnRHa 'nın PKOS görölmesinde bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu düşünülmektedir (196) .

Literatürde son yıllarda SPP hastalarında PKOS insidansının yüksek olduğunu rapor eden yayınlar da mevcuttur (136). Fakat bu durumun hiperinsülinemi veya prematür adrenarşa nasıl neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Hastalar SPP tanısı aldığıında hiperinsülinizm ve prematür adrenarş var mıydı, yoksa bu durum GnRHa tedavisinin bir sonucu mu , bu konuda görüş birliğine varılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

GnRHa tedavisi alan SPP hastalarında görülen psikososyal problemlerle ilgili çok az çalışma vardır. Erken dönemde adet gören adölesanlar bazı problemler için risk taşıdığı bilinmektedir. Bunlardan birkaçı aşırı ilaç ve alkol alımı, erken yaşta cinsel ilişki, adet periyodunca artan psikosomatik problemlerdir (197,198). Erken puberte adölesanlarda, ciddi emosyonel problemler, antisosyal davranışlar veya ailelerle çatışmaya eğilim oluşturabilir (199).

Mut ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada erken puberte saptanan hastalarda tedavi başlandığında ve tedavi süresince emosyonel ve davranışsal problemlerin görölmediği , benlik algısı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı saptanmıştır (200). Olgularımızda belirgin davranış problemi yoktu ancak bu konuda ayrıntılı değerlendirme yapılmadı.

GnRh analogları genel olarak güvenli ilaçlardır. Enjeksiyon yerinde kızarıklık, ısı artışı, şişlik veya granulom oluşumu gibi lokal yan etkiler hastaların % 10-15'inde görölür. 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 (133). Tedavi ile ilk haftalarda memelerde büyüme, daha sonra östradiolde düşüş ile vajinal

kanama görülebilir. Literatürde tanımlanmış daha nadir görülen başka bir yan etki GnRH analogu kullanımı veya ilaç kesimi sonrası ortaya çıkabilen femur başı epifiz kayması “slipped capital femoral epiphysis” dır.

Femur başı epifiz kayması 0.71/100 000 - 61/100 000 sıklıkta, başlıca ergenlik döneminde ki erkeklerde görülmektedir. Altta yatan GnRHa tedavisi dışında ki sebepler: iskelet maturasyonunda gecikme, fazla kilolu olma, hızlı büyüme ve uzun boylu olmadır (134).

Tedavinin vücut ağırlığını artırdığı ve osteoporoza neden olduğuna dair kaygılar olsa da bu çocukların uzun dönem izlemlerinde obezite sıklığının artmadığı ve tedavi kesiminde kemik mineral dansitelerinin normal olduğu bulunmuştur (103).

Bizim çalışmamızda tanı ve tedavi süresince hiçbir hastada döküntü, anafaksi veya başka bir ciddi yan etki görülmedi.

6. SONUÇLAR

1. Hastaların %28,6 (n=20) ile en sık meme dokusunda büyüme şikayeti ile başvurdukları (Tablo 4.2); fizik muayenelerinde meme gelişimlerinin: %11,4'ünde (n=8) Tanner evre 2, %70,0'ında (n=49) Tanner evre 3, %18,6'sında (n=16) ise Tanner evre 4 olduğu saptandı (Tablo 4.4).
2. Hastaların ultrason değerlendirmesi sonucunda %60,0'ının (n=42) endometrium kalınlığının ölçülebilir, %40,0'ının (n=28) ise silik olduğu anlaşıldı. Endometrium kalınlığı ölçülebilen 42 hastanın ortalaması $3,95 \pm 2,12$ mm'ydi. Ortalama over hacmi ortalaması ise $4,02 \pm 1,75$ cc idi (Tablo 4.6).
3. Hastaların tedavi sonrası adet yaşları ortalama $11,7 \pm 0,5$ yıl iken tedavinin sona ermesinden ilk adet görülmesine kadar geçen süre ortalama $8,8 \pm 6$ aydı. Hastaların %97,1'inin (n=68) adeti düzenliyken %2,9'unun (n=2) düzensizdi. Yapılan takiplerde adet düzensizliği zemininde PKOS saptandı (Tablo 4.6).
4. SPP tanısı konan ve ortalama $21,7 \pm 8,5$ ay leuprolide asetat tedavisi gören 70 hastada TEB $157,7 \pm 7,4$ cm, MPH $158,3 \pm 4,5$ cm, final boy $161,3 \pm 6,7$ cm bulundu (Tablo 4.7).
5. Hastaların başvuru anındaki TEB ortalaması $157,7 \pm 7,4$ cm olduğu; %85,8'inin (n=60) tahmini boya ulaşmışken %14,2'sinin (n=10) ulaşmadığı görüldü. Tahmini erişkin boya ulaşamayan hastalar ; tahmini erişkin boylarından ortalama olarak $6,5 \pm 4,8$ cm geride kaldı (Tablo 4.7).
6. TEB'i yakalayamayan hastaların 5 tanesi MPH'nında altında kaldı. Bu hastaların hiçbirinin MPH SDS'si -2 SD gerisinde değildi (Tablo 4.7.1) .
7. TEB'i yakalayamayan hastalardan sadece 1 tanesinin final boyu da -2SD'nin altındaydı (Tablo 4.7.1) .
8. Ortalama final boyla TEB arasındaki fark $3,6 \pm 1,53$ cm olarak hesaplandı(Tablo 4.7.1).

9. Final boy SDS değeri , -2SD gerisinde kalan 3 hasta saptandı. 3 hastadan 2'sinin final boyu TEB'i geçti, fakat 1 tanesi tahmini erişkin boyun altında kaldı (Tablo 4.8).
10. MPH SDS'si -2SD gerisinde kalan 4 hasta saptandı. Bu hastalardan sadece 1 tanesinin final boyu -2SD gerisinde kaldı (Tablo 4.8.1) .
11. Hastaların final boy uzunlukları ile başvuru anındaki boy yaşı, MPH değeri, başvuru anındaki ve tedavi bitimindeki boy uzunluğu arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,443$, $p<0,001$, $r=0,502$, $p<0,001$, $r=0,462$, $p<0,001$ $r=0,610$, $p<0,001$) (Tablo 4.9, Şekil 1, 2).
12. Hastaların final boy uzunlukları ile başvuru anındaki takvim yaşı, başvuru anındaki kemik yaşı ve tedavi sonrası adet görme yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9).
13. Hastaların final boy SDS'leri ile başvuru anındaki boy SDS'leri ve tedavi bitimindeki boy SDS'leri arasında pozitif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,562$, $p<0,001$, $r=0,582$, $p<0,001$) (Tablo 4.10).
14. Adet görme şikayeti ile başvuran hastaların, tedavi sonrası adet görme yaşları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,018$). Adet görme şikayeti ile başvuran hastaların, diğer şikayetlerle başvuranlara göre daha erken adet görmeye başladığı saptandı (Tablo 4.11).
15. Hastaların meme gelişimleri ve endometrium kalınlıklarıyla tedavi sonrası adet görme yaşı arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11).
16. Hastaların ilk adet görme yaşları ile başvuru anındaki kemik ve boy yaşları arasında negatif yönde, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $r= -0,248$, $p=0,039$, $r= -0,300$, $p=0,012$)(Tablo 4.12).
17. Hastaların ilk adet görme yaşları ile tedaviye başlama yaşı ve annelerinin ilk adet görme yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

18. Adet görme şikayeti ile başvuranların, başvuru anındaki takvim yaşı, kemik yaşı, boy yaşı ve endometrium kalınlığı diğerlerinden anlamlı olarak fazla iken tedavi sonrası adet görme yaşı anlamlı olarak küçüktü ($p<0,05$) (Tablo 4.13).

19. Adet görme şikayeti ile başvuran hastalar başvurdaki meme gelişim evresi açısından diğerleri ile kıyaslandığında tanner evre 4 olanların yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,001$) (Tablo 4.13).

20. Adet görme şikayeti ile başvuran hastalar, başvuru anındaki relatif VKİ , ortalama over hacimleri ve final boy uzunlukları açısından diğerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

21. Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası relatif VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,328$) (Tablo 4.14).

22. Tedavi öncesi kilolu olan toplam 28 hastanın %21,4'ü ($n=6$) tedavi sonrasında normal olduğu, tedavi öncesinde normal kilolu olan 42 hastanın %9,5'inin ($n=4$) tedavi sonunda kilolu olduğu saptandı. Tedavi öncesiyle sonrası arasındaki bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($<0,001$) (Tablo 4.15).

7. ÖNERİLER

Çalışmamızda hastaların çoğunda düşük doz leuprolide asetat tedavisinin HHG aksının baskılanması, pubertal bulguların ilerlemesinin durdurulması, menarşın geciktirilmesi ve final boyun korunmasında etkili olduğu gösterildi. Tanıda gecikmelere neden olmamak amacıyla, bütün çocuklar büyümenin izlemiyle birlikte pubertal gelişme yönünden de değerlendirilmelidir. Erken puberte belirtilerinin nedenleri araştırılmalı ve etyolojisine yönelik tedavilere mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır. Erken tanı ve tedavi hem altta yatan hastalığın kontrolü, hem de hastanın büyüme potansiyelinin korunabilmesi için önemlidir. Olgularımızın uzun dönem sonuçları da, bu tedavinin adet düzensizliği ve obeziteyi arttırıcı yönde yan etkilerinin olmadığını göstermiştir. Bu konuda daha geniş sayıda hasta ile daha uzun süreli çalışmaların yapılması literatüre katkıda bulunacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358(22):2366-77.
2. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. Ed: Lifshitz F, *Pediatric Endocrinology*. pp. 274-290, Informa Healthcare Inc, New York, USA, 2007.
3. 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.
4. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(2):129-48.
5. 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.
6. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004;10(2):135-47.
7. Öcal G. Erken puberte. Ed: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, *Pediatric Endocrinoloji*. s. 155-188, *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara, 2003.
8. 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.
9. Blondell RD, Foster MB, Dave KC. Disorders of puberty. *Am Fam Physician* 1999; 60:209-24
10. Nebesio TD, Eugster EA. Current concepts in normal and abnormal puberty. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007; 37:50-72.
11. Lee PA, Kerrigan JR. Precocious puberty. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations and management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 316-33.
12. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res* 2002;57:2-14.

13. Veldhuis JD. Neuroendocrine mechanisms mediating awakening of the human gonadotropic axis in puberty. *Pediatr Nephrol* 1996;10:304-17.
14. Reiter EO. Neuroendocrine control processes. Pubertal onset and progression. *J Adolesc Health Care* 1987;8:479-91.
15. Muir A. Precocious puberty. *Pediatr Rev* 2006; 27: 373-81.
16. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 617-41.
17. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C. et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology* 2006; 147: 1166-74.
18. Rose MP, Gaines Das RE, Balen AH. Definition and measurement of follicle stimulating hormone. *Endocr Rev* 2000; 21: 5-22.
19. 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.
20. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res.* 2002;57:2-14.
21. Ojeda SR, Urbanski HF. Puberty in the rat. in Knobil E, Neill JD (eds) the physiology of reproduction. New York: Raven Press 363-407.
22. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 1-14.
23. Lee PA, Guo SS, Kulin HE. Age of puberty: data from the United States of America. *APMIS* 2001;109:81-8.
24. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291-303.
25. Styne D.M. The Physiology of puberty. in: Brook CG, Hindmarsh P.C (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. London Blackwall Science Ltd. 2001, pl40-164.
26. Rosenfeld RL. Puberty in female and its disorders. in: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*. Saunders cong Philadelphia. 2002, p455-518.
27. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr.* 1985; 107(3):317-29.
28. 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.
29. 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
 30. Martî-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *JPediatr.* 1997;131(4):618-21.
 31. Saka HN, Neyzi O. Puberte başlangıç yaşı değişiyor mu? *Türk Pediatri Arşivi* 2005;40:7-14.
 32. 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.
 33. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, Sevinç O. Pubertal development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(10):951-61.
 34. 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.
 35. Van Winter JT, Noller KL, Zimmerman D. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940 to 1984. *J Pediatr* 1990;116:278-280.
 36. 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 celi bioassay. *J Pediatr.* 1999;134(2):T90-2.
 37. 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.
 38. Stanhope R, Brook CC. Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation? *Açta Endocrinol* 1990;123:481-486.
 39. Roman R, Johnson MC, Codner E, Boric MA, âVila A, Cassorla F. Activating GNAS1 gene mutations in patients with premature thelarche. *J Pediatr.* 2004;145(2):218-22.
 40. Lee PA. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:369-76.
 41. Rosenfield RL. Normal and almost normal precocious variations in pubertal

- development premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res.* 1994;41(2):7-13.
42. Buyukgebiz A, Bober E. Premature thelarche caused by plant growth factors. *JPEM* 2003;16:237-238.
 43. 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.
 44. Bomsan JM, Bax MM, Vit JM. Premature thelarche: a possible adverse effect of cimetidine treatment. *Eur J Pediatr* 1990;149:534-535.
 45. Nelson KG. Premature thelarche in children born prematurely. *J Pediatr* 1983;103:756-758.
 46. Dumic M, Tajic M, Mardesic D, Kalafatic Z. Premature thelarche: a possible adrenal disorder. *ArchDis Child* 1982;57:200-203.
 47. 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.
 48. Freedman SM, Kreitzer PM, Elkowitz S S, Soberman N, Leonidas JC. Ovarian microcysts in girls with isolated premature thelarche. *J Pediatr* 1993;122:246-249.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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 Oncol* 1998;6:990-995.
 53. Atabek ME, Pirgon O, Sert A. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome presenting as premature thelarche in young girls. *Pediatr Intern* 2007;49:533-535.
 54. 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.

55. Brunetti-Pierri N, Esposito V, Salerno M. Premature thelarche in Coffin-iris syndrome. *Am J Med Genet* 2003;121A:174-176.
56. Katzos G, Triantafyllou P, Gombakis N, Sofocleous C, Zafeiriou Di. Thelarche variant in a girl with Angelman syndrome. *Brain Develop* 2004;26:339-341.
57. 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.
58. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):787-96.
59. Odel WD, Parker LN. Control of adrenal androgen production. *Endocr Res* 1984-1985;10(3-4):617-30.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Remer T, Manz F. Role of nutritional status in the regulation of adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3936-3944.
65. 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.
66. Boonstra V, Van Paaren Y, Hokken-Koelega ACS. Normal serum of DHEAS in short children born SGA. *Hor Res* 2001;53:98-99.
67. 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.

68. Sperling MA, Weinzierl S A, Tamborlane WV. Sperling Pediatric Endocrinology. 3rd Ed., Philadelphia: Saunders Company, 2008: 374-421.
69. 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.
70. Cacciari E, Zucchini S, Ambrosetto P, Tani G, Carla G, Cicognani A, Pirazzoli P, Sangalli 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Baer KA. Premature ovarian failure and precocious puberty. Obstet Gynecol. 1977;49(1):15-6.

78. Root A W, 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.
79. Blanco-Garcia M, Evain-Brion D, Roger M, Job JC. Isolated menses in prepubertal girls. *Pediatrics.* 1985;76(1):43-7.
80. Boepple P. Case records of the Massachusetts Hospital. *N Engl J Med* 1989;321:1463-1467.
81. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Selle B, Stemschulte W, Harms D, Göbel U. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2357-63.
82. 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.
83. 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.
84. Mehenni H, Blouin JL, Radhakrishna U, Bhardwaj SS, Bhardvraj 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.
85. 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.
86. 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.
87. Lindsay AN, Voorhess ML, MacGillivray MH. Multicystic ovaries detected by sonography. *Am J Dis Child.* 1980;134(6):588-92.
88. 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 pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):555-62.
89. 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.

90. 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.
91. Mandel FP, Voet RL, Weiland AJ, Judd HL. Steroid secretion by masculinizing and "feminizing" Hilus celi tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52(4):779-84.
92. Merrill J. Ovarian hilus cells. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:1258.
93. Rosenfield RL. Role of androgens in growth and development of the fetus, child, and adolescent. *AdvPediatr* 1972;19:171-213.
94. 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.
95. 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.
96. Bidlingmaier F, Butenandt O, Knorr D. Plasma gonadotropins and estrogens in girls with idiopathic precocious puberty. *Pediatr Res.* 1977;11(2):91 -4.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Lughetti 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.
101. 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.

102. 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.
103. Carel JC, Leger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:2366-77
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Vries L de, Horev G, Schvartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):891
111. 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.
112. 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.

113. Lonsdale RN, Roberts PF, Trowell JE. Autoimmune oophoritis associated with polycystic ovaries. *Histopathology.* 1991; 19(1):77-81.
114. Rosenfield RL. Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs. *J Pediatr.* 1994; 124(6):989-91.
115. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):411-4.
116. 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.
117. 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.
118. 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
119. 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. *Açta Paediatr* 1994;83(6):627-33.
120. 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.
121. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs* 2004;6(4):211-31.
122. 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.
123. Partsch CJ, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(1):165-89.

124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Tanaka T, Hibi I, Kato K, Saito S, Shimizu N, Suwa S, Nakajima H. A dose finding study of a süper 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.
129. 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.
130. 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
131. 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.
132. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwe 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.
133. Letterie GS, Stevenson D, Shah A. Recurrent anaphylaxis to a depot form of GnRH analogue. *Obstet Gynecol*. 1991;78(2):943-6.
134. Kempers MJ, Noordam C, Rouwe CW, Otten BJ. Can GnRH-agonist treatment cause slipped capital femoral epiphysis? *J Pediatr Endocrinol Metab*

2001;14:729-34.

135. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, et al. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:109-17.
136. 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.
137. 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.
138. Cistemino 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.
139. Palmert MR, Hayden DL, Mansfield MJ, Crigler JF Jr, Crovvey 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.
140. 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.
141. Gunoz H, Bundak R, Furman A, Darendeliler F, Saka N. Z-score reference values for height in Turkish children aged 6 to 18 years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014, 6(1):28-33 .
142. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2–9 years allowing for height of parents. *Arch Dis Child* 1970, 45:755–762.
143. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Olcay N. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatrica*, 2006; 95:194-198.
144. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford, CA: 1959, Stanford University Press.
145. Zachman M, Sobradillo B, Frank M, et al. Height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions.

146. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1(4):164–74.
147. Sorensen 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.
148. Papadimitriou A, Beri D, Tsiaila A, Fretzayas A, Psychou F, Nicolaidou P. Early growth acceleration in girls with idiopathic precocious puberty. *J Pediatr* 2006;149(1):43–6.
149. Bridges NA, Christopher JA. et al. Sexual precocity: sex incidence and etiology. *Arch Dis Child* 1994; 70: 116-8.
150. Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting lhrh agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52(2):370-2.
151. Parker KL, Baas-Bailon RG, Lee PA. Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 71:50-52.
152. Wheeler MD, Styne DM. Diagnosis and management of precocious puberty. *Pediatr Clin North Am.* 1990; 37:1255-1271.
153. Nield LS, Cakan N, Kamat D. A practical approach to precocious puberty. *Clin Pediatr (Phila).* 2007; 46 (4):299-306.
154. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev.* 2005; 8:94-125.
155. Foster CM. Editorial: does lupron dosage make a difference in outcome when treating children with precocious puberty? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(5):1667-8.
156. 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.
157. Peter A Lee, E Kirk Neely, John Fuqua, Di Yang, Lois M Larsen, Cynthia Mattia-Goldberg and Kristof Chwalisz. Efficacy of Leuprolide Acetate 1-Month Depot for Central Precocious Puberty (CPP): Growth Outcomes During a Prospective, Longitudinal Study International *Journal of Pediatric Endocrinology* 2011, 2011:7

158. 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.
159. Jaruratanasirikul S, Thaiwong M. et al. Outcome of gonadotropin releasing analog treatment for children with central precocious puberty: 15-year experience in southern Thailand. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 519-23.
160. Allali S, Lemaire P, Couto-Silva AC. et al. Predicting the adult height of girls with central precocious puberty. *Med Sci Monit* 2011; 17: 41-8.
161. Clemons RD, Kappy MS, Stuart TE, Perelman AH, Hoekstra FT. Long-term effectiveness of depot gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of children with central precocious puberty. *Am J Dis Child*. 1993 Jun;147(6):653-7.
162. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep;89(9):4338-42.
163. 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;86:4711-6.
164. Kletter GB, Kelch RP. Clinical review 60: effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:331-4.
165. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D 1999 Randomized trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5–8.5 years. *Arch Dis Child* 81:329–332.
166. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, et al. 1999 Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3575–3578
167. Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold IJ, 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.
168. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J, Chaussain JL. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of

- treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1973-8.
169. Carel J-C, Chaussain J-L 1999 Gonadotropin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty. *Horm Res* 51(Suppl3):64–69.
 170. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, et al. 2000 When to stop GnRH analog therapy: the experience of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13:759–764.
 171. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ. et al. Overweight prevalence and trends for children and adolescents. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1085-91.
 172. Styne DM. Childhood and adolescent obesity: prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 823-54.
 173. Hermann-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC. et al. 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: 505-12.
 174. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001;108:347-53.
 175. He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res* 2001;49:244-51.
 176. Jaruratanasirikul S. et al. Growth pattern and age at menarche of obese girls in a transitional society. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 487-90.
 177. 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.
 178. 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.
 179. 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.

180. 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.
181. Poomthavorn P, Suphasit R, Mahachoklertwattana P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 27: 524-8.
182. Głab E, Barg E, Wikiera B. et al. Influence of GnRH analog therapy on body mass in central precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009; 15: 7-11.
183. Seung Jae Lee, Eun Mi Yang, Ji Yeon Seo and Chan Jong Kim . Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. *Chonnam Med J* 2012, 48:27-31.
184. Aguiar AL, Couto-Silva AC, Vicente EJ, Freitas IC, Cruz T, Adan L. Weight evolution in girls treated for idiopathic central precocious puberty with GnRH analogues. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:1327-34.
185. Boot AM, De Muinck Keizer-Schrama S, Pols HA, Krenning EP, Drop SL. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:370-3.
186. 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;84:44-9.
187. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3644–50.
188. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *JCEM* 2010;95(9):4305–13.
189. Eun Young Kim, MD, PhD. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone analogs in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr* 2015;58(1):1-7

190. Baek JW, Nam HK, Jin D, Oh YJ, Rhie YJ, Lee KH. Age of menarche and near adult height after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:27-31.
191. Neely EK, Lee PA, Bloch CA, Larsen L, Yang D, Mattia-Goldberg C, et al. Leuprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty: hormonal suppression and recovery. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010:398639.
192. Heger S, Muller M, Ranke M, Schwarz HP, Waldhauser F, Partsch CJ, et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-255:217-20.
193. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82.
194. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
195. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Ovaries in sexual precocity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:135-40.
196. Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F, Masuccio F, Capanna R, Verrotti A, et al. GNRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;163:55-62.
197. Johansson T, Ritzen EM. Very long-term follow-up of girls with early and late menarche. *Endocr Dev* 2005;8:126-36.
198. Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HF, Bell JJ, Cohen SF, Healey JM, Stiel R, et al. Idiopathic precocious puberty in girls: psychiatric follow-up in adolescence. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984;23:23-33.
199. Waylen A, Wolke D. Sex 'n' drugs 'n' rock 'n' roll: the meaning and social consequences of pubertal timing. *Eur J Endocrinol* 2004;151 Suppl 3:U151-9.
200. Mul D, Versluis-den Bieman HJ, Slijper FM, Oostdijk W, Waelkens JJ, Drop SL. Psychological assessments before and after treatment of early puberty in adopted children. *Acta Paediatr* 2001;90:965-71.
201. 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.
202. 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.

203. Parker KL, Baens-Bailon RG, Lee PA. Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity. J Clin Endocrinol Metab. 1991;73(1):50-2.

204. 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.

205. 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.