



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
ÖMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÖMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PUBERTE PREKOKS NEDENİYLE GNRH ANALOG TEDAVİSİ
UYGULANAN KIZ ÇOCUKLARDA TEDAVİYE BAĞLI
İSTENMEYEN ETKİLERİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Büşra Yılmaz Aydal

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PUBERTE PREKOKS NEDENİYLE GNRH ANALOG TEDAVİSİ
UYGULANAN KIZ ÇOCUKLARDA TEDAVİYE BAĞLI
İSTENMEYEN ETKİLERİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Büşra Yılmaz Aydal

Danışman: Prof. Dr. Heves Kirmizibekmez

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2024

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübeleri ile asistanlığım ve tez yazım sürecimde hiçbir zaman desteğini ve anlayışını esirgemeyen, her zaman güler yüzlü ve samimi olan tez hocam sayın Prof. Dr. Heves KIRMIZIBEKMEZ'e

Asistanlığım süresince bilimsel ve klinik tecrübeleri ile destek olan, bize yol gösteren, bilgisine hayran kaldığım değerli hocam Prof. Dr. Betül SÖZERİ'ye

Her daim samimiyeti ve güler yüzü ile karşılaştığım sevgili hocam Doç. Dr. Fatma DURSUN'a ve tüm çocuk endokrin kliniğine

Mesleki ve sosyal hayatta hayranlık duyduğum Abdullah BEREKET ve Gamze BEREKET'e

Asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm hocalarıma ve pediatri uzmanlarımıza,

Tanıdığım günden beri bana çok şey katan sevgili arkadaşım Ömer YÖNDEŞ'e

Uzmanlığa giden bu yolda bana eşlik eden her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarım Könül DÜNDAR, Esra BALBAY ve Kübra KALYONCU'ya

Kendilerinden yenidoğan konusunda çok şey öğrendiğim sevgili arkadaşlarım Rabia USLUBAŞ ve Sibel ZENGİN'e

Her zaman arkamda olan, beni yüreklendiren bana inanan eğitim hayatım boyunca her türlü destek olan ve imkan sağlayan sevgilerini koşulsuz sunan canım annem Sevinç YILMAZ ve canım babam Nurullah YILMAZ'a, kardeşliğin her türlü güzelliğini yaşatan kardeşlerim Zehra YILMAZ ve M.Emin YILMAZ'a

İstanbul'da bana her türlü destek olan sevgili Şule annem ve Suat babama

Asistanlık sürecimde her türlü halimi anlayışla karşılayan sevgili eşim Ersel AYDAL'a

Veee beni hayata bağlayan her daim güldüren varlığıyla hayatıma neşe olan canım oğlum Mert Kemal AYDAL'a

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMLE...

Dr. Büşra YILMAZ AYDAL

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| KISALTMALAR | iv |
| TABLolar LİSTESİ..... | v |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | vi |
| ÖZET..... | vii |
| ABSTRACT..... | ix |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. PUBERTENİN TANIMI..... | 2 |
| 2.2. PUBERTENİN FIZYOLOJİSİ VE ENDOKRİNOLOJİSİ..... | 2 |
| 2.3. PUBERTENİN NÖROENDOKRİN REGÜLASYONU..... | 3 |
| 2.4. PUBERTEDEKİ FİZİKSEL DEĞİŞİKLİKLER | 5 |
| 2.4.1. Seksüel Olgunlaşma Evreleri (Tanner Evreleri) | 5 |
| 2.4.2. Büyüme Atağı | 8 |
| 2.4.3. Kemik Büyümesi..... | 8 |
| 2.4.4. Vücut Ağırlığı ve Yapısı | 8 |
| 2.5. KIZ ÇOCUKLARINDA NORMAL PUBERTENİN BAŞLANGICI VE SEYRİ..... | 9 |
| 2.6. PUBERTENİN BAŞLAMA YAŞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER | 9 |
| 2.6.1. Genetik Faktörler..... | 9 |
| 2.6.2. Beslenme | 10 |
| 2.6.3. Kimyasal Maddeler ve Endokrin Bozucular | 10 |
| 2.6.4. İntrauterin Büyüme Geriliği | 11 |
| 2.6.5. Evlat Edinme | 11 |
| 2.7. PUBERTE PREKOKS | 12 |
| 2.7.1. Santral (Komplet, Gerçek) Puberte Prekoks | 12 |
| 2.7.2. Tanısal Yaklaşım..... | 14 |
| 2.7.2.1. Anamnez | 14 |
| 2.7.2.2. Fizik muayene | 15 |

| | |
|--|----|
| 2.8. LABORATUVAR BULGULARI..... | 15 |
| 2.9. SANTRAL PUBERTE PREKOKS TEDAVISI..... | 16 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 22 |
| 4. BULGULAR..... | 25 |
| 5. TARTIŞMA..... | 32 |
| 6. SONUÇLAR..... | 38 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 40 |



KISALTMALAR

| | |
|-------------------------|---|
| ABD | : Amerika Birleşik Devletleri |
| DHEA-S | : Dehidroepiandrosteron Sülfat |
| DDE | : Diklor Difenildidikloro Etilen |
| DDT | : Diklor Difenil Trikloroetan |
| E2 | : Estradiol |
| EBM | : Endokrin bozucu madde |
| EFB | : Erişkin final boy |
| FSH | : Folikül stimülan (uyarıcı) hormon |
| Hcg | : Human koryonik gonadotropin |
| HHG | : Hipotalamo-hipofizer-gonadal |
| ICMA | : İmmünokimilüminesans ölçüm |
| IFMA | : İmmünofloresan ölçüm |
| LH | : Lüteinizan hormon |
| Mrna | : Mesajcı ribonükleik asit |
| MSS | : Merkezi sinir sistemi |
| 17OHP | : 17-hidroksiprogesteron |
| PA | : Prematür Adrenarş |
| PCOS | : Polikistik over sendromunun |
| PT | : Prematüre telogenez |
| PP | : Puberte Prekoks |
| SSS | : Santral Sinir Sistemi |
| SDS | : Standart Deviasyon Skoru |
| SPP | : Santral puberte prekoks |
| GnRH | : Gonadotropin releasing hormon (Gonadotropin salgılatıcı hormon) |
| GnRH_a | : GnRH analogu |
| USG | : Ultrasonografi |
| VKİ | : Vücut kitle indeksi |

TABLolar LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Başvuruda antropometrik veri, kemik yaşı ve ultrasonografi bulguları | 25 |
| Tablo 2: Hastaların puberte evresi, antropometrik veri ve uterus uzun çapı parametrelerinin korelasyon sonuçları | 26 |
| Tablo 3: Tanıda ve izlemde antropometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması | 27 |
| Tablo 4: Tedavi altındaki toplam süre ve izlemdeki antropometrik ölçüm değişikliklerinin ilişkisi | 27 |
| Tablo 5: Hastaların tedavi sürecinde karşılaştıkları istenmeyen etki ve/veya eşlik eden durumlarının löprolid ve triptorelin alanlar arasındaki dağılımı | 28 |
| Tablo 6: Lokal komplikasyon olan ve olmayan hastalarda tedavi alanlarının dağılımı..... | 29 |
| Tablo 7: Lokal komplikasyonların löprolid ve triptorelin alanlardaki dağılımı | 29 |
| Tablo 8: Lokal komplikasyon olan ve olmayan hastalarda başvuru, tedavi ve izlemde antropometrik değişim parametrelerinin karşılaştırılması..... | 29 |
| Tablo 9: Kümülatif ilaç dozu ≤ 80 mg olan ve >80 mg olan hastaların lokal komplikasyon oranları açısından karşılaştırılması | 30 |
| Tablo 10: Toplam tedavi süresi ≤ 24 ay ve >24 ay olan hastaların lokal komplikasyon oranları açısından karşılaştırılması | 30 |
| Tablo 11: Kümülatif ilaç dozu ≤ 80 mg olan ve >80 mg olan hastaların antropometrik değişiklikler açısından karşılaştırılması..... | 30 |
| Tablo 12: Toplam tedavi süresi ≤ 24 ay ve >24 ay olan hastaların antropometrik değişiklikler açısından karşılaştırılması | 31 |
| Tablo 13: Löprolid ve triptorelin kullanan hastaların izlemde açısından antropometrik değişiklikler açısından karşılaştırılması..... | 31 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1: Hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin çalışması | 4 |
| Şekil 2: Tanner meme gelişim evreleri | 6 |
| Şekil 3: Kızlarda Tanner pubik kıllanma evreleri | 7 |
| Şekil 4: Erkeklerde Tanner genital gelişim evreleri | 7 |
| Şekil 5: Santral puberte prekoks etiyolojisi | 13 |
| Şekil 6: Santral puberte varyantları için kız çocuklarında önerilen yaş aralıkları | 14 |
| Şekil 7: Kız çocuklarındaki santral puberte spektrumu..... | 14 |



ÖZET

Giriş ve Amaç: Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları, santral puberte prekoks tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Tedavide kullanılan GnRH analog preparatlarının vücut kitle indeksini (VKİ) artırdığına dair endişeler vardır. İlacın prospektüs bilgilerine göre bugüne kadar bildirilmiş yan etkiler arasında vajinal kanama, ateş basması, baş ağrısı, kusma ve femur epifizi kayması bildirilmiştir. Son yıllarda klinisyenler arasında tedavi altındaki kızlarda artmış deri çatlakları gözlemlendiği paylaşılmaya başlandı. Çalışmamızda tedavi ilişkili yan etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmış olmakla birlikte özellikle de yeterli bilgi bulunmadığından deri bulguları daha detaylı incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye EAH Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde, Ocak 2021- Ocak 2024 tarihleri arasında Puberte Prekoks tanısı alan kız hastalar dahil edilmiştir. Hastaların puberte evresi boy, ağırlık, vücut ktle indeksi, kemik yaşı ve uterus uzun çapı, over volümleri ve sistemik fizik muayene bulguları dosyalarından kaydedilmiştir. Takipten çıkmış hastalar ise hastane kayıt sistemindeki numaralarından aranarak yan etkiler, lokal komplikasyonlar açısından sorgulanmış, deri bulgularından yakınanlar ve çalışmaya katılmayı kabul edenler hastaneye muayeneye çağırılmıştır. Veriler SPSS 22.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 77 kız hasta dahil edilmiştir. Hastaların puberte başlama yaşları ortalama $7,5\pm 0,87$ yıl; tedavi başlama yaşları ortalama $8,05\pm 0,8$ yıl; toplam tedavi altındaki süre 6 ay-4 yıl arası ($21,2\pm 8,7$ ay); toplam kümülatif doz ortalama $80,5\pm 32,9$ mg idi. Tedavi altındaki izlemde hastaların 36'sında (%46,8) boy SDS değerinde azalma, 44'ünde (%57) VKİ SDS değerinde artma olup değişikliklerde klinik ve istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Bu çalışmada, enjeksiyon bölgesinde ağrı ve/veya kızarıklık ve/veya şişlik olarak tanımlanan lokal komplikasyonlar en sık görülen yan etkilerdi. Hastaların tedavi altındaki izlemde kümülatif ilaç dozu ≤ 80 mg olan ve > 80 mg olanlar ve toplam tedavi süresi ≤ 24 ay ve > 24 ay olanlar arasında antropometrik değişiklikler ve lokal

komplifikasyon oluşumu açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Hasta grubumuzda hiçbir hastada tedavi sürecinde kalıcı deri değişikliği bulgusu saptanmamıştır.

Tartışma: Çalışmamızın sonuçlarına göre, ortalama iki yıl kadar takibi olan hasta grubumuzda tedavi altındaki izlemde maruz kalınan toplam dozu yüksek olan ve olmayanlar; toplam tedavi süresi uzun olan ve olmayanlar; löprolid veya triptorelin kullananlar arasında boy SDS ve VKİ SDS değerleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. GnRH analogları her ne kadar genel olarak güvenli ilaçlar olsalar da tedavi sürecinde ilacın cinsinden, süreden ve dozdan bağımsız şekilde lokal komplifikasyonlar gelişebilecektir. Bu yaş grubunda aile ile birlikte tedavi başlama veya tedaviye devam etme kararı verirken mutlaka dikkate alınması gereken bir durumdur.

Anahtar Kelimeler: Puberte prekoks, GnRH analogları, yan etkiler

ABSTRACT

Introduction: Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs have long been used in the treatment of central precocious puberty. There are concerns that GnRH analog preparations used in treatment increase body mass index (BMI). According to the package insert, adverse events reported to date include vaginal bleeding, hot flushes, headache, vomiting, and slipped femoral epiphysis. In recent years, clinicians have begun to observe an increased incidence of stretch marks in girls under treatment. Although our study aimed to evaluate treatment-related side effects, skin manifestations were examined in more detail, especially because of the lack of sufficient information.

Materials and Methods: Female patients diagnosed with precocious puberty between January 2021 and January 2024 in the Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic of Health Sciences University Ümraniye EAH were included in the study. The following variables were recorded from the patients' files: puberty stage, height, weight, body mass index, bone age, uterine long diameter, ovarian volume, and systemic physical examination findings. Patients who were lost to follow-up were contacted via telephone to ascertain whether they had experienced any adverse effects or local complications. Those who reported skin findings and consented to participate in the study were invited to the hospital for examination. The data were analyzed using the SPSS 22.0 package program.

Results: The study included 77 female patients. The mean age at the onset of puberty was 7.5 ± 0.87 years, while the mean age at the initiation of treatment was 8.05 ± 0.8 years. The total duration under treatment ranged from 6 months to 4 years (21.2 ± 8.7 months), with a total cumulative dose of 80.5 ± 32.9 mg. During the follow-up period, 36 (46.8%) of the patients exhibited a decrease in their height standard deviation score (SDS) value, while 44 (57%) demonstrated an increase in their body mass index (BMI) SDS value. However, no clinical or statistical significance was observed.

In this study, local complications, defined as pain, redness, and/or swelling at the injection site, were the most common side effects. There were no significant differences in anthropometric changes and the occurrence of local complications between patients with a cumulative drug dose of ≤ 80 mg and >80 mg, or between patients with a total treatment duration of ≤ 24 months and >24 months. Furthermore, no patient in our study group exhibited any evidence of permanent skin changes during the treatment period.

Discussion: The results of our study indicated that there was no significant difference in height SDS and BMI SDS values between patients with high and low total dose, long and low total duration of treatment, and leuprolide or triptorelin users in our study group with an average follow-up of two years. While GnRH analogs are generally considered safe drugs, local complications may develop during the treatment process regardless of the type of drug, duration, and dose. In this age group, it is a situation that should be taken into consideration when deciding to initiate or continue treatment with the family.

Keywords: Precocious puberty, GnRH analogs, side effects

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Puberte (ergenlik), cinsel gelişim ve büyümenin tamamlandığı ve üreme potansiyelinin kazanıldığı, çocukluktan yetişkinliğe fiziksel, hormonal ve psikososyal geçiş dönemidir. Pubertal bulguların kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce ortaya çıkması erken puberte olarak tanımlanmakta ve pediatrik endokrin merkezlerine yapılan başvuruların büyük bir kısmını oluşturmaktadır (1).

Özellikle son yıllarda erken ergenlik insidansında ve prevalansında bir artış olduğu bildirilmektedir. Puberte prekoksun yol açtığı en önemli sorun erişkin boyda azalmadır. Ayrıca psikososyal sorunlar, meme kanseri ve metabolik sendrom riskinin arttığına dair raporlar da bulunmaktadır. Fizik muayenenin yanı sıra kemik yaşı değerlendirmesi, gonadotropinlerin bazal veya uyarılmış ölçümleri, pelvik USG'de uterus ve over boyutu ölçümleri tanıda faydalı olmaktadır. Tedavinin temel amaçları cins steroidlerine bağlı erken epifiz kapanmasını ve yetişkin nihai boyun azalmasını önlemektir. Ayrıca erken pubertenin ve erken menarşın neden olduğu psikososyal sorunların önlenmesi de amaçlanmaktadır. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları, santral puberte prekoks tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır (2). GnRH analoglarının fazla tartı alımına yol açtığına dair endişeler olmuştur. Çocukluk ve ergenlik döneminde artmış VKİ'nin yetişkinlerde kardiyometabolik hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir (3,4). GnRH analog preparatlarının VKİ'de artışa yol açtığını gösteren çalışmalar olduğu gibi yol açmadığını bildirenler de vardır (5-9). İlacın prospektüs bilgilerine göre bugüne kadar bildirilmiş yan etkiler arasında tedavinin ilk dozları sonrası vajinal kanama, ateş basması, baş ağrısı, kusma ve femur epifizi kayması vardır. Erişkin hastalarda uzun QT ve hipertansiyon bildirilmiştir. Enjeksiyon bölgesinde ağrı, lokal reaksiyon, steril apse, deride kızarıklık, kaşıntı, döküntü, alerji olası yan etkilerdir. Klinik pratikte son yıllarda birkaç olguda tedavi altında iken gelişen ağır deri çatlakları gözlemlenmiş, fakat literatürde bunların tedavi ilişkili olduğuna dair kanıt rastlanmamıştır. Çalışma grubumuzda tedavi ilişkili yan etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmış olmakla birlikte özellikle de yeterli bilgi bulunmadığından deri bulguları daha detaylı incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PUBERTENİN TANIMI

Puberte (ergenlik), çocukluktan yetişkinliğe geçişin gerçekleştiği, üreme fonksiyonlarının ve cinsel olgunluğun kazanıldığı bir süreçtir. Bu dönemde ikincil cinsel özellikler ortaya çıkmakta, ergenliğin büyüme atağı gerçekleşmekte ve gonadlar olgun gamet üretmeye başlamaktadır. Puberte döneminde pubik ve aksiller kılların büyümesi, hipofiz-gonadal eksenin bağımsız olarak adrenal androjenlerin artışına (adrenarş) bağlıken, meme gelişimi yumurtalık östrojenlerinin artışına (gonadarş) bağlıdır. Menarş, yumurtalık östrojeninin daha da artmasıyla ortaya çıkmaktadır. Erken puberte döneminde ortaya çıkan östrojen artışı epifiz büyümesini uyararak kız çocuklarında hızlı büyümeye neden olmaktadır. Ergenliğin ilk belirtisi genellikle kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde testis büyümesidir. İkincil cinsel özelliklerin oluşması (cinsel kılların büyümesi, kızlarda meme gelişimi, erkeklerde ses değişimi), iç genital organların gelişmesi, boy uzaması, kemik-kas kütlesi ve üreme potansiyelinin kazanılması ile sona ermektedir (1,10-14).

2.2. PUBERTENİN FİZYOLOJİSİ VE ENDOKRİNOLOJİSİ

Erken çocukluk dönemi ile puberte öncesi yaş arasında HHG (hipotalamo-hipofizer-gonadal) eksenin inaktiftir ve serum folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH) ve cinsiyet hormonları (kızlarda estradiol ve erkeklerde testosteron) seviyeleri düşüktür. GnRH'nin pulsatil salınımı hipofiz bezinden gonadotropinlerin (LH ve FSH) pulsatil salgılanmasına yol açmaktadır. Hipofizden gonadotropinlerin salgılanması gonadların (yumurtalıklar ve testisler) büyümesini ve olgunlaşmasını başlatır. Yumurtalıklardan salgılanan östradiol kızlarda meme gelişimini, testislerden salgılanan testosteron ise erkeklerde penis gelişimini sağlamaktadır. FSH ve LH seviyeleri ergenlik seviyelerine ulaştıktan 4-6 ay sonra ikincil cinsel özelliklerin gelişim belirtileri görülmeye başlamaktadır (15).

FSH yumurtalıkta folikül büyümesini ve östrojenik hormonların salgılanmasını uyarır. Kızlarda LH yumurtlamayı, luteinleşmeyi, progesteron üretimini, kümülüs hücrelerinden androjen üretimini ve yumurtlama sonrası östradiol üretimini

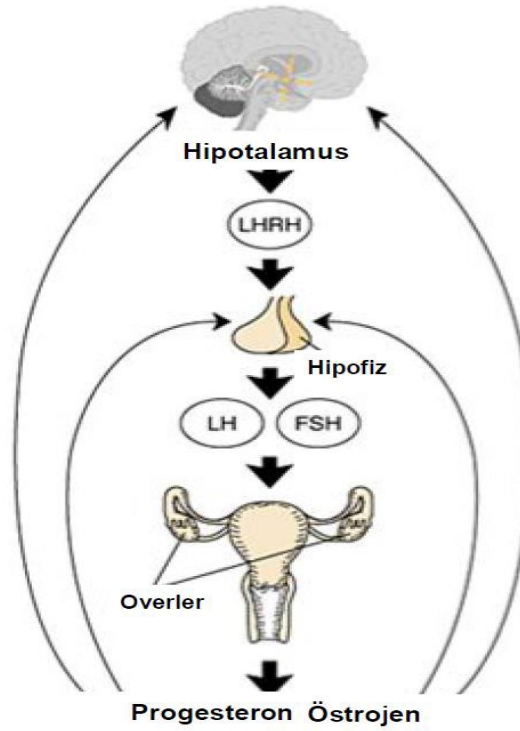
düzenlemektedir. Erkeklerde LH, testis olgunlaşmasını ve testosteron üretimini desteklemek için Leydig hücrelerini uyarmaktadır (15).

Pubertenin başladığı yaş, genetik ve çevresel faktörler de dahil olmak üzere birçok faktör tarafından belirlenmektedir. GnRH aktivitesini düzenleyen bir dizi gen, pubertenin başlangıcını ve seyrini kontrol etmekte ve pubertenin zamanlamasını belirlemektedir. Benzer şekilde, puberte bozukluklarının da genetik bir temeli vardır. Bu spesifik genlerdeki varyasyonlar erken ve/veya gecikmiş puberteye neden olmaktadır (16, 17).

2.3. PUBERTENİN NÖROENDOKRİN REGÜLASYONU

Puberte hipotalamustan GnRH salınımı ile başlatılmaktadır. Üreme olgunlaşması, GnRH'nin pulsatil salınımına ve buna eşlik eden LH ve FSH'nin periferik dolaşıma pulsatil salınımının uyarılmasına bağlıdır. Puberte öncesi dönemde γ -Aminobütirik asit nöronları GnRH salınımının baskılanmasında önemli bir rol oynamaktadır. GnRH salınımını baskılayan diğer faktörler arasında endojen opioidler, melatonin ve dopamin bulunmaktadır. Hipotalamusta GnRH sekresyonu için ana uyarıcı nörotransmitter glutamattır. GnRH sekresyon uyarıcıları arasında ayrıca leptin, norepinefrin, epinefrin ve prostoglandin E2'dir (18-23).

GnRH uyarısı üzerine ön hipofiz gonadotroflarından salınan FSH, alfa ve β olmak üzere iki alt birim içeren heterodimerik bir glikoprotein hormondur. Erkeklerde FSH, LH kontrolü altında testosteron ile normal spermatogenezin başlatılması ve sürdürülmesi için gereklidir. Kızlarda ise ovaryan folikül büyümesi ve androjenlerden östrojen üretimi için gereklidir. LH, erkeklerde Leydig hücrelerinden testosteron salınımını, kızlarda ise ovülasyonun başlamasından sonra ovaryan östrojen salınımını uyarmaktadır (24, 25).



Şekil 1: Hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin çalışması

Pubertal gelişimin başlaması ve tamamlanması nöroendokrin faktörler ve hormonlar tarafından kontrol edilir (26). Hipotalamik-hipofiz-gonadal eksen olarak adlandırılan bu döngü, bir geri bildirim mekanizması içinde işlemektedir, fetal gelişim sırasında aktiftir ve bebeklik döneminde de işlevini sürdürmektedir. GnRH, hipotalamustaki nöronlar tarafından salgılanan ve ön hipofiz bezindeki gonadotropik hücreleri seçici olarak uyaran, böylece LH ve FSH'nin pulsatil salınımını uyaran bir decapeptittir. Hipotalamik-hipofiz-gonadal eksen gebeliğin 20. haftasında işlevseldir ve gebeliğin sonuna kadar aktif kalmaktadır. GnRH pulsları yaşamın ilk ayında kendiliğinden ortaya çıkmaktadır. Erkek yenidoğanlarda, dolaşımdaki LH doğumdan sonraki ilk birkaç dakika içinde artmakta ve bunu ilk 3-21 saat içinde testosteron artışı izlemektedir. Yüksek LH seviyeleri ilk 6 ayda düşme eğilimindedir ve pubertenin başlangıcına kadar düşük kalmaktadır. FSH erkek yenidoğanlarda ilk 3 ayda yüksek kalmakta ve daha sonra puberte başlayana kadar da düşük kalmaktadır. Dolaşımdaki testosteron seviyeleri de yaşamın ikinci ila dördüncü aylarında artmaktadır (22, 27-28).

Erkek çocuklarda, bebeklik dönemindeki bu merkezi aktivite 3-6. aylarda prepubertal seviyelere düşmektedir. Kız yenidoğanlarda ise LH ilk birkaç ayda hafifçe yükselirken, FSH ilk beş ay boyunca yüksek kalmaktadır. Kızlarda gonadotropin salgısı, özellikle FSH, 18. aya kadar devam edebilmektedir. Altı aylıktan sonra FSH, LH ve tüm gonadal kaynaklı steroidler düşük seviyelerdedir ve hipotalamik-hipofizer gonadal sistem puberte başlayana kadar sessiz bir döneme girmektedir. Puberte, prepubertal dönemde sessiz olan hipotalamik-hipofizer gonadal aksın yeniden aktive olmasıyla ortaya çıkmaktadır (22, 27-30).

Leptin hormonunun GnRH, LH ve FSH dâhil olmak üzere hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenin olgunlaşmasında rol oynadığı öne sürülmüştür. Erkeklerde FSH, LH kontrolü altında testosteron ile normal spermatogenezin başlatılması ve sürdürülmesi için gereklidir. Kızlarda ise yumurtalık foliküllerinin büyümesi ve androjenlerden östrojen üretimi için gereklidir. LH erkeklerde Leydig hücrelerinden testosteron salınımını, kızlarda ise yumurtlamanın başlamasından sonra yumurtalık östrojenini uyarmaktadır (26, 31-34).

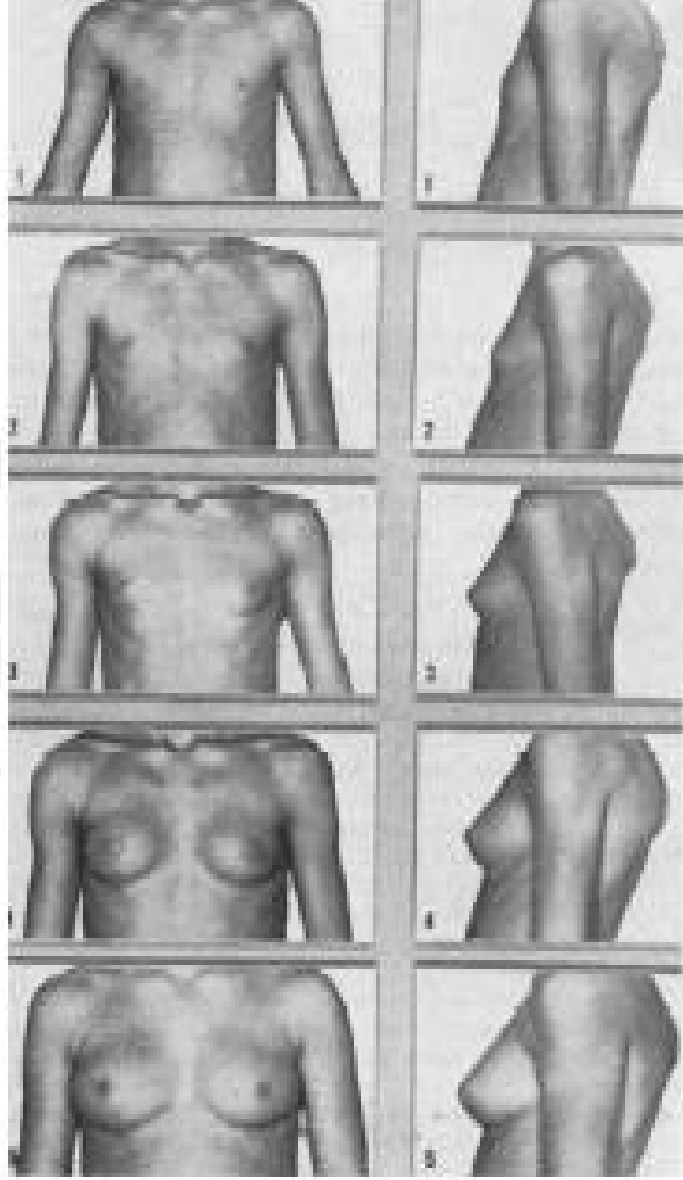
2.4. PUBERTEDEKİ FİZİKSEL DEĞİŞİKLİKLER

2.4.1. Seksüel Olgunlaşma Evreleri (Tanner Evreleri)

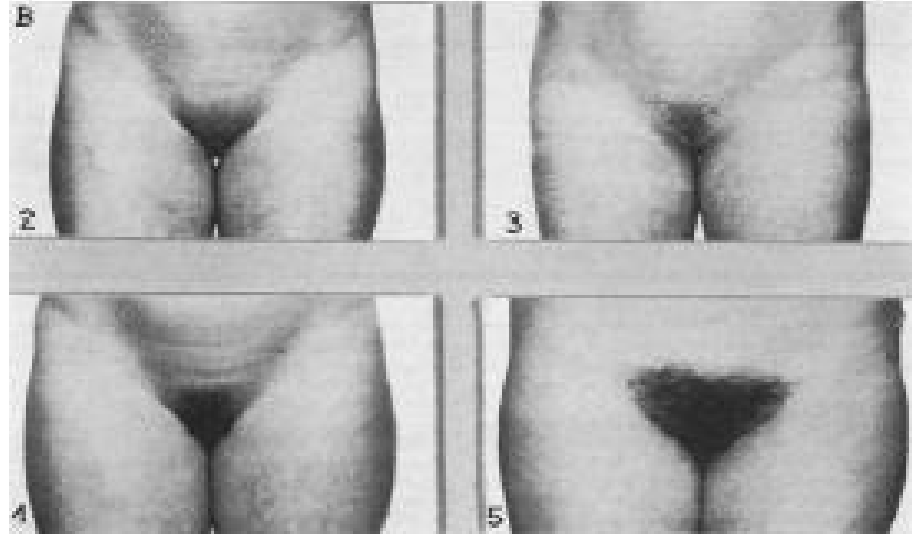
Sağlıklı kızların %85'inde puberte meme gelişimi (telarş) ile başlamaktadır. Bunu genellikle pubik ve aksiller kıllanma takip etmektedir. Puberte döneminde gözlenen pubik ve aksiller kıllanma, puberte döneminde adrenal androjenlerin artışı (adrenarş) ile ilişkilidir. Adrenarş hipofiz ve gonadal olgunlaşmadan bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Pubik kıllarının büyümesi, androjen üretiminin arttığını ve kıl folikülünün androjen duyarlılığının arttığını göstermektedir. Pubik kılların büyümesi esas olarak erkeklerde testiküler androjenlere, kızlarda ise adrenal androjenlere bağlıdır. Bu nedenle, kızlarda pubik kılların büyümesi hipofiz-yumurtalık olgunlaşması hakkında bilgi vermemektedir (10, 11, 33, 35).

Erken pubertede artan östrojen epifiz büyümesini uyardığı için kızlarda büyüme artışı (boy atma) pubertenin ilk belirtisidir. Menarş, yumurtalık östrojenindeki artışa bağlıdır (28). Östrojen salgılanması aynı zamanda üreme organlarının ve uterusun olgunlaşmasına ve vücut yağ dağılımının feminenleşmesine yol açmaktadır.

Tanner meme gelişimi ve pubik kıllanmaya göre kızlar için puberte kriterleri geliştirmiştir (36). Gelişimin tamamlanması ortalama dört yıl (1,5-9 yıl) sürmektedir (Şekil 2).



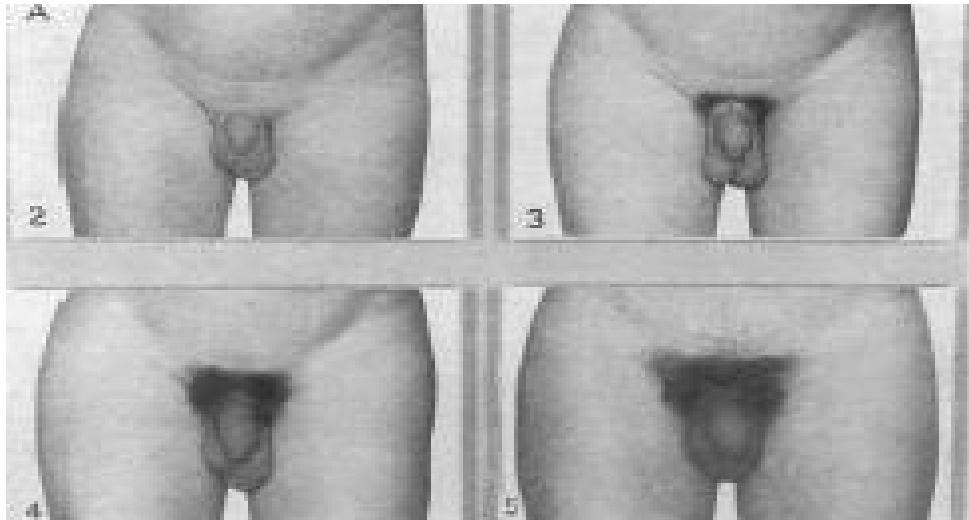
Şekil 2: Tanner meme gelişim evreleri (36)



Şekil 3: Kızlarda Tanner pubik kıllanma evreleri (36)

Erkeklerde önce skrotal deride incelme ve testis hacminde artış meydana gelmekte, bunu pubik kıllanma ve penis büyümesi izlemektedir (11). Testis büyümesi duktus deferens epitelinin kalınlaşması, Sertoli ve Leydig hücrelerinin farklılaşması ve çoğalması sonucu oluşmaktadır. Testis hacminin 4 ml'yi veya çapının 2,5 cm'yi aşması pubertenin ilk belirtisi olarak kabul edilmektedir.

Ölçüm için bir Prader orkidometresi kullanılmaktadır. Tanner ayrıca erkek puberte gelişimi için standartlar belirlemiştir (Şekil-4)



Şekil 4: Erkeklerde Tanner genital gelişim evreleri (37)

2.4.2. Büyüme Atağı

Erişkin boyunun yaklaşık %17-18'i puberte döneminde gerçekleşmektedir. Büyüme atağının zamanlaması cinsiyet farklılıklarına bağlıdır ve bu olay kızlarda ortalama iki yıl daha erken gerçekleşmektedir. Boy uzaması hem aksiyal iskeleti hem de uzuvları etkilemektedir. Uzuvlar gövdeden önce büyümekte ve vücudun distal kısmı proksimal kısımdan daha önce büyümektedir. Geç puberte döneminde gövde büyümesi daha belirgin hale gelmektedir. Erkek çocuklarda büyüme atağı (10,3 cm/yıl) kız çocuklarına (9 cm/yıl) göre daha yüksektir. Erken pubertede, büyüme hızının erken zirveye ulaşması nedeniyle geçici bir uzun boy dönemi vardır, ancak yetişkin boyu, esas olarak epifiz plağının erken kapanması nedeniyle düşük kalmaktadır (38-40).

2.4.3. Kemik Büyümesi

Puberte döneminde boy uzadıkça kemik büyümesi de artmaktadır, ancak kemik mineralizasyonu gecikmektedir. Kemik; önce uzunluk, sonra kalınlık, daha sonra mineralizasyon ve son olarak da yoğunluk olarak artmaktadır. Kemik büyümesi ve mineralizasyonu arasındaki bu uyumsuzluk, ergenlerde kırık riskinin artmasına neden olmaktadır. Hızlı kemik büyümesi sebebi ile alkalin fosfataz değerinde geçici olarak yükselmeler görülmektedir (41-44).

2.4.4. Vücut Ağırlığı ve Yapısı

Vücut bileşimindeki ilk değişiklik, kızlarda 6, erkeklerde ise 9,5 yaşından itibaren görülmeye başlayan kas kütleindeki artıştır. Puberte, vücut yapısı ve ağırlığında, özellikle de yağsız vücut kütlesi ve yağ dağılımında belirgin değişikliklerle ilişkilidir. Erkek çocuklarda erken puberte döneminde yağ kütlesi azalmakta ve yağsız vücut kütleinin oranı giderek artmaktadır. Kızlar puberte boyunca daha yüksek yağ kütlesine ve 16 yaşından sonra da genellikle erkeklerden daha yüksek VKİ'ye sahip olmaktadır. Fakat bireysel beslenme ve yaşam tarzı durumuna göre değişebilmektedir (45, 46).

2.5. KIZ ÇOCUKLARINDA NORMAL PUBERTENİN BAŞLANGICI VE SEYRİ

Kızlarda pubertenin ilk belirtisi olan meme gelişimi bireysel farklılık gösterebilir. Meme gelişimi ortalama 10-11 yaşlarında ortaya çıkmakta ve erken dönemlerde tek taraflı olabilmektedir. Diğer meme ise 6-9 ay, hatta 2 yıla kadar gecikmeli olarak büyüyebilmektedir. Meme başı areolasının büyümesi ise ortalama 3-4 yıl içinde erişkinliğe ulaşabilmektedir (47).

Büyüme hızlanması meme gelişiminin Tanner evre II-III'te olduğu dönemde görülmektedir. Menarş genellikle büyüme hızı azaldığında ve nihai boyun %97,5'ine ulaştığında ve ortalama kemik yaşı 13 iken gerçekleşmektedir (47). Puberte evresinin kemik yaşı ile yaştan daha iyi korelasyon gösterdiği bilinmektedir (3). Menarştan sonra kızlarda boy uzaması 5 ila 7,5 cm arasında değişmekte; 1 cm ila 11 cm arasında artışlar da bildirilmiştir. Puberteden sonra boy uzaması süreci her iki cinsiyette de %99 oranında tamamlanmaktadır. Sağlıklı Türk kızlarında puberte döneminde kazanılan boy $16 \pm 3,9$ cm, menarştan sonraki büyüme $6,4 \pm 2,7$ cm ve nihai boy $163,7 \pm 6,0$ cm olarak saptanmıştır. Türk çocuklarının ortalama nihai boyunun son 30 yılda yüzyıl trendlerine uygun olarak 3,5 cm arttığı görülmektedir (47).

2.6. PUBERTENİN BAŞLAMA YAŞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Pubertenin zamanlaması, ilerlemesi ve olgunlaşması dünya genelinde bireyler arasında farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar genetik, nöroendokrin faktörler, genel sağlık durumu, beslenme, egzersiz ve kimyasallar gibi çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. Puberte zamanlamasındaki farklılıkların %50-80'inin genetik faktörlerinde etki ettiği öne sürülmüştür (23).

2.6.1. Genetik Faktörler

Menarş yaşının aynı etnik kökenden gelenler için neredeyse aynı olması, ergenliğin başlangıcında genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde siyah ve beyaz kızlar arasındaki menarş yaşı farkı bu duruma bir örnektir. Afro-Amerikan kızlar beyaz kızlara göre daha erken yaşta puberte belirtileri göstermektedir. Anneler ve kızları, monozigotik ikizler ve kardeşlerle yapılan benzer incelemelerde de menarş yaşları benzerlik göstermektedir.

De Vries ve arkadaşları, bu ailelerde otozomal dominant kalıtım içerebilecek ailesel erken puberte prevalansının %27,5 olduğunu bildirmiştir. Afro-Amerikan kızlarda erken puberte başlangıcı prevalansının yaklaşık %25 olduğu tahmin edilmektedir. Artık pubertenin genetik kontrol altında olduğu ve bu kontrolün tek bir gen tarafından değil, birbiriyle etkileşim halinde olan hipotalamik genlerden oluşan bir ağ tarafından sağlandığı bilinmektedir (48-51).

2.6.2. Beslenme

Vücut ağırlığının ve enerji dengesinin kontrolü, pubertenin başlangıcında ve sürdürülmesinde çok önemlidir. Ghrelin ve leptin, hipotalamusta enerji homeostazında önemli bir rol oynamaktadır (52). Adiposit kökenli bir hormon olan leptin, vücudun enerji depolarıyla orantılı olarak salgılanan bir tokluk faktörüdür. Yağ dokusundaki serum leptin ve leptin mRNA konsantrasyonları vücut yağ kütlesi ile ilişkili olup HHG'nin gelişimi için de yeterli leptin konsantrasyonları gereklidir (53).

Çocukluk çağı obezitesi kızlarda puberte prekoks, erkeklerde ise gecikmiş puberteye neden olmaktadır. Obezitede, özellikle kızlarda, artmış yağ dokusu ile adrenal androjenlerin periferik aromatisasyonu artmakta ve bu da erken menarşe neden olmaktadır (54). Ancak erkek çocuklarda bu durum net olmamaktadır. Fazla tartılı erkeklerde genellikle erken puberte görülürken, obez erkeklerde gecikmiş puberte daha sık görülmektedir (55).

2.6.3. Kimyasal Maddeler ve Endokrin Bozucular

Endokrin bozucular, endokrin sistemin işlevini bozan ve organizmada veya gelecek nesillerde istenmeyen yan etkilere neden olan eksojen maddeler olarak tanımlanmaktadır. Antiandrojenik ve östrojen benzeri etkileri olan çeşitli kimyasallara (endokrin bozucular) maruz kalmanın puberteyi etkileyen faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. En iyi tanımlanmış endokrin bozucu madde Diklor Difenil Trikloroetandır (DDT). Bu maddeler rahim ağzı kanseri, testis kanseri, testisler, sperm sayısında azalma ve meme kanserine neden olabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, endokrin bozuculara maruz kalma sonucunda hipotalamusun hızlı olgunlaşması sonucu erken puberte görüldüğü düşünülmektedir (56). Belçika'dan bir çalışmada erken puberte insidansı, göçmenlerin çocuklarında 80 kat daha yüksek olduğu ve bu

çocukların DDT'nin yaygın olarak kullanıldığı çeşitli ülkelerden geldikleri tespit edilmiştir (57, 58). Vasiliu, Muttineni ve Karmaus, yüksek DDE konsantrasyonları ile bilinen Michigan Gölü'nde yaşayan balıkçıların hamile eşlerinin bebeklerini izlemişler ve fetüsün DDE'ye maruz kalması ile pubertenin hızlandığını göstermişlerdir (59).

Endokrin bozucular ayrıca pestisitler, poliklorlu bifeniller, bisfenoller, alkil fenoller, ftalatlar ve bitkilerde bulunan fitoöstrojenler gibi insan yapımı kimyasalları içermektedir (60). Bu maddeler ya endojen östrojenler gibi davranmakta ya da endojen östrojen salgılanmasını artırmaktadır. Bu maddelerin çoğu toksiktir ve vücutta uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. Kozmetikler, pestisitler, gıdalar, ilaçlar ve bu ürünlerdeki östrojenik maddelere maruz kalmak, çeşitli makalelerde bildirildiği gibi PP(puberte prekoks)ye neden olabilmektedir (61, 62). Ancak bu konudaki araştırmalar gözlemsel olup epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmaları eksiktir (63).

2.6.4. İntrauterin Büyüme Geriliği

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde pubertenin daha erken başladığı, adet görme yaşının normal doğum ağırlıklı bebeklerden yaklaşık 5-10 ay önce başladığı gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar düşük doğum ağırlıklı erkek çocuklarda puberte yaşının normal olduğunu, kız çocuklarda ise pubertenin yaşlarına kıyasla daha hızlı ve daha küçük yaşta görüldüğünü iddia etmektedir (64-66). İntrauterin büyüme geriliğinin hangi sebeple puberte prekoksya neden olduğu net olarak kanıtlanmamıştır, ancak doğum sonrası hızlı büyüme ve yağ kütlesindeki hızlı artışın bu anlamda katkıda bulunduğu düşünülmektedir (57).

2.6.5. Evlat Edinme

Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerden evlat edinilen çocuklar PP açısından yüksek riskli bir gruptur (18,64). Danimarka'da yapılan bir çalışmada, farklı ülkelerden evlat edinilen çocuklarda PP görülme sıklığının Danimarkalı çocuklara göre 15-20 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık aileleriyle birlikte Danimarka'ya taşınan çocuklarda PP riskinde herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Aynı çalışma, PP ile evlat edinme yaşı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir (65). Evlat edinilen çocuklarda PP'nin kesin nedenleri bilinmemektedir, ancak beslenme, etnik faktörler ve duygusal stres vurgulanmaktadır.

Çocukların beslenme alışkanlıklarını değiştirmeleri ve daha iyi beslenme fırsatları bulmaları ve ardından hızlı büyümeleri, SGA'lı çocuklarda gözlenenlere benzer mekanizmalarla erken puberteye yol açabilmektedir. Evlat edisnilen çocuğun yaşadığı travmatik olaylara bağlı stresin de erken pubertenin nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir (67).

2.7. PUBERTE PREKOKS

Puberte Prekoks (PP) pubertenin kızlarda 8 yaşından önce, erkeklerde ise 9 yaşından önce başlaması olarak tanımlanmaktadır. Kızlarda pubertenin erken başlaması boy kısalığı ve psikososyal sorunların yanı sıra yetişkinlikte meme kanseri gelişme riskini artırabileceği düşünülmektedir. Geçtiğimiz yüzyılda, çoğu Avrupa ülkesinde pubertenin daha erken yaşlarda başladığı görülmektedir. Ancak son birkaç on yılda yapılan çalışmalar, daha erken yaşa geçişin yavaşladığını ve hatta durduğunu gözlemlemiştir. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada, kızlarda santral puberte prekoks (SPP) insidansında 100.000'de 3,3'ten 50,4'e, erkeklerde ise 100.000'de 0,3'ten 1,2'ye önemli bir artış olduğu görülmüştür. Kızlarda, SPP insidansındaki artış 6 yaşından büyük vakalarda daha yüksekken, 6 yaşından küçük vakalarda daha küçük bir artış olmuştur; erkeklerde ise yıllık insidans 8 yaşından küçük vakalarda değişmemiş, 8 yaşındakilerde ise artmıştır (68-81).

Puberte prekoks santral (gerçek-gonadotropin bağımlı) ve periferik (psödogonadotropin bağımlı olmayan-yalancı) olarak sınıflandırılmaktadır (21,82). Santral puberte prekoks HHG ekseninin herhangi bir nedenle erken aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Periferik PP (PPP), HHG ekseninin aktivasyonunu içermez ve gonadotropin salgısından bağımsız olarak gonadlardan veya gonadların dışından cins steroidlerinin salgılanmasından kaynaklanmaktadır (71, 83).

2.7.1. Santral (Komplet, Gerçek) Puberte Prekoks

İdiyopatik nedenler santral erken pubertenin %75'ini oluşturmaktadır. İdiyopatik nedenler kızlarda vakaların %90'ını, organik nedenler ise erkeklerde %60-70'ini oluşturmaktadır. Merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri hastaların %10-15'inde görülmektedir. MSS semptomları, tümörleri ve konjenital malformasyonlar erkeklerde daha yaygın olmaktadır. Santral erken puberteye neden olan en yaygın beyin lezyonu

hipotalamik hamartomdur (HH). Dört yaşından önce HH olan hastalarda SPP görülme olasılığı %10'dur. Lezyondaki ektopik nöronlar işlevseldir ve epizodik olarak GnRH salgılamaktadır. Ayrıca santral sinir sistemi (SSS)inde enfeksiyon, radyasyon veya beyin travmasından etkilenebilmekte; nörofibromatozis tip 1, meningomyelomatozis ve neonatal ensefalopatisi olan hastalarda SPP sıklığının arttığı bildirilmiştir (Şekil 5) 84-87).

| |
|--|
| İdiyopatik (% 75) <i>Sporadik</i> <i>Familiyal</i> |
| Beyin Tümörlerine Sekonder (% 15-20) <i>Hipotalamik Hamartomalar</i> <i>Optik Gliomalar</i> <i>Astrositomalar</i> |
| MSS Hasarına Sekonder (%5-10) <i>Malformasyon (Hidrocefali)</i> <i>Araknoid Kist</i> <i>Kafa Travması</i> |
| Periferel İnhibisyonun Kalkmasına Sekonder (% 5-10) <i>Geç Başlangıçlı KAH (Tedavi Sonrası)</i> <i>McCune Sendromu (Tedavi sonrası)</i> <i>Evlad Edinme</i> |
| Genetik Hastalıklarla İlişkili |

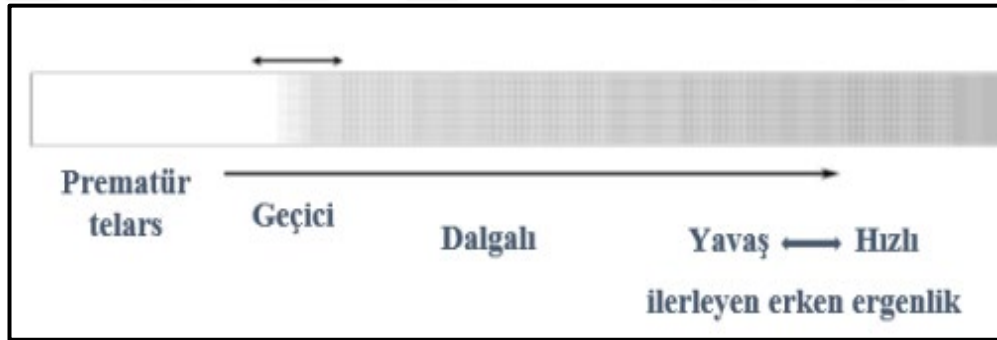
Şekil 5: Santral puberte prekoks etiyojisi (86)

Pubertenin başlangıcındaki yaşın normal dağılımına dayanarak, çocukların önemli bir kısmı erken puberte veya sınırda erken puberte grubuna ait olmaktadır. SPP spektrumu içinde, pubertal bulguları klasik tanıma göre 8 yaşından önce başlayan ve SPP tanısı alan, ancak gelişim evresi yavaş ilerleyen bir grup hasta vardır. Bu hastaların çoğu GnRH stimülasyon testlerinde yüksek LH pik yanıtı göstermez (Şekil 6) (13, 14, 88, 89).

| Kızlarda Puberte Başlama Yaşları (yıl) | | |
|--|--------|------------|
| | Avrupa | Amerika |
| Erken Püberte | <8 | < 6 veya 7 |
| yavaş ilerleyen EP | <8 | < 6 veya 7 |
| Erkene kaymış/Sınırdan EP | 8-10 | 7-9 |
| Normal Püberte | >10 | >9 |

Şekil 6: Santral puberte varyantları için kız çocuklarında önerilen yaş aralıkları (88)

Sonuç olarak, SPP homojen bir klinik tablo değil, aslında bir spektrumdur. Normal puberte gelişiminin bir varyantı, geçici, hızlı ilerleyici veya yavaş ilerleyici olabilmektedir. Bu durumlar nihayetinde birbirlerinden farklılık gösterebilmektedir (Şekil 7) (89).



Şekil 7: Kız çocuklarında santral puberte spektrumu

2.7.2. Tanısal Yaklaşım

2.7.2.1. Anamnez

Erken puberte belirtileri ile başvuran çocuklardan ayrıntılı bir anamnez almak çok önemlidir. Doğumdaki boy, tartı, gebelik haftaları ve birkaç yıllık büyüme eğrileri incelenmelidir. Kronik hastalıkların varlığı ya da yokluğu ve düzenli olarak alınan

ilaçlar hakkında sorular sorulmalıdır. Pubertal bulguların başlama zamanını, ilerleme hızını ve baş ağrısı, görme bozuklukları, merkezi sinir sistemine ait bulgular sorulur. SPP'lu hastaların çoğu 75. persentilin üzerinde olduğundan, son 6-12 aydaki büyüme artışı özellikle önemlidir. Bu büyüme artışının olmaması, diğer hormonal bozuklukların birlikte görülmesi hakkında bilgi sağlayabilmektedir (90). Ebeveyn boyları ölçülüp hedef boy hesabı da yapılmalıdır (2, 91-93).

2.7.2.2. Fizik muayene

Kızlarda meme gelişimi, erkeklerde testis ölçümleri ve her iki cinsiyette pubik kıllanmanın değerlendirilmesi de dâhil olmak üzere sekonder cinsel özelliklerin tanımı ve sınıflandırma için Tanner evrelemesi gerekmektedir. Vajinal mukoza östrojen maruziyeti yokluğunda parlak kırmızıdır, ancak östrojen maruziyeti varlığında soluk pembeye dönüşmekte, ödemli hale gelmekte ve akıntı üretmeye başlamaktadır. Erkeklerde testis hacmi genellikle SPP'de büyümekte, PPP'de puberte boyutuna ulaşmamaktadır. Penis büyümesi genellikle testosteron seviyelerinin önemli ölçüde yükseldiği bir zamanda gerçekleşmekte, bu nedenle erken puberte döneminde büyüme beklenmemektedir. Akne, yağlı cilt, saç yapısı, aksiller kıllanma, terleme ve kas gelişimi de değerlendirilmektedir (94-104).

Fizik muayenede abdominal ve pelvik kitleler, café-au-lait deri lezyonları, nörolojik ve dismorfik bulgular, süt salgısı, hipotiroz ile uyumlu semptomların varlığı ve palpasyonda özellikle uzun kemikler ve kafatasındaki kemik deformiteleri ergenliğin etiyojisi hakkında ipuçları sağlamaktadır (103).

2.8. LABORATUVAR BULGULARI

Pubertenin hormonal değerlendirmesinde GnRH'ye pubertal LH yanıtı FSH'den daha önemlidir. Cins steroidleri, bazal ve GnRH ile uyarılmış LH ve FSH seviyeleri erken puberte tanısı için kullanılan laboratuvar parametrelerindedir (95). Hassas testler kullanılırsa bazal değerler bile tanı koydurucu olabilmektedir (83).

Ayırıcı tanıda diğer nedenleri ekarte etmek için tiroid fonksiyon testleri, 17-hidroksiprogesteron ve human koryonik gonodotropin (hCG) seviyeleri değerlendirilir (96). Gonadotropinleri ölçmek için çeşitli yöntemler vardır. Normal bireyler için immünofloresan ölçüm tahlili (IFMA) eşikleri belirlenmiştir ve bazal LH >0,6

mIU/mL, GnRH stimülasyon testi olmadan SPP tanısı için yeterlidir. İmmünokemilüminesans ölçüm tahlili (ICMA) IFMA'dan daha hassastır ve hormonun daha düşük konsantrasyonlarını tespit edebilmektedir. Bazal LH düzeyinin 0,3 mIU/mL veya üzerinde olması SPP tanısı için destekleyicidir (94-95). Üçüncü nesil testler (ICMA) temel değerlendirmede daha hassas olsa da GnRH stimülasyon testi uzun süredir SPP tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (97).

2.9. SANTRAL PUBERTE PREKOKS TEDAVİSİ

ESPE ve LWPES 2009 yılında pediatrik hastalarda GnRH analog tedavisini değerlendirmek üzere bir uzlaşma raporu yayınlamıştır. Bu raporda, tedaviye başlama kararı verirken yetişkin boy potansiyelinin korunması ve erken puberte ve menarştan kaynaklanan psikolojik zorlukların dikkate alınması gerektiği belirtilmektedir (2).

Puberte dönemindeki hormonal değişiklikler utanç, sinirlilik ve cinselliğe artan ilgi gibi davranış değişikliklerine yol açabilmekte ve bunlar erken puberte döneminde tedavi kararlarını etkileyebilmektedir. Veriler, erken menarşın psikiyatrik sorunlara eğilimi artırdığını göstermektedir, ancak bunların zamanla azaldığı bildirilmiştir (102). İlaç tedavisinin bu etkiler üzerinde olumlu bir etkisi olup olmadığına dair kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

Santral puberte prekoks ana tedavisi farmakoterapidir. Organik nedenler (tümörler, kistler, hidrosefali) cerrahi olarak tedavi edilebilse bile, postoperatif puberte bulgular her zaman tam bir gerileme göstermemektedir (90).

Pubertal bulguları 6 yaşından önce başlayan kız çocukları, GnRH analog tedavisinden en fazla fayda gören gruptur, yapılan çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte ortalama 9-10 cm boy artışı beklenmektedir; 6-8 yaş arasında ise tedaviye yanıt değişkendir. Bu yaş grubunda, pubertesi hızlı ilerleyen çocuklar tedaviden fayda görürken (farklı çalışmalarda $4,5 \pm 5,8$ - $7,2 \pm 5,3$ cm), pubertesi yavaş ilerleyenler tedavi olmadan boy hedeflerine ulaşabilmektedir (97). GnRHa, 8-10 yaş arasında erken ergenlerde kullanılmıştır. Az sayıda çalışma yapılmıştır (98-99). Bu çalışmalar, tedavi süresi ve tedavi rejimleri farklı olsa da GnRH analog tedavisinin final boya katkıda bulunmadığını göstermektedir (100-111). Konsensus raporu, 6 yaşından sonra tedaviye başlama kararının hasta bazında değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (112).

Aşağıda, erken gelişmiş kız çocukları (başlangıç: 7-9 yaş) için GnRHa tedavisinin potansiyeli hakkında bilgilendirilmiş bir tartışma önerisi yer almaktadır (112):

- Boy ortalamanın üzerindeyse ve iskelet yaşı önemli ölçüde ilerlememişse, erişkin boy muhtemelen normal olacak ve tedavi ile önemli ölçüde iyileşmeyecektir
- Erken ergenlik döneminde genellikle psikososyal stres oluşmaz, ancak oluşursa da GnRHa tedavisinin bu stresi azaltacağına dair kanıt yoktur.
- Ergenliğin yavaş ilerlemesi nedeniyle âdet kanaması korkulduğu kadar erken gerçekleşmeyebilir. Bir çocuğun ergenlik döneminde hızla ilerleyip ilerlemediği 4-6 aylık bir süre boyunca gözlemlenerek belirlenebilir.
- Tedavi masraflıdır, ayrıca farmakolojik müdahaleler, hastane ziyaretleri, düzenli enjeksiyonlar ve implantların takılması/çıkarılması gerektiren bir durumda olmanın getirdiği stres de söz konusudur.
- Bazı çalışmalar 8 yaşından sonra tedavi edilen kızlarda boy açısından herhangi bir fayda bulamamış, hatta bazı kızlar tedavi sonucunda boy kaybına uğramıştır (113,114).

GnRH agonistleri, hipotalamik GnRH tarafından fizyolojik pulsatil stimülasyon yerine hipofiz gonadotroflarının sürekli stimülasyonunu sağlayarak etki eder. Sürekli stimülasyon, gonadotropik hücrelerin duyarsızlaşmasına ve gonadotropinlerin baskılanmasına yol açarak cins steroid üretiminin azalmasına neden olur (hipofiz-gonadal eksen baskılanması olarak bilinen bir fenomen). Bu tedavi, idiyopatik veya nörojenik SPP'li hastalarda veya başlangıçta periferik erken başlangıçlı hastalarda ortaya çıkabilen SPP'nin sekonder aktivasyonu için kullanılabilir. Ancak, SPP'li tüm hastalar tedavi gerektirmez (115-120).

Tedavi kararı: GnRH agonisti ile tedavi etme kararı, çocuğun yaşına, ergenlik evresine, büyüme hızına ve kemik yaşı ilerleme hızına göre belirlenen tahmini yetişkin boyuna bağlıdır. En az altı aylık bir süre boyunca puberte evresinde ilerleme olmaması ile puberte hızının yavaş olduğu düşünülebilir (121).

Büyümenin korunmasına ilişkin klinik karar verme süreci aşağıdaki hususlara dayanmaktadır:

Yaş: Daha genç yaşta ortaya çıkan ve hızlı pubertal ilerleme gösteren SPP'li çocuklar tedaviden daha fazla fayda görürler çünkü tedavi edilmezse yetişkinlikte erken epifiz füzyonu ve azalmış büyüme gösterirler (122). Bunun aksine, normal ergenlik çağına yakın olan veya çok yavaş ilerleyen erken ergenlik formuna sahip olan çocuklar, özellikle de tedavi edilmemiş öngörülen yetişkin boyları ortalamada ise tedaviye ihtiyaç duymayabilirler. Tedavi kararları bireysel olarak verilmelidir ve ergenlik başlangıcı daha normal olan bazı çocuklarda kısıtlı büyüme potansiyeli nedeniyle erişkin boyun kısa kalma riski varsa bir GnRH agonisti ile tedavi edilmesi önerilebilir (123).

- Altı yaşından önce SEP ortaya çıkan kız çocuk grubunda, GnRH agonistleriyle tedavi yetişkin boyunda ortalama 9 ila 10 cm'lik bir artışla sonuçlanırken, altı ila sekiz yaşları arasında ortaya çıkan kız çocuk grubunda, tedavi ortalama 4 ila 7 cm bir artışla sonuçlanır. (124). Ancak tedaviden önce kemik yaşının ileri olması, boydaki bu artışı azaltabilir (125).
- Erkekler için daha az veri mevcut. Bir çalışma, ortalama 7,6 yaşında başlatılan GnRH tedavisinin ortalama $6,2 \pm 8,7$ cm boy artışıyla sonuçlandığını tahmin etmiştir (126). İki uzman grubu, 9 yaşından önce teşhis konulan ilerleyici SPP'li erkeklerde GnRH agonistleri ile tedaviyi düşünmenin mantıklı olduğu sonucuna varmıştır (127). Kızlarda olduğu gibi, GnRH agonisti tedavisi sonrasında elde edilen boy artışı, tedavinin başlangıcında kemik yaşı daha büyük olan hastalarda daha kısıtlıdır.

Olgunlaşma hızı (ergenlik ilerlemesi): Ergenlik yavaş ilerliyorsa tedavi önerilmemektedir (128). Tedavi olmaksızın 12 yıl boyunca izlenen 16 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, hepsi normal yetişkin boyuna ulaşmıştır (129). Bu grupta meme gelişiminin erken başlamasına rağmen menarş normal yaşta (ortalama yaş 11) gerçekleşmiştir. Benzer şekilde, tedavi edilmeyen yavaş yavaş ilerleyen ergenlik dönemi (Tanner evre 2'den 3'e 18 aydan fazla sürede ilerleme olarak tanımlanır) olan

35 erkekten oluşan bir grupta yetişkin boyu, hedef boy aralığındaydı (130). Klinik deneyimler, özellikle kız çocuklarında altı yaşından sonra başlayan erken ergenlik vakalarının çoğunun yavaş yavaş ilerleyebileceğini göstermiştir.

Tahmini yetişkin boyu: Tahmin edilen yetişkin boyu orta ebeveyn boyuna yakınsa, muhtemelen tedaviye gerek yoktur ve bu nedenle konservatif bir yaklaşım önerilir (131).

Yukarıdaki verilere dayanarak, 6 yaşından önce SPP başlangıcı, ilerleyici meme ve kasık kılı gelişimi, ilerleyici kemik yaşı ve hızlanmış boy uzunluğu olan kadınlarda GnRH agonist tedavisine başlanması önerilmektedir. Buna karşılık, SPP başlangıcı biraz daha geç olan ve boy hızında önemli bir artış veya kemik yaşında ilerleme olmayan kızlarda pubertal sürecin hızını belirlemek için 3-6 ay boyunca tedavisiz takip edilmesi önerilir. Bunun nedeni, tedavi kararı verilmeden önce ilerlemenin gözlemlenebilmesidir (127).

Tedavinin hedeflerini şu şekilde sıralayabilir;

- Tedavinin birincil amacı çocuğun normal yetişkin boyuna ulaşmasıdır. Bu nedenle, yukarıda belirtildiği gibi, tedavi kararı, tedavinin öngörülen boy faydasının bir analizini içermelidir.
- Tedavinin bir diğer amacı da psikososyal stresi azaltmaktır. Ancak psikososyal etkilere ilişkin veriler sınırlıdır. Bir çalışmada SPP olan 19 kız hasta normal ergenlerle karşılaştırıldığında psikolojik değerlendirmede fark bulunmamıştır (132). Başka bir çalışmada 10 hastanın hepsinde bir yıllık GnRH'a tedavisinden sonra stres seviyelerinde azalma görülmüştür (133). Yine SPP'li 36 hasta üzerinde yapılan bir çalışma, GnRH'a tedavisinden bağımsız olarak psikolojik skorlarda bir iyileşme olduğunu göstermiştir (134). Bu alandaki verilerin yetersizliği nedeniyle, erken ergenliğin psikososyal sonuçlarını ele almak için tedavinin öncelikle dikkatle yapılması gerekir (127). Gelişim bozukluğu olan ve tedavinin amacının boy uzamasının sürdürülmesinden ziyade adetlerin baskılanması olanlarda alternatif tedavi yaklaşımları düşünülebilir (135). Tedavi başlatmaya karar verirken tedavinin artılarını ve eksilerini tam olarak açıklayarak aile ve hasta odaklı bir yaklaşım benimsemek önemlidir.

GnRH agonist tedavisi: GnRH agonistlerinin uygulanması, hipofiz bezinden gonadotropin salgılanmasının başlangıçta geçici olarak uyarılmasına ve ardından hipofiz-gonadal eksenin tamamen ancak geri dönüşümlü olarak baskılanmasına neden olur. Gonadotropinlerin başlangıçtaki uyarımı, ayırıcı tanıdaki stimülasyon testlerinde bu ilaçların kullanılmasının gerekçesidir.

Formülasyon ve dozaj: GnRH agonistlerinin çeşitli ve sürekli salınımlı formülasyonları geliştirilmiştir: 1, 3 veya 6 ayda bir uygulanan depo formülasyonları ve 12 ayda bir cerrahi olarak yerleştirilen subkutan implante edilebilir formülasyonlar mevcuttur (136). GnRH agonist formülasyonunun seçimi hastaya ve klinisyen tercihinine göre belirlenir (137). Bu formülasyonlar randomize çalışmalarda doğrudan karşılaştırılmamıştır, ancak hipofiz-gonadal eksenini baskılamada benzer etkilere sahip gibi görünmektedir (138). Günde bir kez deri altı enjeksiyonlar ve günde birden fazla kez uygulanan burun spreylere (nafarelin asetat) dahil olmak üzere kısa etkili GnRH agonist preparatları da mevcuttur. Depo formülasyonları, gelişmiş uyum ve hipofiz-gonadal eksenin daha iyi baskılanması nedeniyle tercih edilmektedir (139). Bununla birlikte, depo GnRH agonist tedavisi ile steril apse gelişimi gibi bazı klinik durumlarda, bu günlük preparatlar alternatif olarak kullanılabilir.

İzlem: GnRH agonist tedavisine başlandıktan sonra, GnRH agonist tedavisinin hedeflerine (örn. hipofiz-gonadal eksenin baskılanması, ikincil cinsel özelliklerin başlangıcının geciktirilmesi, kemik yaşı gelişiminin geciktirilmesi ve nihayetinde yetişkinlerde öngörülen boy uzunluğunun artırılması) ulaşıldığından emin olmak için takip yapılmalıdır. Tedavi etkiliyse, meme ve testis gelişimi ve âdet kanaması durur, büyüme ve kemik yaşı ilerleme hızı azaltılmalıdır. Bu nedenle rutin izlem şunları içermelidir:

- Adolesan gelişimi ve büyümesi her 3-6 ayda bir değerlendirilmelidir. Etkili GnRH agonist tedavisi büyüme hızında azalma, menstrüasyonun kesilmesi ve puberte ilerlemesinin durması ile sonuçlanmalıdır.

- Kemik yaşı ilerlemesinin azaldığını doğrulamak için kemik yaşı düzenli olarak (örn. her 6-12 ayda bir) ölçülmelidir (140). Bu kanıtlanırsa, kemik yaşı ölçümlerinin sıklığı azaltılabilir (örn. her 1-2 yılda bir).
- Tedavi altındaki hastada kontrol muayenelerinde ayrıca iştah ve tartı alımı, kemik eklem ağrısı, psikolojik/davranışsal sorunlar, alerjik bulgular, enjeksiyon sonrası lokal ve sistemik sorunlar açısından sorgulanmalı ve fizik muayenede özellikle enjeksiyon bölgelerine dikkat edilmelidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın örnekleme Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye EAH Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde, Ocak 2021- Ocak 2024 tarihleri arasında Puberte Prekoks tanısı ile tedavi altında olan kız hastalar alınmıştır. Hastaların çalışma parametreleri hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Tüm hastalar için ekte sunulmuş olan çalışma takip formu doldurulmuştur. Kontrol muayenelerine geldiğinde çalışmaya alınan hastaların yanı sıra bir kısmı da telefonla aranarak istenmeyen yan etkiler, sistemik ve lokal komplikasyonlar açısından sorgulanmış ve yakınması olanlar çalışmaya alınmak üzere hastaneye muayene için çağırılmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

1. Çalışma sürecinde izlemde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden kız hastalar
2. Yalnız GnRH analogu (leuprolid asetat ve triptorelin asetat) kullanan hastalar
3. Yeterli dosya verisine sahip hastalar
4. En az 3 aydır tedavi altında olan hastalar

Hariç tutulma kriterleri:

1. Puberte prekoks dışında hastalığı veya ilaç kullanımını olan hastalar
 2. Tedaviyi düzenli kullanmayan, takipleri düzenli olmayan hastalar
 3. Tedavi başlamadan önce herhangi bir deri hastalığı veya sistemik hastalığın deri bulgusu olanlar
 4. Vücudun tüm bölgelerinde deri muayenesine izin vermeyen hastalar
- Erkek çocuklar çok daha az sayıda olup, önemli bir kısmında da ek hastalık ve ilaç kullanımını olduğundan çalışmaya alınmamışlardır.

Endokrin polikliniğinde pubertre prekoks şüphesi ile getirilen hastaların pubertal değerlendirmesi Tanner evreleme sistemine göre yapılmaktadır (36). Tedavi kararı, hastanın puberte başlangıç yaşı, pubertenin ilerleme hızı, büyüme hızı, kemik yaşı, hormon seviyeleri, ultrasonografik ölçümler ve erken menarş beklentisi göz önünde bulundurularak bireysel olarak verilmektedir.

Puberte bulgularının başlama yaşı, doğum ağırlığı, doğum haftası, motor-mental gelişim durumu, ailede bilinen genetik hastalık veya puberte ile ilgili sorun öyküsü, hastada başka kronik hastalık ve/veya ilaç kullanımı öyküsü sorgulanarak pozitif bulgular kaydedildi.

Antropometrik ölçümlerin hepsi endokrin polikliniğindeki aynı cihazlar ile yapılmıştır. Ölçümler oda giysileri içinde ve aç karnına yapıldı. Boy ölçümleri ayakkabısız, topuk, kalça ve skapula bölgesinin ölçüm tahtasına temas etmesine ve göz- kulak kepçesinin üst kısmından geçirilen çizginin yere paralel ve aynı düzlemde olmasına dikkat edilecek şekilde yapıldı. Ölçümler Seca markalı duvara monte 1 mm ye duyarlı boy ölçer ve Seca markalı 100 grama duyarlı dijital tartı ile tayin edildi. Vücut ağırlığı, boy ve beden kütle indeksi SDS değerleri Türk çocukları için Çocuk Endokrin ve Diyabet Derneği tarafından oluşturulan uygulama (CHILD METRICS) kullanılarak hesaplanmaktadır (141, 142).

Hastaların kemik yaşı değerlendirmesi için sol el bilek grafisi çekilmiş ve sağlıklı Türk çocuklarının verileri ile oluşturulmuş referans atlas kullanılmaktadır (143).

Kemik yaşı ileriliği parametresi kemik yaşı-takvim yaşı formülü ile hesaplandı.

Tanısal değerlendirmede bazal (ve gerekirse farmakolojik olarak uyarılmış) gonadotropin seviyelerinin yanı sıra over ve uterus boyutları için ultrasonografi yapılmıştır. Uyarılmış gonadotropin düzeyleri için GnRH testi uygulanmıştır. Test, LH-RH Ferring® 0,1 mg/ml ampulün intravenöz uygulamasından 30 ve 60 dakika sonra uyarılmış gonadotropin seviyelerini ölçmek için kan örnekleri alınmasını içermektedir. LHRH testine göre, uyarılmış LH seviyesi 5 mUI/ml'nin üzerinde olan kızlarda santral pubertenin başladığı kabul edilmektedir (7).

“Tedavi süresi” parametresi tedavi başından tedavi altındaki ölçüm zamanına kadar geçmiş olan süre (ay) olarak hesaplandı.

“Delta-boy SDS” parametresi: (Başvurudaki boy SDS - Tedavi altındaki ölçüm yapıldığında bulunan boy SDS) olarak hesaplandı.

“Delta-VKİ SDS” parametresi: (Başvurudaki VKİ SDS - Tedavi altındaki ölçüm yapıldığında bulunan VKİ SDS) olarak hesaplandı.

Hastaların tedavi başladığındaki yaş, kullanılan ilacın adı, dozu ve doz aralığı kaydedildi. Tanıda ve izlemde biyokimyasal parametreler (glukoz, HOMA-IR ve lipid

profil) ve beyin/hipofiz MRG incelemesi yapılmış olanların sonuçları değerlendirildi. Patolojik MRG bulgusu olanlar çalışmadan çıkarıldı. İzlemede çok az sayıda hastada bakıldığı için kontrol biyokimyasal parametreleri ile ilgili analiz yapılmadı.

Çalışmaya en az 3 aydır tedavi altında olan hastalar alındı ve çalışmaya alındığındaki toplam tedavi süresi ve kümülatif doz (mg) hesaplanarak kaydedildi. Hastaların tedavi altındaki izleminde çalışmaya alındığındaki yaş, puberte evresi, kemik yaşı, ağırlık SDS, boy SDS ve VKİ SDS değerleri kaydedildi.

İstatistiksel analizler: Veriler SPSS 22.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı analizlerin sayısal sonuçları veriler normal dağılıma uyuyorsa ortalama±SD, uymuyorsa median ve çeyreklerarası fark (interquartile range) olarak gösterildi. Bağımsız gruplarda kategorik verilerin karşılaştırılması için Ki-kare Testi, örneklem sayısının yetersiz olduğu tablolarda Fisher's exact testi kullanıldı. Bağımsız gruplarda karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan parametreler için Independent-samples T test; uymayanlar için ise Mann-Whitney U test uygulandı. Aynı hasta grubunun farklı zaman dilimlerindeki önceki ve sonraki durumları şeklinde karşılaştırma yapılacağı için (bağımlı gruplar) normal dağılıma uyan değişkenler için Paired-samples T test, uymayanlar için Wilcoxon signed ranks T test kullanıldı. Korelasyon analizlerinde normal dağılıma uyan parametreler için Pearson, uymayanlar için ise Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma 5,5-9,5 yaş aralığında santral puberte prekoks nedeniyle tedavi altında olan kız hastalar üzerinde yapılmıştır. Hastaların puberte başlama yaşları ortalama $7,5\pm 0,87$ yıl; tedavi başlama yaşları ortalama $8,05\pm 0,8$ yıl; toplam tedavi altındaki süre 6 ay-4 yıl arası ($21,2\pm 8,7$ ay); toplam kümülatif doz ortalama $80,5\pm 32,9$ mg idi. Hastaların başvuruadaki antropometrik bulguları Tablo-1’de görülmektedir.

Tablo 1: Başvuruda antropometrik veri, kemik yaşı ve ultrasonografi bulguları

| | Minimum | Maksimum | Ortalama | Std.sapma |
|--------------------|---------|----------|----------|-----------|
| Başvuru yaşı (yıl) | 5,41 | 9,66 | 7,74 | 0,90 |
| VASDS | -1,94 | 3,07 | 1,05 | 1,04 |
| BoySDS | -2,43 | 3,47 | 1,02 | 1,19 |
| VKİSDS | -4,00 | 2,27 | 0,74 | 1,04 |
| Kemik Yaşı (yıl) | 5,00 | 12,0 | 9,11 | 1,47 |
| Sağ Over (ml) | 0,38 | 5,70 | 2,64 | 1,20 |
| Sol Over (ml) | 0,45 | 6,86 | 2,77 | 1,40 |
| Uterus çapı (mm) | 20 | 73 | 38,6 | 10,6 |

Çalışmada verilerin dağılımı incelendiğinde; başvuru yaşı, puberte başlama yaşı, toplam tedavi süresi, kümülatif tedavi dozu, over ve uterus boyutları ve ağırlık SDS normal dağılıma uymakta iken; boy SDS, VKİ SDS, kemik yaşı ve izlemde saptanan delta-boy SDS ve delta-VKİ SDS parametreleri normal dağılıma uymadığı tespit edilmiş, istatistiksel analizlerde ve bulguların sunumunda dikkate alınmıştır.

Korelasyon analizlerinde hastaların puberte başlama yaşı kemik yaşı ile orantılı idi ($r=0,664$; $p=0,000$). Kemik yaşı ağırlık SDS ve boy SDS ile pozitif korele idi (sırasıyla, $r=0,388$; $p=0,001$, $r=0,444$; $p=0,000$). Kemik yaşı 49 hastada (%63,6) takvim yaşından en az 1 yıl ileri idi; ortalama $1,37\pm 1,02$ yıl fark vardı. Kemik yaşı ileriliği (kemik yaşı-takvim yaşı) ağırlık ve boy SDS ile pozitif korele idi (sırasıyla, $r=0,417$; $p=0,000$, $r=0,488$; $p=0,000$).

Tanıda puberte evresi boy ve ağırlık SDS, kemik yaşı ve uterus uzun çapı ile korele iken, uterus çapı antropometrik veri ve kemik yaşı ile korelasyon göstermiyordu. Over volümleri birbiri ile ($r=0,801$; $p=0,015$) ve uterus uzun çapı ile

(sağ: $r=0,389$; $p=0,015$, sol: $r=0,463$; $p=0,003$) korelasyon gösteriyordu. Puberte evresi ve kemik yaşı değerlerinin VKİ ile ilişki göstermediği saptandı (Tablo-2).

Tablo 2: Hastaların puberte evresi, antropometrik veri ve uterus uzun çapı parametrelerinin korelasyon sonuçları

| | | Puberte Evresi | Ağırlık SDS | Boy SDS | VKİ SDS | Kemik Yaşı | Uterus Çapı |
|----------------|---|----------------|-------------|---------|---------|------------|-------------|
| Puberte Evresi | r | | ,383** | ,375** | ,211 | ,258* | ,407* |
| | p | | ,001 | ,001 | ,065 | ,025 | ,010 |
| Ağırlık SDS | r | ,383** | | ,790** | ,759** | ,388** | ,077 |
| | p | ,001 | | ,000 | ,000 | ,001 | ,643 |
| Boy SDS | r | ,375** | ,790** | | ,323** | ,444** | ,287 |
| | p | ,001 | ,000 | | ,004 | ,000 | ,076 |
| VKİ SDS | r | ,211 | ,759** | ,323** | | ,157 | -,071 |
| | p | ,065 | ,000 | ,004 | | ,178 | ,668 |
| Kemik yaşı | r | ,258* | ,388** | ,444** | ,157 | | ,185 |
| | p | ,025 | ,001 | ,000 | ,178 | | ,266 |
| Uterus çapı | r | ,407* | ,077 | ,287 | -,071 | ,185 | |
| | p | ,010 | ,643 | ,076 | ,668 | ,266 | |

* $p<0,05$

Hastaların tedavi altındaki izlemde yapılan antropometrik ölçüm SDS değerleri ile tedavi başından ölçüm zamanına kadar geçmiş olan süre ile ilişkisi incelendi. Tedavi süresi ile delta-boy SDS arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,286$; $p=0,012$). İzlemde hastaların 36'sında (%46,8) boy SDS değerinde azalma vardı. Bunların 13'ünde (%16,9) 0,3 SDS'den daha fazla azalma vardı. VKİ SDS değeri izlemde 44 hastada (%57) artmış, bunların 18'inde (%23,3) 0,3 SDS'den daha fazla artış vardı. Tanıda ve izlemde antropometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırıldığında klinik ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3: Tanıda ve İzlemede Antropometrik Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması

| | Tanıda | İzlemede | p |
|-----------------------------------|-------------|-------------|--------------------|
| Ağırlık SDS (ortalama± SD) | 1,05 ± 1,04 | 1,12 ± 0,97 | 0,260 ^a |
| Boy SDS (medyan (IQR)) | 1,36 (1,57) | 1,20 (1,65) | 0,645 ^b |
| VKİ SDS (medyan (IQR)) | 1,00 (1,40) | 1,03 (1,26) | 0,228 ^b |

a: Independent samples T test, b: Mann Whitney U test kullanıldı

VKİ: Vücut kütle indeksi, IQR: interquartile range (çeyreklerarası fark)

Çalışmaya katılan bireylerin tedavi altında iken yapılan ölçümler ve tedavi altındaki süre ilişkisi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Tedavi altındaki toplam süre ve izlemedeki antropometrik ölçüm değişikliklerinin ilişkisi

| | | Toplam süre | Ağırlık SDS | Boy SDS | VKİ SDS | Delta-boy SDS | Delta-VKİ SDS |
|----------------------|----------|-------------|-------------|---------|---------|---------------|---------------|
| Toplam süre | r | | -,008 | ,071 | ,033 | -,286* | ,047 |
| | p | | ,943 | ,538 | ,775 | ,012 | ,685 |
| Ağırlık SDS | r | -,008 | | ,766** | ,823** | ,016 | -,023 |
| | p | ,943 | | ,000 | ,000 | ,890 | ,841 |
| Boy SDS | r | ,071 | ,766** | | ,378** | ,076 | ,007 |
| | p | ,538 | ,000 | | ,001 | ,512 | ,955 |
| VKİ SDS | r | ,033 | ,823** | ,378** | | -,025 | ,067 |
| | p | ,775 | ,000 | ,001 | | ,830 | ,562 |
| Delta-boy SDS | r | -,286* | ,016 | ,076 | -,025 | | ,093 |
| | p | ,012 | ,890 | ,512 | ,830 | | ,422 |
| Delta-VKİ SDS | r | ,047 | -,023 | ,007 | ,067 | ,093 | |
| | p | ,685 | ,841 | ,955 | ,562 | ,422 | |

*p<0,05

Hastaların 67'si löprolid asetat (Lucrindepot ®), 10'u ise triptorelin asetat (Decapeptyldepot ®) kullanmaktaydı. Löprolid için bildirdiği yan etkilerden en fazla lokal ağrı, lokal kızarıklık/şişlik ve ateş basması şikayetlerinin olduğu tespit edilmiştir. Triptorelin için ise bildirdiği yan etkilerin lokal kızarıklık/şişlik, lokal ağrı ve hızlı kilo alımı olduğu tespit edilmiştir. Hasta ve aileleri tarafından bugüne kadar bildirilmiş yan

etki ve/veya eşlik eden durumlarının löprolid ve triptorelin açısından sorgulanarak elde edilen oranları Tablo 5’de görülmektedir.

Tablo 5: Hastaların tedavi sürecinde karşılaştıkları istenmeyen etki ve/veya eşlik eden durumlarının Löprolid ve Triptorelin alanlar arasındaki dağılımı

| Yan Etki | Löprolid n=67 (%100) | Triptorelin n=10 (%100) | Toplam n=77 (%100) |
|-------------------------|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Vajinal kanama | 1 (%1,5) | 0 (%0,0) | 1 (%1,3) |
| Ateş basması | 3 (%4,5) | 0 (%0,0) | 3 (%3,9) |
| Baş ağrısı | 2 (%3,0) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) |
| Kusma | 0 (%0,0) | 0(%0,0) | 0 (%0,0) |
| Bulanık görme | 2 (%3,0) | 0 (%0,0) | 2 (%2,6) |
| Nöbet geçirme | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) |
| İştah artışı | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) |
| Hızlı kilo alımı | 1 (%1,5) | 1 (%10) | 2 (%2,6) |
| Kalça ağrısı | 1 (%1,5) | 0 (%0,0) | 1 (%1,3) |
| Çarpıntı | 1 (%1,5) | 0 (%0,0) | 1(%1,3) |
| Psikiyatrik sorun | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) |
| Lokal ağrı | 19 (%28,3) | 1 (%10) | 20 (%25,9) |
| Lokal kızarıklık±şişlik | 8 (%11,9) | 2 (%20) | 10 (%12,9) |
| Apse | 1 (%1,5) | 0 (%0,0) | 1 (%1,3) |
| Yaygın alerjik döküntü | 1 (%1,5) | 0 (%0,0) | 1 (%1,3) |
| Deri çatlakları | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) |
| Diğer | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) |
| En Ağrılı Bölge | | | |
| Kol | 17 (%25,3) | 0 (%0,0) | 17 (%22) |
| Bacak | 2 (%3) | 1 (%10) | 3 (%3,9) |
| Farklı değil | 48 (%71,6) | 9 (%90) | 57 (%74) |

Löprolid için bildirilen en ağrılı enjeksiyon bölgesi sorusuna çoğu katılımcı ağrı düzeyinin farklı olmadığını belirtmiş, fakat farklı bulanların büyük kısmı kol bölgesini daha ağrılı olduğunu ifade etmişlerdir. Triptorelin kullananların çoğu kol-bacak bölgesinin ağrı düzeyinin farklı olmadığını belirtmiş, bir hasta bacak bölgesinde de ağrıyı daha fazla hissettiğini belirtmiştir. Lokal komplikasyon gelişimi açısından

tedavi ajanları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 6). Lokal komplikasyonların (lokal ağrı, lokal kızarıklık/şişlik, apse) löprolid ve triptorelin alanlardaki dağılımı Tablo 6’da görülmektedir.

Tablo 6: Lokal komplikasyon olan ve olmayan hastalarda tedavi ajanlarının dağılımı

| Lokal Komplikasyon | Var | Yok | p |
|--------------------|------------|------------|--------|
| Löprolid | 22 (%32,8) | 45 (%67,2) | 0,716* |
| Triptorelin | 2 (%20) | 8 (%80) | |

*Fisher’s exact test kullanıldı

Tablo 7: Lokal komplikasyonların löprolid ve triptorelin alanlardaki dağılımı

| Lokal Komplikasyon | Löprolid n=67 | Triptorelin n=10 | p |
|---------------------------|------------------|---------------------|--------|
| Lokal ağrı | 19 (%28,3) | 1 (%10) | 0,439* |
| Lokal kızarıklık ± şişlik | 8 (%11,9) | 2 (%20) | 0,610* |
| Apse | 1 (%1,5) | 0 (%0) | - |

*Fisher’s exact test kullanıldı

Lokal komplikasyon olan ve olmayan hastalarda yaş, VKİ SDS, ilaca maruz kalınan toplam doz ve süre, tedavi altındaki izlemde boy ve VKİ parametrelerindeki değişim açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 8).

Tablo 8: Lokal komplikasyon olan ve olmayan hastalarda başvuru, tedavi ve izlemde antropometrik değişim parametrelerinin karşılaştırılması

| Lokal Komplikasyon | Var | Yok | p |
|--------------------|---------------|--------------|--------------------|
| Başvuru Yaşı | 7,77 ± 0,91 | 7,66 ± 0,89 | 0,733 ^a |
| VKİ SDS (tanıda) | 1,00 (1,38) | 0,77 (1,48) | 0,817 ^b |
| Toplam Doz | 81,2 ± 32,1 | 78,8 ± 35,1 | 0,672 ^a |
| Toplam Süre | 21,3 ± 8,6 | 25,1 ± 19,9 | 0,800 ^a |
| Boy delta-SDS | -0,020 (0,42) | 0,025 (0,73) | 0,428 ^b |
| VKİ delta-SDS | 0,050 (0,49) | 0,075 (0,72) | 0,882 ^b |

a: Independent samples T test, b: Mann Whitney U test kullanıldı

VKİ: Vücut kütle indeksi, IQR: interquartile range (çeyreklerarası fark)

Çalışmaya alındığı zamanda hesaplanan toplam kümülatif ilaç dozu ≤ 80 mg olan ve >80 mg olan hastaların ve toplam tedavi süresi ≤ 24 ay olan ve >24 ay olan hastaların lokal komplikasyon varlığı açısından karşılaştırıldığı testlerde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9, 10).

Tablo 9: Kümülatif ilaç dozu ≤ 80 mg olan ve >80 mg olan hastaların lokal komplikasyon oranları açısından karşılaştırılması

| Lokal Komplikasyon | ≤ 80 mg n=39 | >80 mg n=38 | P |
|--------------------|----------------------|------------------|--------|
| Var | 14 (%36) | 10 (%26) | 0,364* |
| Yok | 25 (%64) | 28 (%74) | |

*Ki-kare testi kullanıldı

Tablo 10: Toplam tedavi süresi ≤ 24 ay ve >24 ay olan hastaların lokal komplikasyon oranları açısından karşılaştırılması

| Lokal Komplikasyon | ≤ 24 ay n=48 | >24 ay n=29 | p |
|--------------------|----------------------|------------------|--------|
| Var | 16 (%33) | 8 (%27,5) | 0,598* |
| Yok | 32 (%66) | 21(%72,5) | |

*Ki-kare testi kullanıldı

Hastaların izlemde boy ve VKİ değişiklikleri tedavi süresi ≤ 24 ay ve >24 ay olanlar arasında ve kümülatif ilaç dozu ≤ 80 mg ve >80 mg olanlar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11, 12).

Tablo 11: Kümülatif ilaç dozu ≤ 80 mg olan ve >80 mg olanlar açısından antropometrik değişikliklerinin karşılaştırılması

| Antropometrik Değişim | ≤ 80 mg | >80 mg | P |
|-----------------------|---------------|--------------|--------|
| Boy delta-SDS | -0,020 (0,44) | 0,030 (0,59) | 0,748* |
| VKİ delta-SDS | 0,050 (0,54) | 0,070 (0,55) | 0,931* |

*Mann Whitney U test kullanıldı

Tablo 12: Toplam tedavi süresi ≤ 24 ay ve >24 ay olanlar arasında izlemde antropometrik değişimlerin karşılaştırılması

| Antropometrik Değişim | ≤ 24 ay | >24 ay | P |
|-----------------------|---------------|--------------|--------|
| Boy delta-SDS | -0,010 (0,45) | 0,040 (0,62) | 0,929* |
| VKİ delta-SDS | 0,050 (0,51) | 0,090 (0,59) | 0,996* |

*Mann Whitney U test kullanıldı

Hastaların tedavi altındaki izlemde saptanan antropometrik değişiklikler açısından boy delta-SDS ile VKİ delta-SDS parametreleri löprolid ve triptorelin kullananlar arasında karşılaştırıldı. Boy parametresinde löprolid kullananlarda ortalama 0,03 SDS kayıp; triptorelin kullananlarda ortalama 0,12 SDS kazanç olduğu görülmekte. Boy SDS değişikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı gibi bu değişiklik her iki ilaç için klinik anlamlılık da arz etmiyordu (Tablo 13).

Tablo 13: Löprolid ve triptorelin kullanan hastaların izlemde açısından antropometrik değişiklikler açısından karşılaştırılması

| Antropometrik Değişim | Löprolid | Triptorelin | P |
|-----------------------|--------------|--------------|-------|
| Boy delta-SDS | 0,030 (0,50) | -0,12 (0,94) | 0,053 |
| VKİ delta-SDS | 0,060 (0,52) | 0,005 (1,09) | 0,575 |

*Mann Whitney U test kullanıldı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada GnRH analogları ile tedavi edilen santral puberte prekokslu kız çocuklar tedaviye bağlı istenmeyen etkiler açısından değerlendirilmiş, tedavi altındaki izlemde yeni gelişen bulgular, antropometrik ölçümlerde değişiklikler, bunların kullanılan ilacın türü, süresi ve maruz kalınan toplam dozu ile ilişkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

Puberte başlangıcı yaşı kemik yaşı ile orantılıydı. Genetik faktörlerle birlikte başta beslenme olmak üzere çevresel faktörler çocuklarda fiziksel büyüme, vücut kompozisyonu ve kemik maturasyonu üzerinde etkilidir. Belirli bir fiziksel olgunluğa erişen çocukta puberteyi başlatan faktörler aktive olmaktadır. Çocukların çoğunda kemik maturasyonu ile puberte başlamasının paralel seyretmesi, puberte sürecinde cins steroidlerin etkisi ile bu maturasyonun hızlanması süreci iyi bilinmektedir ve çalışma bulgumuz da bunu desteklemektedir. Çalışmamızda kemik yaşı, ağırlık SDS ve boy SDS değerlerinin pozitif korelasyon göstermesi de fiziksel büyüme, kemik maturasyonu ve puberte tetiklenmesi ilişkisini gösteren beklenen bulgulardı. Erken puberteli çocuklardan oluşan çalışma grubumuzda olguların çoğunda kemik yaşı takvim yaşından ileri olup, aradaki farkın da yine boy ve ağırlık parametreleri ile pozitif korele olması fizyopatolojik süreci destekleyen bir başka bulgu idi.

Hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini aktive olarak gerçek puberte denilen süreç başladığında gonadotropinlerin etkisi ile over hacimleri artar, tanısal değerlendirmede suprapubik ultrasonografik ölçümlere göre over hacimleri hesaplanarak puberte tanısını desteklemek için kullanılır. Uterusun büyümesi ve endometriyal olgunlaşma ise östrojen etkisi ile olmaktadır. Pubertede artan östrojen glandüler dokunun uyarılması ile meme büyüme sürecini başlatır ve puberte boyunca giderek artan düzeyi ile meme olgunlaşması sürecinin tamamlanmasını sağlar. Büyüme hormonu ile sinerjik etki ederek somatik büyümeyi hızlandırır, diğer yandan kemik taslağında primer ve sekonder ossifikasyon bölgelerindeki kemikleşmeyi artırarak kemik yaşını ilerletir ve epifiz hattının kapanmasını sağlar. Meme dokusunun gelişim süreçleri kızlarda puberte evrelerini belirlemektedir. Östrojen etkisi ile gerçekleşen meme evresinde ilerleme, uterus büyümesi, kemik yaşında ilerleme süreçleri her çocukta birbirine aynı seyretmemektedir. Kemik yaşı ilerlemesi final boy açısından, uterus

büyümesi ve endometriyal maturasyon ise menstrüel kanama başlaması açısından önem taşımaktadır. Tufan ve arkadaşlarının çalışmasında (144) da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde yaş ortalaması 7,9 yıl olan bir grup hastada puberte başladığında kemik yaşı ortalama 9,5 yıl, uterus uzun çapı 40,8 mm olarak saptanmış. Çalışmamızda saptanan over hacimlerinin birbirleriyle ve uterus uzunluk çapı ile korelasyon göstermesi, ayrıca puberte evresinin boy ve ağırlık SDS, kemik yaşı ve uterus uzunluk çapı ile korelasyon göstermesi fizyolojik sürece uygun beklenen sonuçlardı. Çalışma grubumuzda uterus çapının antropometrik veriler veya kemik yaşı ile korelasyon göstermemiş olması da östrojen etkisinin her dokuda farklı olabileceğinin bir göstergesi olarak karşımıza çıkmıştır.

Son yıllarda kız çocuklarında erken pubertede tetikleyici olarak obezite suçlanmaktadır. Çalışmamızda VKİ parametresi ile puberte evresi, kemik yaşı ve uterus çapı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Fazla tartıllık ve obezitenin tespitinde VKİ halen önemli bir belirteç olarak kullanılmakla birlikte vücut kompozisyonunun önemine, intrauterin dönemden itibaren maruz kalınan metabolik farklılıklara, yağ dokusu artışının süreci hızlandıracağına dair bilgiler mevcuttur. Puberte oldukça karmaşık bir fizyolojik süreç olduğundan belirgin bir yağ dokusu artışı olmasa bile küçük çocuklarda yüksek enerjili, yağdan ve proteinden zengin beslenmenin de sürecin tetikleyicisi olabildiği gösterilmiştir (145, 146, 147).

Hastaların tedavi altındaki izlemde yapılan antropometrik ölçüm SDS değerleri ile tedavi başından ölçüm zamanına kadar geçmiş olan süre ile ilişkisi incelendi. Çalışma grubumuzda izlemde %46 hastada boy SDS azalması, %57 hastada VKİ SDS artışı vardı. Fakat bu farklar klinik ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Tedavi süresi ile delta-boy SDS arasında saptanan negatif korelasyon tedavi süreci boyunca olan büyümede baskılanmanın göstergesi olan boy SDS kaybının süre uzadıkça azaldığını, yani GnRHa tedavisinin uzun dönemde anlamlı bir büyüme baskılanmasına yol açmadığını gösterdi. Barg ve arkadaşlarının (148) bir çalışmasında, 40 SPP hastasına ayda 3,75 mg Decapeptyl Depot $3,3 \pm 2,3$ yıl süreyle uygulanmıştır. Tedavi sırasında hastaların boy SDS değerlerinde ve kemik yaşı ile takvim yaşı arasındaki farkta azalma gözlenmiştir; hastaların tedavi başlangıcındaki boy SDS değerleri $2,0 \pm 1,36$ iken tedavi sonunda $1,24 \pm 1,0$ olmuştur. Santral erken pubertenin GnRHa ile tedavisinde klinik bulguların gerilemesi, büyüme hızının

yavaşlaması, yıllık kemik yaşı artış hızının azalması ve gonadotropinlerin baskılanması bu tedavinin etkinliğini göstermektedir (149, 150, 151). Onat ve arkadaşları (152), Ankara'da 54 kız hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, SPP tanısı alan ve 8 yaşından önce tedaviye başlayan hastalarda daha fazla boy kazancı olduğunu göstermişlerdir. Hanilçe (153) tarafından yapılan bir çalışmada, tedavi grupları içinde boy SDS değerlerinin karşılaştırılmasında özellikle 4 haftalık tedavi grubunda 12 haftalık tedavi grubuna kıyasla büyümede baskılanmanın daha etkili olduğu gösterilmiş. Bizim çalışma grubumuzda tüm hastalar aylık tedavi almakta idiler. Yaman ve arkadaşlarının (154) çalışmasında delta boy SDS başvuru yaşı ve kemik yaşı ile pozitif bir korelasyon göstermiş.

Çalışmamızda ölçümlerin alındığındaki toplam tedavi süresi ile çalışmaya katılan bireylerin delta boy SDS durumu arasında negatif bir ilişki bulunmuş, uzun süreli tedavilerde boy SDS değerinde anlamlı bir kayıp olmadığı saptanmıştır. Katılımcıların tedavi altındaki izlemde ağırlık SDS durumları ile boy SDS ve VKI SDS durumları arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Benzer şekilde Buluş ve arkadaşlarının çalışmasında (155) SPP hastalarında boy SDS açısından kontrol grubuna göre fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda katılımcılar tarafından leuprolide için bildirilen en yaygın yan etkiler sırasıyla lokal ağrı, lokal kızarıklık/şişlik ve kızarma olmuştur. Triptorelinin belirtilen yan etkileri ise lokal kızarıklık/şişlik, lokal ağrı ve hızlı kilo alımı olmuştur. Leuprolide asetat (Lucrin Depot®) tedavi için sıklıkla kullanılan GnRH analoglarından biridir. Önerilen terapötik doz ayda 3,75 mg'dır ve intramüsküler veya subkutan olarak uygulanabilir (156). Tekeli ve arkadaşları (157) tarafından yapılan bir çalışmada kullanılan leuprolide asetat ve triptorelin asetat değerlendirilmiş. Her iki ilaç da histamin salgılama aktivitesine sahiptir ve tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir (158). Ayrıca, hastalar yapısal homolojileri ve çapraz reaktivite potansiyelleri nedeniyle nadiren birden fazla GnRH analoguna karşı alerjik reaksiyonlar yaşayabilir (159, 160). Leuprolide asetat ile reaksiyon gösterirken, triptorelin asetat ilk enjeksiyondan sonra herhangi bir sorun yaşamayan hastalar vardır. Alternatif GnRH analog preparatları ile, ilk enjeksiyonda sorun yaşamayıp bir sonraki enjeksiyonda reaksiyon görülen olgular bildirilmiştir (159).

Bu çalışmada, enjeksiyon bölgesinde ağrı ve/veya kızarıklık ve/veya şişlik olarak tanımlanan lokal komplikasyonların löprolid kullananlarda %28, triptorelin kullananlarda %20 kadar olduğu görülmüştür. Subjektif bir yakınma olan ağrı parametresini saymazsak lokal şişlik/kızarıklık/apse bulgusu triptorelin kullanan 10 hastanın ikisinde, löprolid kullanan 67 hastanın 9'unda (%13,4) gelişmiş olup oldukça önemli bir oranda saptanmıştır. Literatürde de genellikle iyi tolere edilen tedavi ajanları olarak bilinen GnRH analogları ile %10-15 oranında lokal reaksiyonlar bildirilmiştir. Baş ağrısı ve sıcak basması gibi sistemik şikayetler nadirdir ancak genellikle kısa sürelidir ve tedaviyi etkilememektedir (2). Nadir de olsa anafilaksi vakaları da bildirilmiştir (161, 162). Literatürde, Japonya'da üç yıl boyunca GnRH analog tedavisi alan geniş bir hasta grubunun %3,8'inde ürtiker, anjiyoödem, alerjik konjonktivit ve yaygın kaşıntı gibi sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (159). Aynı çalışmada, lokal komplikasyonları olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında leuprolid ve triptorelin durumu açısından herhangi bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda lokal komplikasyon görülen ve görülmeyen hastalar karşılaştırıldığında, yaş, VKİ, toplam tedavi süresi, kümülatif doz veya takip süresi boyunca antropometrik değişiklikler açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, maruz kalınan toplam dozu yüksek olan ve olmayanlar; toplam tedavi süresi uzun olan ve olmayanlar arasında lokal komplikasyonlar açısından herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Bulgularımız bizim olası lokal komplikasyonların gelişimi ve prognozu açısından gerek hastaya ait özellikle gerekse ilaca bağlı doz, süre, uygulama yeri ve ilacın türü açısından öngörü yapmamızın mümkün olmadığını göstermiştir. Zurita ve arkadaşları (163) GnRH analog tedavisi alan 121 SPP hastasını retrospektif olarak analiz etmiş ve tedavinin ilk 6 ayında VKİ SDS değerlerinde anlamlı bir artış olmadığını, ancak tedavinin 12. ayında başlangıca kıyasla VKİ SDS değerlerinde anlamlı bir artış olduğunu tespit etmiştir. Bu çalışmada, obez ve aşırı kilolu deneklerin oranı tedavinin ilk 12 ayında tanı anına kıyasla önemli ölçüde artmıştır. Anık ve arkadaşları (164), GnRH analog tedavisi alan 32 SPP hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tedavinin ilk yılında tanı anına kıyasla VKİ SDS değerlerinde önemli bir artış bulmuşlardır. Hastaların %59,4'ü tanı anında fazla kilolu veya obez iken, tedavinin ilk yılında %65,7'si fazla kilolu veya obezdir ve fazla

kiloluluk/obezite oranlarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Yazarlar tedavinin ilk yılında aşırı kilolu ve obez olma sıklığının önemli ölçüde artmasını GnRH analog tedavisinin bir yan etkisi olarak yorumlamıştır. Lee ve arkadaşları (165), SPP tanısı alan hastalarda iki yıllık GnRH tedavisinin VKİ üzerindeki etkisini incelemiş ve VKİ SDS değerlerinin takipte tanı anındakinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuştur. Boot ve arkadaşları (166) GnRH analogu tedavisi olarak leuprolide asetat (3,75 mg) ile tedavi edilen SPP hastalarında takip sırasında VKİ SDS değerlerindeki değişiklikleri incelemiş ve tedavinin 6. ayında, 12. ayında ve 2. yılında tanı anına kıyasla önemli ölçüde arttığını bulmuştur. Literatürde tedavi süresi ile nihai yetişkin boyu arasında doğrudan bir ilişki olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (5, 149, 167).

Çalışmamızın sonuçlarına göre, maruz kalınan toplam dozu yüksek olan ve olmayanlar; toplam tedavi süresi uzun olan ve olmayanlar; löprolid veya triptorelin kullananlar arasında izlemde boy ve VKİ SDS değerleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Hasta grubumuzdaki olguların puberte başlama yaşı açısından çoğunun gri zonda olması (6-8 yaş), boy kaybı riskinin daha az sayıda hastada bulunması, tartı alımı konusundaki uyarıların hastaların ailelerin yaşam tarzı düzenlemelerini daha iyi yapabilmeleri nedeniyle fark saptanmamış olduğu düşünülebilir. Merkezimizde Akman ve ark. tarafından yapılmış olan bir başka çalışmada GnRHa ile tedavi edilmiş, tedavisi tamamlanmış ve finale yakın boya erişmiş 38 kız hastada final boya etki eden en önemli faktörlerin çocuğun puberte başlangıcındaki boyu ve genetik potansiyeli olduğu, 7-9 yaş arsında başlanan tedavinin final boya anlamlı katkısının olmadığı saptanmıştır. Çalışmada boy beklentisinden ziyade erken menarş ve beraberinde getirdiği psikososyal etkilenme kaygısı nedeniyle tedavi ihtiyacı olduğu ve VKİ artışı açısından tedaviye bağlı artmış risk olmadığı yorumu getirilmiştir (168).

Çalışma sürecinde tek merkezde takipte olan hastalardan çalışma kriterlerine uymayan hastalar da çıkarıldığında toplam hasta sayımızın az olması çalışmamızın en önemli kısıtlılığı idi. Ülkemizde ilaç temininde dönemsel farklılıklar olduğundan triptorelin kullanan hasta sayımızın az olması alt grup mukayeselerinin değerini azaltmaktadır. Fakat en azından ortalama 2 yıl tedavi süresi olan hasta grubumuzda boy ve VKİ açısından olumsuz bir etki saptamadığımızı, tedavinin erken dönemde görülen sistemik yan etkilerinin oldukça az oranda ve tekrarlamayan özellikte olduğunu, diğer yandan enjeksiyon bölgesinde lokal komplikasyonların en sık yan

etkiler olduğunu belirtebiliriz. Bu lokal sorunlar nadiren çok zorlayıcı ve girişimsel tedavi gerektirecek şekilde apse formasyonuna yol açabilmekte olup, hasta grubumuzda yalnız bir hastada (%1,3) saptanmıştır. Bu yaş grubunda tedavi başlama ve başlamama kararını erişkin boy kaybından ziyade erken menarş olasılığı ve erken pubertal gelişmenin getirdiği psikososyal sorunlar açısından aile endişesi belirlemektedir. Bu nedenle bu yaş grubunda tekrarlayan lokal şişlik, kızarıklık, rahatsızlık veren ağrı durumlarında hastanın tedavisini rahatlıkla kesebildiğimizden steril apse komplikasyonu oranımız düşük olabilir. Lokal komplikasyonlar bu yaş grubunda aile ile birlikte tedavi başlama veya tedaviye devam etme kararı verirken mutlaka dikkate alınması gereken bir durumdur. Aileye erken puberte başlamasının her zaman erken menarş olacağı anlamına gelmediğini, menarşın çok normal bir yaşta gelişebileceğini, erken olsa da sonradan bunu durdurmanın mümkün olduğunu belirtmek gerekir. Erken gelişimin olduğu kadar uzun süre tedavi altında olmanın da getirdiği psikososyal sorunlar olabileceği, her ne kadar genel olarak güvenli ilaçlar olsalar da tedavi sürecinde ilacın cinsinden, süreden ve dozdan bağımsız şekilde lokal komplikasyonların gelişebileceği bilgisi verilmelidir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmada 5,5-9,5 yaş arası (ort. $7,74\pm 0,90$ yıl) 77 kız hasta mevcuttu.
- Hastaların başvuruda puberte evreleri (Tanner evresi) 33'ünde evre-2, 33'ünde evre-3, 10'unda evre-4, birinde evre-5 idi.
- Puberte başlama yaşı $7,5\pm 0,86$ yıl idi.
- Tedavi başlama yaşları ortalama $8,05\pm 0,8$ yıl; toplam tedavi altındaki süre 6 ay-4 yıl arası (ort. $21,2\pm 8,7$ ay); toplam kümülatif doz ortalama $80,5\pm 32,9$ mg idi.
- Puberte başlama yaşı kemik yaşı ile orantılı idi.
- Kemik yaşı ağırlık SDS ve boy SDS ile pozitif korele iken VKİ SDS ile ilişkili bulunmadı. Kemik yaşı takvim yaşından ortalama $1,37\pm 1,02$ yıl ileri idi.
- Over volümleri birbiri ile ve uterus uzun çapı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Tanıda puberte evresi boy ve ağırlık SDS, kemik yaşı ve uterus uzun çapı ile korele iken, uterus çapı antropometrik veri ve kemik yaşı ile korele değildi.
- Hastaların izlemde yapılan antropometrik ölçüm SDS değerlerinin tedavi başlangıcından ölçüm yapılana kadar geçmiş olan süre ile ilişkisi incelendi. İzlemde hastaların 36'sında (%46,8) boy SDS değerinde azalma vardır. Bunların 13'ünde (%16,9) 0,3 SDS'den daha fazla azalma vardı.
- VKİ SDS değeri izlemde 44 hastada (%57) artmış, bunların 18'inde (%23,3) 0,3 SDS'den daha fazla artış mevcuttu.
- Tanıda ve tedavi altındaki izlemde antropometrik ölçüm SDS değerleri karşılaştırıldığında klinik ve istatistiksel fark saptanmadı
- Çalışmamızda löprolid için bildirilen yan etkilerden sırasıyla en fazla lokal ağrı, lokal kızarıklık/şişlik ve ateş basması şikayetlerinin olduğu tespit edilmiştir. Triptorelin için bildirilen yan etkilerin ise lokal kızarıklık/şişlik, lokal ağrı ve hızlı kilo alımı olduğu tespit edildi.
- Enjeksiyon bölgesinde ağrı ve/veya kızarıklık ve/veya şişlik şeklinde tanımladığımız lokal komplikasyon oranı kullanılan ilaca göre fark göstermediği tespit edilmiştir.

- Lokal komplikasyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında yaş, VKİ, toplam süre, kümülatif doz ve izlemde antropometrik değişiklikler açısından fark saptanmamıştır.
- Çalışmaya alındığı zamanda hesaplanan toplam kümülatif ilaç dozu ≤ 80 mg olan ve >80 mg olanlar ve toplam tedavi süresi ≤ 24 ay ve >24 ay olanlar arasında lokal komplikasyonlar açısından fark tespit edilememiştir.
- Hastaların izlemde ölçümlerinin yapıldığı kontroldeki toplam kümülatif ilaç dozu ≤ 80 mg olan ve >80 mg olanlar ve toplam tedavi süresi ≤ 24 ay ve >24 ay olanlar arasında antropometrik değişiklikler açısından anlamlı farklılık tespit edilememiştir.
- Hastaların tedavi altındaki izlemde boy SDS ve VKİ SDS parametrelerindeki değişimlerin löprolid ve triptorelin kullananlar arasında farklı olmadığı tespit edilmiştir.
- Ortalama 2 yıl tedavi süresi olan hasta grubumuzda boy ve VKİ açısından olumsuz bir etki saptanmamıştır.
- Tedavinin erken döneminde görülen sistemik yan etkilerinin oldukça nadir olduğu fakat enjeksiyon bölgesinde lokal komplikasyonların en sık yan etkiler olduğu saptanmıştır.
- Çalışmamızın sonunda GnRH analogları her ne kadar genel olarak güvenli ilaçlar olsalar da tedavi sürecinde ilacın cinsinden, süreden ve dozdan bağımsız şekilde lokal komplikasyonların gelişebileceği, gri zondaki hastalarda aile ile birlikte tedavi başlama veya tedaviye devam kararı verirken dikkate alınması gerektiği önerilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Carel JC, Leger J, Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358(22):2366-77.
2. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniciazzi F, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123(4):e752-762.
3. De Kroon MLA, Reders CM, van Wouwe JP, van Buuren V, Hi-rasing RA. The Terneuzen Birth Cohort: BMI change between 2 and 6 years is most predictive of adult cardiometabolic risk. *PLoS One* 2010; 5 (11); e13966.
4. Barker DJP, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005; 353(17):1802-9.
5. 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.
6. Heger S, Pertsch 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; 84:4583-90.
7. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwe C, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Arch. Dis. Child* 1996; 75(4):292-7.
8. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MDC. Auxological outcome and time to menarche following long-acting gonadorelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin. Endocrinol* 2004; 61(5):626-34.
9. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley Jr WF, Crigler Jr JF, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4480-8.
10. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22: 111-51.
11. Pertsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 129-48.
12. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 1-14.
13. Blondell RD, Foster MB, Dave KC. Disorders of puberty. *Am Fam Physician* 1999; 60:209-24
14. 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.

15. Parlaz E, Tekgül N, Karademirci E, Öngel K. Ergenlik dönemi: fiziksel büyüme, psikolojik ve sosyal gelişim süreci. *Turkish Family Physician*. 2012;3(2):10-6.
16. Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, Ozbek MN, Yilmaz MB, Erdogan S, et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(7):629-35.
17. Choi J-H, Yoo H-W. Control of puberty: genetics, endocrinology, and environment. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2013;20(1):62-8.
18. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J-P. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine reviews*. 2003;24(5):668-93.
19. Louis GMB, Gray LE, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*. 2008;121(Supplement 3):S192-S207.
20. Partsch, C.J., Heger, S., Sippell, W.G. Management and outcome of central
a. precocious puberty. *Clinical Endocrinology*, 56(2), 2002, 129-148.
21. Brito, V.N., Latronico, A.C., Arnhold, I.J., Mendonça, B.B. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52(1), 2008, 18-31.
22. Muir A. Precocious puberty. *Pediatr Rev* 2006; 27: 373-81.
23. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 617-41.
24. 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.
25. Rose MP, Gaines Das RE, Balen AH. Definition and measurement of follicle stimulating hormone. *Endocr Rev* 2000; 21: 5-22.
26. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 129-48.
27. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22: 111-51.
28. Himes JH, Obarzanek E, Baranowski T. et al. Early sexual maturation, body composition, and obesity in African-American girls. *Obes Res* 2004; 12 Suppl:64-72
29. Taher BM, Ajlouni HK, Hamamy HA. et al. Precocious puberty at an endocrine centre in Jordan. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 599-604.
30. Ebling FJ. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction* 2005; 129: 675-83.
31. 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.
32. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L. et al. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 289-94.

33. Parent AS, Teilmann G, Juul A. et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003; 24:668-93.
34. Rose MP, Gaines Das RE, Balen AH. Definition and measurement of follicle stimulating hormone. *Endocr Rev* 2000; 21: 5-22.
35. Lee PA, Guo SS, Kulin HE. Age of puberty: data from the United States of America. *APMIS* 2001; 109: 81-8.
36. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
37. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23.
38. Bass S, Delmas PD, Pearce G, Hendrich E, Tabensky A, Seeman E. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. *The Journal of clinical investigation*. 1999;104(6):795-804
39. Biro FM, Huang B, Crawford PB, Lucky AW, Striegel-Moore R, Barton BA, et al. Pubertal correlates in black and white girls. *The Journal of pediatrics*. 2006;148(2):234-40.
40. Huang B, Biro FM, Dorn LD. Determination of relative timing of pubertal maturation through ordinal logistic modeling: evaluation of growth and timing parameters. *Journal of Adolescent Health*. 2009;45(4):383-8
41. Uenoyama Y, Tsukamura H, Maeda KI. KNDy neuron as a gatekeeper of puberty onset. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(6):1518-26
42. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116(6):1323-8.
43. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(4):164-74
44. Codner E, Roman R. Premature thelarche from phenotype to genotype. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;5(3):760-5.
45. Schiessl H, Frost HM, Jee WS. Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone*. 1998;22(1):1-6. doi:10.1016/s8756-3282(97)00223-8
46. Styne DM. The physiology of puberty. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 4th edition. Oxford: Blackwell Science, 2001: 140-164.
47. Darendeliler F, Neyzi O, Bundak R. Gelişme-Olgunlaşma. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 4. Baskı*. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2010: 123-135
48. C. Sultan, L. Gaspari, L. Maimoun, N. Kalfa, and F. Paris, "Disorders of puberty", *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 48. Bailliere Tindall Ltd, pp. 62–89, Apr. 01, 2018. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.004.

49. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics*. 2002;110(5):911-9.
50. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(6):2364-8.
51. de Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2004;89(4):1794-800.
52. J. M. Castellano and M. Tena-Sempere, "Metabolic control of female puberty: potential therapeutic targets", *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, vol. 20, no. 10, pp. 1181–1193, Oct. 02, 2016. doi: 10.1080/14728222.2016.1212015
53. G. Fernández-Formoso, S. Pérez-Sieira, D. González-Touceda, C. Dieguez, and S. Tovar, "Leptin, 20 years of searching for glucose homeostasis", *Life Sciences*, vol. 140. Elsevier Inc., pp. 4–9, Nov. 01, 2015. doi: 10.1016/j.lfs.2015.02.008.
54. C. M. Burt Solorzano and C. R. McCartney, "Obesity and the pubertal transition in girls and boys", *Reproduction*, vol. 140, no. 3. pp. 399–410, Sep. 2010. doi: 10.1530/REP-10-0119.
55. A. Huang, T. Reinehr, and C. L. Roth, "Connections between obesity and puberty", *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, vol. 14. Elsevier Ltd, pp. 160–168, Oct. 01, 2020. doi: 10.1016/j.coemr.2020.08.004
56. Papadimitriou A. Sex differences in the secular changes in pubertal maturation. *Pediatrics*. 2001;108(4):e65-e.
57. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, De Beaufort C, Plomteux G, Bourguignon JP et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Apmis*. 2001;109(S103):S135-S43.
58. Nebesio TD, Pescovitz OH. Historical perspectives: endocrine disruptors and the timing of puberty. *The Endocrinologist*. 2005;15(1):44-8
59. Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Human Reproduction*. 2004;19(7):1506-12.
60. Massart, F., Parrino, R., Seppia, P., Federico, G., Saggese, G. (2006). How do environmental estrogen disruptors induce precocious puberty?. *Minerva Pediatrica*, 58(3), 247-254.
61. Stefanidou, M., Maravelias, C., Spiliopoulou, C. (2009). Human exposure to endocrine disruptors and breast milk. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 9(3), 269-276.
62. Wolff, M.S., Teitelbaum, S.L., Windham, G., Pinney, S.M., Britton, J.A., Chelimo, C., ... Calafat, A.M. (2007). Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environmental Health Perspectives*, 115(1), 116-121.
63. Rodoplu G. Mastektomi ve Histerektomi Ameliyatı Sonrası Beden Bütünlüğü Bozulmuş Hastaların Beden İmajı Konusunda Hissettiklerinin İncelenmesinde Hemşirenin Rolü. *Sağlık*

Bilimleri Enstitüsü, Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 1992.

64. Teilmann G, Boas M, Petersen JH, Main KM, Gormsen M, Damgaard K, Brocks V, Skakkebaek NE, Jensen TK. Early pituitary-gonadal activation before clinical signs of puberty in 5- to 8-year-old adopted girls: a study of 99 foreign adopted girls and 93 controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2538-44
65. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics* 2006;118(2):391-9.
66. P. Utriainen, S. Laakso, J. Liimatta, J. Jääskeläinen, and R. Voutilainen, "Premature Adrenarche- A Common Condition with Variable Presentation", 2015, doi: 10.1159/000369458
67. Koç M. Gelişim psikolojisi açısından ergenlik dönemi ve genel özellikleri. *Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*,2004, 17:231-256
68. Aycan, Z. (2011). Delayed puberty. *Turkish Archives of Pediatrics*, 46(11), 88-91.
69. Hatipoğlu, N. (2012). Pubertal dönem ve sorunları. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 16(Ek), S1-S13.
70. Berberoğlu, M. (2010). Erken puberte. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 4(1), 56-64.
71. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3644-50.
72. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 411-4.
73. 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;84:3539-44.
74. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Masuda Y, Ishibashi Y, Watanabe T, Asada M, Yamada T, Suenaga M, Kitada C, Usuki S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001;411(6837):613-7.
75. A. A. Nella, P. B. Kaplowitz, M. S. Ramnitz, and R. Nandagopal, "Benign vaginal bleeding in 24 prepubertal patients: Clinical, biochemical and imaging features", *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 27, no. 9-10, pp. 821-825, Sep. 2014, doi: 10.1515/jpem,2013-0415.
76. M. Merckx, S. Weyers "Menstrual-like vaginal bleeding in prepubertal girls", *F.V and Obgyn*, 2011, 3 (4), pp. 267-270.
77. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(3):137-45.
78. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):891-8.

79. S. M. P. F. de Muinck Keizer-Schrama and D. Mul, "Trends in pubertal development in Europe", *Human Reproduction Update*, Vol.7, No.3, pp. 287-291, 2001.
80. S. H. Kim, K. Huh, S. Won, K.-W. Lee, and M.-J. Park, "A Significant Increase in the Incidence of Central Precocious Puberty among Korean Girls from 2004 to 2010", *Plos One*, Nov 5, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0141844.
81. Kaplowitz, P.B. (2013). *Precocious Puberty*. P.J.A. Hillard (Ed.). *Practical pediatric and adolescent gynecology* (pp. 87-90). Stanford: Wiley-Blackwell.
82. Gönç, E.N. (2009). Normal pubertal development and precocious puberty. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 40, 164-168.
83. Garibaldi L, Chemaitilly W. Disorders of pubertal development. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. *Nelson Textbook of Pediatrics 2010*:1886-94.
84. G. Guerra-Júnior, V. N. Brito, A. M. Spinola-Castro, C. Kochi, C. Kopacek, and P. C. Alves Da Silva "Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management", *Arch Endocrine Metab*, 2016, doi: 10.1590/2359-3997000000144.
85. C. Sultan, L. Gaspari, N. Kalfa, and F. Paris, "Clinical Expression of Precocious Puberty in Girl" *Evidence-Based Clinical Practice*. 2nd, revised and extended edition, 2012.
86. G. B. Kletter, K. O. Klein, and Y. Y. Wong, "A Pediatrician's Guide to Central Precocious Puberty", *Clin Pediatr*, 2014, doi: 10.1177/0009922814541807.
87. Grupların HB SDS değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,150$)
88. Mul D, Oostdijk W, Drop SLS. Early puberty in girls. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 16.1:153-163.
89. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or Slowly Progressive Puberty in Young Girls: Initial Presentation and Long-Term Follow-Up of 20 Untreated Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999; 84.2:415-23.
90. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Archives of Disease in Childhood* 1999; 81:329-332.
91. Lebrethon MC, Bourguignon JP. Management of central isosexual precocity: diagnosis, treatment, outcome. *Current Opinion in Pediatrics* 2000; 12:394-399.
92. Oerter Klein K. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(2):411-4.
93. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini-Fabris F, Saggese G. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues. *European journal of pediatrics*. 2000;159(5):369-74.
94. Lee PA. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 369-76.
95. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty. *Pediatric Drugs* 2004; 6.4: 211-231.

96. Chen M, Eugster E. Central precocious puberty: Update on diagnosis and treatment. *Pediatric Drugs* 2015; 17.4: 273-281
97. Kletter GM, Klech RP. Clinical review 60: Effects of gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy on adult stature in precocious puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 79:331-334.
98. Brauner R, Adan L, Malandry F, Zantleifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 79:415-420.
99. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, et al. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: A randomized long-term pilot study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84:3575-3578.
100. Erkal S, Pek H. Beden İmajında Değişimler ve Hemşirenin Rolü. *Hemşirelik Bülteni*,1993, 7(30): 61-71.
101. Farrell C, Shafran R, Lee M. Empirically evaluated treatments for body image disturbance: A review. *European Eating Disorders Review*, 2006, 14:289- 300.
102. Carel, JC., Leger, J. (2008). Precocious puberty. *New England Journal of Medicine*, 358(22), 2366-2377
103. Lee, P.A., Houk, P. (2007). Puberty and Its Disorders. F. Lifshitz (Ed.) *Pediatric endocrinology* (pp. 273–290). New York: Informa Healthcare Inc.
104. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, Succop PA, Vangeepuram N, Pinney SM, et al. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e583–90
105. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics*. 2013 Dec;132(6):1019–27.
106. Bereket A. A Critical Appraisal of the Effect of Gonadotropin-Releasing Hormon Analog Treatment on Adult Height of Girls with Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Dec;9 Suppl 2:33–48.
107. Comite F, Cassorla F, Barnes KM, Hench KD, Dwyer A, Skerda MC, et al. Luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy for central precocious puberty. Long-term effect on somatic growth, bone maturation, and predicted height. *JAMA*. 1986 May;255(19): 2613–6.
108. Franzini IA, Yamamoto FM, Bolfi F, Antonini SR, Nunes-Nogueira VS. GnRH analog is ineffective in increasing adult height in girls with puberty onset after 7 years of age: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(6):381–90.
109. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr*. 1995 Jun;126(6):955–8.
110. Schoelwer MJ, Donahue KL, Didrick P, Eugster EA. One-Year Follow-Up of Girls with Precocious Puberty and Their Mothers: Do Psychological Assessments Change over Time or with Treatment? *Horm Res Paediatr*. 2017;88(5):347–53.

111. Cabrera SM, Bright GM, Frane JW, Blethen SL, Lee PA. Age of thelarche and menarche in contemporary US females: a cross-sectional analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Jan;27(1-2):47–51.
112. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(6):357-372. doi:10.1159/000501336
113. Bertelloni S, Massart F, Miccoli M, Baroncelli GI. Adult height after spontaneous pubertal growth or GnRH analog treatment in girls with early puberty: a meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2017;176(6):697–704
114. Kaplowitz PB, Backeljauw PF, Allen DB. Toward More Targeted and Cost-Effective Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Girls with Central Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(1):1–7.
115. Reiter EO, Mauras N, McCormick K, et al. Bicalutamide plus anastrozole for the treatment of gonadotropin-independent precocious puberty in boys with testotoxicosis: a phase II, open-label pilot study (BATT). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23:999.
116. Lenz AM, Shulman D, Eugster EA, et al. Bicalutamide and third-generation aromatase inhibitors in testotoxicosis. *Pediatrics* 2012; 126:e728.
117. Leschek EW, Jones J, Barnes KM, et al. Six-year results of spironolactone and testolactone treatment of familial male-limited precocious puberty with addition of deslorelin after central puberty onset. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:175
118. Leschek EW, Flor AC, Bryant JC, et al. Effect of antiandrogen, aromatase inhibitor, and gonadotropin-releasing hormone analog on adult height in familial male precocious puberty. *J Pediatr* 2017; 190:229
119. Feuillan PP, Jones J, Cutler GB, et al. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune Albright syndrome: A pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2100.
120. Feuillan PP, Jones J, Cutler GB Jr. Long-term testolactone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:647.
121. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr* 2003; 143:60.
122. Sims EK, Garnett S, Guzman F, et al. Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012; 2012:26.
123. Sathasivam A, Garibaldi L, Shapiro S, Godbold J, Rapaport R. Leuprolide stimulation testing for the evaluation of early female sexual maturation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Sep;73(3):375–81
124. Freire AV, Escobar ME, Gryngarten MG, Arcari AJ, Ballerini MG, Bergadá I, et al. High diagnostic accuracy of subcutaneous Triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Mar;78(3):398–404.

125. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jun;154(6):891–8.
126. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr.* 1995 Jul;127(1):47–52.
127. Sathasivam A, Rosenberg HK, Shapiro S, Wang H, Rapaport R. Pelvic ultrasonography in the evaluation of central precocious puberty: comparison with leuprolide stimulation test. *J Pediatr.* 2011 Sep;159(3):490–5.
128. Martinez-Aguayo A, Hernández MI, Capurro T, Peña V, Avila A, Salazar T, et al. Leuprolide acetate gonadotrophin response patterns during female puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Apr;72(4):489–95
129. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, Montanari G, Giannone G, Cappa M, et al. The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb;99(2):433–9.
130. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One.* 2012;7(1):e29829.
131. Lee J, Kim J, Yang A, Cho SY, Jin DK. Etiological trends in male central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Jun;23(2):75–80.
132. Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Jul;31(7):701–10
133. Kaplowitz PB. Do 6-8 year old girls with central precocious puberty need routine brain imaging? *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016; 2016(1):9.
134. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr.* 1995 Jul;127(1):40–6.
135. Teilmann G, Petersen JH, Gormsen M, Damgaard K, Skakkebaek NE, Jensen TK. Early puberty in internationally adopted girls: hormonal and clinical markers of puberty in 276 girls examined biannually over two years. *Horm Res.* 2009;72(4):236–46.
136. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics.* 2009 Jun;123(6):e1059–63.
137. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, et al. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1371–6
138. Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, JoubertCollin M, Roger M, Colle M, et al.; French Leuprorelin Trial Group. Treatment of central precocious puberty with depot leuprorelin. *Eur J Endocrinol.* 1995 Jun;132(6):699–704.

139. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Jul; 128(1):305–10
140. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, Gunoz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015 ve 7(4):280-93.
141. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Jun 1 ve 28443, 9(2):182-184. doi: 10.4274/jcrpe.4526. Epub 2017 Apr 26
143. Ensar Yekeler. Kemik yaşı atlası, İstanbul Tıp yayınevi, 2019, İstanbul
144. Tufan A. G.(2022). İdiyopatik Puberte Prekoks Hastalarında GnRh Analogu Kullanımının Erken Ve Orta Dönemde Vücut Kompozisyonu Ve Vücut Morfolojisi Üzerine Etkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği, Ankara.
145. Lawn RB, Lawlor DA, Fraser A. Associations Between Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain and Daughter's Age at Menarche: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Am J Epidemiol*. 2018;187(4):677-686. doi:10.1093/aje/kwx308
146. Calcaterra V, Verduci E, Magenes VC, et al. The Role of Pediatric Nutrition as a Modifiable Risk Factor for Precocious Puberty. *Life (Basel)*. 2021;11(12):1353. Published 2021 Dec 7. doi:10.3390/life11121353
147. Valsamakis G, Arapaki A, Balafoutas D, Charmandari E, Vlahos NF. Diet-Induced Hypothalamic Inflammation, Phoenixin, and Subsequent Precocious Puberty. *Nutrients*. 2021;13(10):3460. Published 2021 Sep 29. doi:10.3390/nu13103460).
148. Barg E, Wikiera B, Głąb E, Grabowski M, Noczyńska A, (2020). Klinika Endokrynologii Diabetologii Wieku Rozwojowego Akademii Medycznej we Wrocławiu K. Influence of GnRH analog therapy on body mass in central precocious puberty Influence of GnRH analog therapy on body mass in central precocious puberty Wpływ leczenia centralnego przedwczesnego dojrzewania płciowego analogiem GnRH na masę ciała. 2016 [cited 2020 Jul 12]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/24438908>
149. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, Satoh M, Kugu K. (2005). Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuporelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1371-6.
150. Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M, Lucas C, Chaussain JL. (2002). Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuporelin 3-month depot (11.25 mg). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4111-6

151. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N; (2006). 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: 119-24.
152. Onat, P.Ş., Ş.S. Erdeve, S. Çetinkaya, and Z. Aycan, (2020). Effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment on final height in girls aged 6–10 years with central precocious and early puberty. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 2020. 55(4): p. 361.
153. Haniççe Y. (2023). Kız Çocuklarda Santral Puberte Prekoks Tedavisinde Kullanılan Tedavi Seçeneklerinin Karşılaştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği, Ankara.
154. Yaman K. (2023). Final Boya Ulaşan Santral Puberte Prekoks Tanılı Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Diyarbakır.
155. Buluş A. D. (2013). Erken Puberte Tanılı Kızlarda Endokrin Bozucuların (Bisfenol A Ve Fitalat) Etkisinin Araştırılması, Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Ankara İli 2.Bölge Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara.
156. Mul D, Hughes IA. (2008). The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 3-8.
157. Tekeli S., Şirin Köse S. Ve Özmen S.(2023). Santral Erken Puberte Tanılı Bir Çocukta Löprolid Asetat İlişkili Hipersensitivite Reaksiyonu: Olgu Sunumu, Fırat Tıp Dergisi/Fırat Med J 2023; 28(2): 156-159.
158. Sundaram K, Didolkar A, Thau R, Chaudhuri M, Schmidt F. (1988). Antagonists of luteinizing hormone releasing hormone bind to rat mast cells and induce histamine release. *Agents Actions* 1988; 25: 307- 13.
159. Kirkgoz T, Karakoc-Aydiner E, Bugrul F et al. (2020).Management of systemic hypersensitivity reactions to gonadotropin-releasing hormone analogues during treatment of central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2020; 93: 66-72.
160. Ökdemir D, Hatipoğlu N, Akar HH et al. (2015). A patient developing anaphylaxis and sensitivity to two different GnRH analogues and a review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 923-5.
161. Sirin Kose S, Asilsoy S, Bober E, Uzuner N, Karaman O. (2018). Triptorelin acetate-related anaphylaxis in a child with central precocious puberty. Case report. *Asthma Allergy Immunol* 2018; 16: 53-5.
162. Akın O, Yavuz ST, Hacıhamdioğlu B, Sarı E, Gürsel O, Yeşilkaya E. (2015). Anaphylaxis to gonadorelin acetate in a girl with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 1387- 9.

163. Zurita CJ, Díaz RI, Nishimura ME, Villasis KM, De Jesús RHA, Garrido ME. (2016). Change in body mass index among girls with precocious puberty under treatment. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(2):143-5.
164. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. (2015). Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth in girls with idiopathic central precocious puberty. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19(2):267.
165. Lee HS, Yoon JS, Roh JK, Hwang JS. (2016). Changes in body mass index during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty and early puberty. *Endocrine* 2016;54(2):497-503.
166. Boot AM, Keizer-Schrama SMdM, Pols HA, Krenning EP, Drop SL. (1998). Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;83(2):370-3.
167. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, Borrelli P, Crisafulli G, Wasniewska M, De Luca F. (1999). 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.
168. Akman E. Santral puberte prekokslu hastalarda GnRH analogu kullanımının final boya ve vücut kitle indeksine etkisinin araştırılması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2024.