



T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

SANTRAL ERKEN PUBERTE İLE TAKİPLİ
OLGULARIN KLİNİK VE LABORATUVAR
BULGULARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ezgi Oğuz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2021



T. C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

SANTRAL ERKEN PUBERTE İLE TAKİPLİ
OLGULARIN KLİNİK VE LABORATUVAR
BULGULARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Ezgi Oğuz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Behzat zkan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PUBERTENİN TANIMI	3
2.2. PUBERTENİN FİZYOLOJİSİ VE PUBERTAL NÖROENDOKRİN MEKANİZMALAR	3
2.3. PUBERTE DÖNEMİNDEKİ FİZİKSEL DEĞİŞİKLİKLER VE PUBERTAL GELİŞİM BASAMAKLARI	7
2.4. PUBERTAL NORMAL VARYASYONLAR	14
2.4.1. Prematür Adrenarş (Prematür Pubarş)	14
2.4.2. Prematür Telarş	15
2.4.3. Pubertal Jinekomasti	15
2.4.5. İzole Prematür Menarş	15
2.5. ERKEN PUBERTE (PUBERTE PREKOKS)	16
2.5.1. Santral Erken Puberte	19
2.5.2. Periferik Erken Puberte	22
2.6. SANTRAL ERKEN PUBERTEYE TANISAL YAKLAŞIM	24
2.6.1. Santral Erken Pubertede Klinik Bulguların Değerlendirilmesi	24
2.6.2. Santral Erken Pubertede Laboratuvar Bulguların Değerlendirilmesi	26
2.6.3. GnRH Uyarı Testi (LHRH)	27
2.6.4. Santral Erken Puberte Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri ve Bulguların Değerlendirilmesi	29
2.7. SANTRAL ERKEN PUBERTE TEDAVİ YAKLAŞIMI	30
2.7.1. Periferik Erken Puberte Tedavisi	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. AMAÇ	34

3.2. ÖRNEKLEM.....	34
3.3. HASTALARIN ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	35
3.5. ETİK KURUL	35
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ.....	36
3.7. ÇALIŞMA TASARIMI VE BENZERLİK ORANI.....	36
3.8. ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	37
3.9. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	59
7.KAYNAKÇA	60
8.EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK 1. Strobe Checklist	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK 2. Tez Konusu Onay Formu	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK 3. Olgu Rapor Formu.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
9. ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, eğitimim için büyük özveride bulunan, tecrübeleri ile beni aydınlatan değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Behzat Özkan'a, her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm Uzm. Dr. Özlem Nalbantoğlu'na minnettarım.

Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, mesleğe ve hayata dair yeni şeyler öğrendiğim, yolumu aydınlatan tüm hoca ve uzmanlarıma,

Hayatım boyunca her anımda yanımda olan, bana güç veren, daima beni destekleyen üzerimdeki emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım annem Belgin Oğuz, canım babam Oğuzhan Oğuz'a ve sevgilerinden güç aldığım tüm aile büyüklerime,

Bu yolculukta birbirimizden desteğimizi esirgemediğimiz, tanımış olmaktan ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, asistanlık sürecine renk katan başta canım eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ezgi Oğuz

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1. Tanner' e göre Meme Gelişim Evreleri
- Tablo 2. Kızlarda pubik kıllanma evreleri
- Tablo 3. Erkeklerde pubertal gelişim evreleri
- Tablo 4. Erkeklerde pubik kıllanma evreleri
- Tablo 5. Erken pubertenin etyolojik nedenlere yönelik sınıflandırılması
- Tablo 6. Santral erken puberte için tanısal kriterler
- Tablo 7. Santral erken pubertede tedavi başlama kriterleri
- Tablo 8. Hastaların Tanımlayıcı ve Antropometrik Özellikleri
- Tablo 9. Hastaların İlk Başvuru Yakınmaları
- Tablo 10. Başvuru Esnasında Hastaların Tanner Evrelerinin Dağılımı
- Tablo 11. Hastaların Laboratuvar Bulguları
- Tablo 12. GnRH Uyarı Testi yapılan hastaların laboratuvar verileri
- Tablo 13. Hastaların Transabdominal US Görüntüleme Bulguları
- Tablo 14. Hastaların MRG Bulgularına Göre Dağılımı
- Tablo 15. Hastaların Tedavi Bulguları
- Tablo 16: Yaş Gruplarına Göre Antropometrik Özelliklerin Karşılaştırılması
- Tablo 17: Yaş Gruplarına Göre Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması
- Tablo 18: Yaş Gruplarına Göre Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması
- Tablo 19: Yaş Gruplarına Göre Tedavi Bulgularının Karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Prader orşidometresi

Şekil 2. Kızlarda Tanner'e göre meme gelişim evreleri

Şekil 3. Kızlarda Tanner'e göre pubik kıllanma evreleri

Şekil 4. Erkeklerde Tanner'e göre pubertal gelişim evreleri

Şekil 5. Erkeklerde Tanner'e göre pubik kıllanma evreleri ve testis volümleri

Şekil 6. Santral erken puberte tanısında bazal LH değerleri ve GnRH testi sonrası LH değerlerinin yorumlanması

KISALTMALAR

SEP : Santral Erken Puberte

SPP : Santral PUBerte Prekoks

HHG : Hipotalamus-Hipofiz-Gonad

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormon

FSH : Folikül Stimulan Hormon

LH : Lüteinizan Hormon

DHEA SO₄ : Dehidroepiandrosteron sülfat

GnRH_a : Gonadotropin Releasing Hormon agonistleri

GABA : Gamma-amino bütirik asit

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü β

TY : Takvim Yaşı

KY : Kemik Yaşı

PAH : Tahmini Erişkin Boy

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

SDS : Standart Deviasyon Skoru

USG : Ultrason Görüntüleme

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

ÖZET

Giriş ve amaç: Bu çalışmada hastanemiz Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde santral erken puberte tanısı almış hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verilerini analiz edip; hastaların tanı yaşlarını, tanı anındaki kemik yaşlarını, cinsiyet dağılımlarını, en sık başvuru şikayetlerini, laboratuvar özelliklerini ve tedavi sürelerini belirleyerek elde edilen verileri karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniğinde son 10 yıl içerisinde Santral Erken Puberte tanısı konularak izlenen 164'ü kız olmak üzere; toplam 166 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların bilgileri dosyalardan geriye dönük olarak incelendi ve elde edilen veriler hazırlanan olgu-tanı-izlem formlarına kaydedilerek değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama takvim yaşları $7,7 \pm 1,1$ (3-10 yaş) idi. Kemik yaşları ise ortalama $9,9 \pm 1,7$ (3-13 yaş) idi. Hastaların tanı anındaki kemik yaşları, takvim yaşına göre ortalama iki yıl ileri idi ($t=23,790$; $p<0,001$). Hastaların 127'si (%76,5) sekiz yaş ve altında, 39'u ise (%23,5) sekiz yaşın üzerindeydi. Vücut kitle indeksine (VKİ) göre 35 (%21,3) hasta obez ($VKİ > 95$ p), 131 (%78,7) hasta ise normal kilolu değerlendirildi. En sık başvuru yakınması meme büyümesi idi. Fizik muayenede hastaların 145'inde (%87,3) meme büyümesi, 37'sinde (%22,3) pubik kıllanma, 27'sinde (%16,3) aksiller kıllanma saptandı.

Sonuç: Santral Erken Puberte çocukluk döneminde oldukça nadir görülen bir patoloji olup, genel popülasyonda görülme sıklığı 1:5000-10000'dir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde kız hastalarımızda erkek olgulardan fazla oranda santral puberte prekoks saptadık. Kız olgularımızın %8 inde organik patoloji saptarken, erkek olguların %50 sinde organik patoloji saptanmadı. Günümüzde düzelen sosyo-ekonomik koşullar ve daha iyi beslenme koşullarının sağlanmasına paralel olarak normal puberte başlangıç yaşı daha erken yaşlara kaymaktadır. Kliniğimizde santral puberte prekoks tanısı ile izlenen olguların; tanı yaşları, cinsiyet dağılımları, klinik ve laboratuvar özellikleri, literatür verileri ile kıyaslandı; Buna göre santral erken puberte tanı yaşları kız hastalarımızda ortalama 7,7 yaş; her ne kadar erkek olguların sayısı az olsa da erkeklerde ortalama tanı yaşı 5,5 yaş saptanarak güncel literatür verileri ile uyumlu değerlendirildi.

Anahtar kelimeler: Follikül Uyarıcı Hormon, Gonadotropin Salgılatıcı Hormon, Lüteinizan Hormon, Santral Puberte Prekoks, Tanner Evrelemesi

ABSTRACT

Aim: We analyzed the patients who were diagnosed with Central Precocious Puberty in the Pediatric Endocrinology outpatient clinic of our hospital and we aimed to compare the patients age, bone age, gender distribution, most common admissions, laboratory tests results and the treatment time at the time of diagnosis

Materials and Methods: Izmir Dr. Behçet Uz Pediatric Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Pediatric Endocrinology Clinic, in the last 10 years, 164 girls, who were diagnosed with Central Precocious Puberty; a total of 166 patients were included in the study. The information of the patients was reviewed retrospectively from the files and the data obtained were recorded and evaluated in the prepared case-diagnosis-follow-up forms.

Results: The mean age of the patients was 7.7 ± 1.1 (3-10 years). Bone ages were in the range of 3-13 years, with a mean of 9.9 ± 1.7 . The bone age of the patients at the time of diagnosis was two years ahead of the chronological age ($t=23,790$; $p<0.001$). 127 patients (76.5%) were aged 8 years and under, and 39 (23.5%) were over 8 years old. 35 (21.3%) patients were obese and 131 (78.7%) patients were of normal weight. The most common complaint at presentation was breast enlargement. On physical examination, 145 (87.3%) of the patients had breast enlargement, 37 (22.3%) pubic hair, 27 (16.3%) axillary hair.

Conclusion: Central Precocious Puberty is a very rare pathology in childhood, and its incidence in the general population is 1:5000-10000. In our study, we found more central precocious puberty in our female patients than in male patients, which is consistent with the literature. While organic pathology was detected in 8% of our female cases, no organic pathology was detected in 50% of male cases. Today, in parallel with improving socio-economic conditions and providing better nutritional conditions, the normal age of onset of puberty is shifting to earlier ages. Of the cases followed in our clinic with the diagnosis of central precocious puberty; age, gender distribution, clinical and laboratory results at the time of diagnosis were compared with literature data. Accordingly, the mean age of diagnosis of central precocious puberty was 7,7 years in our female patients; mean age of 5,5 years was determined for males, which was evaluated in line with current literature data.

Key Words: Follicle-stimulating hormone, Gonadotropin-releasing hormone, Luteinizing hormone, Central Precocious Puberty, Tanner Stage Scale

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Puberte çeşitli fizyolojik, psikolojik ve bilişsel değişimlerle beraber çocukluktan erişkinliğe geçişin yaşandığı süreçtir. Puberte başlangıcı kız çocuklarda meme gelişimi, erkek çocuklarda testislerde hacim artışı ile olmaktadır. Puberte sürecinde kız çocuklarda meme gelişimini, pubik ve aksiller kıllanma izler, ardından görülen hızlı boy uzamasını menarş takip eder. Erkek çocuklarda testis hacim artışından sonra penis büyümesi, pubik kıllanma, aksiller kıllanma gelişir ve hızlı boy uzaması yaşanır. (1,2,3) Her iki cinsiyette de bu dönemin sonunda östradiol etkisi ile kapanan uzun kemiklerdeki epifiz plakları kişiyi nihai erişkin boya ulaştırır.

Erken puberte, puberte bulgularının erken gelişimi olarak tanımlanmış olup çoğu vakada gonadotropin aksının pulsatil erken aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Bu aksta hipotalamustan pulsatil salınan santral erken pubertede esas sorumlu hormon gonadotropin releasing hormon (GnRH) dur. Hormon üretiminin esas kaynağına bağlı olarak erken puberteyi iki ana başlıkta inceleyebiliriz: Santral (gonadotropin bağımlı/gerçek), periferik (gonadotropin bağımsız/psödopuberte) (2). Santral erken pubertede (SEP) hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) eksenini fizyolojik pubertede olduğu gibi aktif rol oynamaktadır. Periferik erken pubertede ise bu eksen aktif olmayıp kaynak ekzojen ve/veya endojen seks steroidleridir (6). Bu nedenle santral puberte prekoks (SPP) her zaman izoseksüel iken periferik puberte prekoksda salgılanan hormona göre pubertal bulgular izoseksüel olabildiği gibi heteroseksüelde olabilir. Puberte gelişiminin bazı bulgularının tek başına bulunduğu, HHG ekseninin aktif rol oynamadığı veya seks steroid sekresyonu ile ilişkili olmayan, normalin varyantı bazı durumlar erken puberte düşünülen olgularda ayırıcı tanı olarak akla getirilmelidir. Bunlar üç başlık altında incelenebilir: Prematür telarş, prematür adrenarş/pubarş, prematür menarş (2, 10-13).

Erken puberte, kızlarda sekiz yaş, erkeklerde ise dokuz yaşından önce sekonder seks karakterlerinin ortaya çıkması olarak tanımlanır (2,3).

Günümüzde erken puberte tedavisinde en etkili yöntem olarak HHG aksını baskılayan Gonadotropin Releasing Hormon agonistleri (GnRHa) tercih edilmektedir. Ülkemizde GnRHa' ların aylık ya da üç aylık depo formları bulunmakta olup; bunlar subkutan (SK) veya intramuskuler olarak uygulanabilmektedir. Erken pubertenin tedavisinde amaç; olgunun fiziksel ve ruhsal açıdan pubertal döneme hazır hale gelmesi için zaman kazanmasını ve bu süreçte hedef erişkin boyunu yakalayabilmesini sağlamaktır.

Hızla gelişen ve değişen bu çağda teknoloji kullanımı, endüstriyel ürünler ve doğal olmayan endokrin bozucular ile artmış etkileşim tüm dünyada artan sıklıkta saptanan erken puberte gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Ülkemizde de çocuk hasta popülasyonunda erken ergenlik yakınmaları sağlık kuruluşlarına başvuruların önemli bir kısmını oluşturmakta olup, ciddi ebeveyn kaygısı barındıran önemli bir konudur.

Çalışmamızda erken puberte tanısı almış hastaların tanı yaşlarını, tanı anındaki kemik yaşlarını, cinsiyet dağılımlarını, en sık başvuru şikayetlerini, laboratuvar özelliklerini ve tedavi sürelerini belirleyip, kliniğimiz verileri ile güncel verileri karşılaştırmayı; değişen çevre koşulları nedeni ile santral erken puberte tanısı alan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin yıllar içerisinde değişime uğradığını, tanının erken yaşlara kaydığını ve insidansın arttığını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PUBERTENİN TANIMI

Puberte, çocukluk döneminden yetişkinliğe geçişin yaşandığı; nöroendokrin mekanizmaların devreye girdiği, cinse özgü fiziksel karakterlerin başlayıp gelişerek olgunlaşmasını tamamladığı, psikolojik değişikliklerin yaşandığı ve nihayet üreme yeteneğinin kazanıldığı süreci kapsar. Bu süreç; HHG eksenin aktivasyonu ile başlar (14, 15).

Birey bu dönemde fiziksel, cinsel ve ruhsal olgunlaşma ile birlikte bağımsızlığını ve sosyal olarak etkinliğini de kazanır. Pubertenin ilk bulgusu kızlarda meme gelişiminin başlaması, erkeklerde ise testislerin büyümesidir (17). Bununla birlikte, olguların %10-15' inde kızlarda aksiller kıllanma, erkeklerde pubik kıllanma pubertenin ilk fizik muayene bulgusu olabilir.

2.2. PUBERTENİN FİZYOLOJİSİ VE PUBERTAL NÖROENDOKRİN MEKANİZMALAR

Puberte, nöroendokrin faktörler, hormonlar tarafından kontrol edilir ve bu süreç hipotalamusta GnRH salgılayan medial bazal nöronların inhibisyonundan kurtulması ile başlar. GnRH'nin epizodik, pulsatil salınımı hipofizden gonadotropinlerin salgılanması sağlar. Hipofiz bezinden salgılanan gonadotropinler luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) olarak adlandırılmaktadır. FSH ve LH iki alt birimi olan (α -subunit ve β -subunit) glikoprotein yapısında hormonlardır. FSH ve LH testis ve overler üzerinde bazı etkilere sahiptir.

FSH erkeklerde normal spermatogenezden sorumludur ve testiküler Sertoli hücrelerinin membran reseptörlerini etkileyerek seminifer tubuler yapılar ve sperm sentezi üzerine etkilidir. Kızlarda FSH ile over granüloza hücrelerinde testosteronun östrojene aromatisasyonu sağlanır. FSH aynı zamanda overlerde normal folikül gelişiminden de sorumludur (11).

LH erkeklerde testislerde Leydig hücre membranında kendi LH reseptörüne bağlanarak cAMP artımı ile testosteron sentezini başlatmaktadır. Kızlarda ise LH over folikül hücrelerindeki membran reseptörüne bağlanarak kolesterolden pregnenolon oluşumu ile steroidogenezi başlatır. Over folikül hücrelerinden östrojen salınımı testosteron sentez basamaklarının tamamlanması ve bunu androjenin aromatisasyon sürecinin izlemesi ile oluşmaktadır. Östrojen ve testosteron etkisi ile gelişen ikincil cinsiyet karakterleri FSH ve LH' nin pubertal seviyelere ulaşmasından yaklaşık altı ay sonra görülmeye başlanır (2, 11, 16).

Yukarıda ayrıntıları ile bahsedilen GnRH pulsatil salınımına bağlı olarak hipofizden salınan ve periferik dolaşımda artan LH ve FSH ile hedef gonadlarda (testis ve over) gerçekleşen testosteron ve östradiol üretiminin sağlandığı bu aks HHG aks olarak adlandırılır ve geri besleme (feed-back) mekanizması ile çalışmaktadır (18).

HHG aksı fetal yaşamda etkinleşir, yenidoğan döneminde mini puberte diye adlandırdığımız aktif bir evreden geçer ve sonrasında çocukluk döneminde baskılı tutulan bu aks puberte ile birlikte yeniden aktivasyona uğrar. Doğumda gonad hormonları ve gonadotropinler her iki cinsten pubertal düzeylerde (mini puberte) ve 2-3 yaşlarına dek epizodik pikler gösterebilir. Mini puberte, gonad olgunlaşmasının tamamlanmasında, testislerin skrotuma inmesinde, postnatal dönemde beyin virilizasyonunun sürdürülmesinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (14). Bu aktivite gerçek puberte ile karıştırılmamalıdır (11). Özellikle de erken puberte ayırıcı tanısında karşımıza çıkan prematür telarş olgularının tanımlanmasında mini puberte önemli bir yere sahiptir. Mini puberte her iki cinsiyette gonad olgunlaşmasının tamamlanmasında, erkeklerde prenatal başlayan beyin virilizasyonunun postnatal sürdürülmesinde önemli bir süreçtir.

Özellikle yaşamın ilk altı ayından sonra dolaşımında FSH, LH ve gonad kaynaklı steroidler (testosteron ve östradiol) düşük düzeydedir. Çünkü HHG aksı puberte başlangıcına kadar sessiz döneme girer (19, 20). Sonrasında 4-6 yaş arası çocuklarda GnRH önemli ölçüde santral inhibitör mekanizmaların etkisi altında olmakla birlikte gonad hormonlarının negatif feed-back etkisi de pubertenin baskılanmasına katkıda bulunur. Prepubertal dönemde, GnRH üzerinde inhibe edici molekülleri aktive olup GnRH sekresyonunu aktive eden moleküller baskı altındadır (12). Prepubertal GnRH salınımının inhibisyonunda gamma-amino bütirik asit (GABA) nöronları yanı sıra endojen opioidler ve melatonin rol oynamaktadır. GABA prepubertal dönemde GnRH salınımını kontrol eden başlıca inhibitör sistemdir. *MKRN3* geninin, kodladığı *makorin ring finger protein 3*'ün puberte öncesinde reproduktif endokrin fonksiyonu baskılayıcı rol oynamaktadır (10). GnRH üzerinde GnRH sekresyonunun hipotalamustaki başlıca uyarıcı nörotransmitteri glutamat olmakla beraber diğer uyarıcılar leptin, kisspeptin, nörokinin B, norepinefrin, dopamindir (20, 21) Leptinin hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın matürasyonunda da rolü olduğu öne sürülmektedir (22). Pubertal yeniden uyanmanın merkezi beyindir. Puberte başlangıcında gonad hormonlarına karşı negatif geri bildirim duyarlılığı azalır ve en önemlisi GnRH nöronları üzerinde inhibitör sistemlerin etkinliğinin azalıp, uyarıcı sistemlerin etkin duruma gelmesidir (11).

GnRH nöronlarının aktivite kazanmasında hipotalamik nöronlardan salgılanan kisspeptin proteinini kodlayan *KISS-1* geni ve *KISS-1R* (G protein ile eşleşen reseptör 54'ü (*GPR54*) üzerindeki çalışmalara yoğunlaşmaktadır. *KISS-1/KISS1R* sinyal sisteminin hipotalamus /hipofiz /gonad ekseninin düzenlenmesi/fonksiyonunda kritik rol oynar. *KISS-1/KISS1R* sinyal sisteminin hipotalamus /hipofiz /gonad ekseninin düzenlenmesi/fonksiyonunda kritik rol oynar (8). *KISS1* nöronları nörokinin B (NKB) içeren nöronlardır. *Nörokinin B*'nin de puberteyi başlatan sinyallerden biri olduğu düşünülmektedir. *TAC3*, nörokinin B'yi ve *TACR3* nörokinin B reseptörünü kodlar ve *KISS* sistemini aktive eder. Cinsiyet steroidleri ve leptin, GnRH nöronlarında *KISS1/KISS-1R* sistemi üzerinden pulsatil GnRH sekresyonu için gerekli sinyalleri oluşturmaktadırlar. Leptin yağ kitlesi, enerji depoları hakkında bilgilendirme görevi yanında arkuat nükleusta *KISS-1* transkripsiyonunu uyarmaktadır. *KISS-1* ekspresyonu çeşitli gelişimsel, metabolik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Çevresel faktörlerden etkilenmesi çevresel endokrin bozucuların pubertal sistem üzerine olan olumsuz etkilerini de bir bakıma açıklamaktadır (8).

GnRH salınımında görevli genler puberte başlangıcının yanı sıra pubertenin seyrini düzenler ve pubertal bozuklukların da benzer şekilde genetik temelini oluşturur. Bu özel genlerdeki mutasyonlar erken ve/veya gecikmiş puberteyi belirlemektedir (23-26). Ancak puberte başlangıcında genetiğin etkisi yanında bireyin yaşadığı sosyoekonomik ortam ve içinde yer aldığı çevresel koşullar da etkilidir (26-29).

2.3. PUBERTE DÖNEMİNDEKİ FİZİKSEL DEĞİŞİKLİKLER VE PUBERTAL GELİŞİM BASAMAKLARI

Hipotalamustan pulsatil GnRH salınımı ile hipofizden salınan gonadotropin (LH ve FSH) düzeylerinde pulsatil artış olur. Artan FSH ile, her iki cinsiyette gonadlar büyür ve sonunda kızlarda foliküler olgunlaşma, erkeklerde spermatogenez tetiklenir. Artan LH ise, testislerdeki Leydig hücrelerinin ve overlerdeki granülosa hücrelerinin seks steroid üretimini uyarır. Seks steroidlerinin pubertal düzeylere ulaşmasıyla erkeklerde penis büyümesi, kızlarda meme gelişimi ve her iki cinsiyette pubik kıllanma, yani pubertenin fiziksel değişimleri başlar (2, 30).

Puberte sürecinde görülen bir diğer önemli fiziksel değişiklik boy uzamasıdır. Kemik yaşındaki hızlı ilerlemeyi epifiz plaklarının kapanması izler. Kemik yaşı değerlendirmesinde Tanner-Whitehouse ve Greulich-Pyle atlasları kullanılmaktadır. Pratik olması nedeni ile kemik yaşı belirlenmesinde Greulich-Pyle metodu tercih edilir.

Birey puberte başlangıcına kadar erişkin boyunun %80'ine ulaşmış kabul edilir. Pubertede artan seks steroidleri ile uyarılan büyüme hormonu etkisiyle büyüme hızlanır. Bu büyüme atağına “zirve büyüme hızı” adı verilir. Pubertede görülen bu hızlı uzamanın zirvesi kızlarda pubertenin erken dönemlerinde (Tanner Evre 2) erkeklerde ise orta pubertede (Tanner Evre 3) gözlenir. Boy uzamasındaki hızlanma kızlarda daha erken olmakla beraber, erkeklere göre daha önce sonlanmaktadır. Büyüme atağı erkeklerde kızlardan yaklaşık iki yıl sonra izlenir. Uzama öncelikle ekstremitelerde, yaklaşık bir yıl kadar sonra da gövde de oluşmaktadır. Kız ve erkek cinsiyet arası ortalama 13 cm'lik final boy farkı; zirve büyüme hızı zamanlamasının ve büyüme atağının farklılığına bağlıdır. Kızlarda; zirve büyüme hızı menarştan ortalama 1,3 yıl önce görülür. Menarş genellikle final boyun %97,5'ine ulaşıldığında gelişir.

Kızlarda pubertenin ilk fiziksel bulgusu meme tomurcuklanması (telarş) olup bunu pubik ve aksiller kıllanma ile menarş takip eder (30, 31). Erkeklerde ise testis boyutlarındaki artış (testisin uzun çapının $\geq 2,5$ cm ya da testis hacminin ≥ 4 ml ulaşması) pubertenin ilk fiziksel bulgusudur. Testis boyutlarındaki artış asimetrik olabilir. Testis boyutları Prader orşidometresi ile değerlendirilir (Şekil 1).

Şekil 1. Prader orşidometresi (32)



(Prepubertal ölçüler 1- 3 mL, pubertal ölçüler 4- 12 mL, yetişkin ölçüler 12- 25 mL)

Pubik kıllanma (adrenarş) kızlarda adrenal androjenler, erkeklerde ise testosteron etkisi ile meydana gelir (21). Pubik kıllanma bu nedenle kız çocuklarda hipofizer-overyan maturasyon hakkında bilgi sağlamaz (33).

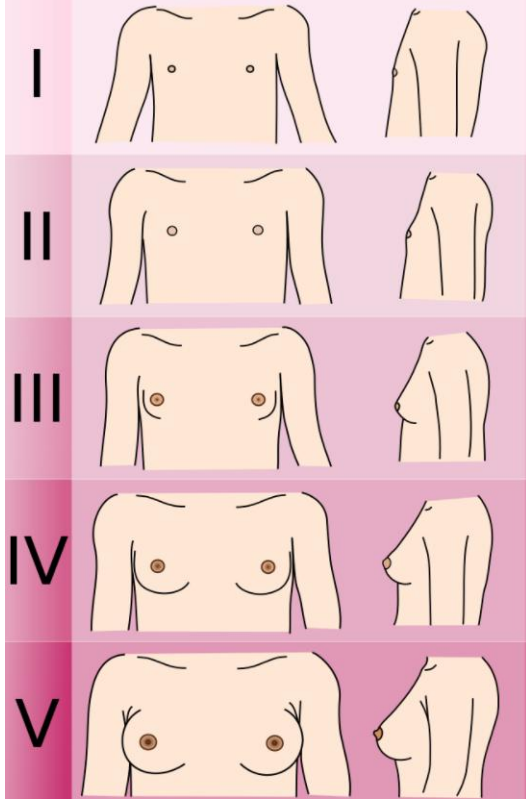
Pubertenin erken evrelerindeki östrojen artışıyla uyarılan epifizyel büyüme ile, kızlarda hızlanmış büyüme (boy atağı) pubertenin ilk bulgularından biri olarak karşımıza çıkmaktadır (33).

Pubertedeki cinsel gelişim Tanner-Marshall Evrelendirme Yöntemi ile değerlendirilmektedir. Bu yöntemde erkeklerde testis hacmi, pubik ve aksiller kıllanma; kızlarda ise meme gelişimi, pubik ve aksiller kıllanma evreleme için kullanılan verilerdir (34- 37).

Tablo 1. Tanner’ e göre Meme Gelişim Evreleri (36)

Kız Çocuklarda Meme Gelişim Evreleri	
Evre 1	Prepubertaldir. Meme başı (papilla) ve areola görülür ancak subareolar disk palpe edilmez.
Evre 2	Areola genişler ve subareolar disk palpe edilir.
Evre 3	Areola ve meme dokusu genişler ancak , konturları belirgin değildir.
Evre 4	Meme dokusu artar ve areola meme seviyesinin üzerinde ikinci bir çıkıntı olarak belirgindir.
Evre 5	Erişkin tipi meme dokusudur, areola meme seviyesine gerilemiş sadece papilla çıkıntılı olarak izlenmektedir.

Şekil 2. Kızlarda Tanner'e göre meme gelişim evreleri (38)



Tablo 2. Kızlarda pubik kıllanma evreleri (39)

Kız Çocuklarda Pubik Kıllanma Evreleri	
Evre 1	Prepubertaldır. Kıllanma izlenmez.
Evre 2	Labia majör ve mons pubis üzerinde seyrek ve ince yapılı kıllanma görülür.
Evre 3	Daha pigmente ve kalın kıllanma mons pubis üzerinde yaygınlaşır.
Evre 4	Kıllanma mons pubisi kaplar ve uyluk iç yüzüne uzanma gösterir.
Evre 5	Kalın, pigmente kıl yapısı erişkin tipi kıllanma yaygınlığındadır.

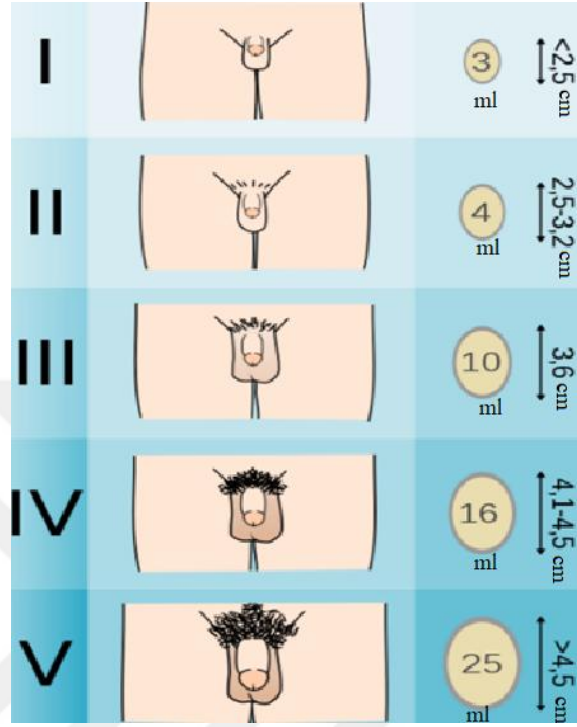
Şekil 3. Kızlarda Tanner'e göre pubik kıllanma evreleri (36)



Tablo 3. Erkekte pubertal gelişim evreleri (36)

Erkek Çocuklarda Pubertal Gelişim Evreleri	
Evre 1	Prepubertal dönemdir. Testis hacimleri 4 ml' nin altındadır.
Evre 2	Skrotum ve testisler büyür, testis hacimleri 4 ml üzerine çıkar. Skrotum cildinde koyulaşma izlenir.
Evre 3	Skrotum ve testislerdeki büyümeye penis boy uzaması eşlik eder.
Evre 4	Glans penis belirgindir. Penis büyümesi, testis ve skrotum hacim artışı devam eder. Skrotum derisi incelir.
Evre 5	Erişkin boyutlarına ve şekline ulaşmıştır.

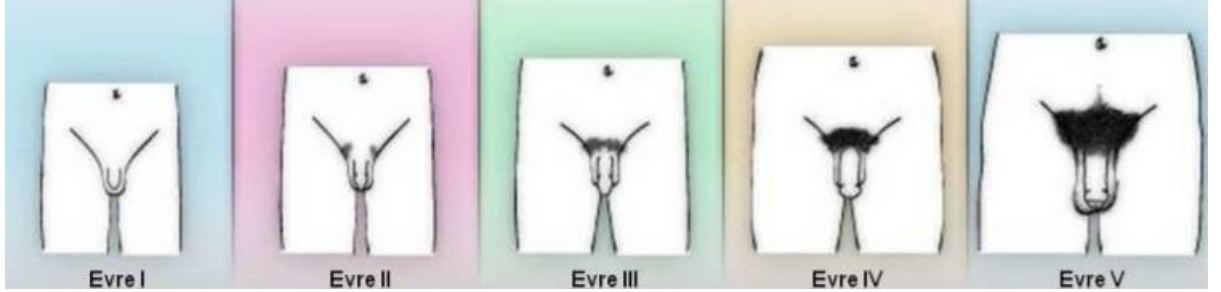
Şekil 4. Erkeklerde Tanner’e göre pubertal gelişim evreleri (36)



Tablo 4. Erkeklerde pubik kıllanma evreleri (36)

Erkek Çocuklarda Pubik Kıllanmanın Evrelendirilmesi	
Evre 1	Kıllanma izlenmez, prepubertal evredir.
Evre 2	Penis kökünde pigmente ancak nadir kıllar izlenir.
Evre 3	Kıllanma artar ve pubis üzerinde yaygınlaşır.
Evre 4	Pigmente, kalın ve kıvrık kıllanma artışı mevcuttur ancak erişkindeki kadar yaygın değildir.
Evre 5	Tüm pubik bölgeyi kaplayan erişkin özelliklerinde kıllanma yapısı mevcuttur.

Şekil 5. Erkeklerde Tanner’e göre pubik kıllanma evreleri ve testis volümleri (38)



2.4. PUBERTAL NORMAL VARYASYONLAR

2.4.1. Prematür Adrenarş (Prematür Pubarş)

Prematür adrenarş, kızlarda meme gelişiminin, erkeklerde ise testis hacim artışının eşlik etmediği, hipotalamo-hipofizer-gonadal aks santral aktivasyonunun olmadığı pubik kıllanma varlığıdır. Bu duruma bazen aksiller kıllanma eşlik edebilir (40, 41). Prematür adrenarş görülen kız olguların bir kısmında eşlik eden insülin rezistansı ve sonuç olarak artmış insülin düzeylerinin obezite ile ilişkili olarak, adrenal androjen üretiminde rol alan adrenal enzimleri uyardığını düşündürmektedir (40). Artmış vücut yağ oranı erken pubik kıllanma için risk faktörüdür.

2.4.2. Prematür Telarş

Diğer ikincil cinsiyet özellikleri olmaksızın kız olgularda 8 yaşından önce genellikle 2-3 yaşlarında görülen kendini sınırlayan ve nedeni tam bilinmeyen benign izole meme gelişimidir. Normalden hafif yüksek östrojen düzeylerinin neden olabileceği öne sürülmüştür (42). Bu olguların kemik yaşları ileri değildir, over ve uterus hacimleri puberte öncesi boyutlardadır, GnRH testine FSH baskın yanıt alınmaktadır. Prematür telarş olgularının tedavi edilmesine gerek yoktur ve uzun dönem izlemde nihai boy üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır. Olguların %60'ında klinik bulgulara gerileme gözlenirken (43), %14-19'u santral erken puberteye ilerleme gösterebilmektedir (44, 45). Bu nedenle klinik izlem önemlidir.

2.4.3. Pubertal Jinekomasti

Erkek çocuklarda puberte döneminde %40-70 oranında karşılaşılabildiğimiz iyi huylu, kendiliğinden gerileyebilen meme dokusu büyümesidir. Meme dokusunun östrojen duyarlılığındaki artış ve artan androjenlerin östrojene dönüşerek meme dokusunu büyümesi sorumlu tutulmaktadır. Genellikle 18-24 ay sürer ve kendini sınırlar.

2.4.5. İzole Prematür Menarş

Diğer ikincil cinsiyet özellikleri görülmeksizin gelişen izole vajinal kanamadır. Endometriyumun çok düşük östrojen düzeylerine olan duyarlılığı ile olduğu düşünülen bu nadir durum bir dışlama tanısıdır. İzole vajinal kanama ile başvuran kız çocuklarda vulvovajinit, yabancı cisim, cinsel istismar, üretral prolapsus, embriyonel rabdomyosarkom gibi nedenler dışlanmalıdır. Gonadotropin düzeyleri normaldir; bazı olgularda östradiol düzeyleri artmış olarak saptanabilir (46, 47).

2.5. ERKEN PUBERTE (PUBERTE PREKOKS)

Erken puberte, pubertenin kız ve erkek çocuklarında ortalama beklenen başlama zamanından 2,5 standart sapma (Standart sapma/Standard deviation/SD) daha erken başlaması veya sekonder cinsiyet karakterlerinin kız çocuklarında sekiz, erkek çocuklarında dokuz yaşından önce gelişmeye başlaması olarak tanımlanır (18, 45). Erken pubertede pubertal değişikliklere hızlı büyüme ve iskelet matürasyon hızında artış da eşlik eder.

Puberte prekoks (erken puberte), gerçek (santral-GnRH bağımlı) (SPP) veya yalancı (periferik-GnRH bağımsız) (PPP) olarak iki ana grupta incelenmektedir (18). Etiyolojik nedenler Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Erken pubertenin etyolojik nedenlere yönelik sınıflandırılması (36)

Santral (GnRH bağımlı) erken puberte	
İdiyopatik	Sporadik veya ailesel
Genetik	<i>MKRN-3</i>, <i>DLK-1</i>, <i>KISS-1</i> ve <i>KISS1R</i> mutasyonları
Santral Sinir Sistemi Hastalıkları	- Hipotalamik hamartom - Neoplaziler (astrositom, kraniofaringiom, epandimom, gliom, medulloblastom, nöroblastom, LH salgılayan adenom, pinealoma) - Hidrocefali - Konjenital anomaliler (meningomyelosel, boş sella sendromu) - Santral sinir sistemi enfeksiyonları (ensefalit, menenjit, abse) - Santral sinir sistemi kistleri (glial, araknoid, pineal kistler) - Kraniyal radyasyon - Vasküler lezyonlar - Histiositozis x
Adrenal ve gonad kaynaklı cinsiyet steroidlerine uzun süreli maruziyet	- Konjenital adrenal hiperplazi - McCune Albright sendromu - Ailesel testotoksikozis (LH reseptörünün aktive edici mutasyonu)
Periferik (GnRH bağımsız) erken puberte	
Gonadal Tümörler	- Over tümörleri; granüloza hücreli tümörler, teka hücreli tümörler - Testiküler tümörler: leydig hücreli tümörler, sertoli hücreli tümörler
Otonom Gonadal Disfonksiyon	- McCune–Albright syndrome - Peutz–Jeghers syndrome - Ailesel testotoksikozis - Over kistleri

Periferik (GnRH bağımsız) erken puberte	
Gonadotropin (hCG) salgılayan tümörler	Koryokarsinom, koryoepitelyoma, teratom, disgerminom, hepatom, hepatoblastoma
Adrenal Hastalıklar	- Konjenital Adrenal Hiperplazi - Adenom - Karsinom
Geriye dönebilen nedenler	Ekzojen seks steroid alımı
Diğer	Ağır Primer Hipotiroidi
Normal varyant puberte bozuklukları	
Prematür telarş, prematür pubarş, prematür izole menarş	
Kombine (santral ve periferik) erken puberte	
Tedavi altındaki konjenital adrenal hiperplazi, McCune Albright Sendromu (geç dönem), Ailesel erkek erken puberte (geç dönem)	

2.5.1. Santral Erken Puberte

HHG aksının fonksiyonel olarak veya organik patolojiler nedeniyle erken aktivasyonu sonucu kızlarda meme gelişiminin sekiz yaşından, erkeklerde testis gelişiminin (testis hacmi ≥ 4 ml) dokuz yaşından önce başlaması olarak tanımlanır (17,38). Nadir görülen bir patoloji olup, genel popülasyonda görülme sıklığı 1:5000-10000'dir. Kızlarda, erkeklere göre daha sıktır (3/1- 23/1) (36, 42). Pubertal bulguların her zaman cinsiyete uygunluğu nedeni ile izoseksüel erken puberte olarak da adlandırılır. Bu duruma organik lezyonlar ya da yapısal anomaliler neden olabildiği gibi, tamamen fonksiyonel bozukluk sonucu da oluşabilir. Kız çocuklarda büyük çoğunlukla bir nedene bağlanamazken erkek çocuklarda merkezi sinir sisteminin yapısal patolojileri neden olarak gösterilmektedir (36). SEP çocuklarda lineer büyüme ve büyüme potansiyelini artırır; epifiz plakları erken kapandığı için final boy genetik potansiyellerinin altında kalır. Aynı zamanda yaşitlarına oranla erken somatik gelişim gösteren ve ikincil seks karakterler belirtileri oluşan bu çocuklarda psikolojik ve sosyal sorunlar oluşabilir. Bu nedenle tanı ve tedavi önem kazanmaktadır (2, 6, 13, 48).

Santral erken pubertede kız olgular genellikle erken meme gelişimi ile başvurur; ancak pubik kıllanma ve menarş ile de gelebilirler (18, 20). Erkekler ise testis volümünde artış ve testosterona bağlı ortaya çıkan bulgular ile kliniğe başvurmaktadırlar (18).

Santral erken pubertede etyolojide görüntüleme yöntemleri ile santral sinir sistemi lezyonu saptandığında organik nedenli olarak tanımlanırken, kranial görüntülemelerde patoloji saptanmayan durumlarda idiyopatik olarak sınıflandırılır (1).

2.5.1.1. İdiyopatik Santral Erken Puberte

GnRH aktivasyonunu sağlayan moleküler mekanizmalar ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Ancak bu mekanizma üzerinde; yağ dokusundan salgılanan ve hipotalamusu vücudun enerji deposu hakkında uyaran leptinin etkili olabileceği söylenmektedir (22). Ek olarak yakın geçmişte tanımlanan kisspeptin adlı proteinin de bu mekanizmada etkili olabileceği öne sürülmüştür (49). Ancak santral erken puberte tanılı hastaların önemli bir bölümünde etioloji hala aydınlatılamamış olup idiyopatik olarak sınıflandırılmaktadır.

2.5.1.2. Santral Sinir Sistemi Tümörleri ile İlişkili Santral Erken Puberte

Hipotalamusa invazyon veya bası yapan çeşitli merkezi sinir sistemi lezyonları gonadotropin bağımlı santral erken puberte etiyojisinde yer almaktadırlar. Bu lezyonların en sık görüleni hipotalamik hamartomlardır. Hipotalamik hamartomlar; konjenital, tümör benzeri lezyonlardır. Konjenital lezyonlar olmaları nedeniyle sıklıkla oldukça erken yaşlarda hatta nadiren doğumda bile erken puberte bulgusu verebilmektedirler. Genellikle beyin tabanında, üçüncü ventrikül tabanında lokalize olarak karşımıza çıkmaktadır (18). Hamartomlardaki glial hücreler, transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) üretir ve GnRH salınımını uyarır.

Hamartomlar dışında erken puberteye yol açan tümörler; germinom, astrositom, ependimom ve optik sistem tümörleridir. Bu tümörler veya malformasyonlarda erken puberte tek bulgu olabilir. Optik gliomlarda ek olarak görsel bulgu proptozis, görme keskinliğinin azalması, görme alanı defektleri eşlik edebilir. Santral erken puberteye neden olan bu beyin lezyonlarının büyük çoğunluğu GnRH analogları ile etkin şekilde tedavi edilebilir (3, 13, 36).

2.5.1.3. Diğer Santral Sinir Sistemi Bozuklukları ile İlişkili Santral Erken Puberte

SSS enfeksiyonları, kafa travması, kraniyal radyasyon, kemoterapi ve cerrahi nedenler de santral erken puberte ile ilişkili olabilir. Bunlarla birlikte yapısal anatomik bozukluklardan araknoid kistler, hidrosefali, nörofibromatozis ve boş sella sendromu da gerçek erken puberte nedenleri arasında yer alır (20).

Hipotalamusa bası ile santral erken puberteye neden olabilen kitlesel lezyon olarak değeriendirmediğimiz hidrosefali ve santral sinir sistemi abseleri tedavi edilebilir, girişim ile düzeltilebilir oldukları için geriye dönüşümlü santral sinir sistemi bozuklukları arasında sayılabilir (36).

Santral erken puberte, bazı sinir sistemi bozuklukları ile ilişkili genetik sendromlara da eşlik edebilmektedir; bu sendromlara Silver-Russell sendromu, Williams-Bauren sendromu, Kabuki Make-Up sendromu örnek verilebilir.

2.5.1.4. Adrenal ve Gonad Kaynaklı Cinsiyet Steroidlerine Uzun Süreli Maruziyet ile Gelişen Santral Erken Puberte

Erken puberte cinsiyet steroidlerine uzun süreli maruziyet sonucu HHG aksının aktifleşmesi ile de görülebilir. Periferik erken puberteye, santral erken pubertenin eklenmesi ile kombine bir durum oluşur. Bu durumun en sık örneği tedavi edilmemiş konjenital adrenal hiperplazi olmakla beraber geç dönemde Mc Cune Albright Sendromu ve erkeklerde geç dönem ailesel erken puberte olabilir. Kombine erken puberte kalıcıdır ve tedavi gerekmektedir (1,2).

2.5.1.5. Konjenital Adrenal Hiperplazi

Bu hastalık grubunda adrenal steroid sentez yolağındaki enzim eksiklikleri ve bozuklukları bu yolda son ürün olan androjenlerin fazla üretimine neden olur. Olgularda sıklıkla 21- hidroksilaz enzim eksikliği olmak üzere nadir olarak da 11- hidroksilaz enzim eksikliği saptanmaktadır. Bulgular kızlarda heteroseksüel, erkeklerde izoseksüeldir. Androjenlerin intrauterin artmış etkisi ile kızlarda dış genital yapılar kliteromegaliden tümüyle erkek görünümüne kadar değişen virilizasyon bulguları gösterir. Ağır virilize dişilerde bilateral gonad palpe edilmemesi en önemli ipucudur. Erkeklerde hızlanmış büyüme, pubik kıllanma, makropenis, prepubertal ölçülerde testislerle karakterize bulgular olur. Bu hasta grubu tedavi edilmediği takdirde iki yaş civarında erken puberte bulguları ile karşılaşmaktadır (1, 34, 48).

2.5.2. Periferik Erken Puberte

Cinsiyet steroidlerinin fazla salınımına veya ekzojen kaynaklı fazlalığına bağlı hipotalamo-hipofizer-gonadal akstan bağımsız gelişen erken puberte tablosudur. Bu fazlalığın nedeni olarak gonadal, adrenal veya ektopik hormon yapımı ya da ekzojen hormon alımı sayılabilir.

Adrenal nedenler konjenital adrenal hiperplazi ve adrenal tümörleri içerir. Gonadal nedenler arasında McCune Albright sendromu, ailevi erken puberte ve tümörler yer alır. Ektopik nedenler olarak human koryonik gonadotropin salgılayan koryokarsinom, disgerminom, hepatoblastom, koryoepitelyom, teratom, gonadoblastom gibi tümörler sayılabilir (20, 41). Periferik erken puberteye neden olan tümörler Tablo 1’ de ayrıntılı olarak yer almaktadır.

Etyolojide önemli yer tutan konjenital adrenal hiperplazi, erkek çocuklarında izoseksüel, yani kendi cinsiyetine özgü ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişmesine neden olurken, kız çocuklarında heteroseksüel yani erkek cinse özgü cinsiyet karakterlerinin gelişimine sebep olur (1, 34, 48).

2.5.2.1. McCune-Albright Sendromu

Gonadotropinlerin gonadlardan cinsiyet steroidlerini salgılabilmek için özgül membran reseptörlerine bağlanmaları ve reseptörle ilişkili postreseptör sinyal proteini (G-protein) aktive etmeleri gerekmektedir. G-proteini heterotrimerik yapıda a, b ve g alt birimlerinden oluşan bir sinyal proteinidir. İnaktif formda bu 3 alt birim birbirine bağlı durumda iken, aktifleşen G-proteininde a alt birim heterotrimerik yapıdan ayrılmaktadır. Aynı durduğu sürece sistem aktif çalışmakta, tekrar heterotrimerik yapıya geri dönünce yeniden inaktif duruma geçmektedir.

Stimulan G proteininin alfa alt birimini (Gsa) kodlayan *GNAS1* geninde somatik aktive edici mutasyon sonucu oluşan deride düzensiz hiperpigmente lekeler, fibröz displazi ve bir ya da daha fazla endokrin hiperfonksiyonla (overde yineleyen fonksiyonel kistler, testis hiperplazisi, hiperparatiroidi, Cushing sendromu, akromegali ya da prolaktinoma, hipertiroidi, renal fosfatüri) karakterize çoklu sistem tutulumlu bir hastalıktır. Periferik erken pubertenin klasik bir nedeni olan bu sendrom daha çok kızlarda tanımlanmıştır.

FSH ve LH seviyeleri düşük olmakla birlikte GnRH uyarısına yanıt alınmaz. Erkeklerde erken puberteye çok nadir neden olur, testis büyümesi simetriktir. Bu durumu normal ergenlikteki gibi pubik kıllanma takip eder. Her iki cinste de kemik yaşı pubertal yaşa ulaştığında gonadotropin salgılanmaya başlar ve GnRH' ya yanıt pubertal hale gelir (1, 8, 47, 50).

2.5.2.2. Ailesel Testotoksikozis (LH reseptöründe aktive edici mutasyon)

Gonadotropin uyarısından bağımsız Leydig hücre aktivasyonunun nedeni LH reseptöründeki yanlış anlamli mutasyondur. Otozomal dominant nadir bir tablodur. Puberte belirtileri yaklaşık 3 yaşlarında görülmeye başlanır. Testisler büyümüştür. Testosteron seviyeleri santral erken pubertedeki kadar yüksek olabilir ve LH düzeyi prepubertaldir. Kemik yaşı pubertal yaş aralığına ulaştığında gonadotropin bağımlı pubertal gelişim mekanizmasına geçiş olur ve kombine bir tablo gelişir (7, 30, 35).

FSH ve LH düzeyleri prepubertal düzeyde baskılıdır ve GnRH uyarısı ile artmaz. Bu yüzden santral erken pubertede olduğu gibi GnRH analogları kullanılmaz.

2.6. SANTRAL ERKEN PUBERTEYE TANISAL YAKLAŞIM

Erken puberteye tanisal yaklaşımda öncelikle santral ve periferik erken puberte ayrımı yapılmalıdır. Ayrıntılı hasta öyküsü, özgeçmiş, aile öyküsü sorgulanmalı, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, yıllık büyüme hızı gibi antropometrik ölçümler değerlendirilmeli ve bunların doğrultusunda fizik muayene ile bulgular tespit edilmelidir. Santral erken puberteye tanisal yaklaşımı klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları olarak üç ana başlıkta gruplandırabiliriz.

2.6.1. Santral Erken Pubertede Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Kız ve erkek cinsiyette başvuru yakınmaları değişiklik göstermektedir. Cinsiyet aynı zamanda erken puberte prognozu açısından da önem taşımaktadır. Klinik, santral erken puberte tanılı erkeklerde hızlı ilerlerken kızlarda organik nedenli santral erken puberte hızlı ilerlerken; daha sık karşılaştığımız idiyopatik olanlar daha yavaş ilerleyicidir (1).

Puberte sürecinde kızlarda öncelikle meme gelişimi, sonra pubik kıllanma, zaman içinde periyodik seyir gösteren vajinal kanamalar, büyüme ve gelişmede hızlanma dikkati çekmektedir. Erkeklerde bilateral testis boyutlarında büyüme, pubik kıllanma, akne, ses kalınlaşması, aksiller kıllanma ve büyüme gelişmede hızlanma görülür. Mevcut klinikleri ile takipsiz kalan bu çocukların final boyları, epifiz plakları erken kapandığından, genetik potansiyellerinin altında kalır.

Tablo 6. Santral erken puberte için tanısal kriterler (36)

Klinik bulgular
• Kızlarda 8 yaş, erkeklerde 9 yaşından önce ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi • Kızlarda meme gelişiminin Tanner'e göre $\geq$ evre 2 olması • Erkeklerde testis volümünün ≥ 4 mL olması • Kemik yaşının takvim yaşına göre >2 SD ileri olması • Bazal ve uyarılmış LH düzeylerinin yüksek saptanması (Bazal LH' nin $>0,3$ mIU/mL, uyarılmış LH' nin 5 mIU/mL olması) • Pelvik ultrasonografide over ve uterus volümlerinin pubertal boyutlarda olması (uterus uzun eksen çapının artmış (≥ 36 mm) olması) • İlave semptom varlığı (menstruasyon, vajinal akıntı, akne, yağlı cilt, erkeklerde noktürnal emisyon)

2.6.2. Santral Erken Pubertede Laboratuvar Bulguların Değerlendirilmesi

Erken puberte tanısında laboratuvar tetkikleri açısından cinsiyet steroidleri (östrojen, testosteron), LH ve FSH öncelikli olarak istenmelidir. Santral ve periferik erken puberte ayırımında şüpheli olgularda tanıyı doğrulamak için GnRH (gonadotropin uyarıcı hormon) testi ile uyarılmış FSH ve LH düzeylerine bakılmalıdır (42). Ek olarak tiroit fonksiyon testleri, pubarşi olanlarda konjenital adrenal hiperplazinin dışlanması amacıyla sabah erken saatte bakılan 17-OH progesteron düzeyi ayırıcı tanıda yardımcı laboratuvar tetkikleridir (42).

Normalin varyantı erken puberte (prematür telarş, prematür izole pubarşi) dışındaki tüm erken puberte gruplarında cinsiyet steroidleri (östrojen, testosteron) artışı beklenir. Bu artış ile büyüme hızlanır, kemik yaşı ilerler, ikincil seks karakterleri gelişir ve epifizler erken kapanabilir (51, 52).

Bazal LH ölçümü, santral erken puberte için en anlamlı laboratuvar yöntemidir. Genellikle prepubertal LH seviyeleri 0,1 mIU/mL' nin altında beklenir. Bazal LH düzeyi ≥ 0.3 mIU/mL pubertal kabul edilmekle beraber genellikle normal sınırlar içinde bulunabilir. Santral ve periferik erken puberte ayırımında bazal LH düzeyi santral erken pubertede pubertal düzeyde artış gösterirken, periferik erken pubertede baskılanmış olması önemli bir belirteçtir. Bunun yanı sıra santral erken pubertede LH/FSH oranı $> 0,3$ olarak saptanır (51, 52).

FSH düzeyi tek başına prepubertal ve pubertal çocukları laboratuvar açıdan ayırt etmek amacıyla kullanılmamaktadır. Ancak laboratuvar açısında LH ve FSH 'nın baskılanmış düzeyleri artmış testosteron ve östradiol seviyeleriyle beraber saptandığında santral erken puberteden çok periferik erken puberteyi düşündürmektedir (51).

Her iki cinsiyette prematür pubarşta adrenal androjenler DHEA ve DHEAS yükselir. DHEAS, DHEA' nın depo formudur. Depo formu DHEAS' nin ölçülmesi seviyeleri daha yüksek olup gün içinde daha az farklılıklar gösterdiği için tercih edilir. Prematür pubarş saptanan olgularda DHEAS seviyeleri genellikle 20-100 mg/dl aralığında değerlendirilmektedir (3, 51, 52).

Konjenital adrenal hiperplaziden şüphe edilen olgularda 17-hidroksi progesteron (17-OHP) düzeyi yüksek değerlendirilir ve laboratuvar açısından anlamlı kabul edilmektedir. Ancak yine de konjenital adrenal hiperplazi tanısını kesinleştirmek için Adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarı testi yapılmaktadır (3, 51, 52).

2.6.3. GnRH Uyarı Testi (LHRH)

Bazal LH değerinin normal sınırlarda değerlendirildiği olgularda santral ve periferik erken pubertenin ayırıcı tanısını kesinleştirmek için GnRH uyarısı ile elde edilen LH ve FSH yanıtları değerlendirilmelidir. Ek olarak prematür telarş olgularında ayırıcı tanı amacıyla da kullanılabilir.

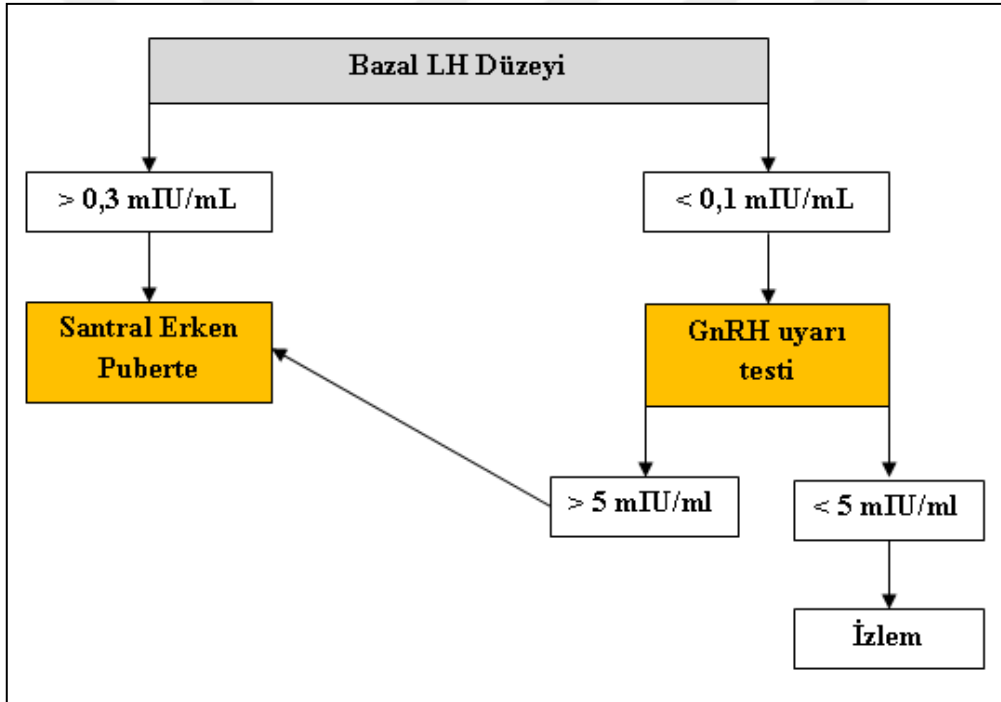
Bu testte, GnRH 2 mcg/kg (maksimum 100 mikrogram) dozda sabah damar içi (İV) puşe olarak verildikten sonra 0., 30. ve 60. Dakika olacak şekilde 2 saat boyunca her 30 dakikada bir LH ve FSH düzeylerine bakılarak hipotalamo-hipofizer gonadal aktivasyon değerlendirilmektedir.

Her laboratuvar hormon analizlerinde farklı ölçüm metodları; radyoimmünassay (RIA), fluorometrik (IFMA), kemilüminesans (ICMA) kullanılmaktadır. Laboratuvarın kullandığı ölçüm metoduna göre zirve LH “cut-off” değerleri değişkenlik göstermektedir (53).

Santral erken pubertede GnRH uyarı testine LH baskın yanıt alınmaktadır.

Her iki cinsiyette zirve LH değerinin > 5 mIU/ml olması tanı açısından anlamlı kabul edilir. Bu testte uyarılmış FSH ve LH düzeyleri mutlak değerlerinden çok, LH/FSH oranlamasında kullanılmaktadır. Gerçek erken pubertede LH/FSH oranı RIA ile >0.66 , IFMA ve ICMA ile >0.3 olarak verilmektedir (8).

Şekil 6. Santral erken puberte tanısında bazal LH değerleri ve GnRH testi sonrası LH değerlerinin yorumlanması (36)



2.6.4. Santral Erken Puberte Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri ve Bulguların Değerlendirilmesi

2.6.4.1. Kemik Yaşı Tayini

Erken puberte olgularında dolaşımda artan cinsiyet steroidlerine bağlı olarak kemik büyümesi hızlanmıştır. Erken puberte tanısı düşünülen olguda bu hızlanmanın gösterilmesi için kemik yaşının değerlendirilmesi önemli bir tetkiktir. Kemik yaşı tayininde sol el ve el bileği direkt grafisi kullanılmaktadır. Kemik yaşı (KY) Greulich-Pyle ve Tanner-Whitehouse metoduna göre değerlendirilmektedir. Kemik yaşı takvim yaşına (TY) göre >2 SD ileri veya $KY/TY >1$ ise santral erken pubertede tanısız açıdan anlamlı değerlendirilebilir (54).

2.6.4.2. Pelvik ve Abdominal USG

Pelvik ve abdominal USG ile over, uterus ve adrenal bezin boyutlarının değerlendirilmesi hem etyolojiden sorumlu patolojilerin gösterilmesi (adrenal tümör, over tümörü, over kist v.s) açısından hem de over ve uterus boyutlarının değerlendirilerek puberte açısından anlamlı boyutların saptanması açısından önemlidir (1).

Uterus uzun eksen çapının >36 mm saptanmasının duyarlılık ve özgünlüğünün santral erken puberte tanısında %100 olduğu bildirilirken, over volümleri için ise $>1,2$ ml üzerindeki değerlerin özgünlüğün %95, duyarlılığın %82 olduğu bildirilmiştir (55). Klinik pratikte over hacimlerinin 2 ml üzerine çıkması pubertal değerlendirilir.

USG ile değerlendirilebilen bir başka parametre olan endometrium kalınlığı 5 mm'e ulaşıncaya genellikle menarş başlamaktadır (56).

2.6.4.3. Santral Sinir Sistemine Yönelik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Santral erken pubertede kraniyal organik patolojilerin tayini ve hipofiz bezinin görüntülenmesi için en ideal yöntem manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. Özellikle erkek çocuklarda kraniyal organik bir lezyon olma riski çok yüksek olduğu için tüm erkeklerde çekilmesi önerilir. Kız çocuklarının ise ancak %8-33'ünde santral sinir sistemine ait organik bir patoloji olması, özellikle altı yaşından sonra bu sıklığın daha da azalması nedeniyle kız çocuklarında rutin MRG istenmesi tartışmalıdır (57).

2.7. SANTRAL ERKEN PUBERTE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Santral erken pubertede tedavi başlangıcı konusunda günümüzde bir görüş birliği sağlanamamakla beraber tüm hastalarda tedavi gerekmediği konusunda görüş birliği oluşmuştur. Tedavi ile amaçladıklarımız pubertal gelişimin baskılanması, ikincil cinsiyet özelliklerinin durdurulması ve gerilemesinin sağlanması, erken menstrüasyonun ve seksüel aktivitenin önlenmesi, iskelet matürasyonun geciktirilmesi, epifizlerin erken kapanmasını engelleyerek boy kısalığının önüne geçmek, psikososyal iyilik durumunun sağlanması ve pubertenin olumsuz psikolojik etkilerinden çocuğu korumaktır (36, 58, 59).

Organik patoloji saptanmadığı takdirde santral erken pubertenin temel tedavisi farmakolojik tedavidir. Organik patolojilerde nedene yönelik tedavi uygulanmalıdır. Tedavi kararı verilirken klinik bulgular, görüntüleme ve (kemik yaşı, pelvik ultrasonografi) laboratuvar sonuçları esas alınır (36).

Tablo 7. Santral erken pubertede tedavi başlama kriterleri (36)

Tam Klinik Santral Erken Puberte (GnRH testine abartılı LH yanıtı)		
	ve	veya
	○ Takvim yaşı kızlarda 7 erkeklerde 8 yaşın altında olması ○ Kemik yaşı takvim yaşına göre ileri (> 2 SD) ○ Nihai boyun (kemik yaşına göre) < 2SD (10 cm) olması veya hedef boydan çok kısa olması veya < 150 cm ○ Büyüme potansiyelinin hızla bozulması ve pubertal bulguların hızlı ilerlemesi	○ Ağır psikolojik rahatsızlık veya davranışsal sebepler (mental retardasyon, emosyonel immaturite, davranışsal bozukluk)

Günümüzde tedavi ajanı olarak GnRH analogları kullanılmaktadır; cilt altı, intranazal sprey, kas içi gibi farklı formları mevcuttur. Tedavide amaç; günlük veya depo olarak uygulanarak sağlanan serum sabit konsantrasyonu ile, hipofiz bölgesinde GnRH tedavisine yaklaşık 2-4 hafta içinde duyarsızlık (hipofizer GnRH reseptörlerinde down-regülasyon) geliştirmektedir. Bu sayede hipofizer FSH ve LH salınımı da baskılanmaktadır (42).

En sık kullanılan GnRH analogları triptorelin asetat ve leuprolid asetatıdır. Uzun etkili depo formları etkinlik açısından ve yüksek hasta uyumu nedeni ile daha çok tercih edilmektedir (36, 42).

GnRH analog tedavisi ile hipofiz-gonad eksenindeki baskılayıcı etki ilk altı ay içinde gözlenmektedir. Bu tedavi ile östradiol ve testosteron düzeyleri prepubertal seviyeye inmekte, bu sayede pubertal gelişim bulguları durmakta veya gerilemekte, büyüme hızının temposu ve kemik maturasyon hızı yavaşlamaktadır. Bu etkilerden yola çıkarak tedavinin etkinliği değerlendirilirken klinik bulguların gerilemesi, büyüme hızının yavaşlaması, yıllık kemik yaşı artış hızının azalması ve baskılı bazal LH düzeyi kriter olarak kullanılmaktadır (36).

GnRH analogları ile tedavi gerektirebilen bir diğer durum hızlı ilerleyen puberte varlığıdır. Tanı kriterleri olarak Tanner Evrelemesi'nde 3-6 ayda bir evre ilerlemesi, büyüme hızının > 6 cm/yıl olması, kemik yaşının en az bir yıl ileri olması, tahmini erişkin boyun hedef boyun altında kalması veya takiplerinde tahmini erişkin boyda giderek azalma olması, görüntülemelerde uterus uzunluğunun artışı ve > 34 mm olması, pubertal düzeyde LH, östradiol, testosteron olması, GnRH testinde zirve LH'nin pubertal düzeyde (> 5 mIU/ml) olması sayılabilir (59, 60, 61).

Tanı esnasında yaşı sınırda olan (8-9 yaş) olgularda, aile erken puberte ile iyi başa çıkabiliyorsa, hızlı ilerleyen puberte söz konusu değilse, kemik yaşında hafif bir ilerleme (<1 yaş) mevcutsa sadece gözlem yapıp takip edilebilir. Bu süreçte 3-6 ay aralıklarla takip uygun görülmektedir. Takip sürecinde puberte ilerleyişi hızlanır ve tahmini erişkin boyu hedef boydan saparsa tedaviye başlamak gerekebilir. Ancak meme gelişimi Evre 3'ün üzeri ve kemik yaşının çok ileri olması durumunda tedavi başlanması için beklemeye gerek yoktur (36, 59, 60).

Tedavinin sonlandırılma zamanı tartışmalıdır. Tedavi kesimi için klinik parametreler, kemik yaşı, takvim yaşı ve hedef boya ulaşma potansiyeli önemli kriterlerdir. Tedavi sonlandırılırken hedef boy kazanımının en iyi olduğu takvim yaşı 10,6-11,6 yıl, kemik yaşı 12,1-13,9 yıldır. Ancak tek bir klinik değişken yerine TY, KY, tedavi süresi, boy, ulaşılan hedef boy, büyüme hızı gibi parametrelerin her hastada ayrı ayrı değerlendirilmesi ve hastanın klinik durumuna göre tedavi kesilmesine karar verilmesi gerekmektedir (59, 60, 61).

Tedavi sonlandırılması ile hipotalamo-hipofizer aks kısa süre sonra normale dönmekte ve birkaç ay sonra GnRH testine pubertal düzeylerde LH yanıtı alınmaktadır. Bu süreçte altı ay aralarla GnRH testinin yapılması önerilmektedir. Tedavi kesildikten ortalama 12-15 ay sonra kız olgularda sıklıkla menarş gözlenmektedir (1).

2.7.1. Periferik Erken Puberte Tedavisi

Periferik erken puberte tedavisi nedene yöneliktir. Sürrenal ve gonad kökenli tümörlere yönelik cerrahi ve malign karakterde olanlara radyoterapi ve kemoterapi uygulanması gereklidir. Konjenital adrenal hiperplazide yerine koyma tedavisi olarak glukokortikoid ve mineralokortikoidlere ek kızlarda kontraseksüel, erkeklerde izoseksüel erken puberte görüldüğünden androjen reseptör antagonisti olan siproteron asetat 70-100 mg/m²/gün iki dozda kullanılır.

McCune Albright sendromunda kemik yaşının hızlı ilerlemesine engel olmak amacıyla antiandrojenler, testosteron yapım baskılayıcıları (ketokonazol) ve aromataz baskılayıcılar (testolakton, letrozol) ile östrojen antagonistleri denenebilmektedir (49). McCune-Albright Sendromu' nda GnRH bağımlı olmadığı dönemde GnRH analogları ile tedavi etkili değildir.

Testotoksikozda antiandrojen etkili spironolakton ile aromataz enzim inhibitörleri birlikte kullanılır (61).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. AMAÇ

Çalışmaya dahil edilen hasta dosyaları incelenerek, hastaların cinsiyetleri, başvuru yaşları, başvuru anındaki şikayeti, şikayet başlama yaşı, anne menarş yaşı, hedef boyu (MPH), başvuruda vücut ağırlığı ve boy SDS, VKİ, puberte tanner evresi, KY, tahmini erişkin boy (PAH), başvurudaki bazal serum LH, FSH, östradiol, DHEAS, GnRH testine pik LH ve FSH yanıtları, uterus ve over boyutları, MR görüntüleme sonuçları ve tedavi bilgileri kaydedildi. Bu çalışmada Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuran ve SPP tanısı konulan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

3.2. ÖRNEKLEM

S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde erken puberte tanısı konulan ve izleme alınan toplam 377 hastanın dosyası incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 166 hasta çalışmaya alındı.

3.3. HASTALARIN ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

Dosya bilgileri eksik olanlar, kronik hastalığı (diabetes mellitus, konjenital kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği vb) olanlar, periferik puberte prekoks tanısı konulanlar, normal varyantı puberte bozuklukları (prematür telarş, prematür pubarş, prematür izole menarş ve jinekomasti) tanısıyla takip edilen vakalar çalışma kapsamına alınmadı.

3.4. VERİ TOPLAMA

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniğinde son 10 yıl içerisinde Santral Erken Puberte tanısı konularak izlenen 164'ü kız olmak üzere; toplam 166 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların bilgileri dosyalardan geriye dönük olarak incelendi ve elde edilen veriler hazırlanan olgu-tanı-izlem formlarına kayıt edilerek değerlendirildi.

3.5. ETİK KURUL

Çalışma öncesi SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuru yapılmış, 12.02.2021 tarih ve 504 protokol numaralı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Erken puberte tanısı konulan çocuklardan elde edilen veriler elektronik ortama aktarılarak IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (M), minimum (min), maksimum (max) ve kartiller arası uzaklık (IQR) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler için yaş gruplarının karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hastaların kemik ile takvim yaşları arasında ark olup olmadığı eşleştirilmiş örneklerde t testi ile değerlendirildi. Yaş grupları ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki kare (Chi square) testinin exact yöntemi kullanıldı. Ki kare (Chi square) testi sonuçlarının önemli bulunması durumunda alt grupların karşılaştırılmasında “Bonferroni” düzeltmeli iki oran z testinden yararlanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

3.7. ÇALIŞMA TASARIMI VE BENZERLİK ORANI

Çalışmanın tasarımı; EK 1’de belirtildiği üzere STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) kılavuzuna uygun hazırlanmıştır (EK 1).

Üniversitemiz tez yazım kılavuzu 3.6’ncı madde “i” bendine uygun olarak Turnitin®, LLC (2020) programı kullanılarak filtreleme uygulanmadan oluşturulan orijinallik raporunda bu çalışmanın benzerlik oranı %14 ile kılavuz önerisi olan %25’in altında saptanmıştır.

3.8. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmanın tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı veya diğer çıkar çatışma ihtimali (potansiyeli) ve ilişki alanı yoktur.

3.9. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın tek merkezli olarak retrospektif düzende yürütülmesi kısıtlı yönüdür.



4. BULGULAR

Çalışmaya 164 (%98,8) kız ve 2 (%1,2) erkek olmak üzere toplam 166 hasta dahil edildi. Hastaların takvim yaşları 3-10 yıl aralığındaydı ve ortalama takvim yaşı $7,7 \pm 1,1$ idi. Kemik yaşları ise 3-13 yıl aralığında olup ortalama kemik yaşı $9,9 \pm 1,7$ idi.

Hastaların kemik yaşları istatistiksel olarak takvim yaşlarından ileride idi ($t=23,790$; $p<0,001$). Kemik yaşı ile takvim yaşı arasındaki ortalama fark $\Delta=2,13 \pm 1,15$ olarak hesaplandı.

Takvim yaşlarına göre hastaların 127'si (%76,5) sekiz yaş ve altında, 39'u (%23,5) sekiz yaşın üzerindeydi.

Çalışmada tüm hastaların vücut ağırlığı, boy, VKİ değerleri ve bu değerlerin standart sapma oranları hesaplandı. Her hasta için ayrı değerlendirilen hedef boy ve tahmini erişkin boy birlikte değerlendirilerek hastaların hedef boya ulaşma yüzdelerine bakıldı. 125 hastanın (%75,3) hedef boyu yakalayabildiği görüldü.

VKİ >95th persantil hesaplanan 35 hasta (%21,3) obez olarak değerlendirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, VKİ, hedef boy ve tahmini erişkin boy gibi tanımlayıcı özellikleri Tablo 8' de gösterildi.

Tablo 8. Hastaların Tanımlayıcı ve Antropometrik Özellikleri

	<i>n</i>	İstatistikler (n, %)
Cinsiyet, <i>n</i> (%)		
Kız	166	164 (98,8)
Erkek		2 (1,2)
Δ(Kemik Yaşı-Takvim Yaşı)		
$\bar{x} \pm ss$	166	2,13 $\pm$ 1,15
Ağırlık (<i>kg</i>)		
$\bar{x} \pm ss$	164	34,1 $\pm$ 7,5
Ağırlık SDS		
$\bar{x} \pm ss$	164	1,227 $\pm$ 0,823
Boy (<i>cm</i>)		
$\bar{x} \pm ss$	164	134,2 $\pm$ 8,7
Boy SDS		
$\bar{x} \pm ss$	164	1,134 $\pm$ 0,957
VKİ (<i>kg/m</i>²)		
$\bar{x} \pm ss$	164	18,83 $\pm$ 2,69
VKİ SDS		
$\bar{x} \pm ss$	164	1,343 $\pm$ 0,751
VKİ Sınıflandırma, <i>n</i> (%)		
Obez	164	35 (21,3)
Normal		129 (78,7)
Hedef Boy		
$\bar{x} \pm ss$	166	158,5 $\pm$ 4,5
Tahmini Erişkin Boy		
$\bar{x} \pm ss$	166	160,3 $\pm$ 4,9
Hedef Boyu Yakalama Oranı, <i>n</i> (%)		
Hedef Boyu Yakalayanlar	166	125 (75,3)
Hedef Boyun Altında Kalanlar		41 (24,7)

*Her bir kategori genel toplam üzerinden değerlendirilmiştir.

$\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart sapma, *M*: Medyan

En sık ilk başvuru yakınması meme büyümesiydi. Hastalardan 145’inde (%87,3) meme büyümesi, 37’sinde (%22,3) pubik kıllanma, 27’sinde (%16,3) aksiller kıllanma yakınması mevcuttu. Erkek hastalarda ise testislerde büyüme ve penis boyutunda artma şikayetleri ile polikliniğe başvuru yapıldığı öğrenildi. Kız olgulardan beşinin hızlı uzama yakınması ile hekime başvurduğu ve bu başvurusunda santral erken puberte tanısı aldığı görüldü. Yine kız olgularda 20 tanesinin ilk başvuru yakınmasının menarş olması dikkat çekti. Kız hastaların anne menarş yaşlarının ortalama $12,3 \pm 1,2$ yıl olduğu saptandı.

Hastaların başvuru yakınmalarının dağılımı Tablo 9’ da gösterildi.

Tablo 9. Hastaların İlk Başvuru Yakınmaları

	<i>N</i>	İstatistikler (n, %)
İlk Başvuru Yakınması, n (%)*		
Meme Büyümesi	166	145 (87,3)
Aksiller Kıllanma	166	27 (16,3)
Pubik Kıllanma	166	37 (22,3)
Hızlı Uzama	166	5 (3,0)
Menarş	164	20 (12,2)
Testislerde Büyüme	2	1 (50,0)
Penis Boyutunun Artışı	2	1 (50,0)

Başvuru esnasında hastaların çoğunluğu puberte evrelemesi açısından TANNER evre 2 ve 3 olarak değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 10. Başvuru Esnasında Hastaların Tanner Evrelerine Göre Dağılımı

	<i>N</i>	İstatistikler (n, %)
TANNER Evresi		
Evre 1	166	2 (1,2)
Evre 2		74 (44,6)
Evre 3		68 (41,0)
Evre 4		22 (13,3)

Hastalardan başvuru esnasında tanısal amaçlı bazal LH, FSH, total testosteron, östradiol ve DHEA SO4 değerleri incelendi ve santral erken puberte tanısı açısından yol gösterici olan bazal LH/ FSH oranı değerlendirildi. Hastaların medyan LH/ FSH değeri 0,24 idi. Hastaların 30' unda (%18,1) LH/FSH oranı > 0,66 üzerinde idi. Bu oran SPP tanısı bakımından anlamlı idi. Kız hastaların başvuru esnasında bakılan östrodiol değerlerinin ortalaması 26 pg/Ml (> 10 pg/mL) olarak saptandı. Total testosteron değerlendirilen 23 hastanın medyan total testosteron değeri 13 ng/ml (< 20 ng/ml) idi. Tablo 11'de hastaların laboratuvar bulguları yer almaktadır.

Tablo 11. Hastaların Laboratuvar Bulguları

	N	İstatistikler (n, %)
FSH (IU/L) M (IQR)	166	3,4 (2,6)
LH (IU/L) M (IQR)	166	0,9 (1,8)
LH/ FSH M (IQR)	166	0,24 (0,44)
LH/ FSH , n (%) >0,66 <0,66	166	30 (18,1) 136 (81,9)
Östradiol (pg/ml) M (IQR)	164	26,0 (16,0)
Total testesteron (ng/ml) M (IQR)	23	13,0 (16,0)
DHEA SO4 M (IQR)	29	74,0 (60,8)

M: Medyan, IQR: Kartiller arası uzaklık

Çalışmamıza dahil edilen hastalar içinde GnRH uyarı testi yapılan hasta sayısı 44 (%26,5) idi. GnRH uyarı testi sonrası pik FSH ve LH değerleri elde edildi. Test yapılan 44 hastanın pik FSH yanıtı medyan değeri 9,9 (*IU/L*) ve pik LH yanıtı medyan değeri 6,5 (*IU/L*) olarak saptandı. Zirve LH değerinin 5 *IU/L* üzerinde değerlendirildiği hasta sayısı 31 (%70,5) idi. Zirve LH/ FSH oranı medyan değeri 0,69 (> 0,66) saptandı. Zirve LH/FSH oranının 0,24' ün üzerinde değerlendirildiği hasta sayısı 42 (%95,5) bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. GnRH Uyarı Testi yapılan hastaların laboratuvar verileri

	<i>N</i>	İstatistikler (n, %)
GnRH uyarı testi, <i>n</i> (%) Yok Var	166	122 (73,5) 44 (26,5)
FSH pik yanıtı (<i>IU/L</i>) <i>M (IQR)</i>	44	9,9 (5,5)
LH pik yanıtı (<i>IU/L</i>) <i>M (IQR)</i>	44	6,5 (5,6)
LH Zirve, <i>n</i> (%) > 5 <i>IU/L</i> < 5 <i>IU/L</i>	44	31 (70,5) 13 (29,5)
LH/FSH oranı <i>M (IQR)</i>	44	0, 69 (0,63)
LH/FSH Zirve, <i>n</i> (%) >0,24 <0,24	44	42 (95,5) 2 (4,5)

Çalışmamızda transabdominal USG ile over ve uterus boyutları değerlendirilen kız hastaların 36' sında (%24,2) uterus boyutları 35 mm altında yani prepubertal boyutlarda, 113 hastada ise uterus 35 mm üzerinde yani pubertal boyutlarda saptandı. Over boyutları 20 mm altında değerlendirilen hasta sayısı 41 (%28,5) iken 103 hastanın over boyutları pubertal boyut kabul edilen 20 mm' nin üzerindeydi. Hastalarda ortalama endometriyal kalınlık 2,5 mm saptandı. Tablo 13' te hastaların US görüntüleme sonuçlarına yer verildi.

Tablo 13. Hastaların Transabdominal US Görüntüleme Bulguları

	<i>N</i>	İstatistikler (n, %)
Uterus Boyutları, <i>n</i> (%)		
<35 mm Prepubertal	149	36 (24,2)
>35 mm Pubertal		113 (75,8)
Sol Over Boyutları, <i>n</i> (%)		
<20 mm Prepubertal	144	41 (28,5)
>20 mm Pubertal		103 (71,5)
Sağ Over Boyutları, <i>n</i> (%)		
<20 mm Prepubertal	144	41 (28,5)
>20 mm Pubertal		103 (71,5)
Endometrium kalınlık (mm)		
<i>M (IQR)</i>	144	2,50 (2,50)

M: Medyan, *IQR*: Kartiller arası uzaklık

Santral erken puberte tanısında etyolojiyi aydınlatmak amacıyla yaptırılan kraniyal MRG bulgularına bakıldığında hastaların çoğunluğunda MRG sonucunun normal değerlendirildiği saptandı. MRG sonucu normal hasta sayısı ise 144 (%86,7) olarak bulundu. Kız olgularımızın yaklaşık %8 inde organik patoloji saptanırken, erkek olguların %50 sinde organik patoloji saptanmadı. MRG sonuçlarına göre saptanan organik patolojilere bakıldığında üç hastada hipofiz mikroadenomu, iki hastada pineal kist, iki hastada hipofiz bezi orta kesiminde şüpheli odak, bir hastada yaygın serebral atrofi saptandı. Erkek olgularımızda %50 sinde mikroadenom saptandı. MR görüntülemesi normal sonuçlanan hastaların santral erken puberte tanısı idiopatik olarak değerlendirildi (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların MRG Bulgularına Göre Dağılımı

Hipofiz MRG, n (%)	N	İstatistik (%)
Normal	144	86,7
Santral patoloji saptanan olgular (Hipofiz mikroadenomu, Pineal kist, Hipofizde şüpheli odak, Serebral atrofi)	8	4,8

Çalışmamızda yer alan üç (%1,8) hastamıza başvuru yaşının sınırda olması nedeniyle aile ile de görüşüldükten sonra GnRH analogu tedavisi başlanmadığı görüldü. Diğer 163 (%98,2) hastanın tedavisi GnRH analogları (Leuprolid asetat, Triptorelin asetat) ile düzenlendi. Hastaların 99'una (%59,6) 'Leuprolide asetat' ile tedavi, 64'üne (%38,6) ise 'Triptorelin asetat' ile tedavi uygulanmıştı. Tedavisi tamamlanan hastaların verileri incelendiğinde ortalama tedavi sürelerinin iki yıl olduğu görüldü. Hastalarımızda tedavi kesiminde ortalama takvim yaşının $10,2 \pm 0,4$ yıl, ortalama kemik yaşının ise $12,1 \pm 0,7$ yıl olduğu saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların Tedavi Bulguları

	<i>n</i>	İstatistikler (n, %)
Tedavi, <i>n</i> (%)		
Tedavisiz	166	3 (1,8)
Leuprolide asetat		99 (59,6)
Triptorelin asetat		64 (38,6)
Tedavi Süresi (yıl) <i>M (IQR)</i>	38	2,0 (1,3)
Tedavinin Kesildiği Takvim Yaşı $\bar{x} \pm ss$	38	$10,2 \pm 0,4$
Tedavinin Kesildiği Kemik Yaşı $\bar{x} \pm ss$	37	$12,1 \pm 0,7$

Tablo 16. Yaş Gruplarına Göre Antropometrik Özelliklerin Karşılaştırılması

	Yaş Grupları		Test İstatistikleri	
	≤8	>8	Test Değeri	p Değeri
Cinsiyet, n (%)				
Kız	125 (98,4)	39 (100,0)	$\chi^2=0,622$	0,999
Erkek	2 (1,6)	0 (0,0)		
Δ(Kemik Yaşı-Takvim Yaşı)	<i>n</i> =127	<i>n</i> =39	<i>t</i> =3,612	<0,001
$\bar{x} \pm ss$	1,98±1,19	2,58±0,81		
Ağırlık (kg)	<i>n</i> =125	<i>n</i> =39	<i>t</i> =6,158	<0,001
$\bar{x} \pm ss$	32,2±7,1	40,1±5,9		
Ağırlık SDS	<i>n</i> =125	<i>n</i> =39	<i>t</i> =0,144	0,885
$\bar{x} \pm ss$	1,222±0,852	1,243±0,729		
Boy (cm)	<i>n</i> =125	<i>n</i> =39	<i>t</i> =8,244	<0,001
$\bar{x} \pm ss$	131,6±7,8	142,7±5,7		
Boy SDS	<i>n</i> =125	<i>n</i> =39	<i>t</i> =1,255	0,211
$\bar{x} \pm ss$	1,082±0,957	1,302±0,947		
VKİ (kg/m²)	<i>n</i> =125	<i>n</i> =39	<i>t</i> =2,905	0,004
$\bar{x} \pm ss$	18,50±2,56	19,91±2,82		
VKİ SDS	<i>n</i> =125	<i>n</i> =39	<i>t</i> =0,599	0,550
$\bar{x} \pm ss$	1,323±0,757	1,406±0,736		
VKİ Sınıflandırma, n (%)			$\chi^2=0,021$	0,999
Obez	27 (21,6)	8 (20,5)		
Normal	98 (78,4)	31 (79,5)		
Hedef Boy	<i>n</i> =127	<i>n</i> =39	<i>t</i> =0,697	0,487
$\bar{x} \pm ss$	158,4±4,6	159,0±4,4		
Tahmini Erişkin Boy	<i>n</i> =127	<i>n</i> =39	<i>t</i> =1,658	0,099
$\bar{x} \pm ss$	160,6±4,7	159,2±5,4		
Hedef Boyu Yakalama Oranı, n (%)			$\chi^2=5,192$	0,033
Hedef Boyu Yakalayanlar	101 (79,5) ^a	24 (61,5) ^b		
Hedef Boyun Altında Kalanlar	26 (20,5)	15 (38,5)		
İlk Başvuru Yakınması, n (%)*			$\chi^2=0,264$	0,785
Meme Büyümesi	110 (86,6)	35 (89,7)		
Aksiller Kılınma	18 (14,2)	9 (23,1)	$\chi^2=1,737$	0,216
Pubik Kılınma	23 (18,1) ^a	14 (35,9) ^b	$\chi^2=5,450$	0,027
Hızlı Uzama	4 (3,1)	1 (2,6)	$\chi^2=0,035$	0,999
Menarş	3 (2,4) ^a	17 (43,6) ^b	$\chi^2=47,098$	<0,001
Testislerde Büyüme	1 (50,0)	-	-	-
Penis Boyutunun Artışı	1 (50,0)	-	-	-
Anne Menarş Yılı	<i>n</i> =125	<i>n</i> =39	<i>z</i> =0,854	0,393
$\bar{x} \pm ss$	12,4±1,2	12,2±1,4		
<i>M</i> (min-max)	12,0 (9,0-16,0)	12,0 (8,0-16,0)		
TANNER Evresi			$\chi^2=47,714$	<0,001
1	1 (0,8)	1 (2,6)		
2	69 (54,3) ^a	5 (12,8) ^b		
3	52 (40,9)	16 (41,0)		
4	5 (3,9) ^a	17 (43,6) ^b		

$\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart sapma, *M*: Medyan, *IQR*: Kartiller arası uzaklık, χ^2 : Pearson kare test istatistiği, *t*: Bağımsız iki örneklem *t* testi, *z*: Mann-Whitney *U* testi, *a* ve *b* üst simgeleri her bir satırdaki yaş grupları arasındaki istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir.

Tablo 16’ da sekiz yaş ve altı ile sekiz yaş üzeri hastaların özellikleri karşılaştırılmıştır. Tablo 5’e göre cinsiyet yaş gruplarında benzer dağılım göstermekteydi. sekiz yaş üzerindeki hastaların Δ (Kemik Yaşı-Takvim Yaşı), ağırlık, boy ve VKİ değerleri istatistiksel olarak 8 yaş ve altı hastalardan istatistiksel olarak yüksekti ($p < 0,001$).

Yaş gruplarının ağırlık SDS, boy SDS ve VKİ SDS değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Yaş gruplarının hedef boy ve tahmini erişkin boy değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildi.

Sekiz yaş ve altı grupta hedef boyu yakalayan hastaların yüzdesi istatistiksel olarak sekiz yaş üzeri hastalardan yüksekti ($p = 0,033$)

İlk başvuru yakınması olarak meme büyümesi, aksiller kıllanma ve hızlı uzama yönünden yaş grupları istatistiksel olarak benzer dağılım gösterdi. Pubik kıllanma ve menarş yakınması istatistiksel olarak sekiz yaş üzeri hastalarda yüksek bulundu.

TANNER evresi dağılımı yaş gruplarında istatistiksel olarak farklıydı. Evre 2’de sekiz yaş ve altı hastaların oranı istatistiksel olarak fazla iken sekiz yaş üzeri hastaların oranı Evre 4’te istatistiksel olarak yüksekti. Evre 1 ve 3’teki olgular yaş gruplarına göre benzer dağılım gösterdi.

Tablo 17. Yaş Gruplarına Göre Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Yaş Grupları		Test İstatistikleri	
	≤8	>8	Test Değeri	p Değeri
FSH <i>M (IQR)</i>	<i>n</i> =127 3,1 (2,5)	<i>n</i> =39 4,2 (2,8)	<i>z</i> =2,963	0,003
LH <i>M (IQR)</i>	<i>n</i> =127 0,5 (1,3)	<i>n</i> =39 2,0 (2,5)	<i>z</i> =4,739	<0,001
FSH/LH <i>M (IQR)</i>	<i>n</i> =127 0,1 (0,3)	<i>n</i> =39 0,5 (0,5)	<i>z</i> =4,222	<0,001
ref. Brooks, n (%) >0,66 <0,66	15 (11,8) ^a 112 (88,2) ^a	15 (38,5) ^b 24 (61,5) ^b	$\chi^2=14,313$	<0,001
Östradiol <i>M (IQR)</i>	<i>n</i> =125 20,0 (23,5)	<i>n</i> =39 38,0 (34,0)	<i>z</i> =4,594	<0,001
Total testesteron <i>M (IQR)</i>	<i>n</i> =18 12,0 (9,32)	<i>n</i> =5 18,5 (23,60)	<i>z</i> =1,566	0,130*
DHEA SO4 <i>M (IQR)</i>	<i>n</i> =24 72,5 (65,1)	<i>n</i> =5 75,0 (57,8)	<i>z</i> =0,577	0,594*
GnRH uyarı testi, n (%) Yok Var	85 (66,9) ^a 42 (33,1) ^a	37 (94,9) ^b 2 (5,1) ^b	$\chi^2=11,959$	0,001
FSH pik yanıtı <i>M (IQR)</i>	<i>n</i> =42 9,7 (5,5)	<i>n</i> =2 13,6 (0,3)	-	-
LH pik yanıtı <i>M (IQR)</i>	<i>n</i> =42 6,5 (6,2)	<i>n</i> =2 6,8 (3,5)	-	-
LH Zirve Tanısal, n (%) >5 <5	30 (71,4) 12 (28,6)	1 (50,0) 1 (50,0)	$\chi^2=0,421$	0,999
LH/FSH oranı <i>M (IQR)</i>	<i>n</i> =42 0,6 (0,6)	<i>n</i> =2 0,5 (0,2)	-	-
LH/FSH Zirve, n (%) >0,24 <0,24	41 (97,6) 1 (2,4)	1 (50,0) 1 (50,0)	$\chi^2=9,977$	0,090

M: Medyan, *IQR*: Kartiller arası uzaklık, χ^2 : Pearson kıkare test istatistiği, *z*: Mann-Whitney *U* testi, ^a ve ^b üst simgeleri her bir satırdaki yaş grupları arasındaki istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir. *Exact önemlilik değeri

Tablo 17'ye göre sekiz yaş üzeri hastaların FSH, LH, FSH/LH ve östradiol değerleri istatistiksel olarak sekiz yaş ve altı hastalardan yüksekti. FSH/LH >0,66 hastaların sayısı istatistiksel olarak sekiz yaş üzeri grupta yüksekti. Total testesteron ve DHEA SO4 değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. GnRH uyarı testi yapılan hasta sayısı istatistiksel olarak sekiz yaş ve altı hastalarda daha fazla idi.

Tablo 18. Yaş Gruplarına Göre Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması

	Yaş Grupları		Test İstatistikleri	
	≤8	>8	Test Değeri	p Değeri
Uterus Boyutları, n (%) <35 mm Prepubertal >35 mm Pubertal	31 (27,2) 83 (72,8)	5 (14,3) 30 (85,7)	$\chi^2=2,435$	0,175
Sol Over Boyutları, n (%) <20 mm Prepubertal >20 mm Pubertal	33 (30,0) 77 (70,0)	8 (23,5) 26 (76,5)	$\chi^2=0,534$	0,521
Sağ Over Boyutları, n (%) <20 mmPrepubertal >20 mm Pubertal	37 (33,6) ^a 73 (66,4) ^a	4 (11,8) ^b 30 (88,2) ^b	$\chi^2=6,101$	0,016
Hipofiz MRG, n (%) Normal Diğer	112 (88,2) 7 (5,5)	32 (82,1) 1 (2,6)	$\chi^2=3,588$	0,168
Endometrium kalınlık (mm) <i>M (IQR)</i>	<i>n=109</i> 2,5 (2,0)	<i>n=35</i> 3,5 (4,0)	<i>z=2,794</i>	0,005

M: Medyan, *IQR*: Kartiller arası uzaklık, χ^2 : Pearson kıkare test istatistiği, *z*: Mann-Whitney *U* testi, *a* ve *b* üst simgeleri her bir satırdaki yaş grupları arasındaki istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir.

Tablo 18'e göre uterus boyutları, sol over boyutları ve Hipofiz MRG dağılımları yaş gruplarında istatistiksel olarak benzerdi. Sağ over boyutlarına göre prepubertal hasta sayısı sekiz yaş ve altı grupta, pubertal hasta sayısı ise sekiz yaş üzeri grupta yüksekti. Sekiz yaş üzeri grubun endometrium kalınlık değeri istatistiksel olarak sekiz yaş ve altı gruptan yüksek bulundu.

Tablo 19. Yaş Gruplarına Göre Tedavi Bulgularının Karşılaştırılması

	Yaş Grupları		Test İstatistikleri	
	≤8	>8	Test Değeri	p Değeri
Tedavi, n (%) Tedavisiz Leuprolide asetat Triptorelin asetat	0 (0,0) ^a 84 (66,1) ^a 43 (33,9) ^a	3 (7,7) ^b 15 (38,5) ^b 21 (53,8) ^b	$\chi^2=16,69$ 4	<0,001
Tedavi Süresi <i>M (IQR)</i>	<i>n</i> =27 2,0 (1,5)	<i>n</i> =11 1,0 (0,5)	<i>z</i> =3,512	<0,001
Tedavinin Kesildiği Takvim Yaşı $\bar{x} \pm ss$	<i>n</i> =27 10,2±0,4	<i>n</i> =11 10,4±0,5	<i>t</i> =1,568	0,126
Tedavinin Kesildiği Kemik Yaşı $\bar{x} \pm ss$	<i>n</i> =27 12,1±0,7	<i>n</i> =10 12,4±0,7	<i>t</i> =1,392	0,173

$\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart sapma, *M*: Medyan, *IQR*: Kartiller arası uzaklık, χ^2 : Pearson kıkare test istatistiği, *t*: Bağımsız iki örneklem *t* testi, *z*: Mann-Whitney *U* testi, *a* ve *b* üst simgeleri her bir satırdaki yaş grupları arasındaki istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir.

Tedavi dağılımı yaş gruplarında istatistiksel olarak farklıydı. Leuprolide asetat tedavi verilen hasta yüzdesi istatistiksel olarak sekiz yaş ve altı grupta, Triptorelin asetat tedavi verilen hasta yüzdesi istatistiksel olarak sekiz yaş üzeri grupta yüksekti. Tedavi süresi istatistiksel olarak sekiz yaş ve altı grupta fazlaydı. Tedavinin kesildiği takvim ve kemik yaşları istatistiksel olarak gruplarda benzer dağılım gösterdi.



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, çocuk endokrinoloji polikliniğinde, santral erken puberte nedeniyle takip edilen tüm hastaların demografik, klinik ve labotatuvar verilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Santral Erken Puberte çocukluk döneminde oldukça nadir görülen bir patoloji olup, sekonder seks karakterlerinin kızlarda sekiz yaşından önce, erkeklerde ise dokuz yaşından önce gelişmesi olarak tanımlanır ve genel popülasyonda görülme sıklığı 1:5000-10.000'dir (62). Genel olarak literatürde kızlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir ve kızlarda görülme oranı erkeklerden yaklaşık 10 kat daha fazladır (62). Çalışmamızda 164 (%98,8) kız ve 2 (%1,2) erkek olmak üzere toplam 166 hasta yer aldı. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde kız hastalarımızın sayısı erkek olgulardan çok daha fazla saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın takvim yaşları 3-10 yıl aralığındaydı ve ortalama takvim yaşı $7,7 \pm 1,1$ idi. Kızlarda ortalama tanı yaşı 7,5 iken erkeklerde ortalama tanı yaşının 5,5 olduğu görüldü. Rohani ve ark.'nın (63) üçüncü basamak bir endokrin merkezde erken puberte tanılı hastaların verilerini sunduğu çalışmada 44 kız çocuğunun ortalama yaşı 7,43 yıl, erkeklerin ise 5,8 yıl saptanmıştır. Çalışmamız sonucu elde edilen ortalama tanı yaşı verileri genel olarak literatür ile uyumludur.

Günümüzde düzelen sosyo-ekonomik koşullar ve daha iyi beslenme koşullarının sağlanmasına paralel olarak normal puberte başlangıç yaşı daha erken yaşlara kaymaktadır. Cesario ve ark. (62) tarafından 1997-2006 yılları arasında yayımlanan makalelerin dahil edildiği bir derlemede genetik nedenler, etnisite, pediatrik obezite, çevresel toksinler, psikolojik stres ve seksüel yaşama/ortama daha erken maruz kalma erken puberte gelişiminde rol oynayan faktörler olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun yer almadığı çalışmamızda santral erken puberte açısından risk faktörleri tanımlanmamakla birlikte; literatür bilgileri doğrultusunda erken puberte için risk faktörleri arasında olan obezite (VKİ >95th persentil) çalışmaya dahil edilen 166 hastamızdan 35' inde (%21,3) saptandı.

Santral erken puberte tanısı ile takip edilen hastalarımızın başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde polikliniğe en sık başvuru nedeninin kız çocuklarda meme büyümesi olduğu görüldü. Çalışmamızda yer alan 164 kız hastamızın 145'inde (%87,3) meme büyümesi, 37'sinde (%22,3) pubik kıllanma, 27'sinde (%16,3) aksiller kıllanma yakınması mevcuttu. Erkek hastalarımızın testislerde büyüme ve penis boyutunda artma nedeniyle polikliniğe başvuru yapıldığı görüldü. Bu yakınmalara ek olarak kız olgulardan 5'inin hızlı uzama yakınması ile hekime başvurduğu ve bu başvurusunda santral erken puberte tanısı aldığı görüldü. Yine kız olgularda 20 tanesinin ilk başvuru yakınmasının menarş olması dikkat çekti. Paul B. Kaplowitz' e ait 2020 yılında yayınlanan güncelleme yayınında da bahsedildiği üzere meme büyümesi ve özellikle 6-8 yaş kız çocuklarında karşılaşılan hızlı uzama (> 6-7 cm/yıl) santral puberte prekoks tanısı açısından büyük ölçüde uyarıcıdır (64). Santral puberte prekoks erkek çocuklar için daha nadir görülen bir patoloji olsa da 9 yaşından önce görülen penis büyümesi ve testis hacim artışı varlığında akla getirilmelidir (64). Bizim çalışmamızda da puberte prekoks tanısı koyduğumuz erkek olgularda en sık başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde güncel veriler ile uyumlu yakınmalar olduğu görüldü.

Tüm hastalarımızda başvuru esnasında tanısal amaçlı bazal LH, FSH, total testosteron, östradiol ve DHEA SO₄ değerleri görüldü. Çalışmamızda 44 hastamızın (%26,5) erken puberte tanısını koyarken GnRH uyarı testini kullandık; kalan 122 hastamızda (%73,5) bazal LH, FSH değerleri ve bazal LH/ FSH oranı tanıda yeterli oldu. Santral erken puberte tanısı açısından yol gösterici olan bazal LH/ FSH oranı değerlendirildi. Hastaların medyan LH/ FSH değeri 0,240'tı. Tanısal açıdan anlamlı kabul edilen LH/ FSH oranının >0,66' nın üzerinde saptandığı hasta sayısı 30'du (%18,1). Santral puberte prekoks tanısında altın standart olarak kabul edilen GnRH uyarı testi sonrası hastalarımızın pik FSH ve LH değerleri saptandı. Pik FSH yanıtı medyan değeri 9,9 (IU/L) ve pik LH yanıtı medyan değeri 6,5 (IU/L) olarak saptandı. 2019 yılına ait bir güncellemede de belirtildiği üzere pik LH yanıtının 4-6 mIU/L veya pik LH/FSH oranının >0.66 saptanması çoğu endokrin camiasında da kabul gördüğü üzere SPP için tanı koydurucudur (65). Çalışmamızda SPP tanısı alan hastalarımızın da Zirve LH değerinin 5 IU/L üzerinde değerlendirildiği hasta sayısı 31 (%70,5) idi. Zirve LH/ FSH oranı medyan değeri 0,69 olarak bulundu. GnRH uyarı testi sonucu edilen laboratuvar sonuçlarımızın güncel veriler ile uyumlu olacak şekilde anlamlı sonuçlar verdiğini saptadık.

GnRH uyarı testinin yanısıra anlık elde edilen bazal LH değerlerinin de tanıda yardımcı olduğu; bazal LH düzeyinin >0,2 IU/L sonuçlanmasının santral puberte prekoks tanısı açısından tutarlılığı kabul görmüştür (66). Çalışmamızda da santral puberte prekoks tanısı alan hastalarımızın başvuru esnalarında ortalama bazal LH düzeyleri 0,99 IU/L olarak bulundu.

2019 yılına ait aynı güncellemede belirtildiği üzere çalışmamızda bizim de tanı esnasında ölçtüğümüz total testosteron, östradiol gibi cinsiyet steroidlerinin tanıda tek başına değerli olmadığı ancak kuşkulu dış genitalya varlığında serum testosteron ölçümünün etyolojik nedene yönelik destekleyici veri olarak kullanılabileceği söylenmektedir (65). Kız hastaların başvuru esnasında bakılan östrodiol değerlerinin ortalaması 26 olarak saptandı. Total testosteron değerlendirilen 23 hastanın medyan total testosteron değeri 13 idi.

Çalışmamızda transabdominal USG ile over ve uterus boyutları değerlendirilen 164 kız hastanın 113' ünde (%68,9) hastada ise uterus 35 mm üzerinde yani pubertal boyutlarda saptandı. Over boyutları 20 mm altında değerlendirilen hasta sayısı 41 (%28,5) iken 103 (%62,8) hastanın over boyutları pubertal boyut kabul edilen 20 mm' nin üzerindeydi. USG verilerine göre kız hastalarımızda ortalama endometriyal kalınlık 2,5 mm saptandı. Badouraki ve arkadaşları (67) tarafından 50 santral puberte prekoks tanılı kız hasta olmak üzere toplam 88 hastanın dahil edildiği 2002-2004 yılları arasında tek merkezde yürütülen bir çalışmada; özellikle sekiz yaşına kadar tanı alan santral puberte prekoks vakalarında over ve uterus boyutlarının yüksek saptanmasının puberte varyantı durumlarda ayırıcı tanıda yardımcı olduğunu ve santral puberte prekoks tanısını ileri kemik yaşı ile korele bir şekilde desteklediğini göstermiştir. Aynı çalışmada prematür telarş ve santral puberte prekoks hastalarının ayırıcı tanısında uterus uzunluğunun cut-off değerinin 31,8 mm ve üzeri alındığında sensitivitenin %85,7 spesifitesinin %91,7 olduğu görülmüştür.

Santral erken puberte tanısında etyolojiye yönelik hastalardan istenen kraniyal MRG bulgularına bakıldığında hastaların çoğunluğunda MRG sonucunun normal değerlendirildiği görüldü. MRG sonucu normal hasta sayısı ise 144 (%86,7) olarak bulundu. Kız olgularımızın yaklaşık %8 inde organik patoloji saptarken, erkek olguların %50 sinde organik patoloji saptanmadı. Çalışmamızda literatür verilerine göre özellikle kız hastalarda idiyopatik santral erken pubertenin yaygınlığını destekleyecek şekilde yüksek oranda normal kraniyal görüntüleme sonucu elde edildi. MRG sonuçlarına göre saptanan organik patolojiler incelendiğinde 3 hastada hipofiz mikroadenomu, iki hastada pineal kist, iki hastada hipofiz bezi orta kesiminde şüpheli odak, 1 hastada yaygın serebral atrofi saptandı. Erkek olgularımızda %50 oranında saptanan organik patoloji hipofiz mikroadenomu olarak saptandı.

Cantas ve arkadaşları (68) tarafından 2018 yılında yayınlanan meta-analiz verilerine göre sekiz yaş altında santral erken puberte tanısı alan kız çocuklarında kraniyal görüntülemelerde %9 oranında santral sinir sistemi patolojisi saptandığı belirtilmiştir. Mevcut meta-analize dahil edilen çalışma grupları yaş dağılımına göre incelendiğinde 6-8 yaş aralığında santral erken puberte tanısı alan kız çocuklarında sadece %2 oranında organik patoloji ile karşılaşılrken; altı yaş öncesi tanı alan kız çocuklarında bu oranın %29 a ulaştığı saptanmıştı. Bu sonuç özellikle altı yaş altında kraniyal görüntülemenin önemini ortaya koymakta ve özellikle 6-8 yaş grubundaki azalan organik kraniyal patoloji trendini göstermektedir. Çalışmada desteklenen bir diğer görüş ise gereksiz kraniyal MR görüntülemelerinin uzun dönem sonuçlarına bakıldığında etyolojiye katkıda bulunmayan ve insidental saptanan lezyonların takip sürecinde hasta ve ailesinin kaygısını arttırdığı şeklinde savunulduğu bildirilmektedir (68). Bizim çalışmamızda hastalarımızı sekiz yaş ve altı ve sekiz yaş üzeri olmak üzere iki grup halinde ele aldığımızda sekiz yaşın altında organik patoloji saptama oranı sekiz yaş üzerine göre daha fazla idi. Ancak çalışmamızda altı yaş altı kızlarda MRI sonuçlarının normal olduğunu saptadık. Bunun yanında, sekiz yaş altı kız çocuklarında santral organik patoloji oranı %5,5 olarak saptandı. Bu sonuç güncel meta-analiz oranı ile uyumlu bulundu.

Erken puberte tanısıyla izlenen 229 kız hastanın kraniyal MRG bulgularının değerlendirildiği bir başka çalışmada santral erken puberte dışında eşlik eden hiçbir hastalığı olmayan 203 kız hastanın 13'ünde (%6,3) organik santral patolojinin saptandığını ve bu hastaların hepsinin altı yaş üzeri olduğu gösterilmiştir. Daha önce atıfta bulunduğumuz santral erken puberte ile takipli kız çocuklarının MRG bulgularının değerlendirildiği meta-analiz çalışmasının sonuçlarına karşılık söz konusu çalışmada 6-8 yaş arasında da organik nedenlerin sık görülebildiğini ve bu nedenle 6-8 yaş grubunda da kraniyal görüntülemenin gerekliliğini vurgulamışlardır (69). Mevcut çalışmalar sonucunda santral erken puberte tanısı alan hastalarda özellikle erkek çocuklarda tanı esnasında tüm olgulara, kız çocuklarda ise altı yaş altındaki tüm olgulara kraniyal görüntülemenin yapılması gerektiği, 6-8 yaş arasındaki kız çocuklarında ise eşlik eden nörolojik bulgulara göre görüntüleme kararı verilmesi rutin olarak istenmemesi gerektiği sonucuna varılabilir (70).

Santral erken puberte tedavisi ile ilgili net bir fikir birliği sağlanamamakla beraber güncel uzlaşi raporlarının sonucu olarak; özellikle altı yaş öncesi tedavi başlanan olgularda GnRH analog tedavisinin nihai boya olumlu katkı sağladığı, 6-8 yaş arasında bu katkının daha az olduğu ve sekiz yaşından sonra tedavi başlanılan olgularda ise nihai boy üzerine tedavi katkısının olmayacağı yönündedir (71).

Tedavi ile ilgili diğer bir tartışma konusu, erken menarşın olumsuz etki yapıp yapmadığı değerlendirilmeksizin sadece menarş yaşını geciktirmek amacı ile GnRH analoglarının sıklıkla kullanılmasıdır (71). Çalışmamızda yer alan üç (%1,8) hastamıza başvuru yaşının sınırda olması nedeniyle aile ile de görüşüldükten sonra GnRH analogu tedavisi başlanmadığını saptadık. Bunun dışında yer alan tüm santral erken puberte tanılı kız ve erkek olgularımıza tanı esnasında tedavi başlanmıştı. Her hasta için ayrı değerlendirilen hedef boy ve tahmini erişkin boy birlikte değerlendirilerek hastaların hedef boya ulaşma yüzdelerine bakıldığında 125 hasta (%75,3) hedef boyu yakalayabilmişti. Tedavinin hedef boya katkı yüzdesinin yüksek olduğu dosyaların incelenmesinden anlaşılmaktadır.

Retrospektif tasarımıda yürütülen bu çalışmada santral ekren puberte tanısı alan hastaların başvuru bilgilerini dosya taraması ile elde ettik. Yaş, cinsiyet, başvuru yakınması, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları verileri haricinde özgeçmişe yönelik bilgilerin ayrıntılı klinik öykü eşliğinde değerlendirilememiş olması, verilerin başvuru esnasında elde edilen veriler olması, tek merkezde yürütülmesi ve erkek vaka sayısının yetersiz olması çalışmamızın kısıtlı yönü olarak değerlendirilebilir. Ancak bir çocuk hastanesinin endokrinoloji kliniğinde santral erken puberte ile takip edilen 166 hastanın hepsinin çalışmaya dahil edilmesi önceki çalışmaların hasta sayısı ile kıyaslandığında çalışmamızın en güçlü yanını oluşturmaktadır.



6. SONUÇLAR

Çalışmada 164 (%98,8) kız ve 2 (%1,2) erkek olmak üzere toplam 166 hasta yer aldı. Sonuç olarak santral erken puberte özellikle kız çocuklarında sık karşılaşılan bir endokrinolojik sorun olarak varlığını sürdürmektedir.

Çalışmamızda kız hastalarımızda ortalama tanı yaşı 7,5 yıl iken erkeklerde ortalama tanı yaşının 5,5 yıl olduğunu saptadık.

Çalışmamızda yer alan 164 kız hastamızın 145'inde (%87,3) meme büyümesi, 37'sinde (%22,3) pubik kıllanma, 27'sinde (%16,3) aksiller kıllanma yakınması mevcuttu. Erkek hastalarımızın testislerde büyüme ve penis boyutunda artma nedeniyle polikliniğe başvuru yaptığı sonucuna vardık. Kız çocuklarda en sık başvuru yakınmasının meme büyümesi olması literatürü destekler nitelikteydi.

Kız olgularımızın yaklaşık %8 inde organik patoloji saptarken, erkek olguların %50 sinde organik patoloji saptanmadı. Çalışmamızda literatür verilerine göre özellikle kız hastalarda idiyopatik santral erken pubertenin yaygınlığını destekleyecek şekilde yüksek oranda normal kraniyal görüntüleme sonucu elde edildi.

Hedef boy ve tahmini erişkin boy birlikte değerlendirilerek hastaların hedef boya ulaşma yüzdelerine bakıldığında 125 hastanın (%75,3) hedef boya yakalayabildiğini gördük. Tedavinin hedef boya katkı yüzdesinin yüksek olduğunu saptadık.

7.KAYNAKÇA

1. Garibaldi L., Chemaitilly W., Physiology of puberty. Nelson textbook of pediatrics (19th ed) 2011.
2. Kliegman R, Stanton BM, Geme JS, Schor NF. Nelson tratado de pediatria: Elsevier Brasil; 2017.
3. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. Pediatrics. 2008;121(Suppl 3):S208-S17.
4. 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.
5. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. Pediatrics. 2006;118(2):e391-e9.
6. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2009;1(4):164.
7. Nelson textbook of pediatrics (19th ed) 2011.
8. Temel Çocuk Endokrinoloji Kitabı Bölüm 6 Normal Puberte ve Puberte Bozuklukları page 169
9. KL, Burich AJ, Mitsushima D, Kasuya E, Terasawa E. Effects of pulsatile infusion of the GABA(A) receptor blocker bicuculline on the onset of puberty in female rhesus monkeys. Endocrinology. 1999 Nov;140(11):5257-66.)
10. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, Cukier P, Thompson IR, Navarro VM, Gagliardi PC, Rodrigues T, Kochi C, Longui CA, Beckers D, de Zegher F, Montenegro LR, Mendonca BB, Carroll RS, Hirschhorn JN, Latronico AC, Kaiser UB. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. N Engl J Med. 2013 Jun 27;368(26):2467-75.).
11. Salardi S, Cacciari E, Mainetti B, Mazzanti L, Pirazzoli P. Outcome of premature thelarche: relation to puberty and final height. Archives of disease in childhood. 1998;79(2):173-4.
12. Bourayou R, Giabiconi E, Pouillot M, Brailly-Tabard S, Brauner R. Premature pubarche before one year of age: distinguishing between mini-puberty variants and precocious puberty. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2015;21:955.
13. Berberoğlu M. Erken Puberte. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2010;4(1).
14. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. Endocrine reviews. 2003;24(5):668-93.

15. 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.
16. Parlaz A, Tekgül N, Karademirci E, Öngel K. Ergenlik dönemi: fiziksel büyüme, psikolojik ve sosyal gelişim süreci. *Turkish Family Physician*. 2012;3(4):10-7.
17. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab ClinNorth Am* 1991; 20: 1-14.
18. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 129-48.
19. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22: 111-51.
20. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 617-41.
21. 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.
22. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L. et al. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 289-94.
23. 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.
24. Lomniczi A, Loche A, Castellano JM, Ronnekleiv OK, Bosch M, Kaidar G, et al. Epigenetic control of female puberty. *Nature neuroscience*. 2013;16(3):281.
25. 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.
26. Delemarre-van de Waal HA. Environmental factors influencing growth and pubertal development. *Environmental health perspectives*. 1993;101(Suppl 2):39.
27. Parent A-S, Rasier G, Gerard A, Heger S, Roth C, Mastronardi C, et al. Early onset of puberty: tracking genetic and environmental factors. *Hormone Research in Paediatrics*. 2005;64(Suppl 2):41-7.
28. Buck Louis GM, Gray LE, Jr., Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*. 2008;121 (Suppl 3):S192-207.
29. Gohlke B, Woelfle J. Growth and puberty in German children: is there still a positive secular trend? *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(23):377-82.

30. Swerdloff RS, Odell WD. Hormonal mechanisms in the onset of puberty. *Postgrad Med J*. 1975;51(594):200-8.
31. Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(1):7-12.
32. Frank M Biro, MD, Yee-ming Chan, MD, PhD Normal Puberty Jun 16, 2020 Available from : https://www.uptodate.com/contents/normal-puberty?search=normalpuberty&topicRef=16318&source=related_link
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. Brook C, Clayton P, Brown R. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. 6 ed 2010.55
35. Misra M, Lee M. Pediatric Endocrinology, A Practical Clinical Guide. 2005. 211-38 p.
36. Türkiye Milli Pediatri Derneği Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Ortak Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara 2014;4.
37. The Tanner Stages. Case 5b. Vermont Department of Health. 1999:1-2
38. Ying Sun, Fang-biao Tao, Pu-Yu Su, China Puberty Research Collaboration Self-assessment of pubertal Tanner stage by realistic colour images in representative Chinese obese and non-obese children and adolescents, December 2011
39. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
40. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3644-50.57
41. Klein KO. et al. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 411-4.
42. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs*. 2004;6(4):211-31.
43. Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F, Ferzetti A, Street ME, et al. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest*. 1998;21(3):180-3.
44. Lee CT, Tung YC, Tsai WY. Premature thelarche in Taiwanese girls. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(9):879-84.

45. Neyzi O, Alp H, Orhan A. Sexual maturation in Turkish girls. *Ann Hum Biol* 1975;2:49-59.
46. Merckx M, Weyers S, Santegoeds R, De Schepper J. Menstrual-like vaginal bleeding in prepubertal girls: an unexplained condition. *Facts Views Vis Obgyn*. 2011;3(4):267-170.
47. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;48:62-89.
48. Clements SA, Travers SH. Disorders of puberty. 6 ed 2013. 355-37 p.
49. Topaloglu K. et al. Inactivating KISS1 Mutation and Hypogonadotropic Hypogonadism. *N Engl J Med* 2012; 366: 629-35.
50. Haddad N, Eugster E. An update on the treatment of precocious puberty in McCune-Albright syndrome and testotoxicosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(6):653-61.
51. Öcal G. Erken Puberte Tanısında Kullanılan Testler. Yordam N, Alikasifoglu A, Bideci A, editors. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları2; 2006. 105-13 p.
52. Latronico AC, Brito VN, Carel J-C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(3):265-74.
53. The usefulness of the leuprolide stimulation test as a diagnostic method of idiopathic central precocious puberty in girls. Carretto F, Salinas-Vert I, Granada-Yvern ML, Murillo-Vallés M, Gómez-Gómez C, Puig-Domingo M, Bel J *Horm Metab Res*. 2014 Dec;46(13):959-63. Epub 2014 Oct 8.
54. Akata D. Puberte Bozukluklarında Radyolojik Değerlendirme. Yordam N, Alikasifoglu A, Bideci A, editors. Ankara Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları-2; 2006. 125-32 p.
55. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr*. 1995;154(3):182-6.
56. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D. et al. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1138-45.
57. Carel JC, Leger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358:2366-77.
58. Léger J, Reynaud R. et al. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J of Pediatrics* 2000; 137: 819-25.
59. Kaplowitz PB. Delayed puberty. *Pediatrics in review*. 2010;31(5):189.
60. Öcal G. Erken puberte. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (ed) *Pediatrik Endokrinoloji*. 2003;1:155-88.

61. Kaplowitz PB, Backeljauw PF, Allen DB. Toward More Targeted and CostEffective Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Girls with Central Precocious Puberty. *Hormone research in paediatrics*. 2018;90(1):1-7.
62. Cesario SK, Hughes LA. Precocious puberty: a comprehensive review of literature. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*. 2007;36(3):263- 74.
63. Rohani F, Salehpur S, Saffari F. Etiology of precocious puberty, 10 years study in Endocrine Reserch Centre (Firouzgar), Tehran. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2012;10(1):1.
64. Paul B. Kaplowitz, MD, PhD Division of Endocrinology , Update on precocious puberty Who should be treated? Children's National Hospital, George Washington university School of Medicine and the Health Sciences , 111 Michigan Avenue , Northwest, Washington, DC 20010, USA
65. Sena Cantas-Orsdemir, Erica A. Eugster (2019): Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes, Expert Review of Endocrinology & Metabolism, DOI: 10.1080/17446651.2019.1575726
66. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics*. 2009;123:e1059–63.
67. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, et al. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:819.
68. Sena cantas-orsdemir , jane l.garb and holley f. Allen Prevalence of cranial mri findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis received january 29,2018 accepted may 14,2018
69. 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.
70. Kaplowitz PB.Do 6-8 year old girls with central precocious puberty need routine brain imaging? *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;2016:9. doi: 10.1186/s13633-016-0027-5. Epub 2016 May 4
71. Bereket A. A Critical Appraisal of the Effect of Gonadotropin-Releasing Hormon Analog Treatment on Adult Height of Girls with Central Precocious Puberty. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2017;9(Suppl 2):33