



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇOCUK ENDOKRİN POLİKLİNİĞİNDEN TAKİPLİ PREMATÜR TELARŞ
VE SANTRAL PUBERTE PREKOKS OLGULARININ ANTROPOMETRİK,
LABORATUVAR VE KLİNİK BULGULARININ GERİYE YÖNELİK
İNCELENMESİ**

Dr. Fatmanur Ayerdem

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022



T.C. SAğLIK BAKANLIğI

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**ÇOCUK ENDOKRİN POLİKLİNİğİNDEN TAKİPLİ PREMATÜR TELARş
VE SANTRAL PUBERTE PREKOKS OLGULARININ ANTROPOMETRİK,
LABORATUVAR VE KLİNİK BULGULARININ GERİYE YÖNELİK
İNCELENMESİ**

Dr. Fatmanur Ayerdem

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Meltem Erol

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, hekimliğiyle bizlere örnek olan, tez danışmanım sevgili hocam Doç.Dr. Meltem EROL'a,

Zarifliği, nezakati, güzel kalbi ve hasta yaklaşımıyla hepimize örnek olan, tezime değerli katkılar sunan Dr. Feride Füsun TAHMİSCİOĞLU'na

Araştırmacı ve yenilikçi yaklaşımlarıyla bana çok değerli tecrübeler katan, bizlere gösterdiği sevgi ve ilgisiyle her zaman yanımda olan ve bu zorlu süreci bizler için güzelleştiren Dr. Abdulrahman ÖZEL'e

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bizlere ışık tutan Prof. Dr. Emrah CAN, Doç. Dr. Sertaç HANEDAN ONAN, Doç. Dr. Özlem BOSTAN GAYRET, Doç. Dr. Şahin HAMİLÇIKAN, Dr. Övgü BÜKE ve Dr. Özgül YİĞİT'e,

Beraber çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum kıdemlilerim Dr. Sinem ASLAN, Dr. Zeynep Betül TAŞDEMİR, Dr. Yasemin EROĞLU ve Dr. Şeyma İYİŞENYÜREK'e

Bu günlere gelmemde büyük emek gösteren, desteklerini ve sevgilerini hep yanımda hissettiğim başta annem ve kardeşim olmak üzere DEMİREL ve AYERDEM ailelerime,

Tüm bu süreçte her daim yanımda olan, tüm bu süreci daha anlamlı ve değerli kılan sevgili ağabeyim Dr. Harun ÇATAK ve sevgili arkadaşlarım Dr. Dilara CENGİZ, Dr. Büşra KERTMEN, Dr. Selin AKGÜL ve Dr. Emine Ufuk BOZKURT'a,

Hayattaki en büyük destekçim, her daim benimle gurur duyan, varlığıyla tüm hayatımı neşelendiren, zorlu günlerde şevkatini üzerimde hissettiğim, güzel kalpli eşim Tunç İsmail AYERDEM'e, sonsuz teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Fatmanur Ayerdem

İstanbul/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PUBERTE	3
2.1.1. Puberte Tanımı.....	3
2.1.2. Puberte Fizyolojisi	3
2.1.3. Puberte Zamanını Etkileyen Faktörler	5
2.1.3.1. Genetik ve Nöroendokrin Faktörler	5
2.1.3.2. Metabolik Faktörler	9
2.1.3.3. Çevresel Faktörler	12
2.1.4. Pubertedeki Fizyolojik Değişiklikler	13
2.1.4.1. Puberte Evrelemesi.....	13
2.1.4.2. Seksüel Olgunlaşma	15
2.1.4.2.1. Kızlarda Seksüel Olgunlaşma.....	15
2.1.4.2.2. Erkeklerde Seksüel Olgunlaşma.....	16
2.1.4.3. Pubertede Büyüme Atağı	17
2.1.4.4. Vücut Kompozisyonundaki Değişikler	17
2.1.4.5. Pubertedeki Diğer Fizyolojik Değişiklikler	18
2.2. PUBERTE PREKOKS	19
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	19
2.2.2. Puberte Prekoks Sınıflandırılması	19

2.2.2.1. Santral Puberte Prekoks	20
2.2.2.1.1. Etiyoloji	20
2.2.2.1.2. Klinik Bulgular	21
2.2.2.1.3. Görüntüleme	22
2.2.2.1.4. Laboratuvar Bulguları	23
2.2.2.1.5. Santral Puberte Prekoks Tedavisi	24
2.2.2.2. Periferik Puberte Prekoks	27
2.2.2.2.1. Periferik Puberte Prekoks Nedenleri	28
2.2.2.2.1.1. Over Kistleri	28
2.2.2.2.1.2. Over Tümörleri	29
2.2.2.2.1.3. Leyding Hücreli Tümörler	29
2.2.2.2.1.4. İnsan Koryogonadotropin Salgılayan Germ Hücreli Tümörler	29
2.2.2.2.1.5. Ailesel Testotoksikoz.....	30
2.2.2.2.1.6. McCune Albright Sendromu.....	30
2.2.2.2.1.7. Konjenital Adrenal Hiperplazi.....	31
2.2.2.2.1.8. Eksojen Seks Sterodlerine Maruziyet.....	32
2.2.2.3. Normal Puberte Varyantları	32
2.2.2.3.1. Prematür Telarş	32
2.2.2.3.2. Prematür Adrenarş - Pubarş.....	33
2.2.2.3.3. Prematür Menarş	34
2.2.2.3.4. İnfantil Pubik Kılınma	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. HASTA GRUBU.....	36
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI	36
3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER.....	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	51
6. KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARC:	Arkuat Çekirdek
AVPN:	Anteroventral Periventriküler Çekirdek
BH:	Büyüme Hormonu
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
DHEA:	Dihidroepiandrosteron
DHEA-S:	Dihidroepiandrosteron Sülfat
EDC:	Endokrin Bozucu Kimyasallar
E2:	Östradiol
FSH:	Folikül Stimule Edici Hormon
GABA:	Gaba Amino Bütirik Asit
GAT:	GABA Transporter
GnRH:	Gonadotropin Releasing Hormon
hCG:	İnsan Koryonik Gonadotropin
HH:	Hipotalamik Hamartom
HHG:	Hipotalamik Hipofiz Gonadal Aks
IGF-1:	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFBP-1:	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1
İHH:	İdiyopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm
KAH:	Konjenital Adrenal Hiperplazi
KISS:	Kisspeptin Proteini
KY:	Kemik yaşı
LH:	Lüteinize Edici Hormon
LHRH:	Lüteinize Edici Releasing Hormon
MKRN-3:	Çinko Parmak Motifli Protein Makorin 3
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSH:	Melanosit Uyarıcı Hormon
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
NE:	Nörepinefrin
NKB:	Nörokinin B
NPY:	Nöropeptit-Y

ÖSB: Öngörülen Son Boy

PA: Prematür Adrenarş

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PT: Prematür Telarş

SDS: Standart Deviasyon Skoru

SPP: Santral Puberte Prekoks

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

PPP: Periferik Puberte Prekoks

TY: Takvim yaşı

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Tanner- Marshall evrelemesine göre kızlarda meme aşamaları.....	14
Tablo 2: Tanner- Marshall evrelemesine göre kızlarda pubik kıllanma gelişimi.....	14
Tablo 3: Tanner- Marshall evrelemesine göre erkeklerde genital gelişim aşamaları	14
Tablo 4: Tanner- Marshall evrelemesine göre erkeklerde pubik kıllanma gelişimi..	15
Tablo 5: SPP gelişimi	21
Tablo 6: Kızlarda ilerleyici SPP düşündürülen bulgular	25
Tablo 7: PPP etyolojisi	28
Tablo 8: Grup 1 ve Grup 2`nin antropometrik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi.....	39
Tablo 9: Grup 1`de ergenlik evrelerine göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi.....	43
Tablo 10: Grup 2`de ergenlik evresine göre çalışma parametrelerinin düzenlenmesi	45
Tablo 11: Grup 1`de VKİ düzeyine göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi	47
Tablo 12: Grup 2`de VKİ düzeyine göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi	48
Tablo 13: Tedavi başlama zamanı ve tedavinin 1. Yılındaki çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi.....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hipotalamo-Hipofiz aks aktivitesinin 3 periyodu	4
Şekil 2: HHG aksının düzenlenmesi	4
Şekil 3a-3b: Kalmann sendromu ve Normosmik İHH.....	7
Şekil 4: İnsan olmayan primatlarda puberte başlangıcının mekanizmasına ilişkin mevcut anlayış	8
Şekil 5: HHG aksına genel bakış	9
Şekil 6: Leptin ve ghrelinin üreme sisteminin metabolik kontrolüne etkileri.....	10
Şekil 7: Obezite, insülin direnci ve adipokin sekresyonu ile pubertal zamanlama ilişkisini gösteren hipotezler	11
Şekil 8: Marshall ve Tanner tarafından tanımlanan normal ergenlik evreleri (a. Erkeklerde pubertenin normal gelişim evreleri b. Kızlarda normal pubik kıl gelişimi c. Kızlarda normal meme gelişimi)	13
Şekil 9: PT şüpheli hastaya yaklaşım	33

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Tedavi başlama zamanı ve tedavinin 1.yılı arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi	49
---	----

ÖZET

Giriş – Amaç: Puberte prekoks bulgularıyla polikliniğe başvuran hastaların sayısının yıllar içinde arttığı bilinmektedir. Erken pubertenin normal varyantları ve puberte prekoks ayırıcı tanısını yapmak daha da önemli hale gelmiştir. Bu ayırıcı klinik, laboratuvar ve görüntüleme değerlendirmeleriyle yapılmaktadır. Santral puberte prekoks tanılı hastalar gonadotropin releasing hormon analog tedavisi alırken, prematür telarş tanılı hastalar klinik takibe alınmaktadır. Literatürde gonadotropin releasing hormon analog tedavisinin etkinliği ile ilgili çeşitli çalışmalar vardır. Ancak tedavinin 1. yıl etkisini gösteren çalışmalar daha kısıtlıdır. Bu çalışmada prematür telarş ve santral puberte prekoks olgularının antropometrik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin farkları ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu farkın belirlenmesi medikal tedavi alması gereken hasta grubunu belirlemek için oldukça önemlidir. Ayrıca 1 yıl GnRHa tedavisi alan SPP tanılı hastaları, ilk tedavi başlama zamanına göre antropometrik, klinik ve laboratuvar özellikleriyle irdelenerek tedavi etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç – Yöntem: Çocuk Endokrin polikliniğine 2016-2021 tarihleri arasında, 8 yaşından önce meme büyümesi şikayetiyle başvuran, PT ve idiyopatik SPP tanısı alan kız hastalar çalışmaya alındı ve hastane bilgisayar sisteminden veriler retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya alınan toplamda 104 kız hasta dahil edildi. Prematür telarş tanılı 49'u (% 47.1) kız hasta grup 1'i, SPP tanılı 55 (% 52.9) kız hasta grup 2'yi ve SPP tanısı konmuş olup tanı zamanı ve 1. yıl başvurusu olan 23 kız hasta grup 3'ü oluşturmaktadır. Tetkikleri tamamlanmamış ve ek hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Prematür telarş grubunda 2-8 yaş arası hastalar dahil edildi.

Bulgular: Çalışmamızda SPP olgularının ortalama tartı SDS ve VKİ SDS değerlerinin PT grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0.000$; $p<0.05$). Grup 1'in ortalama LH, boy SDS, KY/TY değeri Grup 2'nin ortalama LH değeri, boy SDS, KY/TY değerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p:0.000$; $p<0.05$) ($p:0.003$; $p<0.05$) ($p:0.000$; $p<0.05$). Ortalama KY/TY değerinde, 1 yıllık tedaviyle görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.023$; $p<0.05$). Tedavi başlama zamanı ve tedavinin 1.yılı arasında VKİ SDS, VKİ persentil, ÖSB, ÖSB SDS, E2, uterus uzun eksen uzunluğu, sağ over ve sol over hacmi değerlerinde tedavi

başlama zamanı ve tedavinin 1.yılı arasındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada GnRHa tedavisinin, tedavinin 1. yılında kemik yaşı ilerlemesini, over ve uterus gelişimini durduğu, VKİ SDS üzerinde artırıcı bir etkide bulunmadığı sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Santral Puberte Prekoks, Prematür Telarş, Gonadotropin Releasing Hormon Analog Tedavisi, Vücut Kitle İndeksi



ABSTRACT

Introduction-Aim: It is known that the number of patients applying to outpatient clinics with puberty precocious findings increases as the years go by. It is highly important to distinguish the normal variants of early puberty and puberty precocious. This identification can be made by evaluation of clinical, laboratory and imaging findings. Patients with a diagnosis of central puberty precocious receive gonadotropin releasing hormone analogue treatment while patients with premature telarche are followed clinically. There are numerous studies present in literature regarding the effectiveness of gonadotropin releasing hormone analogue treatment. However, studies showing 1-year results are limited. In this study, we aimed to identify the differentiation of anthropometric, clinical and laboratory findings of premature telarche and central puberty precocious cases. This differentiation is rather important in order to clarify the patient group which should receive medical treatment. We also aimed to investigate the effectiveness of 1- year GnRHa treatment for central puberty precocious patients, by studying anthropometric, clinical and laboratory findings starting from day one of their treatment.

Materials and Method: Female patients who came to Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic between 2016-2021 with breast growth before age 8, diagnosed with premature telarche and idiopathic central puberty precocious were included in the study and the data was retrospectively scanned using hospital computer system. A total of 104 female patients were included in the study. Female patient group 1 included 49 patients (47.1%) diagnosed with premature telarche, female patient group 2 included 55 patients diagnosed with central puberty precocious (52.9%) and female patient group 3 included 23 patients diagnosed with central puberty precocious with 1 year of treatment. Patients with uncomplete workups and those with additional diseases were not included in the study. Patients between the ages 2-8 were included in the premature telarche group.

Findings: Our study found the average standard deviation of weight and average standard deviation of body mass index of patients with central puberty precocious cases was significantly higher compared to premature telarche group ($p<0.000$; $p<0.05$). Average LH, standard deviation of height and bone age/calendar age of group 1 was statistically meaningfully lower than those of group 2 ($p<0.000$; $p<0.5$) ($p<0.003$; $p<0.5$), ($p<0.000$; $p<0.05$). The decrease in bone age/calendar age

value following 1 year treatment was found statistically meaningful ($p:0.023$; $p<0.05$).

The changes in standard deviation of body mass index, percentile of body mass index, PAH, standard deviation of PAH, E2, long axis of uterus, volume of right and left ovaries at the beginning of treatment and by the end of first year, were statistically not meaningful ($p>0.05$).

Results: With this study, we concluded that by the end of first year of GnRHa treatment, advancement of bone aging and growth of ovaries and uterus is prevented and has no increasing effect on standard deviation of body mass index.

Key words: Central puberty precocious, premature telarche, gonadotropin releasing hormone analogue treatment, body mass index.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Puberte, hızlanmış doğrusal büyüme ve üreme fonksiyonun kazanılmasıyla, çocukluktan yetişkinliğe fiziksel, hormonal ve psikolojik bir geçiş dönemidir. Genetik, metabolik, çevresel, etnik, coğrafi ve ekonomik faktörleri içeren ve hipotalamik-hipofiz-gonadal (HHG) ekseninin yeniden aktivasyonu ile sonuçlanan karmaşık ve çok faktörlü bir süreçtir. Etkili bir pubertal başlangıç ön hipofiz bezi tarafından gonadotropinlerin salgılanmasını uyaran gonadotropin releasing hormonun (GnRH) pulsatil hipotalamik salgılanmasını gerektirir. Bu sürece gonadarş adı verilir [1][2]. Gonadarştan önce adrenarş meydana gelmektedir. Adrenarş, adrenal androjen öncüsü DHEA (dehidroepiandrosteron) ve onun sülfat esteri DHEAS (dehidroepiandrosteron sülfat)'in artan salgılanmasıyla sonuçlanan adrenal zona retikularis olgunlaşmasını yansıtmaktadır. Klinik olarak aksiller koku, kasık kılları ve cilt yağlanmasıyla karakterizedir [3]. Kızlarda 8 yaşından önce meme gelişimi ve erkeklerde prader orşidometrisine göre 9 yaşından önce testis volümünün 4 cc'ye ulaşması puberte prekoks (PP) olarak tanımlanmaktadır [4]. Puberte prekoks altta yatan fizyopatolojik sürece göre normal pubertal gelişimin varyantları, santral puberte prekoks (SPP) ve periferik puberte prekoks (PPP) olmak üzere üçe ayrılmaktadır [5]. Santral puberte prekoks hipotalamo-hipofizer aksın erken aktivasyonu ile karakterizedir. İdiyopatik veya organik nedenli olabilmektedir [6]. Kızlarda erkeklere oranla daha fazla görülmekte, erkeklerdeyse organik nedenli olma olasılığı yüksektir. Erkeklerde her hastada kraniyal görüntüleme gereklidir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) gelişen lezyonların altında yatan risk nedeniyle birçok merkezde tüm kız çocuklarına kraniyal görüntüleme yapılmaktadır. Ancak 6 yaşından büyük kızlarda kraniyal görüntüleme halen tartışmalıdır. Birçok çalışmaya göre 6 yaşından büyük, SPP tanılı kız çocuklarına kraniyal görüntülenme önerilmemektedir [7]. İdiyopatik SPP'nin nedeni net olarak bilinmemekle beraber, son yapılan çalışmalarda kisspeptin ve leptinle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [8]. Kranial radyasyon, kafa travması, kemoterapi, MSS tümörleri ve enfeksiyonları diğer SPP nedenleridir [9].

Tedavide GnRH analogları verilmektedir. Tedavi başladıktan sonra HHG aksının baskılanması, sekonder seks karakterlerinin gelişiminde ve kemik yaşının ilerleyişinde gerileme olup olmadığına bakılmalıdır. Yeterli bir tedavide meme ve testis büyümesi durur, kemik yaşının ilerleyişi azalır. Hastalar 3-6 aylık periyotlarla kontrole çağrılarak değerlendirilmelidir [10] [11].

Periferik puberte prekoks HHG aksından bağımsız olarak gerçekleşir. Adrenal, gonadal, ektopik ya da eksojen hormon nedenleriyle olabilir. Laboratuvar tetkikleri prepubertaldır. Nadir görülen bir gruptur [12] .

Prematür telarş (PT) 8 yaşından önce izole meme gelişimiyle karakterize selim bir durumdur. Genelde 2 yaşın altında görülen selim bir durumdur. Kemik yaşı ve ultrasonografik (USG) görüntülemesi normaldir. Pubertenin diğer bulguları eşlik etmez. Tedavi verilmez. Ancak klinik takibi gereklidir [13].

Çalışmamızda PT ve SPP olgularının antropometrik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin farklarının ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu farkın belirlenmesi medikal tedavi alması gereken hasta grubunu belirlemek için oldukça önemlidir. Ayrıca çalışmamızda 1 yıl GnRH analog tedavisi alan SPP tanılı hastaları, ilk tedavi başlama zamanına göre antropometrik, klinik ve laboratuvar özellikleriyle irdelenerek tedavi etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PUBERTE

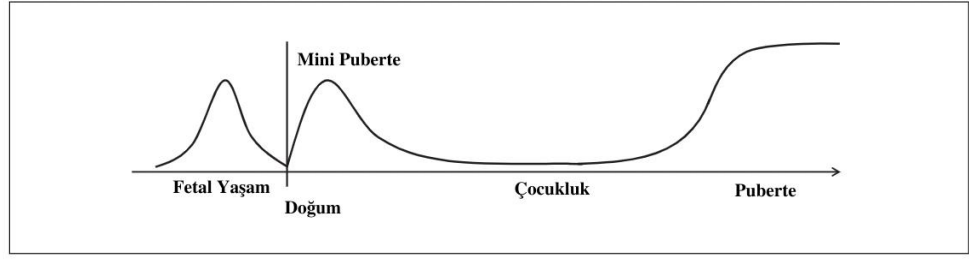
2.1.1. Pubertenin Tanımı

Puberte ikinci seks özelliklerinin ve üreme yeteneğinin kazanıldığı çocukluktan yetişkinliğe geçiş sürecidir. Pubertenin başlaması için HHG aksının aktivasyonu gereklidir. Gonadotropin salgılatıcı hormonun salgılanması luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salgılanmasını uyarır ve bu hormonlar da gonadal seks steroidlerinin üretimini aktive eder [14]. Pubertenin ilk bulgusu kızlarda meme gelişimi (Tanner evre 2) ve erkeklerde testis büyümesidir (testis hacminin 4 ml den fazla olması ve Tanner evre 2 genital gelişim) [15].

2.1.2. Puberte Fizyolojisi

Puberte başlangıcından önce HHG aksında fetal yaşamda ve doğum sonrası ilk aylarda olmak üzere iki aktivite gerçekleşir. Fetal yaşamda hipotalamik-hipofiz aks orta gebelikte zirve yapar. Plasental hormonlarının aksı baskılayıcı etkisiyle aktivite doğuma doğru azalır. Doğumda gonadotropin seviyeleri düşüktür. Yaklaşık 1 haftalıkken gonadal hormon üretiminin aktivasyonu ile aks tekrar aktif hale gelir. Bu durum ‘mini puberte’ olarak adlandırılır. Erkekler yaklaşık 6 aylık, kızlar 12-24 aylık olana kadar testis ve yumurtalıklar erkeklerde artan LH, kızlarda artan FSH’ a sırasıyla testesteron ve östradiol salgılayarak yanıt verirler. Yaklaşık 1-3 aylıkken aks aktivitesi kademeli olarak azalır ve puberteye kadar düşük seviyede seyredir. Mini pubertenin tam mekanizması anlaşılamamıştır [16] [17] (Şekil 1).

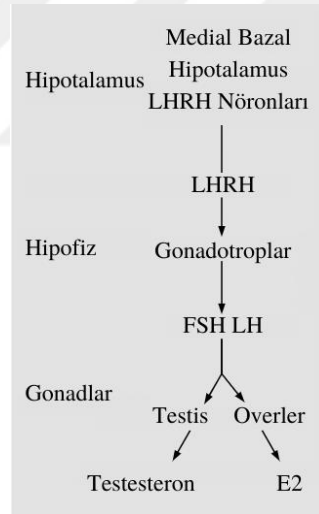
Çocukluk çağındaki sessiz dönemin sonunda artan GnRH’ ın pulsatil salınımı puberteyi başlatır. Puberte sonrası salgılanan GnRH ise üreme fonksiyonlarının devamını sağlar [16][18]. Gonadotropin releasing hormon, ön hipofizdeki gonadotropinleri uyararak LH ve FSH salgılanmasını sağlar. Salgılanan LH ve FSH gonadallardaki liganda özgü reseptörlere bağlanarak seks steroidlerinin olgunlaşmasını ve üretimini sağlar [1].



Şekil 1: Hipotalamo-Hipofiz Aks Aktivitesinin 3 Periyodu [16]

Gonadotropik releasing hormon etkisiyle geceleri artan LH seviyesi erkeklerde testesteron, kızlarda östradiol seviyesini artırır. Pubertenin ilerlemesiyle LH salınım sıklığı artar, LH seviyesi günboyu artış gösterir [8].

Folikül stimüle edici hormon erkeklerde normal spermatogenezin başlatılması ve sürdürülmesi için gereklidir. Kızlarda ise yumurtalık foliküllerinin seçimi ve büyümesini ayrıca androjenlerden östrojen üretimini sağlamaktadır [19].



Şekil 2: HHG aksının düzenlenmesi

Medial bazal hipotalamus, dönüştürücü luteinize edici releasing hormon (LHRH) nörosekretuar nöronları içerir. Bu nöronlar, nöral sinyalleri periyodik, salınımlı bir kimyasal sinyal olan LHRH ye çevirir. Bu süreç biyojenik amin nörotransmitterlerden, peptiderjik nöromodülatörlerden, nöroeksitatör aminoasitlerden ve nöral yollardan etkilenir. Luteinizan releasing hormon frekans ve amplitüd değişimi LH ve FSH salgılanma paternini düzenler. Gonadal steroidlerin

gonadotropinler üzerine inhibitör etkileri vardır. İnhibin, hipofiz bezi ve FSH salgısı üzerine doğrudan inhibitör etkiye sahiptir. Gonadal steroidlerin salgılanması esas olarak gonadotropin sinyalinin amplitüdü ile kontrol edilir (Şekil 2) [17].

2.1.3. Puberte Başlama Zamanına Etki Eden Faktörler

Dünya genelinde normal bireyler arasında pubertenin zamanlaması, ilerlemesi ve matürasyonu farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar genetik, nöroendokrin faktörler ve genel sağlık, beslenme, egzersiz, kimyasallar gibi çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. Avrupa’da adet görme yaşı, 19.yüzyılın ortalarında yaklaşık 17-18 yaşken daha sonraki dönemlerde beslenme ve sağlık standartlarının iyileşmesiyle adet görme yaşının gerilediği görülmüştür [10]. Pubertal zamanlamadaki farklılığın %50-80’inin genetik faktörlerce belirlendiği öne sürülmektedir [1].

2.1.3.1. Genetik ve Nöroendokrin Faktörler

Gonadotropin releasing hormon pulsatil salgılanmasında kisspeptin proteini (KISS) ve onun reseptörü olan KISS-R1’in önemli bir rolü vardır. Yapılan çalışmalarda idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm ve SPP tanılı hastalarda KISS-R1 mutasyonu saptanmıştır. Bu reseptörün GnRH salgılanması üzerinde düzenleyici olduğu düşünülmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında KISS1 nöronlarının hipotalamusta gonadal steroid hormonların geribildirim etkilerine aracılık ettiği gözlenmiştir. Bu nöronlar östrojen reseptörü alfayı eksprese eden, gonadlardan KISS1 ekspresyonunu düzenleyen ve GnRH salınımını kontrol eden gonadal steroid hormonların sinyalini alır. Kisspeptin protein reseptör ekspresyonu arkuat çekirdekten (ARC) negatif feedbackle, anteroventral periventriküler çekirdek (AVPN) ve preoptik alandaki seks steroidleri tarafından pozitif feedbackle düzenlenir [20][21].

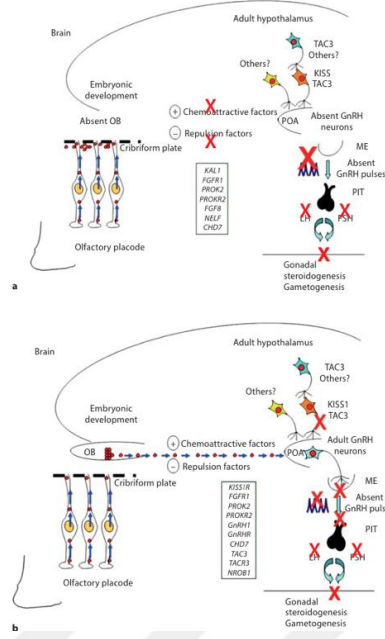
G protein bağlı reseptör GPR54’te, KISS1 kalsiyum akış stimülasyonunu bozan mutasyonların kriptoorşidizm ve mikropenis nedeniyle tanı konulan hipogonadotropik hipogonadizmle ilişkili olduğu ortaya konulmuştur [22].

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (İHH), hipotalamik-hipofiz ekseninde herhangi bir anatomik veya fonksiyonel anormallik olmaksızın, gecikmiş cinsel gelişim ve düşük gonadotropin ve seks steroid düzeyleri ile karakterize klinik bir bozukluktur. Bu hastalık genetik olarak heterojendir, sporadik veya ailesel

olabilmektedir. X kromozomunun kısa kolunda yer alan KAL-1 ve DAX-1 genlerinin mutasyonları sırasıyla anosmi ve adrenal yetmezliğin eşlik ettiği İHH'nın X'e bağlı formlarından sorumludur. Gonadotropin releasing hormon reseptör geninin mutasyonları ise anosmi ve adrenal yetmezliğin eşlik etmediği İHH'ye neden olmaktadır [23]. Gonadotropin releasing hormon reseptör gen mutasyonlarının ailesel İHH vakalarının %40'dan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu mutasyonların erkeklerde doğumda inmemiş testis, adölesanlarda pubertal gelişim kusuru ve yetişkinlikte infertiliteye yol açabildiği bilinmektedir [24].

Çinko parmak motifli protein makorin-3 (MKRN3)'ün işlevi GnRH'nın pulsatil salınımını inhibe etmektir ve bu işleviyle ergenliğin başlamasında kilit rol oynadığı kabul edilir. Puberte başlangıcından önce MKRN3 düzeylerinde azalma gözlenir. Makorin-3 gen mutasyonunun pulsatil GnRH sekresyonunun erken reaktivasyonuna rol açtığı bilinmektedir [25]. Abreu ve arkadaşlarının 2013'te yaptığı çalışmada erkek ve dişi farelerin arkuat çekirdeklerinde, puberte başlangıcının hemen öncesinde MKRN3 mRNA seviyelerinde ciddi düşüş saptanmıştır. Yetişkin yaşamda MKRN3 mRNA seviyelerinin düşük seyrettiği gözlenmiştir [26].

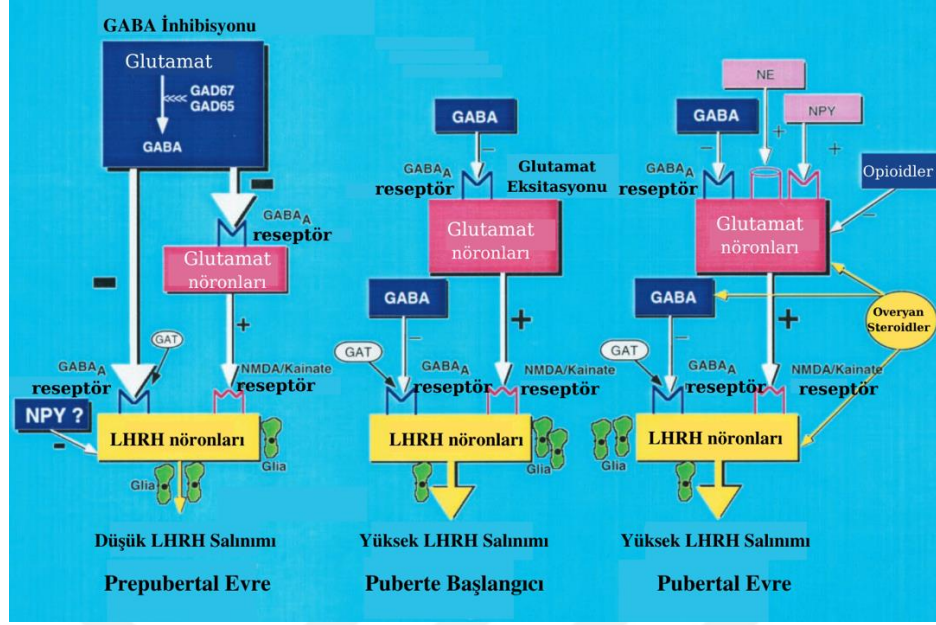
Kalman sendromu olfaktör nöronların gelişimsel kusurundan kaynaklanan, bu kusur nedeniyle GnRH nöronlarının hipotalamusta preoptik alana ulaşamadığı ve GnRH salgısının bozulmasıyla karakterize bir hastalıktır. Anosmili konjenital GnRH eksikliği ile karakterizedir. Bu hastalıkta GnRH nöronları ekstraserebal yollara yönelir. KAL1, PROK2, PROKR2, FGFR1, FGF8, NEL7 VE CHDF gen mutasyonları Kalman sendromuyla ilişkilendirilmiştir. Normosmik İHH, GnRH'nın kusurlu pulsatil salınımından ya da hipofizde GnRH salınmasındaki bir sorundan kaynaklanmaktadır. GNRH1, KISS1R, GNRHR, PROK2, PROKR2, FGFR1, TAC3, TACR3, CHD7 ve NROB1 genlerindeki mutasyonlar normosmik İHH'ye neden olabilmektedir [24] (Şekil 3a-3b).



Şekil 3a-3b: Kallman Sendromu ve Normosmik İHH

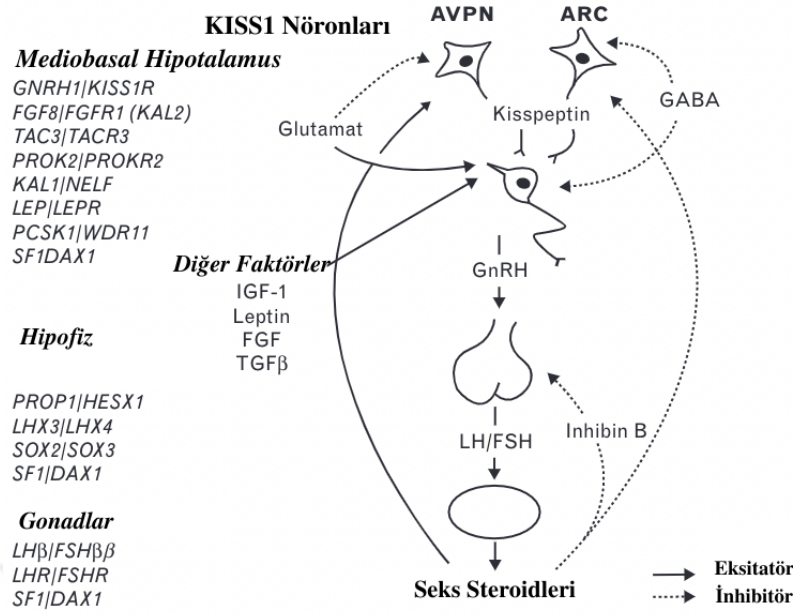
Uyarıcı nöropeptit nörokinin B (NKB) GnRH sekresyonunun kontrolünde rol oynar. Normosmik İHH tanılı ve pubertal yetmezlikli hastalarda NKB'yi ve onun reseptörü NK3R'yi kodlayan TAC3 ve TACR3'te mutasyonlar saptanmıştır [27]. Topaloğlu ve ark. yaptıkları çalışmada hipogonadotropik hipogonadizm tanılı, TACR veya TACR3 mutasyonu olan 4 aile rapor etmişlerdir [28]. Puberte döneminde nörokinin-B ve reseptörünün uyarıcı etkisinin artması, dinorfin ve reseptörünün inhibitör etkisinin azalmasıyla GnRH salgısının artması sağlanır. Pubertenin başlangıcında, KNDy nöronları ve glutamat yoluyla kisspeptin artışı, gama amino bütirik asit (GABA) nöronlarının inhibitör etkisinin azalmasıyla GnRH sekresyonunun genliği ve frekansı artmaktadır. Aminoasitlerin (glutamat), peptitlerin (kisspeptin), büyüme faktörlerinin, GABAerjik ve opiyerjik nöronların karşılıklı etkileşimi GnRH nöron aktivitesini düzenler. Gama amino bütirik asit çocukluk döneminde GnRH sekresyonunu inhibe ederek puberteyi engeller [29] [10].

Glial hücreler çok sayıda nöroterminal ve glial hücrenin bulunduğu salınım bölgesinin yerel ortamını değiştirerek LHRH salınım pulsatesini etkiler. Aynı zamanda büyüme faktörlerini üretir [30] [31].



Şekil 4: İnsan olmayan primatlarda puberte başlangıcının mekanizmasına ilişkin mevcut anlayış [30]

Prepubertal dönemde GABAerjik inhibisyonun baskın olduğu görülmektedir. Puberte başlangıcında GABA salınımindaki azalmalar, GABA transporter (GAT) aktivasyonundaki artış glutaminerjik nöronların baskın duruma geçmesine neden olur. Gama amino bütirik asit salınımindaki azalma ve glutamattaki artış, LHRH salınımindaki pubertal artışı indükler. Gonadotropin salgısındaki artış, gonadal steroidlerde artışa neden olur. Uyarıcı nöropeptit-Y (NPY) ve nörepinefrin (NE), inhibitör etkili opioid LHRH kontrolüne katılır. Aynı zamanda over steroidleri de LHRH düzenleyici bir rol oynar (Şekil 4) [30].



Şekil 5: HHG aksına Genel Bakış [32]

Anteroventralperiventriküler çekirdekteki (AVPN) ve ARC'deki nöronlar tarafından salınan kisspeptin GnRH salınımını uyarmaktadır. Gonadlar seks steroidleri salgılayarak gonadotropinlere yanıt verir. Seks steroidleri ARC'yi inhibe ederken, AVPN'yi indüklemektedir. Leptin ve insülin benzeri growth faktör 1 (IGF-1) GnRH sekresyonunun kontrolünde rol oynar. Pubertal büyüme atağı esas olarak gonadal seks steroidleri, büyüme hormonu (BH) ve IGF-1'in sinerjistik etkisinden kaynaklanır. Hem androjenler hem de östrojenler IGF-1 ve diğer büyüme faktörlerinin lokal üretimini uyarak büyüme plakası üzerinde büyümeyi artırıcı etki yaratırlar (Şekil 5) [32].

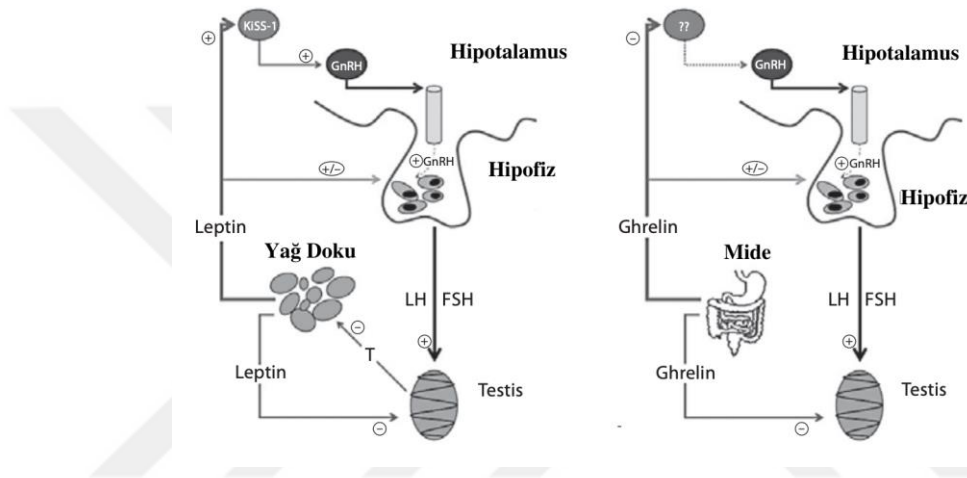
2.1.3.2. Metabolik Faktörler

Vücut ağırlığı ve enerji dengesinin kontrolü puberte başlangıç zamanı ve sürdürülmesi için oldukça önemlidir. Ghrelin ve leptin hipotalamusta enerji homeostazında önemli rol oynamakla beraber beslenme ve enerji harcanmasında antagonist etkileri mevcuttur [33].

Adiposit kaynaklı bir hormon olan leptin, vücut enerji depolarının miktarıyla orantılı olarak salgılanan bir tokluk faktörüdür. Yağ dokusundaki serum leptin ve leptin mRNA konsantrasyonları vücuttaki yağ kitlesi ile ilişkilidir. HHG aksının gelişimi için uygun leptin konsantrasyonu gereklidir [34]. Leptin eksikliği nadir

görülen bir durumdur. Obezite ve metabolik bozuklukların yanısıra çeşitli endokrinolojik hastalıklarla ilişkilidir.

Leptin ve leptin reseptörü kodlayan genlerdeki mutasyonlar hipogonadotropik hipogonadizme ve gecikmiş puberteye neden olabilmektedir. Ayrıca leptin reseptör gen homozigot mutasyonların erken başlangıçlı obezite ve azalmış büyüme hormonu ile ilişkilidir. Leptin tedavisi alan hastalarda menstrüel döngülerin, ikinci seks özelliklerinin gelişiminin ve pulsatil gonadotropin sekresyonunun düzeldiği gözlenmiştir [35].

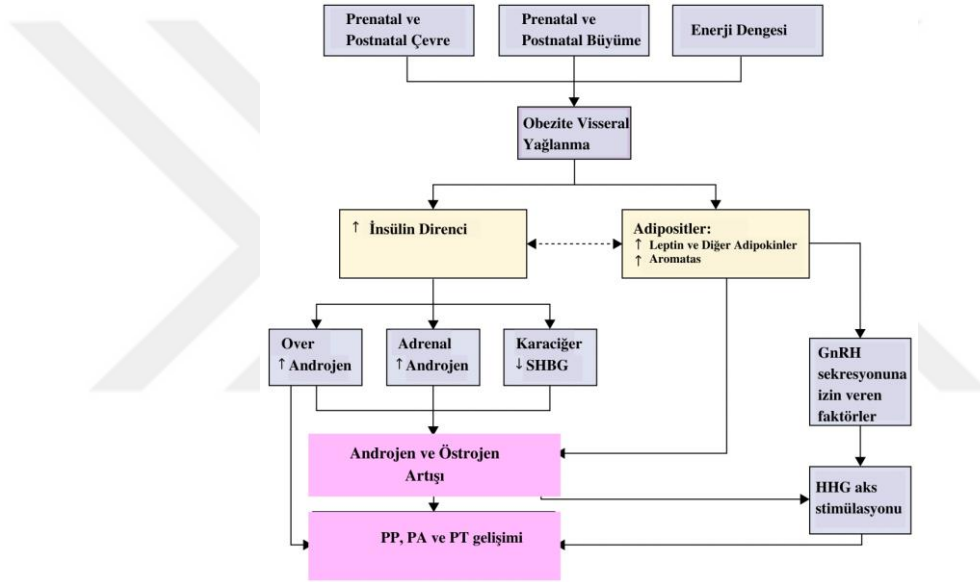


Şekil 6: Leptin ve ghrelinin üreme sisteminin metabolik kontrolüne etkileri [36]

Gastrointestinal sistem hormonu olan ghrelin, leptinden farklı olarak iştah ve metabolizmanın kontrolünde oreksijenik faktör olarak çalışır. Ghrelin puberte ve üremenin metabolik kontrolünde inhibitör etkilidir. Sıçan ve insanlarda yapılan çalışmalarda ghrelinin östradiol ve progesteron sekresyonunu azalttığı bildirilmiştir [33].

Leptin ve ghrelinin üreme sisteminin metabolik kontrolüne etkileri gösterilmiştir. Yağ dokusu tarafından enerji fazlalığının sinyali olarak üretilen leptin ve mide tarafından salgılanan ghrelinin gonadotropik eksen kontrolünde sistemik etkilerinin zıt olduğu görülmektedir. Ek olarak leptin ve ghrelin gonadal düzeyde testesteron sekresyonu üzerinde inhibitör etkiler gösterebilir. Kaşeksi (hiperghrelinemi) ve morbid obezite (hiperleptinemi) durumlarında bu inhibitör etkiler nedeniyle hipogonadal durum oluşmaktadır (Şekil 6) [36].

Çocukluk çağındaki obezite kızlarda puberte prekoks belirtilerine, erkeklerde puberte gecikmesine neden olmaktadır. Obezitede özellikle kızlarda yağ dokusu artışıyla adrenal androjenlerin periferik aromatzasyonu artar bu durum telarşa neden olur. Obeziteli kızlarda testesteronun artması, seks hormon bağlayıcı globülinin azalması nedeniyle hiperandrojenemi görölmektedir [37]. Bununla birlikte erkek çocuklarda durum net değildir. Yapılan çalışmalarda fazla kilolu erkeklerde erken puberte, obeziteli erkeklerde geç puberte göröldüğü bildirilmiştir [38] . Obezitenin neden olduğı hiperandrojenemi potansiyel metabolik ve kardiyak komplikasyonların yanısıra polikistik over sendromunun (PKOS) habercisidir [37].



Şekil 7: Obezite, insülin direnci ve adipokin sekresyonu ile pubertal zamanlama ilişkisini gösteren hipotezler [39]

Yağ dokusu, adipokin salgılayan bir endokrin organ görevi görür. Obezitede insülin direnci bozulmuş leptin sinyalizasyonu ile ilişkilidir. Leptin konsantrasyonları pubertenin başlangıcında yükselir. Yapılan çalışmalarda leptin ve gonadotropin konsantrasyonlarındaki zirve zamanlarının kızlarda korele olduğu, erkeklerdeyse ilişkisiz olduğu bildirilmiştir [40].

Puberte döneminde insülin direncindeki artış normal kabul edilmektedir. Puberte döneminde insülin direncindeki artış obezite ve puberte arasında çift yönlü ilişki olduğunu düşündürmektedir. İnsülin değişikliğine yol açan mekanizmalar

tam olarak aydınlatılamasa da artan büyümenin sonucu olduğu ileri sürülmüştür (Şekil 7)[39].

Plazma IGF-1 seviyeleri öncelikli olarak BH tarafından düzenlenir. Büyüme hormonu hem anabolik hem diyabetojenik bir hormon olup insülin antagonistidir. Yapılan çalışmalarda puberte döneminde IGF-1 ile insülin direnci seviyelerinin korele olduğu saptanmıştır. Bu durum pubertedeki insülin direncinin GH-IGF-1 ekseniiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir [41].

Arkuat nükleustaki proopiomelanokortin genini eksprese eden nöronlar, vücut ağırlığı ve enerji homeostazında önemli rol oynamaktadır. Proopiomelanokortin ürünü olan melanosit uyarıcı hormonun merkezi etkilerine hipotalamus ve diğer beyin bölgelerinde eksprese edilen melanokortin reseptör alt tipleri aracılık eder [42]. Yapılan çalışmalarda melanokortinin GnRH hücrelerini pozitif uyardığı ve pulsatil LH salınımında önemli bir rol aldığı gösterilmiştir. Bu uyarı etki etkinin preoptik alandaki kisspeptin hücrelerinin ve dorsomedial hipotalamustaki oreksin hücrelerinin aktivasyonu ile olabileceği öngörülmektedir [43].

2.1.3.3. Çevresel Faktörler

Puberte başlangıcını ışık, coğrafi konum, beslenme, kronik hastalıklar, çevre kirliliği, stresli yaşam olayları ve endokrin bozucu kimyasal madde maruziyeti etkileyebilir . Bazı Batı ülkelerinde yabancı evlat edinme için göç eden çocuklarda erken puberte gelişimi insidansında artış gözlenmiştir. Bu durumun göç sonrası beslenmenin iyileşmesiyle büyümenin yakalanması neden olduğu düşünülmektedir. Farklı kıtalardan ve çeşitli etnik gruplardan olan bu göçler genetik yatkınlıktan bağımsız olarak çevresel faktörlerin etkileşimlerinden kaynaklandığını göstermektedir [44]. Bu çevresel etkiler intrauterin dönemde başlayabilmektedir. Düşük doğum ağırlıklı veya intrauterin büyüme geriliği olan kızlarda menarşın erken başladığı, pubertenin hızlı ilerlediğini ve PKOS prevelansının arttığı bildirilmiştir [45].

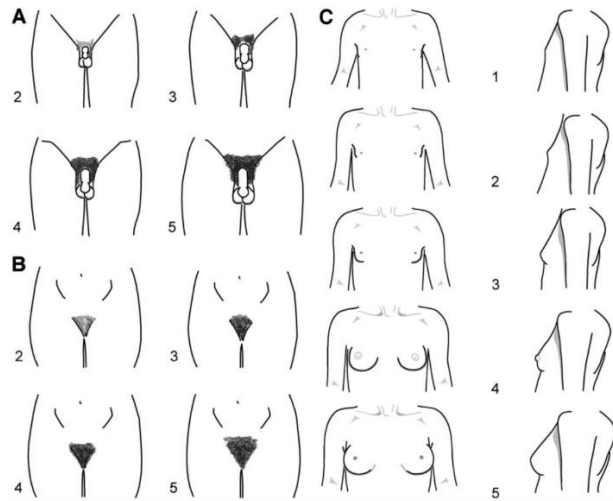
Endokrin bozucu kimyasallar (EDC) hormonları taklit ederek, hormon etki bölgelerini bloke ederek veya uygunsuz hormon aktivitesini tetikleyerek puberteyi etkileyen kimyasal eksojenlerdir [46]. Bir kimyasalın birden fazla etki şekli olabilmektedir ve etkiler maruziyetin dozuna ve süresine bağlı olarak değişmektedir. Bilinen EDC'lerin çoğu östrojenik ve veya antiandrojenik etkilere sahip olmakla

birlikte çok az kısmının androjenik veya antiöstrojenik etkileri mevcuttur [47]. Endokrin bozucu kimyasallar hipotalamik-hipofiz aksı, gonadlar, meme ve kıl kökleri gibi hedef organları farklı seviyelerde etkileyerek pubertal gelişimi etkilemektedir. Beyinde hipotalamik nöronlar da dahil olmak üzere östrojene duyarlı çekirdekleri uyararak erken puberteye neden olabilirler. Bazı EDC'ler, negatif feedbackle gonadotropin inhibisyonu da yapabilmektedir. Ftalatlara maruz kalmanın antiandrojenik etkileri obezite, insülin direnci ve diyabet ile ilişkilendirilmiştir [48].

2.1.4. Pubertedeki Fizyolojik Değişikler

2.1.4.1. Pubertenin Evrelendirilmesi

Pubertenin gelişimini değerlendirmek için Tanner-Marshall evrelemesi kullanılır. Bu evreleme muayene yoluyla puberteyi değerlendirme sağlamaktadır. Kızlarda meme gelişimi, erkeklerde genital gelişim ve her iki cinsiyette kasık kılı gelişimi evreleme için kullanılır. Evre 1 prepubertal olarak kabul edilir. Evre 2 pubertenin yeni başladığını, evre 3 devam eden pubertel gelişimi, evre 4 neredeyse tamamlanmış puberteyi ve evre 5 yetişkin ikincil cinsiyet özelliklerinin geliştiğini gösterir. Puberte başlangıcı olarak meme gelişimi (evre 2) ve erkeklerde testis büyümesi (evre 2) kabul edilir. Adipomasti ile meme doku gelişimi ayrımı yapmak önemlidir. Doğru ayırım subareolar meme tomurcuğunun palpasyonu ile yapılabilir [49] [50].



Şekil 8: Marshall ve Tanner tarafından tanımlanan normal ergenlik evreleri [50]

a. Erkeklerde pubertenin normal gelişim evreleri

b. Kızlarda normal pubik kıl gelişimi c. Kızlarda normal meme gelişimi

Tablo 1: Tanner-Marshall evrelemesine göre kızlarda meme aşamaları [51]

Evre 1: Puberte öncesi dönemdir. Sadece papilla yükselmesi görülür.
Evre 2: Meme yüksekliği ve meme başı olarak papilla ve areolanın çapı genişler.
Evre 3: Meme ve areolanın konturlarında ayrılma olmadan genişleme olur.
Evre 4: Areola meme konturlarından ayrı hacim kazanarak, meme seviyesinin üstünde ikinci bir çıkıntı oluşturur.
Evre 5: Meme yetişkin halini alır. Areola geri çekilir ve papilla tek çıkıntı olarak kalır.

Tablo 2: Tanner-Marshall evrelemesine göre kızlarda pubik kıllanma gelişimi [51]

Evre 1: Puberte öncesi dönemdir. Pubik kıllar gelişmemiştir.
Evre 2: Labia majörde uzun, az pigmentli, düz veya hafif kıvrılmış pubik kıllar görülmektedir.
Evre 3: Pubik kıllar artar, koyulaşır ve kıvrıklaşır. Pubik kıllar Mons pubise uzanmaya başlar.
Evre 4: Yetişkin tipi pubik kıllar görülür. Ancak pubik kılların kapladığı alan yetişkinden azdır. Pubik kıllar henüz kasıkların medialine ulaşmamıştır.
Evre 5: Miktar ve tip olarak yetişkin paterninde, ters üçgen şeklinde pubik kıllanma vardır. Pubik kıllanma mediale yayılmıştır.

Tablo 3: Tanner- Marshall evrelemesine göre erkeklerde genital gelişim aşamaları [52]

Evre 1: Prepubertal dönemdir. Testis skrotum ve penis erken çocukluk dönemindeki ile aynı boyutlardadır.
Evre 2: Skrotum ve testis büyümüştür.
Evre 3: Penis esas olarak uzun olmak üzere hacim olarak artmıştır. Testisler ve skrotum büyümeye devam eder.
Evre 4: Penis başının gelişimiyle uzunluk ve genişlik olarak daha da büyür. Skrotal deride koyulaşma artmıştır.
Evre 5: Genital organlar yetişkin boyut ve şeklini alır.

Tablo 4: Tanner-Marshall evrelemesine göre erkeklerde pubik kıllanma gelişim aşamaları [52]

Evre 1: Pubik kıllar gözlenmez.
Evre 2: Uzun, az pigmentli, seyrek, düz veya hafifçe kıvrılmış pubik kıllar görülmektedir.
Evre 3: Koyu, kalın, kıvrılmış pubik kıllar vardır.
Evre 4: Yetişkin paternine benzeyen pubik kıllanma görülür ancak kapladığı alan yetiştikinden daha azdır. Mediale yayılım görülmez.
Evre 5: Miktar ve tip olarak yetişkin paterninde pubik kıllanma görülür.

2.1.4.2. Seksüel Olgunlaşma

Pubertal olgunlaşma, gonadarş ve adrenarş olmak üzere iki süreçten oluşur. Gonadarş, HHG aksının aktivasyonu ile gonadal seks steroidlerinin salgılanmasıdır. Adrenarş, adrenal zona retikularisin genişlemesi, steroidojenik enzimlerin ve kofaktörlerin ekspresyonu ile karakterizedir [53]. Pubik ve aksiller kılların, vücut kokusunun ve aknenin gelişimi gibi ikincil seks özellikleri ile ilişkili adrenal androjenlerin üretiminin artmasına neden olur [1]. Pubik kılların gelişimi erkeklerde testiküler androjenler ve kızlarda adrenal androjenlere bağlıdır. Adrenal androjen sekresyon artışına `adrenarş` denir. Hipofiz-gonadal olgunlaşma veya gonadarştan bağımsız olarak gelişir. Bu nedenle kızlarda pubik kıl gelişimi hipofiz-over matürasyonu hakkında bilgi vermez [38]. Adrenarş varlığının en iyi göstergesi DHEA-S konsantrasyonudur. Adrenarş yaklaşık 6 yaşında HHG aksının aktivasyonundan birkaç yıl önce başlar. Adrenarşın insana ve bazı insan olmayan primatlara özgü olduğu, adrenarşın yokluğunun doğurganlığı ve gonadarşı etkilemediği düşünülmektedir. Hipogonadotropik hipogonadizm ve gecikmiş puberte hastalarında adrenarş gecikmesi görülmez. Her iki durumda adrenal androjen düzeyleri kronolojik yaşa uygundur [54].

2.1.4.2.1. Kızlarda Seksüel Olgunlaşma

Kızların yaklaşık % 85'inde meme büyümesi pubertenin ilk belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Genelde asimetric meme büyümesi görülür. Kızlarda pubertenin normal başlangıç yaşı 8-13 yaştır. Ortalama puberte başlangıç yaşı beyaz ırkta 10,4 yaş, İspanyol kızlarda 9,8 yaş ve siyah ırkta 9,5 yaş olarak bulunmuştur. Meme gelişimi ve menarş ovarian östrojenlerden kaynaklanır.

Menarş genelde meme gelişiminden sonraki 2 yıl içinde yaklaşık 11-13 yaşlarında ortaya çıkar. Östrojen kızlarda epifizleri pubertenin erken döneminde uyardığından, büyüme atağı pubertenin başlangıcında olur. Kızlarda puberte tamamlanması yaklaşık 3 yıl sürer [51][55][30].

Puberte döneminde östrojenin etkisiyle vajinada sitolojik değişiklikler meydana gelir. Menarştan yaklaşık 1 yıl önce vajinal pH, laktobasillerin varlığına sekonder olarak asidik bir ortama dönüşür. Dökülen epitel hücreleri ve servikal mukustan fizyolojik bir lökore gelişir. Çocukluk döneminde uterus fleksiyonu yoktur ve uterus uzun eksen ile kraniyokaudal uzanım gösterir. Erken ergenlik döneminde miyometriyum, menarştan kısa bir süre önce endometrium gelişmeye başlar [49].

2.1.4.2.2. Erkeklerde Seksüel Olgunlaşma

Erkek çocuklarda ise pubertenin ilk bulgusu testis büyümesidir. Prader orşidometriyiyle ölçümde testis hacminin 4 cc'nin üzerinde olması pubertenin en güvenilir ilk belirticidir [56]. Bazı kaynaklarda testis uzunluğunun ≥ 25 mm olması da ilk belirteç olarak sayılmaktadır. Puberte döneminde testis büyümesi oldukça hızlıdır. Bu büyüme sertoli hücre sayısı ve seminifer tübül uzunluğundaki artıştan kaynaklanır. Erkeklerde testis büyümesi genellikle gonadotropin etkisini gösterir. Ancak her zaman santral nedenli değildir. Leyding hücrelerinin insan koryonik gonadotropin (hCG) tarafından seçici olarak uyarılması nedeniyle tümör kaynaklı hCG'ye maruz kalan testisler prepubertal testis boyutunu aşabilir, ancak testis boyutları santral puberte prekoksli hastalardan daha küçük boyutlara sahiptir. Testis tümörleri genellikle tek taraflıdır. Konjenital adrenal hiperplazili (KAH) erkek çocuklarda çift taraflı testis büyümesi görülebilir. Erkeklerde ilk puberte belirtileri için normal yaş 9-14'tür. Çoğu çalışmada erkeklerde ortalama puberte yaşı 11,5 olarak bildirilmiştir. Adrenarş yaklaşık 12 yaşta başlar. Afro-Amerikalılarda ortalama puberte başlangıç yaşı Kafkasyalılarda göre daha düşüktür. Erkeklerin puberte dönemi yaklaşık 4 yıl sürmektedir [50][57].

2.1.4.3. Pubertede Büyüme Atağı

Çocukluk dönemi boyunca 6 cm/yıl boy uzaması gerçekleşir. Puberteden hemen önce boy uzamasında yavaşlama olur. Puberte başlamasıyla boy uzama hızı keskin bir şekilde artar [58]. Pubertenin en önemli özelliklerinden biri hızlı büyüme atağının olmasıdır. Bu dönemde tiroid hormon, kortizol, insülin ve seks steroidleri arasında önemli bir etkileşim mevcuttur. Pubertede seks hormonları BH üretimini artırarak hem doğrudan hem dolaylı olarak büyümeyi uyarır. Pubertede BH ve IGF-1 östrojenle sinerjik olarak yükselir. Puberte tamamlandığında BH salgılanması dolayısıyla plazmadaki IGF-1 düzeyleri düşmektedir. Seks steroid eksikliği olan hastalarda azalmış pubertal büyüme atağı gözlenmiştir [59].

Büyüme atağını kızlar tipik olarak Tanner evre 3'te yaşarlar. Ortalama 12 yaşında (9 cm/yıl) en yüksek yıllık büyüme hızına ulaşırlar. Kızlarda puberte döneminde toplam 25 cm boy artışı olur ve boy uzama hızı menarştan sonra azalır. Menarştan sonra yaklaşık 7 cm'lik bir boy uzaması olur. Erkekler kızlardan yaklaşık 2 yıl sonra, Tanner evre 4'te pik yıllık büyüme hızına (10,3 cm/yıl) ulaşırlar. Puberte boyunca 28 cm boy artışı olur. Erkeklerde prepubertal dönemin daha uzun olması ve pik yıllık büyümesi hızının daha fazla olması nedeniyle yetişkinlikte kadınlar ve erkekler arasında yaklaşık 13 cm boy farkı ortaya çıkar [60].

2.1.4.4. Vücut Kompozisyonundaki Değişiklikler

Puberte döneminde vücut büyüklüğünde hızlı büyümenin yanı sıra hormonal dalgalanmalar meydana gelir ve buna vücut kompozisyonundaki değişiklikler eşlik eder. Kas kütlelerini yansıtan yağsız vücut kütlesi, erken ergenlik döneminde erkek ve kızlarda artmaya başlar. Erkeklerde yağsız vücut kütlesi puberte boyunca artmaya devam eder ve kızlardan önemli ölçüde daha yüksek seviyelere ulaşır. Erkek çocuklarda kemik ve kas genişliğinde belirgin bir artış vardır. Puberte sırasında kemiğin dış veya kortikal tabakası erkeklerde kızlara göre daha fazla büyür. Her iki cinsiyette de kuru iskelet ağırlığı ergenlik boyunca artar, ancak erkekte daha belirgindir [56]. Androjen ve östrojenler kemik mineralizasyonunu uyarır. Normal pubertal gelişim gösteren bireylerde 18 yaşına kadar kemik kütlelerinin %90'ı oluşmuş olur [60].

Puberte döneminde vücut kompozisyonunun diğer önemli tarafı, yağ dokusunun endokrin organ gibi aktif olarak çalışmasıdır. Yağ dokusundan üretilen maddeler leptin, adiponektin ve resistini içerir. Bu moleküller lipid ve lipoprotein metabolizma önemli rol oynayarak, vasküler homeostazda ve fibrinolitik fonksiyonda yer alırlar [61].

Obezite geninin bir ürünü olan leptin, somatik enerji depolaması yapar ve dolaşımdaki konsantrasyonu yağlanmayla koreledir. Birçok fizyolojik aktiviteye katılarak normal vücut ağırlığını sağlar [62].

Kemik gelişiminin en önemli iki dönemi bebeklik ve pubertedir. Kemik olgunlaşmasında gonadal steroidler, BH ve IGF-1 rol oynar. Özellikle son yıllarda östrojen yeni kemik oluşumu, mineralizasyonu ve epifizyal olgunlaşmaya katkılarıyla ön plana çıkmıştır. Kızlarda yaklaşık 12.5 yaşında, erkeklerdeyse 14 yaşında kemikte zirve kalsiyum birikimi görülür. Kızlarda kemik kütlesi artışında menarştan 2-4 yıl sonra azalma görülürken, erkeklerde 15-18 yaşına kadar artmaya devam eder [63]. Kızlarda geç menarş yaşının östrojene maruziyet süresini kısaltması nedeniyle osteoporoz ve kemik kırığı riskini artırdığı ileri sürülmektedir [64].

Puberte döneminde vücut kompozisyonun yakın takibi önemlidir. Pubertedeki vücut kompozisyonu sayesinde yetişkin dönemdeki obezite, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar öngörülebilir [5].

2.1.4.5. Pubertedeki Diğer Fizyolojik Değişikler

Pubertede seksüel olgunlaşma ve büyüme atağı gibi önde gelen değişikliklerin yanı sıra birçok fizyolojik değişiklik meydana gelir. Merkezi sinir sistemi büyür ve lenfoid doku geriler. Her iki cinsiyette de kas gücü ve kütlesi artar. Kalp, akciğerler ve iç organlar boyut ve kütle olarak artar. Kan basıncı yükselir ve duyarlı kişilerde esansiyel hipertansiyon görülebilir. Fizyolojik gelişim laboratuvar değerlerine de yansır. Hızlı kemik büyümesi nedeniyle alkalen fosfataz değerinde geçici yükselmeler görülür. Kolesterol, serum kreatinin, hemoglobin ve hemotokrit değerleri artar [59].

2.2. PUBERTE PREKOKS

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Puberte prekoks (PP) kızlarda 8 yaşından önce meme gelişimi görülmesi, erkeklerde 9 yaşından önce prader orşidometrisine göre testis hacminin ≥ 4 ml olmasıdır. Başka bir tanıma göre pubertenin normal zamanından 2,5 SD önce başlamasıdır. Bazı çalışmalarda PP tanısı için beyaz kızlarda 7 yaş, siyah kızlarda 6 yaşın kriter değeri alınması önerilmiştir [4][5][65]. Puberte prekoksta büyüme hızlanması, kemik yaşının ilerlemesi ve yaşa göre yüksek seks steroid seviyeleri görülür. Puberte prekoks psikososyal gelişimi ve yapısal büyümeyi önemli ölçüde etkiler [66].

Amerika Birleşik Devletleri'nde özellikle kızlarda 20 yıl öncesine göre PP insidansından artış bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini PP insidansı yılda %0,01 - %0,05'dir. Kadınlarda erkeklere göre 4-10 kat daha fazla görülmekte aynı zamanda Afrikalı-Amerikalılarda Kafkas çocuklarından daha yaygındır [50]. Daminarka'da 1993-2001 yılları PP vakaları incelenerek yapılan çalışmada, PP prevelansı % 0,2 ve erkeklerde % 0,05'ten az bulunmuştur [67]. Geçen yüzyılda çoğu Avrupa ülkesinde puberte başlama yaşının erken yaşlara kaydığı gözlemlendi. Ancak son birkaç on yılda yapılan çalışmalarda bu erkene kaymanın yavaşladığı hatta durduğu gözlemlendi [68]. Kore'de yapılan bir çalışmada kızlarda SPP insidansının kızlarda 100.000'de 3,3'ten 50,4'e önemli ölçüde arttığı, erkeklerdeyse SPP insidansının 100.000 'de 0,3'ten 1,2'ye yükseldiği bildirilmiştir. Kızlarda SPP'nin insidansının artışı 6 yaş üstündeki vakalarda daha yüksekken, 6 yaşın altındaki vakalarda daha küçük artışlar gözlenirken, erkeklerde yıllık insidansın 8 yaş altındaki çocuklarda sabit kaldığı, 8 yaşındaki çocuklarda arttığı görülmüştür [69].

2.2.2 Puberte Prekoks Sınıflandırılması

PP altta yatan patofizyolojiye göre şu şekilde sınıflandırılır.

-Santral PP (Gonadotropin bağımlı PP)

-Periferik PP (Gonadotropin bağımsız PP)

-Normal pubertal gelişimin varyantaları (Prematür pubarş, prematür telarş, prematür menarş)[5]

Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks SPP`de aktiftir. Periferik puberte prekoks HHG aksından bağımsızdır ve gonadotropin sekresyonu yoktur. Periferik puberte prekoks seks steroidlerinin kaynağı eksojendir [12].

2.2.2.1. Santral Puberte Prekoks

2.2.2.1.1.Etiyoloji

Santral puberte prekoks vakalarının % 75`i idiyopatik nedenlidir [70]. Kızlarda vakaların büyük % 90`ını idiyopatik nedenler oluştururken erkeklerde % 60-70 `ini organik nedenler oluşturur [5]. Merkezi sinir sistem tümörleri hastaların % 10-15 `inde görülür. Merkezi sinir sistem bulguları, tümörler ve konjenital malformasyonlar erkeklerde daha sık görülür [71]. Santral puberte prekoks neden olan en yaygın beyin lezyonu hipotalamik hamartomdur (HH). Dört yaşından önce hipotalamik hamartom tanısı olan hastalarda SPP görülme olasılığı %10`dur. Lezyondaki ektopik nöral hücreler işlevseldir, epizodik olarak GnRH salgılar. Semptomlar genelde 12 aylıkken kendini gösterir. Puberte prekoksun 2 yaşından önce görüldüğü, gonadotropin bağımlı olduğu ve gadolinyumlu mantetik rezonans görüntüleme izointens tümör varlığında hipotalamik hamartomdan şüphelenilmelidir. Hipotalamik hamartom geniş bir epileptik durum yelpazesiyile ilişkili olabilir. Gülme dürtüsü ve bilişsel tutulumla karakterize, hafif nöbetlerden, SPP, zeka geriliği, katastrofik ensefalopatiye kadar birçok klinikle kendini gösterebilir. Klinik izlem sırasında fokal ya da jeneralize refrakter epilepsi gelişebilir. Ayrıca enfeksiyon, radyasyon ve beyin travmasına bağlı olarak merkezi yapılar etkilenebilir. Nörofibromatozis tip 1, meningomyelosel, neonatal ensefalopatili hastalarda SPP sıklığının arttığı bildirilmiştir [12][70][72].

Tablo 5: SPP Etiyolojisi [70]

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

2.2.2.1.2. Klinik Bulgular

Erken cinsel gelişim gösteren hastaların klinik öykülerinde ikincil cinsel özelliklerin başlama yaşı ve ilerleme hızı, aile öyküsü, aile bireylerinin menarş ve pubertal gelişim yaşı, steroid ilaç kullanımı, kafa travması öyküsü, baş ağrısı, görme değişiklikleri, nöbet geçirme ve MSS`ye ait diğer yakınmalar sorgulanmalıdır [73].

Cilt yağlılığı, akne, stigma varlığı, vücut kokusu, tiroid ve abdominal palpasyon, kas yapısındaki değişiklikler, cilt lezyonları, iştah artışı, büyüme hızı ve antropometrik ölçümler mutlaka değerlendirilerek ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. İkincil cinsel özellikler Tanner-Marshall evrelemesine göre evrelendirilmelidir [72]. Eğer merkezi sinir sistemi lezyonu açısından şüphe varsa görme alanı değerlendirmesi, optik funduskopi ve ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalıdır [74].

Pubertenin başlangıcı ve ilerlemesi, fiziksel değişikliklerin izlenmesiyle belirlenir. Kızlarda östrojen; meme ve vulvanın gelişimini, vücut yağlanmasının artmasını ve dağılımını sağlamaktadır. Testesterona yanıt olarak erkek çocuklarda testis, penis ve kemik büyümesi, sakal gelişimi, kas kitlesinde artış, vücut yağ dağılımında değişiklikler görülür. Erkeklerin % 40`ında geçici pubertal jinekomasti görülebilir [5].

Kızlarda SPP genelde başlangıçta artan büyüme hızı veya meme gelişimiyle kendini gösterir. Buna artan uterus hacmi, pubik kılların gelişimi ve diğer fiziksel

özelliklerin gelişimi eşlik edebilir. Erkeklerde SPP tipik olarak testis uzunluğu (>25mm) veya hacminde (>4 cc) artışla bulgu verir [74].

2.2.2.1.3. Görüntüleme

Santral puberte prekoks, MSS lezyonlarının semptomu olabilir. Santral puberte prekoks tanısı konulduktan sonra santral bir anormallik varlığını saptamak için bilgisayarlı tomografi (BT) yada magnetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilebilir. Daha önce belirtildiği üzere SPP erkeklerde daha çok organik nedenliyen, kızlarda idiyopatiktir. Santral puberte prekoks tanısı konan tüm erkek çocuklara kraniyal MRG yapılmalıdır. Ancak 6 yaşından büyük kızlarda kranial görüntüleme halen tartışmalıdır. 6 yaşından küçük kız hastalarda nörolojik semptom yoksa santral görüntüleme önerilmez. Aynı zamanda bu çocukların MSS lezyonları açısından aile öyküleri dikkatlice sorgulanmalıdır. Hızlı progresyon gösteren, ileri kemik yaşı olan, 5 yaşından küçük vakalarda MSS lezyon insidansının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir [7][73].

Kemik yaşı (KY) tayini için dominant olmayan el-el bileği grafisi çekilerek, Geulich-Pyleu yöntemi kullanılmaktadır [75]. Puberte prekoks vakalarında sıklıkla KY artmıştır. Kemik yaşı 1 yılı veya 2 SDS'yi aştığında PP açısından anlamlı kabul edilir [5]. Bununla birlikte prematür adrenarşta (PA) KY ileri olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada PA tanısı alan çocukların %30'unda KY 2 veya daha fazla yıl ileri bulunmuştur. Kemik yaşı ileri olan vakalarla, KY normal olan vakaların hormon seviyeleri benzer olmasına rağmen, KY ileri olan vakalarda vücut ağırlığının daha fazla olduğu görülmüştür [76]. Bayle-Pinneau yöntemine göre kemik yaşına dayalı yetişkin boy tahmini yapılmaktadır ve SPP'nin terapötik yönetiminde önemlidir [77].

Ultrasonografi iç genital organlar hakkında bilgi veren, PP kesin tanısı için noninvaziv yardım yöntemidir. Kızlarda uterus ve over boyutları pelvik USG ile değerlendirilmelidir. Ultrasonografide uterus uzun eksen ≥ 35 mm, over hacmi ≥ 2 ml ve korpus-serviks oranı ≥ 1 olması puberte lehine değerlendirilir. Multifoliküler overler santral uyarımı yansıtır. İki taraflı over büyümesi SPP bulgusudur [6][10]. Ayrıca USG adrenal veya over patolojilerini ekarte etmek için endikedir [78].

Yapılan çalışmalarda uterin arter renkli doppler analizinin GnRH stimulasyon testinin sonuçlarıyla uyduğu, SPP ve onun ara formlarını ayırt etmek için iyi bir tanı aracı olabileceği bildirilmiştir. Uterin arter direnci ile GnRH stimulasyon testi sonra LH piki ve LH/FSH oranı ters ilişkili bulunmuştur. Bu durumda östradiolün uterin arter damar duvarının vazokonstriktör sinir aktivitesini azaltarak vasküler direnci azalmasının rolü olduğu düşünülmektedir [79].

2.2.2.1.4. Laboratuvar Bulgular

Puberte prekoks tanısı için LH, FSH ve gonadal seks steroidlerinin seviyeleri mutlaka değerlendirilmelidir. Günümüzde hassas yöntemler kullanılmasına rağmen bazal LH ve bazal FSH değerleri prepubertal ve pubertal ayrımı kesin olarak yapamamaktadır. Bu durum PP tanısı için GnRH stimulasyon testini altın standart hale getirmektedir [80]. Bununla birlikte LH ve FSH referans değerleri kullanılan biyokimyasal yöntemle göre değişmektedir. Bu değerler immüno florometrik, immünokemilüminometrik ve radyoimmünoassay gibi biyokimyasal yöntemlerle değerlendirilebilir. Tek poliklonal antikor kullanılan radyoimmünoassay yöntem diğer yöntemlere göre daha eski ve daha duyarsızdır. İmmünokemilüminometrik yöntem kullanıldığında GnRH stimulasyon testinde uyarılmış LH değerinin 5 IU/L (internasyon ünite) ve bazal LH değerinin 0,3 IU/L üzerinde olması puberte lehinedir. İmmüno florometrik yöntem kullanıldığında bazal LH > 0,6 IU/L, pik LH değerinin kızlarda >6,9 IU/L, erkeklerde >9,6 IU/L olması pubertaldir [81]. Gonadotropin stimulasyon testi için 2,5 µg/kg GnRH intravenöz şekilde uygulanır. 0, 15, 30, 45, 60, 90. dakikalarda LH ve FSH tetkikleri alınır. Bu tetkik SPP ve PPP'nin ayırıcı tanısında önemlidir [82]. Gonadotropin yanıtı olmayan kızlarda östradiol, erkeklerde testesteron seviyesi yüksek olarak bulunmuştur. Santral puberte prekokssta, LH'nin GnRH'ye pubertal yanıtı mevcuttur, FSH yanıtına göre baskındır [16]. Yavaş ilerleyen SPP de gonadotropin seviyeleri benzer olabilir ancak LH/FSH oranı 1'in üzerindeyse SPP bulgusudur [83]. Pubertenin normal varyantlarında FSH dominant yanıt mevcuttur [84]. Gonadotropin stimulasyon testi sonra LH/FSH değerinin 0,66'dan yüksek olması PP açısından anlamlıdır. Stimulasyon testi sonrası 24. saatte bakılan östradiol ve LH değerleri tanı için yol göstericidir [85].

Üç yaşı altındaki kızlarda GnRH stimülasyon testi yorumlanırken dikkatli olunmalıdır. Mini pubertenin pubertal gonadotropin yanıtı indükleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı yayınlarda bu durum 2 yaş altındaki kızlar için bildirilmiştir [86].

Yapılan bir çalışmada erkek çocuklarda LH, testesteron ve inhibin B konsantrasyonları pubertal ilerleme ile pozitif ilişkili olduğu ve yaşla kademeli artış gösterdiği bildirilmiştir [87]. Santral puberte prekoks tanılı erkeklerde sabah ölçülen plazma testesteron değerinin 20 ng/dl üzerinde olması pubertaldir. Kızlarda serum östradiol (E2) değerleri oldukça değişkendir, dalgalanmalar göstermektedir ve düşük duyarlılığa sahiptir. Kızlarda östradiol değerinin 12 pg/ml üzerinde olması pubertaldir. Çok yüksek östradiol seviyeleri (100 pg /ml üzeri) genellikle over kisti veya tümörünü gösterir [15] [12].

2.2.2.1.5. Santral Puberte Prekoks Tedavisi

Santral puberte prekoks tedavisi için GnRH analog tedavisi kullanılmaktadır. Başlangıçta gonadotropin sentezini uyarır, kronik uygulandığında sürekli agonist etkiyle LH ve FSH inhibisyonuna neden olur. Gonad aktiviteyi ve klinik ilerlemeyi baskılar. Tedavide kullanılan GnRH agonist analogları doğal GnRH dekaeptitinin sentetik analogudur. Hipofiz bezine etki ederek GnRH reseptörlerinde azalmaya neden olurlar [74][88]. Santral puberte prekoksun nedeni MSS lezyonları ise altta yatan nedene yönelik tedavi uygulanır. Nörolojik bulgusu olmayan hastalara GnRH analog tedavisi verilmektedir. Cerrahi rezeksiyon morbidite ve mortalite riski taşımakla birlikte, HH'in tam çıkarılamadığı durumlarda PP kliniği devam etmektedir [89]. Gonadotropin releasing hormon antagonistleri GnRH etkisini hemen bloke ederler. Daha çok yardımcı üreme yöntemlerinde kullanılır. Santral puberte prekoks tedavisinde kullanımı için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [74].

Tedavi kararı yaş, pubertal ilerleme durumu, büyüme hızı, kemik yaşı ve tahmini yetişkin boy uzunluğu değerlendirilerek verilir [15]. Santral puberte prekoksun tedavi endikasyonları için kesin bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, psikolojik etkilere, boy kaygısına ve erken menarş olasılığına bağlı olarak değişebilmektedir. Bu durumlarda aile ve hekimler beraber fikir birliğine varmalıdır.

Psikolojik etkiler, cinsel istismar ve erken gebelik gibi ihtimaller göz önünde tutulmalıdır [12]. İlerleyici SPP kliniği olan 7 yaşından küçük kızlar ve 9 yaşından küçük erkekler için GnRHa tedavisi gereklidir. İlerleyici pubertal progresyon erişkinlikte boy kısalığı riskini arttırır. Yedi yaşından büyük hastalarda tedavi kararı tartışmalıdır. Puberte bulgusu olan 7-9 yaş olan kızlarda boy uzunluğu ortalamanın üzerindeyse, kemik yaşı belirgin ilerlememişse tahmini yetişkin boy uzunluğunun normal olma olasılığı yüksektir. Bu hastalarda tedavi önerilmez, 4-6 aylık aralıklarla klinik izlem önerilmektedir. Klinik progresyona göre tedavi kararı verilmelidir [90]. Marcello Vargas ve ark. yaptığı çalışmada 7 yaşından önce ve sonra tedavi başlanan kız hastalarda benzer tahmini yetişkin boy iyileşmesinin olduğu gösterilmiştir [91]. Lee ve ark. yaptığı çalışmada 8-9 yaşlarında başvuran kızlarda GnRHa tedavisinin tahmini yetişkin boy üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir [92]. Sivano ve ark. yaptığı metaanaliz çalışmasında PP`li hastaların spontan olarak hedef boy uzunluğuna ulaştığını, GnRHa tedavisinin önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir [93].

Tablo 6: Kızlarda ilerleyici SPP düşündüren bulgular [90]

3-6 aydan daha kısa sürede meme evrelemesinde ilerleme
Büyüme hızı >6 cm/yıl
1.5-2 yıldan fazla kemik yaşı ilerlemesi
ÖSB'nin hedef boyun altında olması veya ÖSB'nin takipte azalması
Uterus hacmi >2,0 ml, uzun çap >35 mm
Over hacmi > 2-3 ml
GnRH stimülasyon testinde pik LH >5,0 IU/L, pik LH/FSH oranı >0,66
Bazal LH >0,3 IU/L, saptanabilir bazal E2

Pubertal sürecin etkili bir şekilde durdurulması kullanılan doza, uygulama yoluna ve analogun tipine bağlıdır. İlaç dozları ülkelere göre farklılık gösterebilir. Kullanım seçenekleri arasında günlük subkutan enjeksiyonlar, intranazal spreyler ve aylık depo preparatlar bulunmaktadır. En yaygın kullanılan uzun depo preparatları triptorelin ve leuproliddir. Depo preparatlara hasta uyumu günlük subkutan ve intranazal formlara göre daha iyidir. Leuprolid ve triptorelin 28 günde bir muskuler veya subkutan olarak uygulanabilmektedir. Son yıllarda musküler uygulamanın ağırlı olması nedeniyle subkutan yöntem daha çok tercih edilmektedir . Avrupa ve Asya`da leuprolid asetat 28 günde bir 3,75 mg dozunda başlanır, klinik takipte gerekirse 7,5 mg/ay dozuna çıkılabilir. Amerika Birleşik Devletleri`nde leuprolid başlangıç dozu 7,5 mg-15 mg

arasında değişmektedir. Üç aylık kullanım için olan preparatlarda dozlar 11.25 mg veya 30 mg`dir. Yeterli baskılama için dozlar artırılabilir. Leuprolid depo formları için ağırlık bazlı dozlama önerilmemektedir [86] [94].

Triptorelin tedavide 1-3-6 aylık preparatlar olarak kullanılabilir. 3 aylık preparatında 11,25 mg, 6 aylık preparatında 22,5 mg doz bulunmaktadır. Bu preparatların HHG aksını başarılı şekilde baskıladığı gösterilmiştir [95]. Tedavide histrelin subkutan implantı olarak 50 mg dozunda yıllık kullanılmaktadır. Ancak maliyetli ve cerrahi gerektiren bir uygulama olması dezavantajıdır. Bununla birlikte Lewis ve ark. tek implantın 2 yıl kullanımında klinik yanıtın iyi olduğu ve maliyeti azalttığını gösteren bir çalışma yayınlamışlardır [96].

Tedavinin birincil hedefi hipofiz gonadotropin ve gonadal seks steroid sekresyonunun baskılanmasıdır. Hormonal etkilere bağlı olarak tedavi hedefleri erken menarş ve erken cinsel aktivitenin önlenmesi, ikincil cinsiyet özelliklerinin durdurulmasıdır. Tedaviyle kızlarda meme büyümesi yavaşlar, erkeklerde testisler küçülür, agresif davranışlar ve ereksiyon sayısı azalır. Büyüme hızı ve KY geriler. Tahmini yetişkin boy uzunluğu artış gösterir. Erken tedaviyle hedef boy uzunluğuna erişme olasılığı artar. Uzun vadeli tedavi hedefiyse genel psikososyal iyilik halinin normalleşmesi, boy potansiyelinin korunması veya iyileştirilmesi, normal kemik yoğunluğuna ve vücut kompozisyonuna ulaşılmasıdır [94] [97].

Tedavinin ilk yılında 3 aylık, daha sonraki yıllarda 6 aylık periyotlarla kontrol muayene önerilir. Kontrol muayenede boy, kilo, vücut oranları ölçülmeli, pubertal evreleme yapılmalıdır. Normal büyümeyi sağlamak ve patolojik büyüme yavaşlamasını saptamak için büyüme hızı hesaplanmalıdır. Pelvik USG GnRHa tedavisinin izlenmesinde yardımcıdır. Over hacmi ve uterus hacminin GnRH tedavisinin ilk yılında normale dönmesi beklenir. Yeterli baskılanmanın değerlendirilmesi için GnRH stimülasyon testi yapılmalıdır. Bazal östradiol ve testosteron seviyeleri de yararlı olabilir. Hormon seviyelerinin prepubertal aralığa gerilemesi yeterli baskılanma olduğunu gösterir [98] [99]. Klasik GnRH stimülasyon testi sonrası ve depo GnRHa ile uyarımı sonrası elde edilen LH değerleri korelidir. GnRHa uygulamasının ardından 30-120 dk sonra LH değeri bakılabilir. İyi bir hormonal kontrolü gösteren eşik değer klasik GnRH testinden sonra immüno florometrik yöntemle bakılan LH seviyesinin 2,3 IU/L`ten az olması ve depo

GnRHa uygulamasından 2 saat sonra bakılan LH seviyesinin 6,6 IU/L`den az olması olarak belirlenmiştir [100]. Pubik kıllarının gelişimi aynı kalabilir veya gerileme gösterebilir. Pubik kıllanma HHG aksının doğrudan bir göstergesi değildir [86].

Tedaviyi sonlandırmak için uygun yaş net olarak belirtilmemişse de kız vakalarda yapılan çalışmalarda 11 yaşında tedavi kesilmesinin optimal boy sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [101]. Puberte belirtileri genelde GnRH agonist tedavinin kesilmesinden sonraki aylar içinde ortaya çıkar. Genelde tedavi bitiminden sonra menarş başlama süresi 16 aydır [15]. Kızlarda baş ağrısı, mide bulantısı ve sıcak basması gibi menopozal semptomlar görülebilir. Lokal alerjik reaksiyon ve enfeksiyon gelişme riski %2-10`dur. Steril abse olma olasılığı tedavinin doz ve hacmiyle doğru orantılı olarak artar. Gonadotropin releasing hormon analog tedavisinin uzun dönemde doğurganlık üzerine negatif etkisi saptanmamıştır. Gonadotropin releasing hormon analog tedavisi ile gonadal seks steroidlerindeki düşüş kemik metabolizması ve vücut kompozisyonunda büyük değişikliklere neden olur. Tedaviyle yağ kitlesi ve vücut yağ yüzdesi artarken, yağsız vücut kitlesi azalır [102]. Bununla birlikte GnRHa tedavisi obeziteyle ilişkilendirilmemiştir [103]. Kızlarda GnRHa tedavisi başlandıktan sonra düşen östrojen konsantrasyonlarına bağlı çekilme kanaması olabilir. İki aylık tedavi sonrası vajinal kanama görülüyorsa başka bir etyolojiye yönelmek gerekir [86].

2.2.2.2. Periferik Puberte Prekoks

Gonadotropin releasing hormon sekresyonundan bağımsız ikincil seks karakterlerinin erken gelişimidir. Endojen veya eksojen kaynaklardan seks steroidlerinin üretilmesiyle oluşmaktadır. Anormal derecede yüksek östrojen ve daha nadiren over veya adrenal tümörden androjen salgılanmasından kaynaklanır. Santral puberte prekoksia göre çok nadir görülmektedir, FSH ve LH değerleri prepubertaldir, Gonadotropin releasing hormon stimülasyon testiyle önemli ölçüde artmaz [70].

Aşırı steroid hormonunun çocuğun fenotipini değiştirmesine bağlı olarak izoseksüel veya heteroseksüel olabilmektedir. Virılan adrenal veya over tümörlere bağlı heteroseksüel PPP gelişme ihtimali düşüktür [70][71].

Kızlarda izoseksüel PPP genellikle meme büyümesiyle başlamaktadır, sonrasında pubik kıllanma gelişebilir. Bazı vakalarda aralıklı vajinal kanama kliniğe eşlik edebilir. Erkeklerdeyse izoseksüel PPP'de pubik kıllanma, ter kokusu, sık ereksiyon, gece boşalmaları gibi özellikler görülmektedir. Heteroseksüel PPP kızlarda ses kalınlaşması, akne oluşumu, kliteromegali ile erkeklerdeyse jinekomasti ile kendini gösterir [104].

Tablo 7: PPP Etiyolojisi

a) Gonadal
<i>McCune Albright Sendromu</i>
<i>Ailesel Testotoksikoz</i>
<i>Over Tümörleri</i>
<i>Leyding Hücreli Tümörler</i>
b) Adrenal
<i>KAH</i>
<i>Adrenal adenoma/ Karsinomlar</i>
c) HCG üreten tümörler
<i>Koryoepitelyomalar, disgerminomlar, teratomalar, hepatomalar</i>
d) Diğerleri
<i>Primer Hipotiroidizm</i>
<i>İatrojenik</i>

2.2.2.2.1. Periferik Puberte Prekoks Nedenleri

2.2.2.2.1.1. Over Kistleri

Kızlarda PPP'nin en sık nedeni over folikül kistleridir. Bu kistlerden salgılanan östrojen nedeniyle feminizasyon olabilmektedir. Pelvik USG değerlendirmesi yapılmalıdır. Bazı durumlarda küçük kistlerde zamanla gerileme olabilir ve östrojen seviyesi düşer, çekilme kanaması olur. Bu vakalar prematür menarşla karışabilir. Prematür menarş vakalarını PPP açısından takip etmek gerekir [12].

Konservatif tedaviyle kistler haftalar ya da aylar içinde gerileyebilir. Gerilemeyen ve nüks eden vakalarda cerrahi tedavi önerilir. Cerrahi yapılan vakalarda da nüks görülebilir. Tedavi kararında östrojenin kemik yaşı olgunlaşmasını hızlandırdığı ve yetişkinlikte boy kısalığı olasılığı, psikolojik etkiler, kistin torsiyona neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [105].

2.2.2.2.1.2. Over Tümörleri

Overin primer tümörleri tüm pediatrik neoplazmların yaklaşık % 1'idir. Kızlarda PPP'nin nadir nedenlerinden biridir. Granüloza teka hücreli tümör en sık görülen tipidir. Prepubertal kızlarda palpabl adneksiyel kitle, serum ve idrarda yüksek östrojen seviyeleri, düşük gonadotropin düzeyleri ile karakterizedir. Simetrik meme gelişimi yaygın belirtisidir. Nadiren galaktore görülebilir [106]. Östrojen salgısı nedeniyle belirgin meme gelişimi, hızlanmış büyüme, erken menstrüasyon görülebilir. Kızların %90'ında izoseksüel PPP görülür. Nadiren virilizasyon görülebilmektedir. Endokrin belirtilerin erken tanınmasıyla erken teşhisle peritoneal yayılma riski düşer, prognoz önemli ölçüde iyileşir. Tümör hücrelerinin östrojen salgılanmasının neden olduğu pubertal ilerleme, düşük GnRH ve prepubertal gonadotropin düzeylerinden bağımsızdır. Çoğu hastada, inhibin ve anti-müllerian hormon seviyeleri yükselir ve ameliyattan sonra normale döner. İnhibin seviyesi, tümörün yayılması ve nüks ile ilişkilidir. Östrojen seviyeleri genelde ameliyat öncesi yüksektir, ameliyat sonrası düşer. Klinik takip için kullanılabilir [11]. Sertoli-Leydig hücreli tümörler nadir görülür. Androjen salgılayarak virilizasyon, sekonder amenore ve PPP'ye neden olabilirler [107].

2.2.2.2.1.3. Leyding Hücreli Tümörler

Fizyolojik olarak, testesteron leyding hücrelerinden salgılanmaktadır. Leyding hücreli tümörlerde plazma testesteron seviyesi yükselmiştir. Genellikle bu tümörler benignidir. Testiste büyüme ve PPP' ye neden olur. Tanıda USG kullanılabilir, karar verilemeyen vakalarda eksizyonel biyopsi yapılabilir. Daha önceden orşiektomi rutin prosedür olmakla birlikte yerini düzenli takiple testis koruyucu tedaviye bırakmıştır [108].

2.2.2.2.1.4. İnsan Koryogonadotropin (hCG) Salgılayan Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörler çocuklarda nadiren görülür, anatomik konumlarına ve sekresyonlarına bağlı olarak puberte anormalliklerine neden olurlar. İnsan koryogonadotropin hormon, LH benzeri biyolojik aktiviteye sahiptir, Leyding hücre hiperplazisi ve testesteron sekresyonunu indükler. Serum FSH seviyeleri bu hastalarda

düşük olduğundan sertoli hücre hiperplazisi ve sperm üretimi gerçekleşmez. İnsan koryogonadotropin üreten tümöre sekonder gelişen PPP gelişen erkeklerde hafif büyümüş testis görülür. Bu tümörlerde kızlarda PPP'ye neden olmaz. Serum FSH düşüklüğü nedeniyle foliküller olgunlaşamaz. İnsan hCG ve alfa-fetoprotein (AFP) bu hastalarda yüksek seviyelerdedir. Bu hormonlar tanı ve tedavinin izlenmesinde yardımcıdır [109].

2.2.2.2.1.5. Ailesel Testotoksikoz

Erkeklerde LH kodlayan gendeki aktive edici mutasyonun neden olduğu nadir genetik durumdur. Leyding hücre olgunlaşması ve testesteron salgılanması görülür [110] . Otozomal dominant geçiş göstermektedir. Bilateral testis büyümesi yaygın bulgudur nadiren testiküler mikrolitiazis görülebilir. Etkilenen erkekler, tipik olarak üç yaşında puberte bulguları ile ortaya çıkar ve buna erken epifiz füzyonu ve son yetişkin boyun kısa kalması ile sonuçlanan hızlandırılmış iskelet olgunlaşması eşlik eder. Tedavinin genel amacı, virilizasyonu en aza indirmek ve yetişkin boy potansiyelini en üst düzeye çıkarmaktır. Tedavide spironolakton, testolakton, bikalutamid ve anastrozol verilebilir [111].

2.2.2.2.1.6. McCune - Albright Sendromu

Genelde doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra vücutta ortaya çıkan cafe au lait lekeleri hastalığın en sık belirtisidir. Kemiklerde fibroplazi görülmektedir. Kızlarda tekrarlayan over kistlerinden ve erkeklerde otonom testesteron üretiminden kaynaklanan PPP'ye neden olmaktadır. Daha nadir olmakla birlikte bu vakalarda otoimmün olmayan hipertiroidizm, büyüme hormonu fazlalığı, FGF-3 aracılı fosfat kaybı, yenidoğan hiperkorigolinemisi görülebilmektedir [112]. McCune- Albright sendromu Gs uyarıcı proteinin alt biriminin postzigotik mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Kız çocuklarında erkeklere göre daha fazla görülmektedir [113]. McCune-Albright sendromu yaşamın ilk aylarında veya ilk yıllarında izole menstrüasyon görülebilir. Tam klinik tablo daha sonra meme büyümesi ve kasık kılları ile gelişebilir. Ultrasonografi ile tanı konulan over kistleri döngüseldir ve tedavisi zordur. Diğer tüm tedaviler başarısız olduğunda genellikle sistektomi veya

over ameliyatı gereklidir. Biyokimyasal değerlendirmede düşük plazma gonadotropin düzeyi ilişkili çok yüksek plazma östradiol düzeyi görülür. Gonadotropin releasing hormon stimülasyon testine yanıt yoktur. McCune Albright sendromunda café-au-lait lekeleri hiperpigmentlidir, tipik olarak açık kahverengi veya kahverengidir, düzensiz sınırlara sahiptir ve genellikle kemik lezyonları ile aynı tarafta, tek taraflı olarak dağılmıştır. Tedavide aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır [10].

2.2.2.2.1.7. Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal steroidogenezin kalıtsal bozukluğudur. Steroidogenezde yer alan bazı enzimlerin fonksiyonel kusurundan kaynaklanmaktadır. Kortizol üretimi bozulmasına bağlı olarak kortikotropin salgılatıcı hormon ve adrenokortikotropik hormonun aşırı salgılanmasına ve bunun sonucunda adrenal bezlerin hiperplazisine neden olur. Konjenital adrenal hiperplazi vakalarının %90'ından fazlasında 21-hidroksilaz enzim eksikliği görülmektedir [114]. 21-hidroksilaz eksikliği olan hastalar kortizol sentezleyemez ve sonuç olarak adrenal korteks kortikotropin tarafından uyarılır ve kortizol öncüllerini aşırı üretir. Klasik KAH'lı kızlarda yüksek düzeyde androjene maruziyet sonucu virilize ve belirsiz dış genital organlara görülür. Erkek çocuklarda adrenal androjenlerin aşırı üretimi nedeniyle tedavi edilmeyen hastalarda hızlı büyüme, kemik yaşı ilerlemesi, kasık kılları gelişimi ve penis büyümesi olur. Aynı zamanda aldosteron eksikliğine bağlı olarak tuz kaybı gelişir ve bu durum hipovolemik şoka neden olabilmektedir. Çoğu klasik KAH vakası günümüzde yenidoğan döneminde teşhis edilmektedir. Androjen fazlalığına dair klinik varsa tetkik edilmelidir [115][116]. Klasik 21-hidroksilaz eksikliğinde progesteron ve 17 hidroksiprogesteron plazma düzeyleri artmıştır. Günümüzde KAH tanısı prenatal olarak konulabilir ve hastalık tedavi edilebilir. Fetüste amniyotik sıvıda 17- hidroksiprogesteron ölçümü ile tanı konulur. Anneye verilen deksametazon tedavisi plasentadan geçerek ACTH baskılar, böylece virilizasyonun önüne geçilebilir. Tedavide glukokortikoidler ve mineralokortikoidler kullanılır. Özellikle etkilenen kızlarda cerrahi tedavilerle normal doğurganlık sağlanabilmektedir [114][117].

2.2.2.2.1.8. Ekzojen Seks Steroidlerine Maruziyeti

Prepubertal çocuklarda östrojen maruziyeti, kızlarda izoseksüel ve erkeklerde heteroseksüel erken pubertal gelişime neden olabilir. Bu durumda gelişen semptomlar meme gelişimi, areola, linea alba, genital ve deri kıvrımlarında hiperpigmentasyon ve buna ek olarak kızlarda vajinal akıntı ve menstrüasyondur [118]. Daha önce de belirtildiği gibi ftalatlar, bisfenol A, polibromlu difenil eterler, organoklorür pestisitler gibi çevredeki birçok madde östrojenik etki göstererek PPP'ye neden olabilmektedir [119].

2.2.2.2.1.9. Juvenil Hipotiroidizm

Juvenil hipotiroidizmde gecikmiş puberte, boy kısalığı, PP ve izole menarş görülebilir. Puberte prekoks gelişimi, yüksek serum prolaktinin gonadal steroidogenezi uyarmasıyla ilişkilidir. Prolaktinin seviyesiyle ile puberte prekoksun derecesi benzerdir. Tiroid hormonu replasmanı ile klinik düzeltilmektedir [12].

2.2.2.3. Normal Puberte Varyantları

2.2.2.3.1. Prematür Telarş

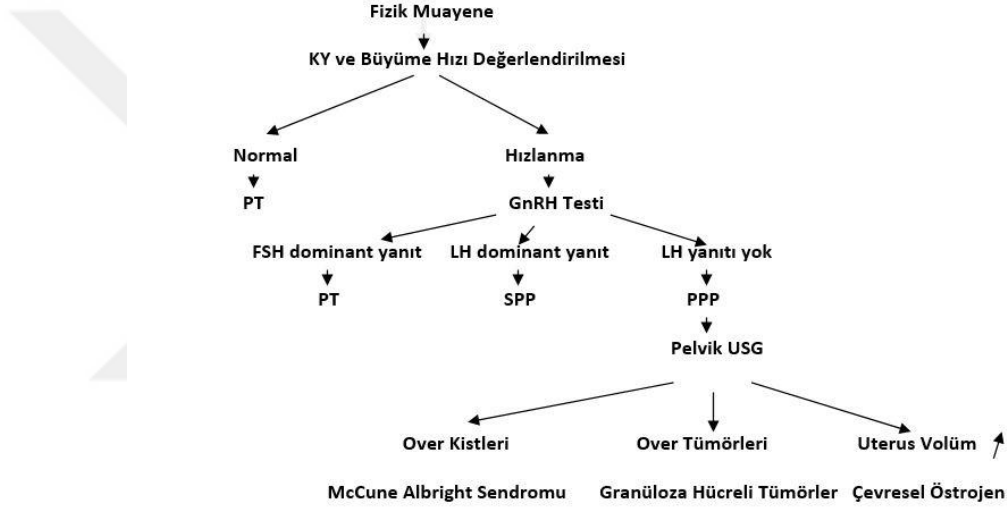
Prematür telarş, 8 yaşından önce izole meme gelişimiyle karakterize durumdur. İyi huyludur ve kendini sınırlar. Çoğu durumda meme gelişimi Tanner evre-2'yi geçmez ve gerileme gösterir. Nadiren PP'ye ilerleme görülebilir [120]. Vakaların %60'ı Tanner evre 2, % 30 'u Tanner evre 3 ve %10'u Tanner evre 4 evresi meme gelişimi göstermektedir. Meme genellikle hassastır ve palpasyonla ağrılıdır [70].

Prematür telarş olgularında temel fizyolojik olay FSH artışıdır. Bu artışa granüloza hücrelerinden salgılanan inhibin-b'nin sebep olduğu düşünülmektedir. İnhibin-b granüloza hücrelerinden üretilir. Tekal androjen sentezini uyarır dolayısıyla östradiol seviyesini artırır. Prematür telarş, artan FSH'nin etkisi nedeniyle olan foliküler gelişimle ilişkilidir. Prematür telarş tanılı hastalarda inhibin-b ve FSH konsantrasyonlarının bazı çalışmalarda, normal çocuklara göre yüksek olması bu durumu destekler niteliktedir [120].

İki yaşından önce başlayan PT olgularında FSH'nin yanında LH yüksek seviyelere çıkabilir ve bu durum mini puberteyle ilişkilendirilmiş olup tedavi gerektirmez [12].

Prematür telarş olgularında over ve uterus boyutları normaldir, bazal gonadotropin ve östradiol değerleri prepubertaldır (Şekil 9). Prematür telarş izole meme gelişiminden SPP'ye ilerleyen sürecin başlangıcı olabilir. Olguların % 10- 18,4 oranında PP'ye ilerlediği öne sürülmüştür. Bu olgularda primer hipotiroidizm ekarte edilmelidir. Mutlaka büyüme ve kemik yaşı takibi yapılmalıdır [12] [121].

Prematür telarşın patofizyolojisi net bilinmemektedir. Obezite, endokrin bozucu kimyasallar, östrojene karşı artan meme duyarlılığı, yumurtalık kistleri tarafından östrojen salınması, adrenal kökenli öncüllerden östrojen üretimi, gıdadan eksojen östrojen kontaminasyonu (soya ürünleri) ve HHG aksın geçici aktivasyonu PT nedenleri arasındadır [10][122].



Şekil 9: Prematür telarş şüpheli hastaya yaklaşım [70]

2.2.2.3.2. Prematür Adrenarş-Pubarş

Kızlarda 8 yaşından, erkeklerde 9 yaşından önce pubik veya koltuk altı kıllanması olması prematür pubarş olarak adlandırılır. Diğer pubertal bulguların eşlik etmediği ve tedavi gerektirmeyen pubertal gelişimin iyi huylu bir varyantıdır. En yaygın nedeni erken adrenarştır. Adrenarş, adrenal korteksin zona retikülaris tabakasından artan androjen sekresyonuyla ortaya çıkar. 17- alfa hidroksilaz ve 17,20 liyaz aktivitelerindeki artışa bağlı olarak serum DHEA ve metaboliti DHEA-S serum düzeyinin 40 ug/dl 'nin üzerine çıkması adrenarşın biyokimyasal göstergesidir. Fiziksel adrenarşın göstergesi ise pubarştır. Pubarş kasık ve aksiller kılların gelişimi,

cillte ve saçta yağlanma, akne-komedon ve yetişkin apokrin kokusuyla karakterizedir. Adrenarş normal çocuklarda 6-8 yaşında görülebilir ve pubarş eşlik etmez [12] [123].

Prematür adrenarş, teşhisi koymak için KAH, androjen üreten tümörler ve PP gibi diğer hiperandrojenik durumlar dışlanmalıdır. Prematür adrenarş tanılı çocuklar genelde yaşlılarından uzun ve kiloludur. Prematür adrenarş obezite, hiperinsülinizm ve dislipidemi ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda obezite ve tip 2 diyabet mellitus tanılı hastalarda yüksek steroid konsantrasyonlarının yanı sıra adrenal steroidojenik enzim gen ekspresyonunda artış gözlenmiştir [124]. Bazı çalışmalarda intrauterin gelişim geriliği ve düşük doğum ağırlığı ile PA ilişkili bulunmuştur. Özellikle düşük doğum ağırlığı öyküsü olanlarda erken çocukluk döneminde hızlı kilo alımıyla birlikte mevcutsa puberte öncesi DHEA-S seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür [125]. Çalışmalarda PA'nın kızlarda erkeklere göre 5 kat yaygın olduğu gösterilmiştir. Kızlarda periferik androjen öncüllerinin aktif öncüllere dönüşümü daha yüksek oranlardadır. Bu durum vücut yağ dokusu oranıyla açıklanmaktadır. Klinik androjen etkinin kızlarda daha yaygın olmasına rağmen, hiçbir klinik olmadan sadece biyokimyasal adrenarşın erkeklerde daha yaygın olduğu bildirilmiştir [126]. Prematür adrenarş olgularında metabolik sendrom ve PKOS gelişme olasılığı yüksektir [127].

Prematür adrenarş olgularında yüksek DHEA-S, testesteron ve androstenedion konsantrasyonları kemik yaşı ilerlemesiyle pozitif ilişkilidir. Bu olguların kemik yaşı, büyüme hızı ve PP takibinin yakından yapılması gereklidir [123].

2.2.2.3.3. Prematür Menarş

Prematür menarş, prepubertal dönemde vajinal kanamayla kanamayla karakterizedir. Ek pubertal bulgu eşlik etmez, iyi huyludur ve kendini sınırlar. İzole ya da tekrarlayan adet dönemleri ile kendini gösterebilir. Yapılan çalışmalarda 1-4 kanama döneminden sonra bu durumun durduğu bildirilmiştir. Bu olguların büyük çoğunluğunda normal pubertal gelişim izlenmiştir. Beklenmeyen vajinal kanamanın ayırıcı tanısı over kistleri, enfeksiyonları ve tümörleri, yabancı cisim, cinsel istismar, McCune Albright sendromu ve puberte prekoksü içerir. Prematür menarş bir dışlama tanısıdır. Bu kızlar vajinal kanamaları durana kadar takip edilmelidir [128]. Prematür menarşın patofizyolojisi net olarak ortaya konamamıştır. Bu durumun

endometriyumun çok düşük prepubertal östrojen seviyelerine karşı duyarlılığından kaynaklandığı düşünülmektedir [129].

2.2.2.3.4. İnfantil Pubik Kılınma

Yaşamın ilk yılında izole genital kılınma ile karakterize durumdur. İyi huyludur ve çoğunlukla kendiliğinden geriler. Başlangıç yaşı çok erkendir ve genital kıl dağılımı farklıdır. Skrotum üzerinde ve labiumda kılınma görülür [130]. Dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri normal veya hafif artmış olabilir [131]. İnfantil pubik kılınmanın nedeni olarak mini puberte sırasında artan östrojen etkisi olduğu düşünülmektedir. İnfantil pubik kılınma ilerleyen yıllarda metabolik düzensizliklere neden olabilir. Pubik kılınma miktarı fazla olan bebekler hiperandrojenizm, puberte prekoks, konjenital adrenal hiperplazi gibi durumlar açısından yakından izlenmelidir. İzlem sırasında kliteromegali, ileri kemik yaşı, hızlı büyüme ve artan penis uzunluğu patolojik bulgulardır [132].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA GRUBU

Bu çalışma Medipol Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No:99, 3 Şubat 2022). Hasta verileri hastane bilgisayar sisteminden dosyalar retrospektif olarak taranarak elde edildi. Çocuk Endokrin polikliniğine 2016-2021 tarihleri arasında başvuran 8 yaşından önce meme büyümesi şikayetiyle başvuran PT ve idiyopatik SPP tanısı alan kız hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan toplamda 104 kız hasta dahil edildi. Prematür telarş tanılı 49'u (%47.1) kız hasta grup 1'i, santral puberte prekoks tanılı 55 (%52.9) kız hasta grup 2 'yi ve santral puberte prekoks tanısı konmuş olup tedavi başlama zamanı ve tedavinin 1. yılında başvurusu olan 23 kız hasta grup 3'ü oluşturmaktadır. Tetkikleri tamamlanmamış ve ek hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Prematür telarş grubunda 2-8 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Olgularda yaş, FSH, LH, LH/FSH, E2, TSH, serbest T4, kemik yaşı (sol el bilek grafisi), suprapubik USG, boy, boy SDS, tartı, tartı SDS, hedef boy, hedef boy SDS, ÖSB, ÖSB SDS, tartı, tartı SDS, yıllık büyüme hızı, büyüme hızı SDS, gestasyonel haftası ve doğum tartısı kaydedildi. Dosya kayıtlarından saptanan verilerle ileri istatistik yöntemler kullanılarak PT ve SPP tanılı kız hastalar tanı zamanındaki antropometrik, klinik ve laboratuvar özellikler açısından karşılaştırıldı. Aynı zamanda SPP tanılı kız hastalarda tedavi başlama zamanı ve tedavinin 1.yıl laboratuvar verileri, suprapubik USG bulguları, KY, antropometrik ölçümlerle karşılaştırıldı. Tedavinin etkinliği gözlemlendi. Hastaların vücut ağırlıkları SECA marka dijital tartı ile boy uzunlukları SECA marka stadiyometre ile ölçüldü. Boy, boy SDS, tartı, tartı SDS değerleri Olcay Neyzi kriterlerine göre, ergenlik evrelemesi Tanner Marshall metoduna göre, kemik yaşı çekilen sol el bilek grafipleri çekilerek Greulich ve Pyle metoduna göre ve 6 yaşından büyük hastaların ÖSB Bayley-Pinneu metoduna göre değerlendirildi. Vücut kitle indeksi tartı (kg)/boy uzunluğu (m)² formülüyle hesaplandı. LH, FSH ve E2 değerleri ICMA yöntemiyle ölçüldü. Puberte prekoks ve PT ayrımının yapılamadığı durumlarda GnRH stimülasyon testi kullanıldı. Bu test için sabah erken saatlerde hastalara 2,5 µg/kg (max 0,1 mg) GnRH uygulandı. Daha sonra

30., 60. ve 90. dakikalarda kan örneği alınarak LH, FSH ve E2 değerlerine bakıldı. Gonadotropin stimülasyon testinde LH >5 mIU/mL olan ve tepe LH/FSH oranı >0.66 olan hastalar santral puberte prekoks lehine değerlendirildi. Santral puberte prekoks kliniği olan tüm hastalara santral patolojileri ekarte etmek için kraniyal MRI yapıldı. Bizim çalışmamızdaki SPP tanılı hastalar idiyopatik etyolojiye sahiptir. Görüntüleme uterus uzun ekseninin ≥ 35 mm ve over hacmi ≥ 2 cc olması SPP lehine değerlendirildi. Over hacmi transvers çap x antero-posterior çap x longitudinal çap x 0.523 formülüyle hesaplandı. Kemik yaşı 1 yılı veya 2 SD'yi aştığında SPP açısından anlamlı kabul edildi. Vücut kitle indeksi ≥ 95 . persentil olan hastalar obez, 85-95 persentil olan hastalar fazla kilolu olarak incelendi. Doğum haftası ≥ 37 gestasyon haftası olanlar term doğum diğerleri preterm doğum olarak, doğum ağırlığı 2500gr ve altında olanlar hastalar düşük doğum ağırlıklı olarak incelenmiştir.

Kızlarda hedef boy: (Anne boyu+baba boyu-13 cm) / 2 formülüyle hesaplandı. Santral puberte prekoks tanısı konan hastalara leuprolide asetat tedavisi aylık intramusküler tedavi şeklinde başlandı. Hastalar 3-6 aylık aralıklarla poliklinik kontrolüne çağrıldı. Kontroller sırasında antropometrik ölçümleri, FSH, LH, E2 düzeyleri kontrol edildi. Bununla beraber 6-12 ay ara ile KY bakıldı. Klinik olarak pubertal bulguları ilerleme gösteren ve hormon düzeyleri kontrol altına alınamayan hastalarda tedavinin dozu artırıldı.

3.3. İSTATİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS testi ve Tamhane's T2 testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn's testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren

parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin geliş-1.yıl karşılaştırmalarında Paired Sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin geliş-1.yıl karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi, Fisher's Exact test, Fisher Freeman Halton test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya 2016-2021 tarihleri arasında Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniği'ne 8 yaşından önce meme büyümesi şikayetiyle başvuran toplam 104 kız hasta dahil edilmiştir. Prematür telarş tanılı 49 (%47.1) kız hasta Grup 1'i, SPP tanılı 55 (%52.9) kız hasta Grup 2'yi ve SPP tanılı olup tedavi başlama zamanı ve tedavinin 1.yılında başvurusu olan 23 kız hasta Grup 3'ü oluşturmaktadır.

Tablo 8: Grup 1 ve Grup 2 arasında antropometrik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi

	Grup 1 (Min-Max)-(Ort±SS)	Grup 2 (Min-Max)-(Ort±SS)	P
TY (yıl) (medyan)	(2,3-8,83)-(6,36±1,66 (6,8))	(4,83-8,81)-(7,53±0,78 (7,8))	¹ 0,000 *
KY/TY	(0,63-1,3)-(0,99±0,14)	(0,1-1,75)-(1,22±0,22)	² 0,000 *
KY (yıl)	(1,5-8,83)-(6,45±2)	(5-12)-(9,34±1,32)	² 0,000 *
Boy (cm)	(93-141)-(117,93±10,93)	(105-146)-(128,78±8,28)	² 0,000 *
Boy SDS	(-1,78-2,61)-(0,24±0,9)	(-2,24-3,1)-(0,87±1,13)	² 0,003 *
Tartı (kg) (medyan)	(12,3-83)-(23,73±10,45 (22,9))	(18-48)-(29,7±6,91 (28,4))	¹ 0,000 *
Tartı SDS	(-2,11-2,68)-(0,16±1,04)	(-1,18-3,21)-(0,91±1,03)	² 0,000 *
VKİ (kg/m ²)(medyan)	(11,89-27,1)-(16,25±2,73 (15,5))	(0,62-55)-(18,25±6,16 (17,2))	¹ 0,001 *
VKİ SDS	(-3,33-2,88)-(0,09±1,18)	(-1,33-2,79)-(0,78±0,84)	² 0,001 *
VKİ persentil	(0,04-99,8)-(49,61±31,97)	(9,18-99,72)-(70,21±23,33)	² 0,000 *
Hedef boy (cm)	(145-174)-(160,22±5,84)	(143-177,5)-(160,9±6,63)	² 0,585
Hedef boy SDS (medyan)	(-3,8-1,86)-(-0,43±1,06 (-0,4))	(-3,34-7)-(-0,22±1,5 (-0,1))	¹ 0,475
ÖSB	(138,9-171,7)-(159,87±6,21)	(139-182,4)-(158,13±9,53)	² 0,307
ÖSB SDS	(-4-1,47)-(-0,56±1,01)	(-4,05-3,29)-(-0,82±1,6)	² 0,343
LH (IU/L) (medyan)	(0-1,76)-(0,3±0,31 (0,2))	(0,06-7,42)-(1,31±1,69 (0,6))	¹ 0,000 *
FSH (IU/L) (medyan)	(0,19-9,75)-(2,65±1,77 (2,2))	(0,48-10,17)-(4,51±2,86 (4))	¹ 0,000 *
LH/FSH (medyan)	(0-2,95)-(0,2±0,43 (0,1))	(0,02-2,6)-(0,33±0,5 (0,2))	¹ 0,024 *

T4 (ng/dl) _(medyan)	(0,09-4)-(1,22±0,5 (1,2))	(0,05-2,55)-(1,02±0,36 (0,9))	¹ 0,001 *
TSH (mU/L) _(medyan)	(0,95-8)-(2,9±1,34 (2,9))	(0,57-8,7)-(2,53±1,35 (2,2))	¹ 0,080
Östradiol (pg/ml) _(medyan)	(0,2-27)-(6,28±6,35 (5))	(0,5-63,07)-(19,85±17,25 (13))	¹ 0,000 *
Uterus uzun eksen (mm)	(9-55)-(23,45±9,13)	(11-43)-(27,13±8,14)	² 0,032 *
Sağ over hacmi (cc) _(medyan)	(0,3-3,6)-(1,06±0,74 (0,8))	(0,13-6,1)-(1,87±1,29 (1,8))	¹ 0,000 *
Sol over hacmi (cc) _(medyan)	(0,26-2,2)-(0,96±0,51 (0,9))	(0,13-5)-(1,72±1,12 (1,6))	¹ 0,000 *
Pik LH (IU/L) (n=38) _(medyan)	(0,12-6)-(3,15±1,41 (3))	(1,27-22,19)-(8,94±5,92 (7))	¹ 0,000 *
Pik FSH (n=38)	(2,03-21,98)-(13,57±5,18)	(3,17-28)-(16,86±6,94)	² 0,117
Pik LH/ FSH (n=38) _(medyan)	(0,01-1,03)-(0,28±0,23 (0,2))	(0,13-2,16)-(0,62±0,5 (0,5))	¹ 0,009 *
Doğum haftası _(medyan)	(30-41)-(37,41±2,06 (38))	(26-41)-(37,11±3,07 (38))	¹ 0,719
Doğum tartısı (gr) _(medyan)	(2000-4500)-(3426,12±612,43 (3500))	(650-4000)-(3196±748,44 (3390))	¹ 0,122
n %)		n %)	
Ergenlik evresi			
2	33 (%67,3)	31 (%56,4)	³ 0,366
3	10 (%20,4)	18 (%32,7)	
4	6 (%12,2)	6 (%10,9)	
Vücut Kitle İndeksi			
Normal	39 (%79,6)	36 (%65,5)	³ 0,229
Fazla kilolu	7 (%14,3)	11 (%20)	
Obez	3 (%6,1)	8 (%14,5)	
Doğum Ağırlığı			
Düşük doğum ağırlığı (kg)	5 (%10,2)	8 (%14,5)	⁴ 0,710
Normal doğum kilosu (kg)	44 (%89,8)	47 (%85,5)	
Doğum Haftası			
Preterm	21 (%42,9)	20 (%36,4)	³ 0,499
Term	28 (%57,1)	35 (%63,6)	

¹Mann Whitney U Test ²Student t Test ³Ki-Kare Test ⁴Continuity (Yates) Düzeltmesi
**p*<0.05

Grup 1' in medyan TY değeri 6,8 yıl iken Grup 2' nin medyan TY değeri 7,8 yıl olarak bulundu. Grup 1' in ortalama TY değeri (6,36±1,66 yıl), Grup 2 'nin

ortalama TY değerinden ($7,53 \pm 0,78$ yıl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$) (Tablo 8).

Grup 1'in ortalama KY/TY değeri ($0,99 \pm 0,14$), Grup 2'nin ortalama KY/TY değerinden ($1,22 \pm 0,22$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$) (Tablo 8).

Grup 1'in ortalama KY değeri ($6,45 \pm 2$ yıl), grup 2 ortalama KY değerinden ($9,34 \pm 1,32$ yıl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$) (Tablo 8).

Grup 1'in ortalama boy SDS değeri ($0,24 \pm 0,9$), Grup 2'nin ortalama boy SDS değerinden ($0,87 \pm 1,13$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.003$; $p<0.05$) (Tablo 8).

Grup 1'in ortalama tartı SDS ve VKİ SDS değerleri (sırasıyla $0,16 \pm 1,04$; $0,78 \pm 0,84$), Grup 2'nin tartı SDS ve VKİ SDS değerlerinden (sırasıyla $0,91 \pm 1,03$; $0,78 \pm 0,84$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$) (Tablo 8).

Grup 1'in medyan LH ve FSH değeri 0.2 IU/L ve 2.2 IU/L iken Grup 2'nin medyan LH ve FSH değeri $0,6$ IU/L ve 4 IU/L'dir. Grup 1'in ortalama LH değeri ($0,3 \pm 0,31$ IU/L), Grup 2'nin ortalama LH değerinden ($1,31 \pm 1,69$ IU/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$) (Tablo 8).

Grup 1'in ortalama FSH değeri ($2,65 \pm 1,77$ IU/L), Grup 2'nin ortalama FSH değerinden ($4,51 \pm 2,86$ IU/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$) (Tablo 8).

Grup 1'in ortalama LH/FSH değeri ($0,2 \pm 0,43$), Grup 2'nin ortalama LH/FSH değerinden ($0,33 \pm 0,5$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.024$; $p<0.05$) (Tablo 8).

Grup 1'in ortalama serbest T4 değeri ($1,22 \pm 0,5$ ng/dl), Grup 2'nin ortalama serbest T4 değerinden ($1,02 \pm 0,36$ ng/dl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.001$; $p<0.05$) (Tablo 8).

Grup 1'in ortalama östradiol değeri ($6,28 \pm 6,35$ pg/ml), Grup 2'nin ortalama östradiol değerinden ($19,85 \pm 17,25$ pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$) (Tablo 8).

Grup 1' in ortalama sağ ve sol over hacmi, uterus uzun eksen uzunluğu (sirasıyla 1,06±0,74 cc, 0,96±0,51 cc, 23,45±9,13 mm), Grup 2 ' nin ortalama sağ ve sol over hacmi, uterus uzun eksen uzunluğundan (sirasıyla 1,87±1,29, 1,72±1,12 , 27,13±8,14) anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.000; p<0.05 p:0.000; p<0.05,p:0.032; p<0.05) (Tablo 8).

Grup 1 ve Grup 2 ' nin medyan LH/FSH değeri sırasıyla 0,2 ve 0,5 olarak bulunmuştur. Grup 1' in ortalama pik LH/FSH değeri (0,28±0,23), Grup 2' nin ortalama pik LH/FSH değerinden (0,62±0,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.000; p<0.05)(Tablo 8).

Grup 1 ve Grup 2 ' nin medyan pik LH değerleri sırasıyla 3 IU/L ve 7 IU/L ' dir. Grup 1' in ortalama LH değeri (3,15±1,41 IU/L), Grup 2 'nin ortalama LH değerinden (8,94±5,92) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.000; p<0.05)(Tablo 8).

Grup 1 ve Grup 2 arasından hedef boy, hedef boy SDS, ÖSB, ÖSB SDS, TSH, pik FSH, doğum haftası ve doğum tartısı parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05)(Tablo 8).

Gruplar 1 ve Grup 2 arasında ergenlik evresi dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Grup 1 ' de 33 (% 63,7) hasta Tanner evre 2, 10 (% 20,4) hasta Tanner evre 3 ve 6 (%12,2) hasta Tanner evre 4' te yer almaktadır. Grup 2' deyse 31 (% 5,4) Tanner evre 2, 18 (%32,7) hasta Tanner evre 3' te ve 6 (% 10,9) hasta Tanner evre 4 ' te yer almaktadır.

Grup 1' de 7 (% 14,3) hasta fazla kilolu ve 3 (% 61) hasta obez olarak bulunmuştur. Grup 2 ise 11 (%20) hasta fazla kilolu, 8 (% 14,5) hasta obez olarak bulunmuştur.

Grup 1 ve Grup 2 arasında doğum ağırlığı dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Grup 1 ' de 5 hasta (% 10,2) , Grup 2 ' de 8 (% 14,5) hasta düşük doğum ağırlığına sahipti.

Grup 1 ve Grup 2 arasında preterm ve term doğum dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Grup 1' de 21 (%42,9) hasta ve Grup 2' de 20 (% 36,4) hasta preterm doğum öyküsüne sahipti(Tablo 8).

Tablo 9: Grup 1'de ergenlik evresine göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

	Evre 2	Evre 3	Evre 4	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
TY(yıl) (medyan)	6,13±1,65 (6,4)	6,61±1,88 (7)	7,19±1,12 (7,6)	¹ 0,220
KY/TY	0,99±0,16	0,95±0,1	1,02±0,1	² 0,664
KY(yıl)	6,31±2,12	6,38±1,89	7,36±1,46	² 0,504
Boy (cm)	117,33±11,55	117,95±11,24	121,17±7,08	² 0,740
Boy SDS	0,48±0,91	-0,16±0,76	-0,41±0,52	² 0,020*
Tartı(kg) (medyan)	23,98±12,27 (22)	22,88±6,48 (23,6)	23,77±3,02 (24,3)	¹ 0,618
Tartı SDS	0,3±1,08	-0,08±1,12	-0,16±0,64	² 0,449
VKİ (kg/m2) (medyan)	16,33±3,05 (15,4)	16,06±2,19 (15,7)	16,12±1,85 (15,4)	¹ 0,982
VKİ SDS	0,08±1,3	0,02±1,04	0,27±0,82	² 0,918
VKİ persentil	50,97±33,66	51,71±32,57	38,67±22,12	0,677
Hedef boy (cm)	161,36±6,06	159,9±4,01	154,5±3,85	² 0,026*
Hedef boy SDS (medyan)	-0,23±1,12 (-0,2)	-0,47±0,66 (-0,4)	-1,46±0,67 (-1,5)	¹ 0,011*
ÖSB (cm)	159,94±7,37	160,95±4,62	157,88±2,41	² 0,698
ÖSB SDS	-0,58±1,19	-0,32±0,75	-0,84±0,39	² 0,665
LH(IU/L)(medyan)	0,27±0,22 (0,2)	0,14±0,15 (0,1)	0,68±0,56 (0,6)	¹ 0,012*
FSH(IU/L) (medyan)	2,75±2 (2,2)	2,45±1,08 (2,5)	2,43±1,46 (2)	¹ 0,927
LH/FSH (medyan)	0,15±0,14 (0,1)	0,33±0,92 (0)	0,31±0,2 (0,3)	¹ 0,014*
Östradiol (medyan)	7,13±7,15 (5)	6,21±3,85 (5)	1,7±1,71 (0,9)	¹ 0,055
Uterus Uzun				
Eksen(mm)	21,61±8,43	27,4±12,13	27±3,35	² 0,127
Sağ over hacmi (cc)				
(medyan)	1,09±0,72 (0,9)	0,77±0,38 (0,7)	1,37±1,17 (0,8)	¹ 0,491
Sol over(cc) (medyan)	0,98±0,49 (1)	0,86±0,49 (0,7)	1±0,67 (0,8)	¹ 0,815
Pik LH (IU/L) (n=38)				
(medyan)	3,09±1,57 (2,9)	3,34±1,75 (3,3)	3,24±0,05 (3,2)	-
Pik FSH (IU/L) (n=38)	15,17±4,41	5,66±5,13	12,66±0,23	-
Pik LH/FSH (n=38)				
(medyan)	0,21±0,11 (0,2)	0,72±0,45 (0,7)	0,25±0,01 (0,3)	-

¹Kruskal Wallis Test

²Oneway Anova Test

³Ki-Kare Test

⁴Fisher Freeman Halton Test

*p<0.05

Grup 1'de ergenlik evresi grupları arasında boy SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.020; p<0.05). Farklılığın

tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; evre 2 olan grubun ortalama boy SDS değeri ($0,48 \pm 0,91$), evre 3 ($-0,16 \pm 0,76$) ve Evre 4 ($-0,41 \pm 0,52$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.040$; $p_2:0.022$; $p<0.05$). Ergenlik evresi 3 ve 4 olan gruplar arasında boy SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 9).

Ergenlik evresi grupları arasında ortalama hedef boy SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.011$; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; evre 4 olan grubun ortalama hedef boy SDS değeri ($-1,46 \pm 0,67$), Evre 2 ($-0,23 \pm 1,12$) ve evre 3 ($-0,47 \pm 0,66$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.003$; $p_2:0.034$; $p<0.05$). Ergenlik evresi 2 ve 3 olan gruplar arasında hedef boy SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 9).

Ergenlik evresi grupları arasında LH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.012$; $p<0.05$). Evre 3 grubunda ortalama LH değeri ($0,14 \pm 0,15$ IU/L), evre 2 ($0,27 \pm 0,22$ IU/L) ve evre 4 ($0,68 \pm 0,56$ IU/L) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.038$; $p_2:0.003$; $p<0.05$). Ergenlik evresi 2 ve 4 olan gruplar arasında LH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 9).

Ergenlik evresi grupları arasında LH/FSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.014$; $p<0.05$). Evre 4 olan grubun ortalama LH/FSH değeri ($0,31 \pm 0,2$) , evre 2 ($0,15 \pm 0,14$) ve evre 3 ($0,33 \pm 0,92$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.046$; $p_2:0.003$; $p<0.05$). Evre 2 ve evre 3 olan gruplar arasında LH/FSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 9).

Grup 1' de; Tanner evre 2, evre 3 ve evre 4 grupları arasında TY, KY/TY, KY, boy, tartı, tartı SDS, VKİ, VKİ SDS, VKİ persentil, ÖSB, ÖSB SDS, FSH, E2, uterus uzun eksen uzunluğu, sağ ve sol over hacmi, parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 9).

Tablo 10: Grup 2’de ergenlik evresine göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

	Ergenlik evresi			P
	Evre 2	Evre 3	Evre 4	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
TY(yıl) (medyan)	7,44±0,72 (7,8)	7,72±0,7 (7,8)	7,4±1,26 (7,9)	¹ 0,427
KY/TY	1,23±0,16	1,18±0,32	1,3±0,2	² 0,535
KY(yıl)	9,19±1,27	9,51±1,45	9,58±1,3	² 0,651
Boy (cm)	128,66±7,91	128,58±9	130±9,35	² 0,932
Boy SDS	0,97±1,11	0,58±1,16	1,22±1,18	² 0,380
Tartı (Kg) (medyan)	29,41±6,43 (28,4)	29,19±7,36 (28)	32,7±8,42 (31)	¹ 0,607
Tartı SDS	0,9±0,95	0,66±1,13	1,67±0,92	² 0,116
VKİ(kg/m2) (medyan)	17,82±2,42 (17,1)	18,72±10,25 (16,9)	19,08±3,85 (18,1)	¹ 0,642
VKİ SDS	0,83±0,76	0,55±0,94	1,21±0,86	² 0,229
VKİ persentil	70,15±22,11	65,67±26,97	84,1±12,82	² 0,249
Hedef boy(cm)	162,56±6,73	158,31±6,23	160,08±5,34	² 0,089
Hedef boy SDS(medyan)	-0,05±1,15 (0,1)	-0,43±2,12 (-0,8)	-0,5±0,91 (-0,4)	¹ 0,089
ÖSB (cm)	158,64±9,46	157,24±9,45	158,07±11,69	² 0,892
ÖSB SDS	-0,72±1,58	-1±1,59	-0,86±1,99	² 0,849
LH (IU/L) (medyan)	0,95±1,53 (0,5)	1,24±1,21 (0,8)	3,36±2,42 (3,8)	¹ 0,013*
FSH (IU/L) (medyan)	3,55±2,6 (3)	5,53±2,68 (4,6)	6,45±3,09 (6,2)	¹ 0,005*
LH/FSH(medyan)	0,31±0,49 (0,2)	0,24±0,24 (0,2)	0,73±0,95 (0,4)	¹ 0,231
E2 (pg/ml) (medyan)	19,98±18,09 (13,8)	17,42±15,84 (11,8)	26,43±18 (30,9)	¹ 0,454
Uterus uzun eksen (mm)	28,42±8,37	24,89±7,53	27,17±8,66	² 0,349
Sağ over hacmi (cc) (medyan)	1,89±1,35 (1,8)	1,84±1,34 (1,5)	1,79±0,95 (1,8)	¹ 0,940
Sol over hacmi(cc) (medyan)	1,82±1,18 (1,7)	1,58±1,16 (1,5)	1,64±0,73 (1,9)	¹ 0,641
Pik LH (IU/L)(n=38) (medyan)	8,16±6,01 (5,5)	10,14±5,91 (8,2)	-	³ 0,345
Pik FSH (IU/L) (n=38)	15,81±6,52	18,49±7,65	-	⁴ 0,377
Pik LH/FSH (n=38) (medyan)	0,56±0,41 (0,5)	0,72±0,63 (0,5)	-	³ 0,777

¹Kruskal Wallis Test

²Oneway Anova Test³Whitney U Test

⁴Student t Test

⁵Ki-Kare Test

⁶Fisher Freeman Halton Test

*p<0.05

Grup 2’de ergenlik evresi grupları arasında ortalama LH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.013; p<0.05). Evre 2 olan

grubun ortalama LH değeri ($0,95 \pm 1,53$ IU/L), evre 4 grubunun ortalama LH değerinden ($3,36 \pm 2,42$ IU/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.005$; $p<0.05$). Diğer ergenlik evresi grupları arasında LH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Evre 2’ de medyan LH değeri 0.5 IU/L, evre 3’ te 0,8 IU/L ve evre 4’te 3.8 IU/L olarak bulunmuştur(Tablo 10).

Medyan FSH değeri evre 2’ de 3 IU/L, evre 3 ‘ te 4.6 IU/L, evre 4’ te 6.2 IU/L olarak bulunmuştur. Evre 2 grubunun ortalama FSH değeri ($3,55 \pm 2,6$ IU/L), evre 3 ($5,53 \pm 2,68$ IU/L) ve evre 4 ($6,45 \pm 3,09$ IU/L) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.006$; $p_2:0.015$; $p<0.05$). Ergenlik evresi 3 ve 4 olan gruplar arasında FSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 10).

Grup 2’de ergenlik evresi grupları arasında TY, KY/TY, KY, boy, boy SDS, tartı, tartı SDS, VKİ, VKİ SDS, VKİ persentil, hedef boy, hedef boy SDS, ÖSB, ÖSB SDS, LH/FSH, E2, uterus uzun eksen uzunluğu, sağ over ve sol over hacmi parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 10).

Tablo 11: Grup 1 'de VKİ düzeyine göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

	VKİ Düzeyi			P
	Normal	Fazla Kilolu	Obez	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
TY (yıl) (medyan)	6,28±1,64 (6,6)	6,97±1,28 (7,8)	5,97±2,86 (7,6)	¹ 0,374
KY/TY	0,98±0,15	0,97±0,13	1,04±0,1	² 0,763
KY (yıl)	6,35±1,95	6,89±1,77	6,72±3,65	² 0,791
Boy(cm)	117,32±10,16	122,57±13,38	115±16,52	² 0,458
Boy SDS	0,2±0,9	0,49±1,07	0,2±0,58	² 0,736
Tartı (kg)(medyan)	21,06±4,23 (21,7)	28,67±6,59 (31)	47±33,41 (41)	¹ 0,015*
Tartı SDS	-0,15±0,88	1,12±0,49	2,06±0,55	² 0,000*
VKİ (medyan)	15,3±1,78 (15,3)	19,11±0,88 (18,9)	21,96±4,66 (20,8)	¹ 0,000*
VKİ SDS	-0,29±0,99	1,32±0,17	2,16±0,62	² 0,000*
VKİ persentil	38,65±26,13	90,14±2,97	97,54±1,96	² 0,000*
LH(IU/L) (medyan)	0,32±0,33 (0,2)	0,24±0,22 (0,2)	0,11±0,1 (0,2)	¹ 0,486
FSH(IU/l)(medyan)	2,73±1,96 (2,3)	2,17±0,53 (2)	2,8±0,78 (3,1)	¹ 0,738
LH/FSH (medyan)	0,23±0,48 (0,1)	0,11±0,09 (0,1)	0,04±0,05 (0)	¹ 0,358
E2 (pg/ml) (medyan)	5,66±5,87 (5)	6,96±5,81 (5)	12,67±11,88 (13,7)	¹ 0,708
Uterus uzun eksen (cm)	22,97±9,52	26±8,08	23,67±7,51	² 0,729
Sağ over hacmi (cc) (medyan)	1,06±0,78 (0,8)	0,9±0,4 (1,1)	1,37±0,92 (1,9)	¹ 0,839
Sol over hacmi (cc)(medyan)	0,92±0,48 (0,9)	0,98±0,48 (1,2)	1,43±0,9 (1,9)	¹ 0,474

¹Kruskal Wallis Test

²Oneway Anova Test

³Fisher Freeman Halton Test

*p<0.05

Grup 1 'de obez, fazla tartılı ve normal tartılı hastalar arasında TY, KY/TY, KY, boy, boy SDS, , LH FSH, LH/FSH, E2, uterus uzun eksen uzunluğu, sağ over ve sol over hacmi, parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 11).

Tablo 12: Grup 2’de VKİ düzeyine göre çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

	Normal	Fazla Kilolu	Obez	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
TY (yıl) (medyan)	7,44±0,75 (7,7)	7,61±0,99 (7,9)	7,83±0,59 (8)	¹ 0,225
KY/TY	1,21±0,26	1,24±0,15	1,27±0,13	² 0,800
KY (yıl)	9,22±1,49	9,38±1,01	9,83±0,71	² 0,495
Boy(cm)	127±8,32	130,55±8,66	134,38±4,27	² 0,055
Boy sds	0,69±1,17	1,05±1,08	1,44±0,88	² 0,203
Tartı (kg) (medyan)	26,38±4,37 (27)	32,5±5,31 (32)	40,8±4,76 (40)	¹ 0,000*
Tartı sds	0,41±0,81	1,44±0,53	2,41±0,54	² 0,000*
VKİ (kg/m2)(medyan)	17±7,13 (16,3)	19,03±0,84 (18,9)	22,81±2,11 (22,2)	¹ 0,000*
VKİ SDS	0,32±0,57	1,29±0,2	2,15±0,38	² 0,000*
VKİ persentil	57,93±19,5	90,22±2,93	97,93±1,61	² 0,000*
LH (IU/L) (medyan)	1,25±1,74 (0,5)	1,64±1,69 (1)	1,11±1,57 (0,4)	¹ 0,310
FSH (IU/L) (medyan)	4,35±2,93 (3,8)	5,39±2,86 (6,9)	4,03±2,65 (3,8)	¹ 0,579
LH/FSH(medyan)	0,37±0,6 (0,2)	0,28±0,22 (0,2)	0,23±0,28 (0,2)	¹ 0,596
E2 (medyan)	17,56±15,85 (11,8)	33,36±17,42 (35)	11,55±14,61 (6,4)	¹ 0,010*
Uterus uzun eksen uzunluğu (mm)	26,42±8,09	26,91±8,12	30,63±8,57	² 0,423
Sağ Over hacmi (cc) (medyan)	1,9±1,36 (1,7)	2,13±1,25 (2,1)	1,36±0,95 (1,4)	¹ 0,358
Sol Over hacmi (cc) (medyan)	1,93±1,24 (1,7)	1,55±0,76 (1,6)	1,03±0,63 (1,2)	¹ 0,095
Pik LH (n=38) (medyan)	10,46±6,12 (8,7)	4,76±1,02 (5)	4,46±2,92 (5,1)	¹ 0,146
Pik FSH (n=38)	17,75±5,47	15,34±9,58	13,3±13,03	² 0,566
Pik LH/ FSH (n=38) (medyan)	0,65±0,5 (0,5)	0,4±0,24 (0,5)	0,66±0,81 (0,3)	¹ 0,608

¹Kruskal Wallis Test

²Oneway Anova Test

³Fisher Freeman Halton Test

*p<0.05

Grup 2’de fazla kilolu olanların ortalama E2 değeri, normal tartılı ve obez olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p₁:0.013; p₂:0.005; p<0.05). Normal ve Obez olanlar arasında E2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05)(Tablo 12).

Grup 2’de normal tartılı, fazla tartılı ve obez grupları arasında TY, KY/TY, KY, boy, boy SDS, LH, FSH, LH/FSH, uterus uzun eksen uzunluğu, sağ over ve sol over hacmi, pik LH, pik FSH, pik LH/FSH, parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

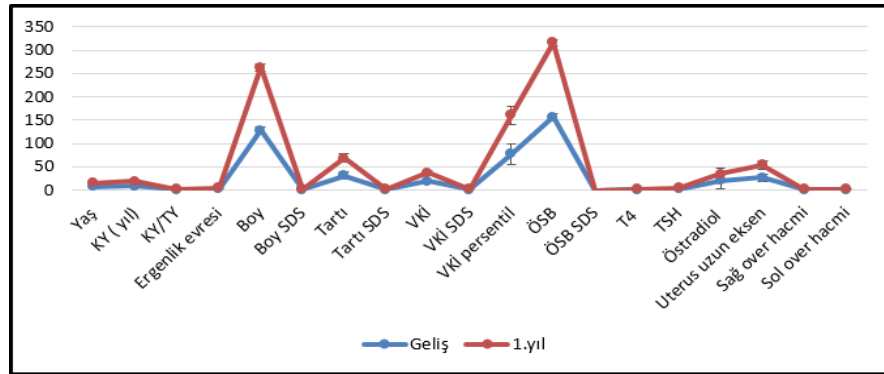
Tablo 13: Tedavi başlama zamanı ve tedavinin 1.yıl değerlerinde görülen değişimlerin değerlendirilmesi

	İlk geliş (n=23)	1.yıl takip (n=23)	P
	Ort±SS	Ort±SS	
TY (yıl)(medyan)	7,43±1 (7,8)	8,55±1,08 (8,9)	¹ 0,000*
KY(yıl)	9,41±1,32	10,35±1,39	² 0,000*
KY/TY	1,26±0,2	1,21±0,18	² 0,023*
Ergenlik evresi (medyan)	2,7±0,82 (2)	2,65±0,71 (3)	¹ 0,655
Boy(cm)	127,74±7,06	136,15±7,77	² 0,000*
Boy SDS	0,72±0,91	1,12±1,12	² 0,002*
Tartı(kg) (medyan)	30,87±7,41 (30)	37,74±9,37 (38)	¹ 0,000*
Tartı SDS	1,15±1,07	1,49±1,01	² 0,007*
VKİ (kg/m2) (medyan)	18,76±3,11 (18,2)	19,33±4,77 (20,4)	¹ 0,012*
VKİ SDS	1,04±0,91	1,25±0,81	² 0,098
VKİ persentil	77,75±21,76	83,36±19,64	² 0,133
ÖSB (cm)	156,98±6,88	159,12±6,17	² 0,103
ÖSB SDS	-1,04±1,17	-0,68±1,05	² 0,106
T4 (ng/dl)(medyan)	0,97±0,25 (0,9)	1,16±0,28 (1,2)	¹ 0,016*
TSH (mU/L) (medyan)	2,61±1,76 (2)	2,15±1,48 (1,8)	¹ 0,007*
E2 (pg/ml) (medyan)	21,05±16,69 (14,4)	14,35±13,07 (9)	¹ 0,058
Uterus uzun eksen (cm)	26,57±8,51	28±9,33	² 0,520
Sağ over hacmi (cc) (medyan)	1,44±0,85 (1,5)	1,53±1,03 (1,5)	¹ 0,288
Sol over hacmi (cc)(medyan)	1,44±0,85 (1,6)	1,26±0,88 (1,2)	¹ 0,664
Delta KY/TY (medyan)	-	0,82±0,76 (0,9)	-
Büyüme hızı (cm/yıl)	-	7,34±1,93	-
Büyüme hızı SDS	-	1,42±2	-

¹Wilcoxon Sign Test

²Paired Samples t Test

*p<0.05



Grafik 1: Tedavinin başlama zamanı ve tedavinin 1. yılı arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Tedavi başlama zamanı ortalama KY/TY değeri $1,26 \pm 0,2$, tedavinin 1.yılında ortalama KY/TY değeri $1,21 \pm 0,18$ olarak bulunmuştur. Ortalama KY/TY değerinde tedavinin başlama zamanına göre, tedavinin 1. yılında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.023$; $p<0.05$) (Tablo 13).

Ortalama boy SDS değerinde, tedavi başlama zamanına göre tedavinin 1.yılında görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p:0.002$; $p<0.05$)(Tablo 13).

Ortalama tartı SDS değeri tedavi başlama zamanı $1,15 \pm 1,07$, tedavinin 1.yılında, $1,49 \pm 1,01$ idi. Tedavi başlama zamanı ortalama tartı SDS değerine göre tedavinin 1.yılında görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.007$; $p<0.05$)(Tablo 13).

Tedavi başlama zamanı VKİ medyan değeri $18.2 \text{ m}^2/\text{kg}$ iken tedavinin 1.yılında VKİ medyan değeri $20.4 \text{ m}^2/\text{kg}$ olarak bulundu. Ortalama VKİ değeri tedavi başlama zamanı $18,76 \pm 3,11 \text{ m}^2/\text{kg}$, tedavinin 1. yıl takibinde $19,33 \pm 4,77 \text{ m}^2/\text{kg}$ idi. Ortalama VKİ medyan değerinde tedavinin 1.yılındaki görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.012$; $p<0.05$)(Tablo 13).

Tedavi başlama zamanı ortalama T4 değerine göre tedavinin 1.yılında ortalama T4 değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.016$; $p<0.05$)(Tablo 13).

Tedavi başlama zamanı ortalama TSH değerine göre, tedavinin 1.yılındaki ortalama TSH değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.007$; $p<0.05$)(Tablo 13).

VKİ SDS, VKİ persentil, ÖSB, ÖSB SDS, E2, uterus uzun eksen uzunluğu, sağ over ve sol over hacmi değerleri karşılaştırıldığında 1.yıl değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 13).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Puberte prekoks kızlarda 8 yaşından önce meme gelişimi ve erkeklerde 9 yaşından önce testis büyümesi görülmesidir. Santral puberte prekoks, HHG aksının erken kademeli aktivasyonu, her iki cinsiyette lineer büyüme ve kemik olgunlaşmasının hızlanmasıyla birlikte erkeklerde virilizasyon ve kızlarda feminizasyonla sonuçlanan bir sürecin sonucudur. Santral puberte prekoks kızlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir [65]. Son yıllarda puberte yaşının erkene kaydığı yönünde birçok çalışma mevcuttur. Kaplowitz ve ark. 1997'de yaptığı çalışmada meme ve pubik kıl gelişiminin önceki çalışmalarda elde edilen verilere göre beyaz kızlarda 1 yıl, Afro-Amerikalı kızlarda 2 yıl önce başladığı bulunmuştur [133]. Semiz ve ark. kentsel ve kırsal okullardaki 1562 kız ve 1749 erkek hastayla yaptığı çalışmada kızlarda Tanner telarş evre 2 için ortalama yaş değeri 10.16 ± 0.97 yıl, Tanner pubarş evre 2 için 10.57 ± 1.39 yıl erkeklerdeyse testis hacmi gelişimine göre Tanner evre 2 için ortalama yaş değeri 11.76 ± 1.28 yaş olarak saptanmıştır. Bu çalışmada Türk erkek çocuklarının puberte başlama yaşı dünyada diğer popülasyonlarla benzerken, Türk kız çocuklarının puberte başlama yaşının dünyadaki diğer popülasyonlara göre daha erken olduğu bulunmuştur [134]. Roche ve ark. 1995'te ABD'de 78 erkek hasta ve 67 kız hasta ile yaptıkları çalışmada erkeklerde Tanner genital evre 2 başlama yaşının ortalama değeri 12.1 yıl ve SDS değeri 0.7, kızlarda Tanner telarş evre 2 başlama yaşı ortalama değeri 11.2 yıl ve SDS değeri 0.7 olarak saptanmıştır [135]. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997 yılında 17.077 kız hastanın dahil edildiği çalışmada Afro-Amerikalı ve beyaz kızlar için ortalama telarş başlangıç yaşları sırasıyla 8.87 ± 1.93 yıl ve 9.96 ± 1.82 yıl, pubarş gelişimi için ortalama başlangıç yaşı sırasıyla 8.78 ± 2.00 yıl ve 10.51 ± 1.67 yıl saptanmıştır. Ortalama menarş yaşı Afro-Amerikalı kızlarda 12.16 ± 1.21 yıl ve beyaz kızlarda 12.88 ± 1.20 yıl olarak bulunmuş. Bu çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde o yıllarda kullanılan normlardan daha genç yaşlarda puberte bulguları görüldüğünü saptamışlardır [136]. Atay ve ark. İstanbul'da 4868 sağlıklı kızda gerçekleştirilen kesitsel çalışmada menarş medyan yaşı 12.74 yıl, Tanner evre 2 telarş medyan yaşı 9.65 yıl olarak bulunmuştur. Bu çalışmada Türkiye'de ergenlikteki seküler eğilim muhtemelen sona ermek üzere olduğunu öne sürmüşlerdir. Ergenlik evrelerindeki ortanca yaşlar azalan bir eğilim gösterse de ortanca menarş yaşı yaklaşık olarak 40 yıl öncekiyle aynı olarak bulunmuştur. Sosyoekonomik durum ve VKİ,

menarş ve pubertal evrelerdeki yaşı etkileyen ilişkili faktörler olarak değerlendirilmiştir. Postmenarş kızların VKİ SDS değerleri, premenarş kızlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Düşük sosyoekonomik düzey ile düşük VKİ ve beraberinde geç menarşla ilişkilendirilmiştir [137].

Puberte prekoks tanılı hasta sayısının yıllar içinde artması etiyolojiye yönelik daha fazla merak uyandırmıştır. Puberte prekoks ile beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörlerin ilişkisinin incelendiği, 2-8 yaş arası 50 kız çocuğunun dahil edildiği çalışmada daha yüksek miktarda yağ, enerji ve protein içeren fastfood tüketiminin artması, fiziksel aktivitenin azalması, endokrin bozucu kimyasal ve uyarıcı cihazlara maruz kalma gibi faktörlerin PP ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır [138]. Biro ve ark. yaptıkları prospektif kohort çalışmasında kızlarda Tanner evre 2 telarş başlangıç yaşının ırk, etnik köken, bölgeye ve VKİ 'ye göre değiştiğini belirtmişlerdir. Tanner evre 2 telarş başlangıç medyan yaşı, Afrika kökenli Amerikalı, Hispanik, Hispanik olmayan beyaz ve Asyalı katılımcılar için sırasıyla 8.8, 9.3, 9.7 ve 9.7 yıl olarak bulunmuştur. Beyaz kızlarda meme gelişiminin daha önceki yayınlarda bildirilenden daha genç yaşlarda başladığı gözlemlenmiş ve meme gelişiminde daha erken yaşlara kaymanın devam ettiğini, siyah kızlarda meme gelişimi beyaz kızlardan daha önce başladığını öne sürmüşlerdir [139]. Diyet protein alımının puberte başlangıç yaşına etkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada 5-6 yaşında daha yüksek hayvansal protein alımı erken pubertal büyüme atağı, menarş ve ses kırılmasıyla, 3-4 ve 5-6 yaşında daha yüksek bitkisel protein alımı gecikmiş puberte ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar, orta çocukluk döneminde hayvansal ve bitkisel protein alımının ergenlik zamanlaması ile farklı şekilde ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [140]. Atay ve ark. İstanbul' da 4868 sağlıklı kızda gerçekleştirilen kesitsel çalışmada menarş medyan yaşı 12.74 yıl, Tanner evre 2 telarş medyan yaşı 9.65 yıl olarak bulunmuştur [137]. Bizim çalışmamızda SPP tanılı hastaların yaş ortalaması $7,53 \pm 0,78$ yıl idi.

Onat ve ark. yaptıkları çalışmada SPP tanı zamanı 8 yaşın altında olan grupta yaş ortalaması 7.26 ± 0.53 yıl, Koç ve ark. yaptığı çalışmada PP tanılı kız hastaların yaş ortalaması 7.1 ± 0.9 yıl , Pasquino ve ark. yaptığı çalışmada PT yaş ortalaması 5.1 ± 2.0 yıl, Savaş-Erdeve ve ark. yaptığı çalışmada SPP tanılı hastaların yaş ortalaması 8.65 ± 0.81 yıl ve pubertal evre medyan yaşı Tanner evre 3 olarak bulunmuş [11][138] [141][142] . Bizim çalışmamızda ise , SPP tanılı kız hastaların yaş ortalaması $7,53 \pm 0,78$

yıl, PT tanılı hastaların yaş ortalaması $6,36 \pm 1,66$ yıl olarak saptadık. Çalışmamızda SPP tanılı grubunun takvim yaş ortalaması, PT grubunun yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Santral puberte prekoks grubunda 31 (% 5,4) hasta Tanner evre 2, 18 (%32,7) hasta Tanner evre 3' te ve 6 (% 10,9) hasta Tanner evre 4 olarak saptadık.

Birçok büyük ölçekli epidemiyolojik çalışma, kızlarda erken pubertal olgunlaşmanın seküler eğilimlerinin, son 30 yılda artan VKİ veya adipozite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Leptinin HHG eksenindeki aktive edici etkisinin, vücut yağ kütlesi ile PP başlangıcı arasında bağlantı kuran olası mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir. Obezitedeki hiperinsülinemi, androjen sekresyonunun uyarılması, yağ dokusunda aromatazin aktivasyonu ve karaciğerden seks hormon bağlayıcı globülin üretiminin azalması ile erken ergenliğe de katkıda bulunabilir. Düşük doğum ağırlığı ve hızlı büyümenin hiperandrojenemi ve PP bağlantılı olduğu bilinmektedir [37][143][144]. Bizim çalışmamızda SPP grubunda, PT grubuna göre VKİ, VKİ SDS ve VKİ persentil değerleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Koç ve ark. yaptığı çalışmada PP tanılı kız hastaların VKİ persentillerine göre % 60'ı aşırı kilolu, % 36'sı normal kilolu olarak bulunmuştur [138]. Fels Boylamsal çalışmasında 1929 ile 1982 yılları arasında doğan 242 Kafkas kızının gözleminden elde edilen seri verilerden elde edilen verilerde yüksek vücut yağ yüzdesi daha erken menarş yaşı ve ergenlik başlangıcıyla ilişkili bulunmuştur [61]. Bu çalışmamızda ise SPP tanılı hastaların %65,5'i normal kilolu, %20 `si fazla kilolu olarak %14.5`u obez olarak saptadık.

Onat ve ark. 2020`de 54 kız hastayı dahil ederek yaptıkları çalışmada izlem sırasında VKİ SDS değerinin arttığı, tedavi kesilmesi ve final boya ulaşılmasıyla VKİ SDS normale geldiği sonucuna varmışlar [11]. Paterson ve ark. SPP tanılı ve tedavisini tamamlayan 46 kız hasta ile yaptıkları çalışmada tedaviyi takiben VKİ değerinde 18.8' den 21.9' a, VKİ SDS değerinde 0.93`ten 1.2`ye belirgin bir artış gözlenmiştir. Bu kohort çalışmasında tedavi öncesi hastaların % 41`i fazla kilolu, % 28 `i obezken, tedavi sonrası bu rakamlar sırasıyla % 59 ve % 28 `e yükselmiş. Bununla birlikte bu rakamlar son yıllarda artan obezite ile ilişkilendirilmiştir. Yayınlanan İskoç verilerinde 7-8 yaş yaşındaki kızlarda fazla kilolu ve obez hasta oranları sırasıyla %23 ve % 11 iken 11-12 yaşındaki kızlarda bu oran sırasıyla %33 ve %18 olarak değerlendirilmiştir. Bu değerler Paterson ve ark. yaptıkları çalışmadaki tedavi öncesi ve sonrası değerlerle paralel

izlemiş olup, çalışmanın bu açıdan da değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır [145]. Yapılan farklı bir çalışmada GnRHa tedavisi sırasında VKİ SDS değerinin önemli ölçüde artmadığı, tedavinin VKİ SDS ve VKİ persentil açısından güvenli olduğu öne sürülmüştür [141]. Bu çalışmayla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hastaların ilk tedavi başlama zamanı ve tedavinin 1. yılı arasında VKİ SDS ve VKİ persentil değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Fransa'da yapılan bir çalışmada düşük doğum ağırlığı ile yetişkinlikte düşük boy uzunluğu ve insülin direnci ilişkili bulunmuştur. Bu durum obezite ve beraberinde erken puberte ile ilişkilendirilebilir [146]. Birçok araştırma, düşük doğum ağırlığının erken menarş riskini artırabileceğini öne sürmüştür [143]. Almanya'da 2009 yılında yapılan çalışmada doğumda 2500 gr ila 3000 gr arasında olan çocuklar ve ilk 2 yaşı içerisinde hızlı kilo alan çocukların diğer çocuklara göre daha erken pubertal büyüme atağı geçirdiklerini gözlemlenmiştir. Hem erkek hem kızlarda intrauterin ve erken doğum sonrası büyüme faktörlerinin puberte başlama yaşını etkilediğini öne sürülmüştür [144]. Birleşik Krallık'ta yapılan 16-98 yaş arası kadınlarda yapılan anket çalışmasında düşük doğum ağırlığının erken menarş yaşına neden olduğu bildirilmiştir [126]. Bizim çalışmamızda SPP grubunda ortalama doğum tartısı $3196 \pm 748,44$ gr, PT grubunda $3426,12 \pm 612,43$ gr olarak saptadık. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunamadı. Prematür telarş grubunun % 10.2'si düşük doğum tartısına sahipken, SPP grubunun % 14'ü düşük doğum ağırlığına sahipti.

Literatürde PT hasta grubunun % 60' ı telarş evre 2, %30'u telarş evre 3, % 10'u telarş evre 4 olarak dağılımının olduğu belirtilmiştir [70]. Bizim çalışmamızda ise % 67,3'ü telarş evre 2, %20,4'ü telarş evre 3 ve %12.2 telarş evre 4 olarak saptadık.

Literatürde PT olgularında FSH baskın yanıt olduğu, over ve uterus boyutlarının prepubertal olduğu, kemik yaşının kronolojik yaşla uyumlu olduğu yer almaktadır [12]. Bizim çalışmamızda da PT grubunda ortalama KY ve KY/TY değerleri sırasıyla $6,45 \pm 2$ yıl ve $0,99 \pm 0,14$ yıl, SPP grubunda KY ve KY/TY değerleri sırasıyla $9,34 \pm 1,32$ yıl ve $1,22 \pm 0,22$ olarak bulduk. Prematür telarş ve SPP arasında KY ve KY/TY değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bazal LH, FSH ve LH/FSH değeri PT grubunda sırasıyla $0,3 \pm 0,31$ IU/L , $2,65 \pm 1,77$ IU/L, $0,2 \pm 0,43$ ve SPP grubunda $1,31 \pm 1,69$ IU/L , $4,51 \pm 2,86$ IU/L, $0,33 \pm 0,5$ olarak saptadık. Prematür telarş ile SPP olguları arasında FSH, LH ve LH/FSH değerleri açısından anlamlı fark

mevcuttu. Prematüre telarş grubunda pik LH/FSH ve pik LH değerleri SPP grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Çalışmamızda uterus uzun eksen uzunluğu, sağ over hacmi, sol over hacmi sırasıyla PT grubunda $23,45 \pm 9,13$ mm, 0,8 cc, 0,9 cc; SPP grubunda $27,13 \pm 8,14$ mm, 0,9 cc ve 1,8 cc olarak kaydedildi. Prematür telarş grubunun uterus uzun eksen uzunluğu ortalama değeri, sağ ve sol over hacmi SPP grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu açıdan çalışmamızdaki uterus ve over boyutları literatürle uyumlu idi.

Literatürde östradiol değerinin 12 pg/ml üzerinde olması SPP lehine olarak değerlendirilmektedir. Prematür telarşta ise östradiol değerleri prepubertaldir [12]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak SPP grubunda E2 değeri $19,85 \pm 17,25$ pg/ml iken PT grubunda $6,28 \pm 6,35$ pg/ml olarak bulunmuştur. Santral puberte prekoks grubunda E2 değeri, PT grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptandı.

Pelvik USG, GnRHa tedavisi sırasında tedavi planının ayarlanmasına yardımcı olmak ve izlemek için kolay, kullanışlı ve nesnel bir modalite sağlayabileceği öngörülmüştür [147]. Yapılan çalışmalarda SPP tanılı hastaların uterus ve over volümlerinin GnRHa tedavisinin 3 ± 12 ayı içinde normale dönebileceği ileri sürülmüştür [94]. Bizim çalışmamızda ise tedavi başlama zamanı ortalama uterus uzun eksen uzunluğu, sağ over hacmi ve sol over hacmi değerleri sırasıyla $26,57 \pm 8,51$ mm, $1,44 \pm 0,85$ cc, $1,44 \pm 0,85$ cc iken tedavinin 1. yılında bu değerler sırasıyla $28 \pm 9,33$ mm, $1,53 \pm 1,03$ cc ve $1,26 \pm 0,88$ cc olarak bulduk. Tedavi başlama zamanı ve tedavinin 1. yılı arasında uterus uzun eksen uzunluğu, sağ ve sol over hacmi arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Santral puberte prekoks hastalarının GnRHa ile tedavisinde birinci basamak tedavi hedefleri, hipofiz gonadotropin sekresyonunun baskılanması ve dolayısıyla gonadal seks steroid sekresyonunun baskılanmasıdır. Hormonal etkilere bağlı olarak tedavi hedefleri erken menarş ve erken cinsel aktivitenin önlenmesi, ikincil cinsiyet özelliklerinin durdurulması veya geriletilmesi, boy hızının normale döndürülmesi ve kemik olgunlaşmasının yavaşlamasıdır [94]. Bizim çalışmamızda hastaların uygun kan alım zamanına uymaması nedeniyle hormonal baskılanma değerlendirilemedi. Çalışmamızda KY/TY ortalama değeri tedavinin 1. yılında, tedavi öncesi değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk ($p:0.023$; $p<0.05$). Tedavi öncesi ve tedavinin

1.yılı yılında ergenlik evreleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ergenlik evresinde tedavinin ilk yılında ilerleme yoktu.

Büyükünan ve ark. 92 idiyopatik SPP tanılı ve 22 organik SPP tanılı kız hastayı dahil ederek yaptıkları çalışmada ortalama boy SDS değerinin tedavinin ilk yılında değişmediği, 2.yılında azaldığı saptanmıştır. Aynı zamanda tedavinin 1. yılında ve 2. yılında VKİ SDS değerini arttırdığını saptanmıştır [148]. Lee ve ark. SPP'li tanılı 38 kız hasta 18 ay boyunca GnRH a ile tedavi edilerek boy ve VKİ değerleri geriye dönük olarak inceledikleri çalışmada takvim yaşı için boy SDS değerinin önemli ölçüde azaldığı saptanmış. Takvim yaşına göre VKİ SDS, tedavinin başlangıcındaki VKİ SDS'ye (0.58 ± 1.18) göre 12. ayda (0.79 ± 0.84) ve 18. ayda (0.96 ± 0.83) anlamlı olarak arttığı bulunmuş [149]. Bizim çalışmamızda tedavi başlama zamanı ve tedavinin 1. yılında ortalama VKİ SDS, VKİ persentil değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Puberte prekoks tanılı kızlarda yüksek östrojen seviyeleri hem lineer büyümeyi hem de kemik olgunlaşmasını hızlandırarak büyüme plaklarının erken kapanmasına neden olur ve nihai boy yükseliğini bozar [150]. Weise ve ark. SPP tanılı 100 kız hastayı GnRH agonist tedavisi sırasında analiz ettikleri çalışmada, takvim yaş için boy SDS'sin GnRH agonist tedavisinden sonra azalma eğiliminde olduğunu saptadılar. Bu bozulmuş büyüme anormalliği, daha öncesinde östrojen maruziyetinin artmasıyla indüklenen büyüme plakası yaşlanmasından kaynaklandığı düşünülmüş [151]. Bu çalışmada GnRH agonist tedavisi sırasında büyüme plakası yaşlanması gösteren bir belirteç olarak KY'nın değerlendirilmesini önerdiler. Bizim çalışmamızda ise ortalama boy SDS değeri ilk gelişte 0.72 ± 0.91 , 1.yıl takibinde 1.12 ± 1.12 bulunmuştur. Bu iki çalışmanın aksine bizim çalışmamızda ortalama boy SDS değerinde tedavinin başlama zamanına göre, tedavinin 1.yılında görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Prepubertal kızlarda güvenli büyüme aralığı 4 yılda 5.1 ± 9.3 cm/ yıldır [150]. Onat ve ark. 54 kız hastayı dahil ederek yaptıkları çalışmada tanı yaşı 8 yılın altında olan hastaların izlemin ilk yılındaki boy artışı 5.93 ± 1.11 cm, tanı yaşı 8 yılın üstünde olan hastalarinki ise 5.74 ± 1.23 cm olarak bulunmuş [11]. Bizim çalışmamızda ise ilk yıl içindeki büyüme artışını 7.34 ± 1.93 cm olarak bulduk. Yine Onat ve ark. yaptığı aynı çalışmada tedavinin 1. yılı $\Delta KY / \Delta TY$ oranı tüm grupta 0.94 ± 0.75 , tanı yaşı 8 yaşın altında olan grupta 0.88 ± 0.58 , tanı yaşı 8 yaşın üstünde olan grupta 0.97 ± 0.84 olarak saptamışlar [11]. Literatürde $\Delta KY / \Delta TY$ değerinin kimi kaynaklarda 1.2 'nin altında,

kimi kaynaklarda 1'in altında olması tedavinin etkinliğini göstermede ölçüt sayılmaktadır [94][104]. Bizim çalışmamızda ise $\Delta KY/\Delta TY$ oranı 0.82 ± 0.76 olarak saptadık. Bu değer çalışmamızda tedavinin etkinliği lehine bir bulgu olarak yorumlanmıştır.

Literatürde GnRHa analog tedavisinin öngörülen son boyu arttığı yer almaktadır [106]. Savaş-Erdeve ve ark. yaptığı çalışmada 7-8,5 yaşları arasında başlayan orta derecede erken ergenlik tanısı almış kız olgular dahil edilmiş. Tedavi gruplarında kemik yaşı $\leq 10,5$ yıl olan tüm olgular grup 1'i, kemik yaşı $>10,5$ yıl olanlar ise grup 2'yi, tedavi onayı alınamayan 8 hasta grup 3'ü oluşturmuş. Her üç gruptaki 49 olgu son boylarına ulaşana kadar yıllar içinde gözlenmiş. Grup 1'de tedavi başlangıcında ortalama ÖSB değeri 160.5 ± 5.53 cm, tedavinin 1. yılında 159.7 ± 5.53 cm; Grup 2'de tedavi başlangıcında 157.5 ± 6.49 cm, tedavinin 1. yılında 160.3 ± 5.68 cm, Grup 3'te ilk tanı zamanı 161.6 ± 4.06 cm, izlemin 1. yılı 159.7 ± 5.6 cm olarak bulunmuş [142]. Lee ve ark yaptığı çalışmada tedavi öncesi 157.78 ± 6.45 cm olan öngörülen son boyu tedaviden 12 ay sonra 161.41 ± 8.97 cm'ye yükselmiştir ($p=0.015$) [149]. Bizim çalışmamızda ise tedavi başlangıcında ortalama ÖSB değeri $156,98 \pm 6,88$ cm ÖSB SDS değeri $-1,04 \pm 1,17$, tedavinin 1. yılında $159,12 \pm 6,17$ cm ÖSB SDS değeri $-0,68 \pm 1,05$ olarak saptadık. Tedavi başlama zamanı ve tedavisinin 1. yılı arasında ÖSB ve ÖSB SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızın retrospektif olması, hastaların takibe düzensiz gelmesi ve çalışmamızda GnRHa tedavisinin sadece 1.yılının değerlendirilip final boyu değerlendirilememesi çalışmanın kısıtlı yönleridir.

Sonuç olarak; tüm hastaları pubertal gelişim, boy ve tartı persentilleri açısından değerlendirmek, puberte bulgularıyla başvuran hastalarda ayırıcı tanı yapmak ve medikal tedavi alması gereken grubu belirlemek oldukça önemlidir. Çalışmamızda SPP ve PT tanılı hastalar arasında LH, LH/FSH, KY/TY, over hacimleri, uterus uzun eksen uzunluğu açısından anlamlı fark mevcuttu. Santral puberte prekoks grubundaki hastalarımız VKİ persentil değerinin PT grubundan fazla olması literatürle uyumlu olarak obezitenin PP riskini artırdığı lehine değerlendirildi. Gonadotropin releasing hormon tedavisinin, tedavinin 1.yılında VKİ SDS değerini artırmadığı bu yönüyle güvenli olduğu düşünüldü. Tedavi başlama zamanına göre KY/TY oranında azalma ve

over hacimleri ve uterus uzun eksen uzunluğundaki ilerlemede durma görülmesi tedavinin 1.yılında HHG aksının baskılandığı yönünde yorumlandı.



6. KAYNAKLAR

- [1]. B. M. Nathan, M. R. Palmert, “Regulation and disorders of pubertal timing”, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 34, no. 3. pp. 617–641, Sep. 2005. doi: 10.1016/j.ecl.2005.04.015.
- [2]. M. R. Palmert and P. A. Boeppel, “Variation in the Timing of Puberty: Clinical Spectrum and Genetic Investigation”, *The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*, 2001, Accessed:Feb.14,2022.[Online].Available: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/6/2364/2848423>
- [3]. J. Idkowiak et al., “Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess”, *European Journal of Endocrinology*, vol. 165, pp. 189–207, 2011, doi: 10.1530/EJE-11-0223.
- [4]. D. Sömen Bayoğlu, “Ergenlik Dönemi Cinsel Gelişim Ergenlik Dönemi Cinsel Gelişim View project” *Aile hekimliğinde günce yaklaşımlar*,pp. 325-331, 2020. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/342215804>
- [5]. G. Guerra-Júnior, V. N. Brito, A. M. Spinola-Castro, C. Kochi, C. Kopacek, and P. C. Alves Da Silva “Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management”, *Arch Endocrine Metab*, 2016, doi: 10.1590/2359-3997000000144.
- [6]. L. de Vries, G. Horev, M. Schwartz, and M. Phillip, “Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche”, *European Journal of Endocrinology*, vol. 154, pp. 891–898, doi: 10.1530/eje.1.02151.
- [7]. S. Pedicelli P. Alessio, G. Scirè, M. Cappa, and S. Cianfarani, “Routine Screening by Brain Magnetic Resonance Imaging Is Not Indicated in Every Girl With Onset of Puberty Between the Ages of 6 and 8 Years”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 99, no. 12, pp. 4455–4461, Dec. 2014, doi: 10.1210/JC.2014-2702.
- [8]. Yardımcı A. an Keleştemur H., “Puberte Nöroendokrinolojisi ve Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Nöronları”, *Nobel Medicus*, Cilt 15, Sayı 2, pp.17-24, 2019.
- [9]. C. J. Partsch, S. Heger, and W. G. Sippell, “Management and outcome of central precocious puberty” , *Clinical Endocrinology*, vol. 56, no. 2, pp. 129–148, Feb. 2002, doi: 10.1046/J.0300-0664.2001.01490.X.
- [10]. C. Sultan, L. Gaspari, L. Maimoun, N. Kalfa, and F. Paris, “Disorders of puberty”, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 48. Bailliere Tindall Ltd, pp. 62–89, Apr. 01, 2018. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.004.
- [11]. P. Ş. Onat, Ş. S. Erdeve, S. Çetinkaya, and Z. Aycan, “Effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment on final height in girls aged 6-10 years with central precocious and early puberty”, *Türk pediatri arsivi*, vol. 55, no. 4, pp. 361–369, 2020, doi:

10.14744/TURKPEDIATRIARS.2020.01700.

- [12]. M. Berberoğlu, “Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management”, *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, vol. 1, no. 4, pp. 164–174, Jun. 2009, doi: 10.4274/JCRPE.V1I4.3.
- [13]. S. Kılınc, “Assessment of Normal, Normal Variants, and Precocious Puberty in Children Referred With Signs of Early Pubertal Development to a Pediatric Endocrine Unit”, *haydarpaşa numune medical journal*, pp. 71–77, 2019, doi: 10.14744/hnhj.2019.53765.
- [14]. L. Dunkel and R. Quinton, “Transition in endocrinology: Induction of puberty”, *European Journal of Endocrinology*, vol. 170, no. 6, 2014. doi: 10.1530/EJE-13-0894.
- [15]. J.-C. Carel and J. Léger, “Precocious Puberty”, *The New England Journal of Medicine*, 2008. [Online]. Available: www.nejm.org
- [16]. T. Kuiri-Hänninen, U. Sankilampi, and L. Dunkel, “Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty”, *Hormone Research in Paediatrics*, vol. 82, no. 2, pp. 73–80, 2014, doi: 10.1159/000362414.
- [17]. M. M. Grumbach, “The Neuroendocrinology of Human Puberty Revisited GnRH is synonymous with LHRH”, 2002. [Online]. Available: www.karger.com/journals/hre
- [18]. D. Ö. A. Durmaz and N. Dikmen, “Kimyasal Öpücük; Kisspeptin” *Arşiv* 2007.
- [19]. M. P. Rose, R. E. Gaines Das, and A. H. Balen, “Definition and Measurement of Follicle Stimulating Hormone”, *Endocrine reviews*, 2000.
- [20]. J. T. Smith, M. J. Cunningham, E. F. Rissman, D. K. Clifton, and R. A. Steiner, “Regulation of Kiss1 Gene Expression in the Brain of the Female Mouse”, 2005, doi: 10.1210/en.2005-0488.
- [21]. S. Adachi et al., “Involvement of anteroventral periventricular metastin/kisspeptin neurons in estrogen positive feedback action on luteinizing hormone release in female rats”, *The Journal of reproduction and development*, vol. 53, no. 2, pp. 367–378, Apr. 2007, doi: 10.1262/JRD.18146.
- [22]. R. K. Semple et al., “Two Novel Missense Mutations in G Protein-Coupled Receptor 54 in a Patient with Hypogonadotropic Hypogonadism”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 90, no. 3, pp. 1849–1855, Mar. 2005, doi: 10.1210/JC.2004-1418.
- [23]. C. K. Cheng and P. C. K. Leung, “Molecular biology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I, GnRH-II, and their receptors in humans”, *Endocrine reviews*, vol. 26, no. 2, pp. 283–306, Apr. 2005, doi: 10.1210/ER.2003-0039.
- [24]. R. Balasubramanian, A. Dwyer, S. B. Seminara, N. Pitteloud, U. B. Kaiser, and W. F. Crowley, “Human GnRH Deficiency: A Unique Disease Model to Unravel the Ontogeny of GnRH

- Neurons”, *Neuroendocrinology* 2010, doi: 10.1159/000314193.
- [25]. C. P. Hagen, K. Sørensen, M. G. Mieritz, H. Johannsen, K. Almstrup, and A. Juul, “) jcem.endojournals.org”, *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, no. 5, pp. 1920–1926, 2015, doi: 10.1210/jc.2014-4462.
 - [26]. A. P. Abreu et al., “Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3”, *The New England journal of medicine*, vol. 368, no. 26, pp. 2467–2475, Jun. 2013, doi: 10.1056/NEJMOA1302160.
 - [27]. S. R. Howard and L. Dunkel, “The Genetic Basis of Delayed Puberty”, *Neuroendocrinology*, vol. 106, no. 3, pp. 283–291, Apr. 2018, doi: 10.1159/000481569.
 - [28]. A. K. Topaloglu et al., “TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction”, *Nature Genetics*, vol. 41, no. 3, pp. 354–358, Mar. 2009, doi: 10.1038/ng.306.
 - [29]. G. Farello, C. Altieri, M. Cutini, G. Pozzobon, and A. Verrotti, “Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty”, *Frontiers in Pediatrics*, vol. 7, no 12, p. 147, 2019, doi: 10.3389/FPED.2019.00147.
 - [30]. E. Terasawa and D. L. Fernandez, “Neurobiological Mechanisms of the Onset of Puberty in Primates”, *Endocrine Reviews*, vol. 22, no. 1, pp. 111–151, Feb. 2001, doi: 10.1210/EDRV.22.1.0418.
 - [31]. C. Vanacker, R. A. Defzio, C. M. Sykenes, “A role for glial fibrillary GFAP expressing cells in the regulation of gonadotropin-releasing hormone but not arcuate kisspeptin neuron output in male mice”, *eLIFE*, 2021 Jul.
 - [32]. J. H. Choi and H. W. Yoo, “Control of puberty: Genetics, endocrinology, and environment”, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, vol. 20, no. 1, pp. 62–68, Feb. 2013, doi: 10.1097/MED.0b013e32835b7ec7.
 - [33]. J. M. Castellano and M. Tena-Sempere, “Metabolic control of female puberty: potential therapeutic targets”, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, vol. 20, no. 10, pp. 1181–1193, Oct. 02, 2016. doi: 10.1080/14728222.2016.1212015.
 - [34]. G. Fernández-Formoso, S. Pérez-Sieira, D. González-Touceda, C. Dieguez, and S. Tovar, “Leptin, 20 years of searching for glucose homeostasis”, *Life Sciences*, vol. 140. Elsevier Inc., pp. 4–9, Nov. 01, 2015. doi: 10.1016/j.lfs.2015.02.008.
 - [35]. J. von Schnurbein et al., “Leptin substitution results in the induction of menstrual cycles in an adolescent with leptin deficiency and hypogonadotropic hypogonadism”, *Hormone Research in Paediatrics*, vol. 77, no. 2, pp. 127–133, Apr. 2012, doi: 10.1159/000336003.
 - [36]. M. Tena-Sempere, “Roles of ghrelin and leptin in the control of reproductive function”, *Neuroendocrinology*, vol. 86, no. 3, pp. 229–241, Nov. 2007. doi: 10.1159/000108410.

- [37]. C. M. Burt Solorzano and C. R. McCartney, "Obesity and the pubertal transition in girls and boys", *Reproduction*, vol. 140, no. 3, pp. 399–410, Sep. 2010. doi: 10.1530/REP-10-0119.
- [38]. A. Huang, T. Reinehr, and C. L. Roth, "Connections between obesity and puberty", *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, vol. 14. Elsevier Ltd, pp. 160–168, Oct. 01, 2020. doi: 10.1016/j.coemr.2020.08.004.
- [39]. T. Reinehr and C. L. Roth, "Is there a causal relationship between obesity and puberty?", *The Lancet Child and Adolescent Health*, vol. 3, no. 1. Elsevier B.V., pp. 44–54, Jan. 01, 2019. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30306-7.
- [40]. F. Rutters, A. G. Nieuwenhuizen, S. P. M. Verhoef, S. G. T. Lemmens, N. Vogels, and M. S. Westterterp-Plantenga, "The relationship between leptin, gonadotropic hormones, and body composition during puberty in a Dutch children cohort", *European journal of endocrinology*, vol. 160, no. 6, pp. 973–978, 2009, doi: 10.1530/EJE-08-0762.
- [41]. A. Moran et al., "Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis", *The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*, 87 (10), pp. 4817-4820, 2002.
- [42]. M. Manfredi-Lozano et al., "Defining a novel leptin-melanocortin-kisspeptin pathway involved in the metabolic control of puberty", *Molecular metabolism*, vol. 5, no. 10, pp. 844–857, Oct. 2016, doi: 10.1016/J.MOLMET.2016.08.003.
- [43]. K. Backholer, J. Smith, and I. J. Clarke, "Melanocortins May Stimulate Reproduction by Activating Orexin Neurons in the Dorsomedial Hypothalamus and Kisspeptin Neurons in the Preoptic Area of the Ewe", *Endocrinology*, vol. 150, no. 12, pp. 5488–5497, Dec. 2009, doi: 10.1210/EN.2009-0604.
- [44]. A.-S. Parent, G. Teilmann, A. Juul, N. E. Skakkebaek, J. Toppari, and J.-P. Bourguignon, "The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration", 2003, doi: 10.1210/er.2002-0019.
- [45]. L. Ibáñez, A. Ferrer, M. v. Marcos, F. R. Hierro, and F. de Zegher, "Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight", *Pediatrics*, vol. 106, no. 5, 2000, doi: 10.1542/PEDS.106.5.E72.
- [46]. P. Poursafa, E. Ataei, and R. Kelishadi, "A systematic review on the effects of environmental exposure to some organohalogenes and phthalates on early puberty", 2015. [Online]. Available: www.jmsjournal.net
- [47]. A. Mouritsen et al., "Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty", *International Journal of Andrology*, 2010, pp. 346-359, doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01051.x.
- [48]. R. W. Stahlhut, E. van Wijngaarden, T. D. Dye, S. Cook, and S. H. Swan, "Concentrations of

- urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males”, *Environmental health perspectives*, vol. 115, no. 6, pp. 876–882, Jun. 2007, doi: 10.1289/EHP.9882.
- [49]. B. Bordini and R. L. Rosenfield, “Normal pubertal development: Part II: Clinical aspects of puberty”, *Pediatrics in Review*, vol. 32, no. 7, pp. 281–292, Jul. 2011. doi: 10.1542/pir.32-7-281.
- [50]. A. Muir, “Precocious puberty”, *Pediatrics in Review*, vol. 27, no. 10, pp. 373–381, Oct. 2006, doi: 10.1542/pir.27-10-373.
- [51]. W. A. Marshall and J. M. Tanner, “Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls”, *Arch. Dis. Childh*, p. 291, 1969, doi: 10.1136/adc.44.235.291.
- [52]. W. A. Marshall and J. M. Tanner, “Variations in Pattern of Pubertal Changes in Boys”, *Arch. Dis. Childh*, 1970.
- [53]. J. H. Na, Y. H. Kim, S. J. Hong, and J. K. Kim, “Association between Body Mass Index and Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate Level in 8-Year-Old Girls”, *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, vol. 27, no. 2, pp. 110–116, Jun. 2018, doi: 10.7570/JOMES.2018.27.2.110.
- [54]. A. P. Abreu and U. B. Kaiser, “Pubertal development and regulation”, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, vol. 4, no. 3, Lancet Publishing Group, pp. 254–264, Mar. 01, 2016. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00418-0.
- [55]. Scott A., Sharoon H. Travers “Disorders of puberty | Clinical Gate” Chapter 43, <https://clinicalgate.com/disorders-of-puberty/> (accessed Dec. 17, 2021).
- [56]. S. Sadow et al., “Testicular growth during puberty in boys with and without a history of congenital cryptorchidism”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 101, no. 6, pp. 2570–2577, Jun. 2016, doi: 10.1210/jc.2015-3329.
- [57]. J. J. Koskenniemi, H. E. Virtanen, and J. Toppari, “Testicular growth and development in puberty”, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, vol. 24, no. 3, Lippincott Williams and Wilkins, pp. 215–224, Jun. 01, 2017. doi: 10.1097/MED.0000000000000339.
- [58]. D. S. Rosen, “Physiologic Growth and Development During Adolescence” , *Pediatrics in Reviews*, Vol25, No 6., June 2004. [Online]. Available: <http://pedsinreview.aappublications.org/>
- [59]. C. L. Wood, L. C. Lane, and T. Cheetham, “Puberty: Normal physiology”, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 33, no. 3, Bailliere Tindall Ltd, Jun. 01, 2019. doi: 10.1016/j.beem.2019.03.001.
- [60]. A. D. Rogol, J. N. Roemmich, and P. A. Clark, “Growth at Puberty”, *Journal of Adolescent Health* 2002;31:192-200.

- [61]. R. M. Siervogel et al., "Puberty and Body Composition," *Horm Res*, vol. 60, no. 1, pp. 36–45, 2003, doi: 10.1159/000071224.
- [62]. K. E. Remsberg, E. O. Talbott, J. v Zborowski, R. W. Evans, and K. Mchugh-Pemu, "Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome", *Fertility and Sterility*, vol 7, no.3, Semp 2002.
- [63]. L. A. Loomba-Albrecht and D. M. Styne, "Effect of puberty on body composition", *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, vol. 16, no. 1. pp. 10–15, Feb. 2009. doi: 10.1097/MED.0b013e328320d54c.
- [64]. T. Chevalley, J. P. Bonjour, S. Ferrari, and R. Rizzoli, "Influence of age at menarche on forearm bone microstructure in healthy young women", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 93, no. 7, pp. 2594–2601, 2008, doi: 10.1210/jc.2007-2644.
- [65]. M.-C. Lebrethon and J.-P. Bourguignon, "Management of central isosexual precocity: diagnosis, treatment, outcome", *Cur Opin*, vol.12, pp.394-399, 2000.
- [66]. "Diagnostic Work-Up of 449 Consecutive Girls Who Were Referred to be Evaluated for Precocious Puberty", *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 96, pp. 1393–1401, 2011, doi: 10.1210/jc.2010-2745.
- [67]. G. Teilmann, C. B. Pedersen, T. K. Jensen, N. E. Skakkebak, and A. Juul, "Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: An epidemiologic study based on national registries", *Pediatrics*, vol. 116, no. 6, pp. 1323–1328, Dec. 2005, doi: 10.1542/peds.2005-0012
- [68]. S. M. P. F. de Muinck Keizer-Schrama and D. Mul, "Trends in pubertal development in Europe", *Human Reproduction Uptodate*, Vol.7, No.3, pp. 287-291, 2001.
- [69]. S. H. Kim, K. Huh, S. Won, K.-W. Lee, and M.-J. Park, "A Significant Increase in the Incidence of Central Precocious Puberty among Korean Girls from 2004 to 2010", *Plos One*, Nov 5, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0141844.
- [70]. C. Sultan, L. Gaspari, N. Kalfa, and F. Paris, "Clinical Expression of Precocious Puberty in Girl" *Evidence-Based Clinical Practice*. 2nd, revised and extended edition, 2012.
- [71]. A. S. Kota and S. Ejaz, "Precocious Puberty", *StatPearls*, Jul. 2021, Accessed: Dec. 24, 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544313/>
- [72]. G. B. Kletter, K. O. Klein, and Y. Y. Wong, "A Pediatrician's Guide to Central Precocious Puberty", *Clin Pediatr*, 2014, doi: 10.1177/0009922814541807.
- [73]. P. Kaplowitz and C. Bloch, "Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care", *From the American Academy OF Pediatrics*, vol. 137, no. 1, 2016, doi: 10.1542/peds.2015-3732.

- [74]. V. J. Nahime Brito Ana Claudia Latronico Ivo P Arnhold Berenice Bilharinho Mendonça, "Update on the Etiology, Diagnosis and Therapeutic Management of Sexual Precocity revisão", *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2008.
- [75]. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd edition. Stanford: Stanford University Press; 1966. p.185
- [76]. D. J. DeSalvo, R. Mehra, P. Vaidyanathan, and P. B. Kaplowitz, "In children with premature adrenarche, bone age advancement by 2 or more years is common and generally benign", *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 26, no. 3–4, pp. 215–221, Apr. 2013, doi: 10.1515/jpem-2012-0283.
- [77]. N. Bayley, S. R. Pinneau, and M. Berkeley, "Tables For Predicting Adult Height From Skeletal Age: Revised For Use with the Greulich-Pyle Hand Standarts", *The Journal of Pediatrics*,
- [78]. F. Antoniazzi and G. Zamboni, "Central Precocious Puberty Current Treatment Options", *Pediatr Drugs*, Vol6, pp 221-231, 2004.
- [79]. C. Battaglia, G. Regnani, F. Mancini, L. Iughetti, S. Venturoli, and C. Flamigni, "Pelvic sonography and uterine artery color Doppler analysis in the diagnosis of female precocious puberty", *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 386-391
- [80]. E. A. M. R. Resende, B. H. J. Lara, J. D. Reis, B. P. Ferreira, G. A. Pereira, and M. F. Borges, "Assessment of Basal and Gonadotropin-Releasing Hormone-Stimulated Gonadotropins by Immunochemiluminometric and Immunofluorometric Assays in Normal Children," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 92, pp. 1424–1429, 2007, doi: 10.1210/jc.2006-1569.
- [81]. V. N. Brito et al., "Diagnostic Value of Fluorometric Assays in the Evaluation of Precocious Puberty", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.84, No.10, 1999.
- [82]. S. S. Mogensen et al., "Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 96, no. 5, pp. 1393–1401, May 2011, doi: 10.1210/jc.2010-2745.
- [83]. M. R. Palmert, H. v Malin, P. A. Boepple, and P. Endocrine, "Unsustained or Slowly Progressive Puberty in Young Girls: Initial Presentation and Long-Term Follow-Up of 20 Untreated Patients the Reproductive ", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.84, No.12, 1999.
- [84]. E. K. Neely et al., "Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays", *The Journal of Pediatrics*, Vol.127, No.1, July 1995.
- [85]. A. Sathasivam, H. K. Rosenberg, S. Shapiro, H. Wang, and R. Rapaport, "Pelvic ultrasonography in the evaluation of central precocious puberty: Comparison with leuprolide stimulation test," *Journal of Pediatrics*, vol. 159, no. 3, pp. 490–495, Sep. 2011, doi: 10.1016/j.jpeds.2011.02.032.

- [86]. K. S. Bangalore Krishna John Fuqua Alan D Rogol Karen O Klein Jadranka Popovic Christopher P Houk Evangelia Charmandari Peter A Lee and K. Bangalore Krishna, "Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium Hormone Research in Paedrics S", *Horm Res Paediatr*, vol. 91, pp. 357–372, 2019, doi: 10.1159/000501336.
- [87]. P. A. Lee, A. L. Gollenberg, M. L. Hediger, J. H. Himes, Z. Zhang, and G. M. B. Louis, "Luteinizing hormone, testosterone and inhibin B levels in the peripubertal period and racial/ethnic differences among boys aged 6-11 years: Analyses from NHANES III, 1988-1994," *Clinical Endocrinology*, vol. 73, no. 6, pp. 744–751, Dec. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03866.x.
- [88]. N. Lahlou, J.-C. Carel, J.-L. Chaussain, M. Roger, and M. Roger, "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GnRH Agonists: Clinical Implications in Pediatrics", *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, Vol.13, pp. 723-737, 2000.
- [89]. S. Striano, L. Santulli, M. Ianniciello, M. Ferretti, P. Romanelli, and P. Striano, "The gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome: Facts, hypotheses, and perspectives", *Epilepsy and Behavior*, vol. 24, no. 1. pp. 7–13, May 2012. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.02.013.
- [90]. A. Bereket, "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*, vol. 9. pp. 33–48, Dec. 30, 2017. doi: 10.4274/jcrpe.2017.S004.
- [91]. M. V. Trujillo, S. Dragnic, P. Aldridge, and K. O. Klein, "Importance of individualizing treatment decisions in girls with central precocious puberty when initiating treatment after age 7 years or continuing beyond a chronological age of 10 years or a bone age of 12 years", *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2021, doi: 10.1515/jpem-2021-0114.
- [92]. H. S. Lee, J. S. Yoon, J. Park, and J. S. Hwang, "Increased final adult height by gonadotropin-releasing hormone agonist in girls with idiopathic central precocious puberty", *Plos One*, Agus, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0201906.
- [93]. S. Bertelloni, F. Massart, M. Miccoli, and G. I. Baroncelli, "Adult height after spontaneous pubertal growth or GnRH analog treatment in girls with early puberty: a meta-analysis", *Eur J Pediatr*, Vol.176, pp. 697-704, 2017. doi: 10.1007/s00431-017-2898-8.
- [94]. C. J. Partsch and W. G. Sippell, "Treatment of central precocious puberty", *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 16, no. 1, pp. 165–189, 2002, doi: 10.1053/beem.2002.0188.
- [95]. J. C. Carel et al., "Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty", *European Journal of Endocrinology*, vol. 154, no. 1, pp. 119–124, Jan. 2006, doi: 10.1530/eje.1.02056.

- [96]. K. A. Lewis, A. K. Goldyn, K. W. West, and E. A. Eugster, "A single histrelin implant is effective for 2 years for treatment of central precocious puberty", *Journal of Pediatrics*, Oct. 2013, vol. 163, no. 4, pp. 1214–1216. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.05.033.
- [97]. P. A. Lee, "Advances in the Management of Precocious Puberty", *Clinical Pediatrics*, Jan 1994.
- [98]. V. J. Nahime Brito Ana Claudia Latronico Ivo P Arnhold Berenice Bilharinho Mendonça, "Update on the Etiology, Diagnosis and Therapeutic Management of Sexual Precocity revisão," *Arq Bras Endocrinol Metab*, vol. 52, no. 1, 2008.
- [99]. S. Heger, W. G. Sippell, and C.-J. Partsch, "Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Treatment for Precocious Puberty Twenty Years of Experience", *Endocr Dev. Basel, Karger*, Vol.8, pp. 94-125, 2005.
- [100]. V. N. Brito, A. C. Latronico, I. J. P. Arnhold, and B. B. Mendonca, "A Single Luteinizing Hormone Determination 2 Hours after Depot Leuprolide Is Useful for Therapy Monitoring of Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty in Girls", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.89, pp. 4338-4342, 2004, doi: 10.1210/jc.2003-031537.
- [101]. J.-C. Carel et al., "Final Height after Long-Term Treatment with Triptorelin Slow Release for Central Precocious Puberty: Importance of Statural Growth after Interruption of Treatment", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol.84, no.6, 1973. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/jcem/article/84/6/1973/2864557>
- [102]. A. M. Boot, S. M. P. F. de Muinck Keizer-Schrama, H. A. P. Pols, E. P. Krenning, and S. L. S. Drop, "Bone Mineral Density and Body Composition before and during Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Children with Central Precocious and Early Puberty", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol.83, no.2, 1998. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/jcem/article/83/2/370/2865163>
- [103]. M. R. Palmert, M. J. Mansfield, W. F. Crowley, J. F. Crigler, J. D. Crawford, and P. A. Boepple, "Is Obesity an Outcome of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Administration?", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999 [Online]. Available: <https://academic.oup.com/jcem/article/84/12/4480/2864702>
- [104]. M. Berberoğlu "Erken Puberte", *Türkiye Çocuk Hast. Derg. / Turkish J. Pediatr. Dis*, vol. 4, no. 1, pp. 61–64, 2010.
- [105]. A. Papanikolaou and L. Michala, "Autonomous Ovarian Cysts in Prepubertal Girls. How Aggressive Should We Be? A Review of the Literature", *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, vol. 28, no. 5, pp. 292–296, 2015, doi: 10.1016/j.jpag.2015.05.004.
- [106]. E. E. Lack, A. R. Perez-Atayde, A. S. K. Murthy, D. P. Goldstein, J. F. Crigler, and G. F. Vawter, "Granulosa Theca Cell Tumors in Premenarchal Girls: A Clinical and Pathologic Study of Ten Cases", *American cancer society*, Vol.48, pp.1846-1854, 1981.

- [107]. Choong CS, Fuller PJ, Chu S. , “ Sertoli- Leyding Cell Tumor of the ovary, a rare cause of precocious puberty in 12 month old infant ”, J Clin Endocrinol Metab 87, pp. 49-56, 2002.
- [108]. N. Mennie, S. K. King, M. Marulaiah, P. Ferguson, Y. Heloury, and C. Kimber, “Leydig cell hyperplasia in children: Case series and review”, Journal of Pediatric Urology, vol. 13, no. 2. Elsevier Ltd, pp. 158–163, Apr. 01, 2017. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.12.028.
- [109]. A. T. Englund, M. E. Geffner, R. A. Nagel, B. M. Lippe, and G. D. Braunstein, “Pediatric Germ Cell and Human Chorionic Gonadotropin Producing Tumors”, ADJ, vol.145, Nov. 1991.
- [110]. C. A. Egli, S. M. Rosenthal, M. M. Grumbach, J. M. Montalvo, B. Gundos, and S. Francisco, “Pituitary gonadotropin-independent male-limited autosomal dominant sexual precocity in nine generations, Familial testotoxicosis”, The Journal of Pediatrics, vol.106, no.1, Jan 1985. [Online]. Available: <http://archpedi.jamanetwork.com/>
- [111]. S. Gurnurkar, E.Dillio, M.Carakushansky “A Case of Familial Male-limited Precocious Puberty with a Novel Mutation”, J Clin Res Pediatr Endocrinol 2021, doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0067.
- [112]. A. M. Boyce, P. Florenzano, L. F. de Castro, and M. T. Collins, “Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome”, GeneReviews(R), Jun. 2019, Accessed: Jan. 05, 2022. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274564/>
- [113]. A. M. Boyce et al., “Characterization and Management of Testicular Pathology in McCune-Albright Syndrome”, E1782 jcem.endojournals.org J Clin Endocrinol Metab, no. 9, p. 97, 2012, doi: 10.1210/jc.2012-1791.
- [114]. Z. Antal and P. Zhou, “Congenital Adrenal Hyperplasia: Diagnosis, Evaluation and Management”, Pediatrics in Review, vol.30, no.7, July 2009. [Online]. Available: <http://pedsinreview.aappublications.org/>
- [115]. T. D. Nebesio and E. A. Eugster, “Current Concepts in Normal and Abnormal Puberty”, Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care, vol. 37, no. 2, pp. 50–72, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.cppeds.2006.10.005.
- [116]. P. W. Speiser and P. C. White, “Medical progress Congenital Adrenal Hyperplasia”, 2003. [Online]. Available: www.nejm.org
- [117]. F. Uruç, A.Verit, “Konjenital adrenal hiperplazi ve erkek infertilitesi”, Andrology bülteni,vol.23, pp 182-185, 2014.
- [118]. C.J.Partsch, W.G. Sippell, “Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty, Effects of exogenous oestrogens”, Human reproduction Update, Vol 7, No. 3, pp. 292-302. 2001.
- [119]. G.Schoeters, E. Hond, W. Dhooze, “Endocrine Disruptors and Abnormalities of Pubertal Development”, Journal Compilation, Vol.102, pp. 168-175, 2008.

- [120]. P. M. Crofton, N. E. M. Evans, B. Wardhaugh, N. P. Groome, and C. J. H. Kelnar, “Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche”, *Clinical Endocrinology*, vol. 62, no. 2, pp. 205–209, Feb. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02198.x.
- [121]. L. de Vries, A. Guz-Mark, L. Lazar, A. Rechtes, and M. Phillip, “Premature Thelarche: Age at Presentation Affects Clinical Course but Not Clinical Characteristics or Risk to Progress to Precocious Puberty”, *Journal of Pediatrics*, vol. 156, no. 3, pp. 466–471, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.071.
- [122]. A. M. Pasquino, I. Pucarelli, F. Passeri, M. Segni, M. A. Mancini, and G. Municchi, “Progression of premature thelarche to central precocious puberty”, *The Journal of Pediatrics*, 1995.
- [123]. S. F. Witchel, B. Pinto, A. C. Burghard, and S. E. Oberfield, “Update on adrenarche”, *Current opinion in pediatrics*, vol. 32, no. 4. NLM (Medline), pp. 574–581, Aug. 01, 2020. doi: 10.1097/MOP.0000000000000928.
- [124]. A. M. Gawlik, M. Shmoish, M. F. Hartmann, S. A. Wudy, and Z. Hochberg, “Steroid metabolomic signature of insulin resistance in childhood obesity”, *Diabetes Care*, vol. 43, no. 2, pp. 405–410, Feb. 2020, doi: 10.2337/dc19-1189.
- [125]. P. Utriainen, S. Laakso, J. Liimatta, J. Jääskeläinen, and R. Voutilainen, “Premature Adrenarche-A Common Condition with Variable Presentation”, 2015, doi: 10.1159/000369458
- [126]. A. Mäntyselkä et al., “The Presentation of Adrenarche Is Sexually Dimorphic and Modified by Body Adiposity”, *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 99, pp. 3889–3894, 2014, doi: 10.1210/jc.2014-2049.
- [127]. A. B. Sopher et al., “Bone Age Advancement in Prepubertal Children With Obesity and Premature Adrenarche: Possible Potentiating Factors”, *Obesity*, Vol.19, No.6, 2011, doi: 10.1038/oby.2010.305.
- [128]. A. A. Nella, P. B. Kaplowitz, M. S. Ramnitz, and R. Nandagopal, “Benign vaginal bleeding in 24 prepubertal patients: Clinical, biochemical and imaging features”, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 27, no. 9–10, pp. 821–825, Sep. 2014, doi: 10.1515/jpem-2013-0415.
- [129]. M. Merckx, S. Weyers “Menstrual-like vaginal bleeding in prepubertal girls”, *F.V and Obgyn*, 2011, 3 (4), pp. 267-270.
- [130]. P. B. Kaplowitz and R. Mehra, “Clinical characteristics of children referred for signs of early puberty before age 3”, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 28, no. 9–10, pp. 1139–1144, Sep. 2015, doi: 10.1515/jpem-2015-0124.
- [131]. P. Kaplowitz and S. J. Soldin, “Steroid Profiles in Serum by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry in Infants with Genital Hair”, *Journal Pediatrics Endocrinology and*

Metabolism, Vol.20, pp.597-605, 2007.

- [132]. T. D. Nebesio and E. A. Eugster, “Pubic hair of infancy: Endocrinopathy or enigma?”, *Pediatrics*, vol. 117, no. 3, pp. 951–954, Mar. 2006, doi: 10.1542/peds.2005-1227.
- [133]. P. Kaplowitz, “ Reexamination of the Age Limit for Defining When Pubert is Precocious in Girls in the United States: Implications for evaluation and treatment ”, *Pediatrics*, Vol 104, No 4, 1999.
- [134]. S. Semiz, F. Kurt, D. T. Kurt, M. Zencir, Ö. Sevin, and A. Serap Semiz, “Pubertal Development of Turkish Children”, *Journal of Pediatrics Endocrinology and Metabolism*, vol.21, pp. 951-961, 2008.
- [135]. A. F. Roche, R. Wellens, K. M. Attie, and R. M. Siervogel, “The Timing of Sexual Maturation in a Group of US White Youths”, *Journal of Pediatrics Endocrinology and Metabolism*, vol.8 , pp. 11-18, 1995.
- [136]. M. E. Herman-Giddens et al., “Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network”, *Pediatrics*, vol. 99, no. 4, pp. 505–512, 1997, doi: 10.1542/PEDS.99.4.505.
- [137]. Z. Atay, S. Turan, T. Guran, A. Furman, and A. Bereket, “Puberty and influencing factors in schoolgirls living in Istanbul: End of the secular trend?,” *Pediatrics*, vol. 128, no. 1, Jul. 2011, doi: 10.1542/peds.2010-2267.
- [138]. N. Koç, H. Yardımcı, N. N. Arslan, and S. A. Uçaktürk, “Nutritional Habits and Precocious Puberty in Girls: A Pilot Study”, *The Journal of Pediatric Research*, vol. 5, no. 4, pp. 201–207, Dec. 2018, doi: 10.4274/jpr.04796.
- [139]. F. M. Biro et al., “Onset of breast development in a longitudinal cohort”, *Pediatrics*, vol. 132, no. 6, pp. 1019–1027, 2013, doi: 10.1542/PEDS.2012-3773.
- [140]. A. L. B. Gü, N. Karaolis-Danckert, A. Kroke, T. Remer, and A. E. Buyken, “The Journal of Nutrition Nutritional Epidemiology Dietary Protein Intake throughout Childhood Is Associated with the Timing of Puberty 1-3”, *J. Nutr*, vol. 140, pp. 565–571, 2010, doi: 10.3945/jn.109.114934.
- [141]. A. M. Pasquino, I. Pucarelli, F. Accardo, V. Demiraj, M. Segni, and R. di Nardo, “Long-Term Observation of 87 Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs: Impact on Adult Height, Body Mass Index, Bone Mineral Content, and Reproductive Function”, *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, doi: 10.1210/jc.2007-1216.
- [142]. Ş.S.Erdeve, Z. Şıklar, B. Hacıhamdioğlu, P.Kocakay ve ark “ Gonadotropin Releasing Hormone Analogue Treatment in Female with Moderately Early Puberty : No Effect on Final Height” , *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2016.

- [143]. F. Juul, V. W. Chang, P. Brar, and N. Parekh, "Birth weight, early life weight gain and age at menarche: a systematic review of longitudinal studies", *Obesity Reviews*, vol. 18, no. 11, pp. 1272–1288, Nov. 2017, doi: 10.1111/OBR.12587.
- [144]. .N. Karaolis-Danckert, A. E. Buyken, A. Sonntag, and A. Kroke, "Birth and early life influences on the timing of puberty onset: results from the Donald (Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed) Study 1-3", *Am J Clin Nutr*, 2009. doi: 10.3945/ajcn.2009.28259.
- [145]. W. F. Paterson, E. McNeill, D. Young, and M. D. C. Donaldson, "Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty", *Clinical Endocrinology*, vol. 61, no. 5, pp. 626–634, Nov. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02146.x.
- [146]. J. Leger et al., "Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study", *BMJ*, vol. 315, no. 7104, pp. 341–347, Aug. 1997, doi: 10.1136/BMJ.315.7104.341
- [147]. V. Talarico, M. B. Rodio, A. Viscomi, E. Galea, M. Con-Cetta Galati, and G. Raiola, "The role of pelvic ultrasound for the diagnosis and management of central precocious puberty: An update", *Acta Biomed*, Vol.92, No.5, 2021, doi: 10.23750/abm.v92i5.12295.
- [148]. M. Büyükinan and H. Kurku, "Ori gi nal Ar tic le The Effect of Gonadotropin-releasing Hormone Analog Treatment on Body Mass Index and Height in Female Patients with Central Precocious Puberty", *J Pediatr Res*, vol. 6, no. 1, pp. 29–36, 2019, doi: 10.4274/jpr.galenos.2018.36450.
- [149]. S. J. Lee, E. M. Yang, J. Y. Seo, and C. J. Kim, "Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy on Body Mass Index and Height in Girls with Central Precocious Puberty", *Chonnam Medical Journal*, vol. 48, no. 1, p. 27, 2012, doi: 10.4068/CMJ.2012.48.1.27.
- [150]. J.-C. Carel, N. Lahlou, M. Roger, and J. L. Chaussain, "Precocious puberty and statural growth", doi: 10.1093/humupd/dmh012.
- [151]. M. Weise, A. Flor, K. M. Barnes, G. B. Cutler, and J. Baron, "Determinants of growth during gonadotropin-releasing hormone analog therapy for precocious puberty", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 89, no. 1, pp. 103–107, Jan. 2004, doi: 10.1210/JC.2002-021999.