



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

SON 15 YILDA ÇOCUK ENDOKRİN POLİKLİNİĞİNE ERKEN ERGENLİK YAKINMASIYLA BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ezgi BURGAÇ

Uzmanlık Tezi

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL**

ADANA-2018



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

SON 15 YILDA ÇOCUK ENDOKRİN POLİKLİNİĞİNE ERKEN ERGENLİK YAKINMASIYLA BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ezgi BURGAÇ

Uzmanlık Tezi

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL**

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından
TTU-2017-9164 no'lu proje ile desteklenmiştir.

ADANA-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi değerli bilgi ve katkılarıyla yöneten, her aşamada bana anlayışla ve sabırla yol gösteren, emeğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL'e, asistanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarıma ve yandal uzmanlarına, yardımlarını esirgemeyen ve bana ablalık yapan Gülcan DELİDAĞ'a, laboratuvar çalışmalarını bana özenle anlatıp öğreten ve ev sahipliği yapan Damla KOTAN'a, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Yard. Doç. Dr. Fatih GÜRBÜZ'e, asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, pediatriinin değerli hemşireleri, personelleri ve sekreterlerine teşekkür ederim.

Beni özveriyle yetiştiren, her zaman desteklerini hissettiğim, haklarını asla ödeyemeyeceğim annem ve babama, her zaman her koşulda yanımda olan, hayattaki en büyük şanslarımdan biri olan canım kardeşime, zorlu asistanlık sürecinde hoşgörüsünü ve yardımlarını hiç eksik etmeyen, sevgisini ve desteğini hep hissettiğim yol arkadaşım, eşim Alper BURGAÇ'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar LİSTESİ	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım	3
2.2. Pubertenin Nöroendokrin Düzenlenmesi	3
2.3. Pubertedeki Fiziksel Değişiklikler	5
2.3.1. Kız Çocuklarında Fiziksel Değişiklikler	5
2.3.2. Erkek Çocuklarındaki Fiziksel Değişiklikler	8
2.4. Puberte Yaşı	10
2.4.1. Puberte Yaşına Genetiğin Etkisi	11
2.5. Erken Puberte	11
2.5.1. Santral (Gonadotropin Bağımlı, Gerçek) Erken Puberte	12
2.5.2. Periferik (Gonadotropin Bağımsız, Yalancı) Erken Puberte	13
2.5.3. Pubertenin Normal Varyantları	15
2.6. Erken Pubertede Tanı	17
2.6.1. Anamnez	17
2.6.2. Fizik Muayene.....	17
2.6.3. Laboratuvar	17
2.6.4. Radyoloji.....	19
2.7. Erken Pubertede Tedavi	19
2.7.1. Santral Erken Pubertede Tedavi.....	19
2.7.2. Periferik Erken Pubertede Tedavi	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Hasta Grubu ve Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri	23
3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	23

3.2. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler	23
3.2.1. Demografik ve Antropometrik Ölçümler ve Hesaplamalar	23
3.2.2. Laboratuvar Çalışmaları	24
3.2.3. GnRH uyarı testi	24
3.3. Mutasyon Çalışılacak Hastalarının Belirlenmesi	24
3.3.1. DNA İzolasyonu	24
3.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	26
3.3.3. PCR Pürifikasyonu.....	27
3.3.4. Sekans Reaksiyonu Pürifikasyonu	28
3.4. İstatiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	31
4.1. Hastaların Genel Özellikleri.....	31
4.2. SEP Tanılı Hastaların Demografik, Antropometrik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları.....	31
4.3. PT Tanılı Hastaların Demografik ve Antropometrik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları.....	35
4.4. SEP ve PT Tanılı Hastaların Bulgularının Karşılaştırılması.....	36
4.5. Tedavi Öncesi ve Sonrası Bulguların Karşılaştırılması	38
4.6. <i>MKRN3</i> Mutasyonu Çalışma Bulguları	40
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	50
KAYNAKLAR	53
EKLER	64
8.1. Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	64
8.2. Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu	65
8.3. Ek 3. <i>MKRN3</i> Primer Dizileri (5'-3'):	66
ÖZGEÇMİŞ	67

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Kızlarda Tanner evrelemesine göre meme gelişim evreleri.....	6
Tablo 2. Kızlarda Tanner evrelemesine göre pubik kıllanma evreleri.....	7
Tablo 3. Erkeklerde Tanner evrelemesine göre genital gelişim evreleri	9
Tablo 4. Santral erken pubertede kullanılan GnRH agonistleri ve tedavi dozları.....	21
Tablo 5. PCR işleminde kullanılan reaksiyon karışımının içeriği	26
Tablo 6. PCR işlemi için kullanılan program	27
Tablo 7. Sekans işleminde kullanılan reaksiyon karışımı.....	28
Tablo 8. Sekans işlemi için kullanılan program	28
Tablo 9. SEP’te yaş ve kemik yaşı	31
Tablo 10. Santral erken puberte kız olgularının demografik ve antropometrik özellikleri	32
Tablo 11. SEP tanılı kız olgularda laboratuvar bulguları	33
Tablo 12. SEP tanılı erkeklerin demografik özellikleri	34
Tablo 13. SEP tanılı erkeklerin laboratuvar değerleri	34
Tablo 14. Prematür telarş tanılı hastaların yaş dağılımı	35
Tablo 15. Prematür telarş tanılı hastaların antropometrik özellikleri	35
Tablo 16. Prematür telarş tanılı hastalarda laboratuvar sonuçları.....	36
Tablo 17. SEP ve PT’de yaş dağılımı ve kemik yaşı karşılaştırılması	36
Tablo 18. SEP tanılı hastalarla PT tanılı hastaların antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması	37
Tablo 19. SEP tanılı hastalar ve PT tanılı hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 20. SEP tanılı hastaların tedavi öncesi ve sonrası bazı özelliklerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 21. SEP tanılı hastalarda final boy ile öngörülen boy ve hedef boyun karşılaştırılması	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. KNDy modeline göre hipotalamo-hipofizer-gonadal eksen	5
Şekil 2. Kızlarda meme gelişim evreleri	7
Şekil 3. Kızlarda pubik kıllanma evreleri	8
Şekil 4. Erkeklerde pubik kıllanma evreleri.....	9
Şekil 5. Tanılara göre yaş dağılımı	32
Şekil 6. Final boy ve öngörülen boyun karşılaştırılması	39



KISALTMALAR LİSTESİ

17-OHP	: 17-Hidroksiprogesteron
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
DHEA	: Dehidroepiandrostenedion
DHEA-S	: Dehidroepiandrostenedion Sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
DLK-1	: Delta Benzeri 1 Homolog
E2	: Estradiol
ECL	: Elektrokemilüminesans
EDTA	: Etilendiamin Tetra Asetik Asit
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GnRH	: Gonadotropin-Relasing Hormon
HCG	: Human Chorionic Gonadotropin
HHG	: Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal
ICMA	: Immunochemiluminescent Assay
IFMA	: İmmünofluorometrik Assay
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KISS1	: Kisspeptin
KISS1R	: Kisspeptin Receptor
KY	: Kemik Yaşı
LH	: Luteinizan Hormon
LHRH	: Luteinizing Hormone Releasing Hormone
MKRN3	: Makorin Ring Finger Protein 3
PA	: Prematür Adrenarş
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PEP	: Periferik Erken Puberte
PT	: Prematür Telarş
RIA	: Radyoimmunoassay
SDS	: Standart Deviasyon Skoru
SEP	: Santral Erken Puberte
SHBG	: Sex Hormone Binding Globulin

SSS	: Santral Sinir Sistemi
T	: Testosteron
TY	: Takvim Yaşı
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
YEP	: Yalancı Erken Puberte



ÖZET

Son 15 Yılda Çocuk Endokrin Polikliniğine Erken Ergenlik Yakınmasıyla Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi

Amaç: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bölümünde son 15 yılda santral erken puberte ve prematür telarş tanısıyla takipli hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi, santral erken puberte tanılı hastalarda tedavinin final boy üzerine etkisine bakılması ve santral erken puberte tanısı ile takipli hastalarda makorin ring finger protein 3 (MKRN3) gen mutasyonu varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne Ocak 2002-Aralık 2017 tarihleri arasında erken ergenlik yakınmasıyla başvuran hastaların dosyaları geriye yönelik incelenip 103 hastanın şikayetlerinin başlama yaşı, tanı yaşı, ağırlık ve boyu, vücut kitle indeksi, puberte muayenesi, kemik yaşı, anne ve baba boyu kaydedildi. Tedavisi tamamlanan santral erken puberte hastalarının tedavi sonrası ağırlık, ağırlık SDS, boy, boy SDS ve final boyları değerlendirildi. Ayrıca santral erken puberte tanılı 40 hastadan MKRN3 geninde olası mutasyonlara bakılması için genetik analiz yapıldı.

Bulgular: Santral erken puberte tanılı olguların 62'si (% 88,5) kız, 8'i (% 11,5) erkekti. Santral erken pubertede tanı yaşı ortalaması 7,6 yıl olarak bulundu. Çalışmamızda santral erken puberte ile izlenen kız hastalardan 2'sinde opere astrositom, 3'ünde hidrosefali, 1 hastada hipofizde pars intermedia kisti, 1 hastada psödötümör serebri tanıları vardı. Erkek hastalardan ise 1 olgu hidrosefali tanısı almıştı. Tedavi sonrası final boya ulaşan hastaların final boy ortalaması $158,8 \pm 5,4$ cm idi. Final boy ile hedef boy arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların final boyu öngörülen boydan anlamlı fazlaydı. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların ağırlık standart deviasyonlarında farklılık saptanmadı. Gen analizi yapılan 22 hastada MKRN3 geninde mutasyona rastlanılmadı fakat 11 hastada heterezigot 1 hastada homozigot rs2239669 varyantı tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışma, santral erken puberte tanılı hastalarda GnRH analogları ile pubertenin durdurulması tedavisiyle final boyun hedef boyu yakalanabileceğini gösterdi. Gen analizi yapılabilen hastalarımızda MKRN3 gen mutasyonu görülmedi, bu hastalarda toplumda yaygın görülen ve zararsız olduğu öngörülen rs2239669 varyantı bulundu.

Anahtar Kelimeler: Santral Erken Puberte, Prematür Telarş, MKRN3

ABSTRACT

EVALUATION OF PATIENTS CONSULTING CHILD ENDOCRINE POLICLINIC WITH PRECOCIOUS PUBERTY COMPLAINT IN THE LAST 15 YEARS

Aim: It is aimed to examine of demographic, anthropometric and laboratory characteristics, the effect of treatment on final height in patients with central precocious puberty, the presence of gene mutation of macular ring finger protein 3 (MKRN3) in patients with precocious puberty and patients with central precocious puberty and premature thelarche for patients accepted in the last 15 years to Çukurova University Faculty of Medicine Department of Paediatric Endocrinology.

Material and Method: The medical file records of patients, who has consulted for precocious puberty between January 2002 and December 2017 to Paediatric Endocrinology Department, are recorded with details containing the information on start age of complaint, age of diagnosis, patient's weight and height, body mass index, puberty examination details, bone age and heights of parents. Upon completion of treatment of the patients with central precocious puberty, their weight, weight SDS, height, height SDS and final height of details were evaluated. In addition, genetic analysis was also performed on 40 patients with diagnosed precocious central pubertal disease to look for possible mutations in the MKRN3 gene.

Findings: Out of 70 diagnosed precocious central pubertal cases, 62 (88.5%) were female and 8 cases (11.5%) were male. Mean age of diagnosed central precocious puberty patients was found to be 7.6 years. In our study, amongst the female patients who were followed up with central precocious puberty diagnosis, there were 2 cases of opere astrocytoma, 3 cases of hydrocephaly, 1 case of pituitary pars intermedia cyst, 1 case of pseudotumor cerebri. Amongst the male patients, only 1 patient was diagnosed with hydrocephaly. The final mean height of patients who reached the final height after treatment was $158,8 \pm 5,4$. No meaningful difference is observed between the final height and target height. The final height of the patients was significantly higher than the demanded height. There was no difference in standard deviations of weights of patients before and after the treatment. Amongst the 22 patients who were underwent gene analysis, there was no MKRN3 gene mutation at patients, however 11 patients were detected with heterozygote rs2239669 variation and 1 patient was detected with homozygous rs2239669.

Conclusion: This study shows that final height can reach the target height by treatment of the central precocious puberty patients with GnRH analogous used for stopping puberty. MKRN3 gene mutation was not seen in our patients who underwent gene analysis, and in these patients rs2239669 variant was observed, which is expected to be common and harmless in the society.

Key words: Central Precocious Puberty, Premature Thelarche, MKRN3

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Puberte, bireyin hormonal, fiziksel ve psikososyal olarak çocukluktan erişkinliğe geçiş süresindeki fiziksel ve nöroendokrin değişiklikleri içerir. Pubertenin başlamasıyla aktifleşen seks hormonları ve bu hormonların etkilediği organların gelişmesiyle ikincil cins karakterleri oluşmaya başlar. Kızlarda meme dokusu, yağ dokusu gelişir, kıllanma başlar. Erkeklerde ayrıca ses değişiklikleri görülür. Kızlarda menarş, erkeklerde ejakülasyon ile puberte dönemi sona ermeye başlar.^{1,2} Kızlarda sekiz yaşından, erkeklerde dokuz yaşından önce pubertenin başlaması erken puberte olarak kabul edilir. Erken puberte gonodotropin hormonlarının üretim yerine göre santral ve periferik erken puberte olmak üzere sınıflandırılır. Santral erken puberte hipotalamik gonadal aksın erken aktivasyonu sonucu gonotropin relasing hormonun (GnRH) pulsatil salınımının başlamasıyla meydana gelir.

Pubertenin başlama zamanı beslenme, sosyo-ekonomik kültür, çevresel ve genetik faktörlerden etkilenir³. Bugüne kadar puberte prekoks ile ilişkili *KISS1*, *MKRN3*, *DLK-1* genleri tanımlanmıştır. Çalışmalarda kisspeptin proteinini kodlayan *KISS1* geni, kisspeptin reseptör proteini kodlayan *KISS1R* geninin aktivasyonunun GnRH sekresyonunu aktive ettiği gösterilmiştir.^{4,5} Puberte prekoks ile ilişkili bir diğer gen olan *MKRN3* geni makorin ring finger protein 3'ü kodlar. Bu protein pubertenin erken başlamasına neden olan Gonadotropin Relasing Hormon (GnRH) pulsatil salınımını inhibe eder. *MKRN3* genindeki mutasyon sonucu defektif kodlanan protein sonucunda GnRH salınımı inhibe olmaz ve kız çocuklarında erken meme gelişimi, koltuk altı ve pubik bölgelerde kıllanma, erkeklerde erken dönemde testis volümünde artma görülebilir.⁶ Abreu ve arkadaşları erken puberte başlangıcı olan hastalarda, *MKRN3* geninde frameshift ve missense mutasyonlar tespit etmiştir.⁷

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Polikliniğine son 15 yılda erken ergenlik yakınmasıyla başvuran hastaların dosyaları geriye yönelik incelenmiştir. Bu inceleme sonucu cinsiyet, tanı dağılımları, tanı anındaki yaşı, en sık başvuru şikayeti, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi hedef boy, öngörülen boy gibi antropometrik özelliklerin ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi, tedavi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası antropometrik özelliklerde farklılık olup olmadığı, tedavinin final boya etkisi saptanmaya çalışılmıştır. Bu özelliklerin belirlenmesi tanı ve

tedavi yaklaşımlarının değerdendirilmesi açısından önemlidir. Ayrıca SEP tanılı 40 hastada şimdiye kadar erken pubertenin en sık bilinen genetik nedeni olan *MKRN3* genindeki olası mutasyonlar saptanmaya çalışılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Puberte üreme fonksiyonlarının kazanıldığı ve cinsiyet gelişiminin tamamlandığı dönemdir. Bu dönemde hızlı büyüme olur, ikincil seks karakterleri oluşur ve kızlarda ovulasyon, erkeklerde spermatogenez başlar.⁸ Puberte öncesi dönemde hipotalamus-hipofiz-gonadal (HHG) aks aktif değildir. Bu dönemde lüteinizan hormon (LH), kızlarda estradiol erkeklerde testosteron düzeyleri oldukça düşüktür. HHG aksının aktifleşmesiyle puberte başlar. Peripubertal dönemde uyku sırasında düşük düzeyde LH değerleri tespit edilebilir. Puberteye yaklaştıkça LH salgılama sıklığı artar ve serumdaki düzeyi artış gösterir.⁹ Pulsatil olarak salgılanan bu gonadotropinler gonadların gelişmesine ve gonadlardan seks hormonlarının salgılanmasına neden olur. Puberte kızlarda meme gelişimi (telarş), erkeklerde testis hacimlerini artması ile başlar.¹⁰ Telarşın başlaması overlerden salgılanan estradiol sekresyonu ile olurken estradiol sekresyonlarının artması ile menarş başlar. Adrenal androjenlerin sekresyonundaki artış ile pubertenin bir diğer bulgusu olan pubik ve aksiller kıllanma başlar. Kemik olgunlaşmasında hızlanma, büyüme, vücut yapısında ve oranlarında değişiklik puberte dönemindeki diğer fizyolojik değişimlerdir.

2.2. Pubertenin Nöroendokrin Düzenlenmesi

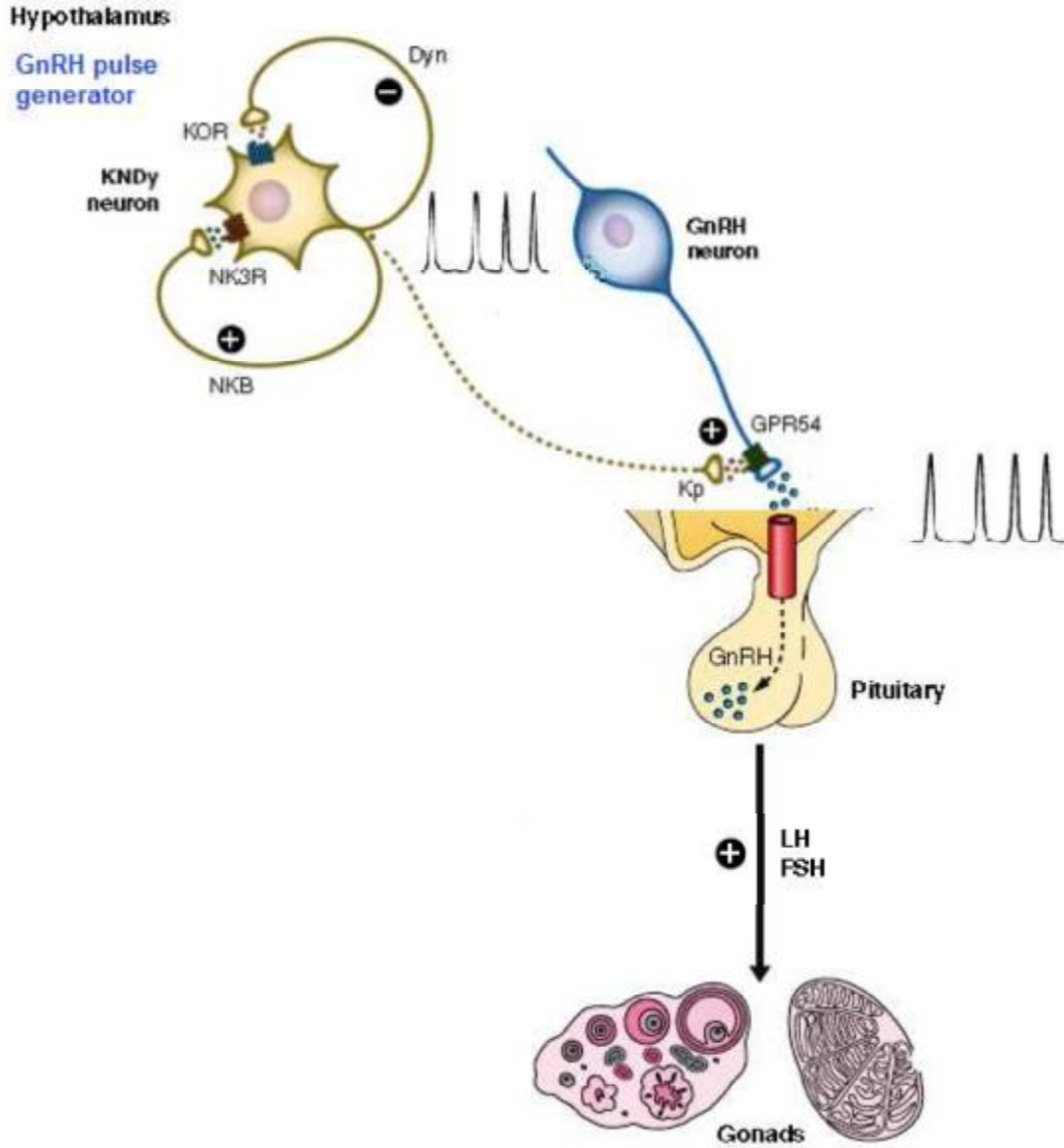
Pubertal dönemin başlaması, ilerlemesi ve sonlanması nöroendokrin mekanizmalar ile düzenlenmektedir.¹¹ Hipotalamus-hipofiz-gonadal aks uyarıcı ve baskılayıcı mekanizmalar ile birlikte ergenliği ve üreme fonksiyonlarını kontrol eder.⁸ GnRH, puberte döneminin başlamasını tetikleyen ana hormondur. On beşinci gestasyonal haftadan sonra fetal hipotalamusta tespit edilebilir.¹² Fetal dönemde aktif olan HHG aksı doğumda inaktif hale gelir. Doğumdan sonra ise HHG aksı reaktif olarak kandaki gonadotropin hormonlarının artışına neden olur.¹³ Altıncı aydan sonra gonadotropin hormonlarının seviyesi düşer ve puberte başlangıcına kadar HHG aksı inhibitör mekanizmalar ile inaktif sürece girer.¹⁴ Puberte başlangıcı inhibitör mekanizmaların ortadan kalkmasıyla olur. Henüz bu mekanizmaların nasıl ortadan kalktığı tam olarak anlaşılamamıştır. GnRH salgılanması ön hipofiz bezindeki gonadotrop hücrelerden

folikül stimüle edici hormon (FSH) ile luteinizan hormonun (LH) salgılanmasına neden olur. Üreme fonksiyonlarının gelişimi bu hormonların pulsatil salınımına bağlıdır. HHG aksı negatif ve pozitif feed-back mekanizmalar ile düzenlenir.¹⁵ Bu sistemin karmaşık ve hiyerarşik mekanizmalar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir.¹⁶

Son zamanlarda hipotalamustaki arkuat nükleustaki 3 nöropeptitin HHG aksı üzerindeki mekanizmalarından söz edilmektedir. Bu nöropeptitler, Kisspeptin, Nörokinin B, Dynorphin (KNDy)'dir.¹⁷ Nörokinin B eksitatör, Dynorphin inhibitör olarak rol oynar. Nörokinin B NK3R reseptörü, Dynorphin KOR reseptörü üzerinden etki etmektedir. Bu reseptörlerle etkileşme sonucunda bir aksiyon potansiyeli meydana gelir ve kisspeptin molekülünün salınmasına yol açar. Kisspeptin KISS1R (GPR54) reseptörleri üzerinden GnRH salgılanmasına neden olur.¹⁷

GnRH sekresyonunu uyarmasıyla hipofizden salgılanan FSH ve LH serumda belli bir konsantrasyona ulaşır. FSH ve LH glikoprotein yapısında hormonlardır ve diğer hipofiz glikoprotein hormonları gibi alfa ve beta alt birimlerinden oluşur. FSH, beta alt birimi 11. kromozom kısa kolunda, LH alt birimi 19.kromozom uzun kolunda bulunur.¹⁸ FSH ve LH'nın artmasıyla gonadlar uyarılır. Gonadlardan seks steroidleri salgılanmaya başlar. Kızlarda over folikül hücrelerinden östrojen üretilir. En aktif östrojen türevidir. Estradiol, serumda büyük oranda steroid hormon bağlayıcı globüline (SHBG) bağlanır. Kızlarda meme gelişimini, vücut yağ oranını, kemik gelişimini ve uterus gelişimini etkiler. Erkeklerde ise LH'nın etkisi ile Leydig hücrelerinden testosteron üretilir. Az miktarda testosteron da adrenal bezlerden sentezlenir. Testosteron (T) dolaşımında % 97-99 oranında SHBG'ye bağlı olarak bulunur.¹⁸

Serbest formu hücre çekirdeğindeki reseptörlere bağlanarak etki eder. Testosteronun ürünü olan dihidrotestosteron (DHT) bir diğer seks steroididir ve testosterondan 5 alfa redüktaz enzimi ile sentezlenir. Testosteron ses kalınlaşmasına, vücut yapısında erkek tipi değişikliklere neden olurken DHT bıyık, sakal çıkması, penis büyümesi gibi ikincil seks karakterlerinin oluşmasından sorumludur. T, ayrıca kas gelişimine, hemoglobin sentezine de yardımcı olur. FSH ise erkeklerde testiste bulunan sertoli hücreleri uyararak seminifer tübüllerin gelişmesinde ve sperm üretiminde rol oynar. Kızlarda bulunan T çoğunlukla over kaynaklıdır, bir kısmı da gonad dışındaki dokularda üretilir. Erkeklerdeki estradiol ise çoğunlukla testosteronun aromataz enzimi ile estradiole dönüşmesiyle oluşur. Bir miktar da testisten sentezlenir.



Şekil 1. KNDy modeline göre hipotalamo-hipofizer-gonadal eksen¹⁹

2.3. Pubertedeki Fiziksel Değişiklikler

2.3.1. Kız Çocuklarında Fiziksel Değişiklikler

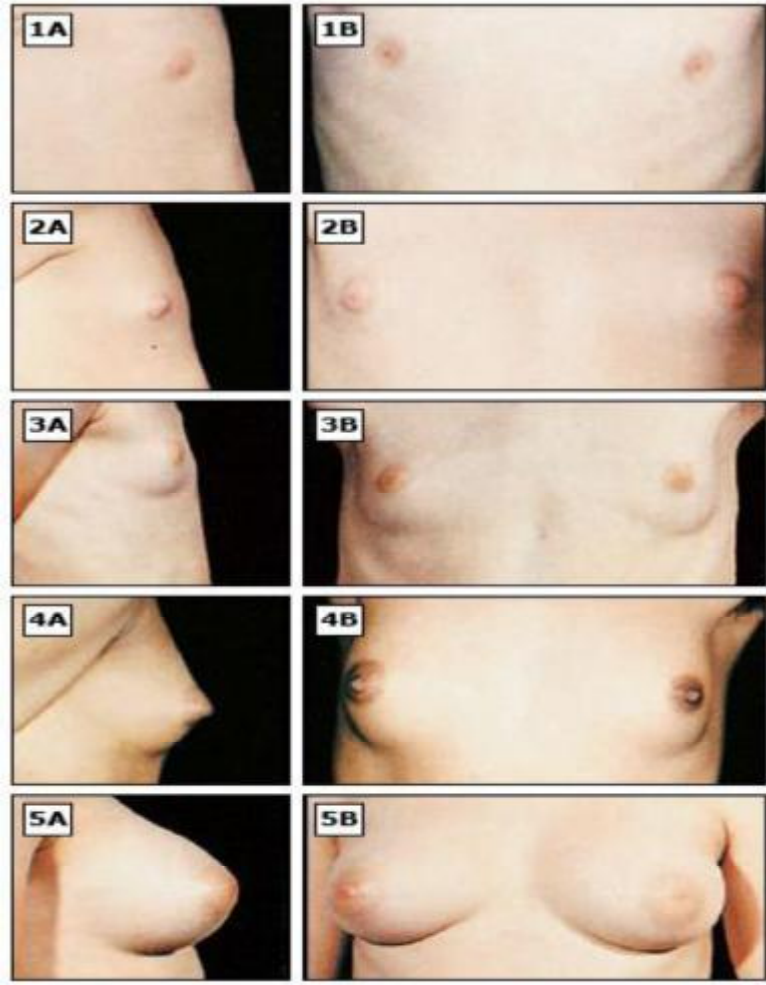
Puberte başlangıcında FSH, LH, E2, inhibin A ve inhibin B düzeylerinin artması ile fiziksel değişiklikler oluşmaya başlar.²⁰ Kızlarda puberte, meme gelişimi (telarş) ile başlar. Telarş başlatan faktör estradiol seviyesindeki artıştır. Meme gelişimi başlangıçta tek taraflı olabilir. Estradiolin artmasıyla oluşan diğer değişiklikler, labium minuslarda büyüme, vajinal mukozanın değişimi, endometriumda kalınlaşma, uterus büyümesi,

vücuttaki yağ dağılımının feminizasyonudur. Estradiolin artışı epifizyal büyümeyi uyarır ve kızlarda boy atağı görülür.⁸

Telarşdan sonra pubik ve aksiller kıllanma başlar. Pubik ve aksiller kıllanmadan, adrenal androjenlerden dehidroepiandrostenedion (DHEA), dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEA-S) ve androstenedion (AS) artışı sorumludur.²¹ Adrenal bezden adrenal androjenlerinin pubertal artışına adrenarş denir ve gonadların pubertesinden bağımsızdır. Adrenarşın başlangıcı hızlı değildir ve bu progresif bir süreçtir. Gonadların maturasyonundan 1-2 yıl önce başlar fakat klinik olarak ortaya çıkma yaşı değişir.¹⁷ Zona retikularisin olgunlaşmasıyla artan adrenal androjenler akne ve vücut kokusunun oluşmasıyla da ilişkilidir.¹⁷ Kızlarda en sık meme gelişimi ile puberte başlar fakat % 20'sinde pubertenin ilk bulgusu olarak pubik kıllanma görülebilir.^{21,22} Telarş ve pubarşın evrelenmesinde Tanner evrelemesi kullanılır.^{21,23} Kızlarda gonadlardaki estradiolin daha da artması ile ilk adet kanaması (menarş) görülür.^{8,24} Pubertenin başlangıcı ve menarş arasındaki süre seks steroidlerine maruziyet ile gelişen duyarlılıkla ilişkilidir. Genellikle meme gelişiminin 4. Evresinde iken menarş gözlenir fakat dörtte birinde meme gelişimi evre 3'te gözlenebilir. Menarş ile adolesan boy atağı arasında sıkı bir ilişki vardır. Menarş büyümenin en hızlı olduğu dönemden sonra, büyüme hızının azalmaya başladığı dönemde görülür. Evre 2 meme gelişimi ve menarş arasındaki ortalama süre 2 yıldır.

Tablo 1. Kızlarda Tanner evrelemesine göre meme gelişim evreleri²³

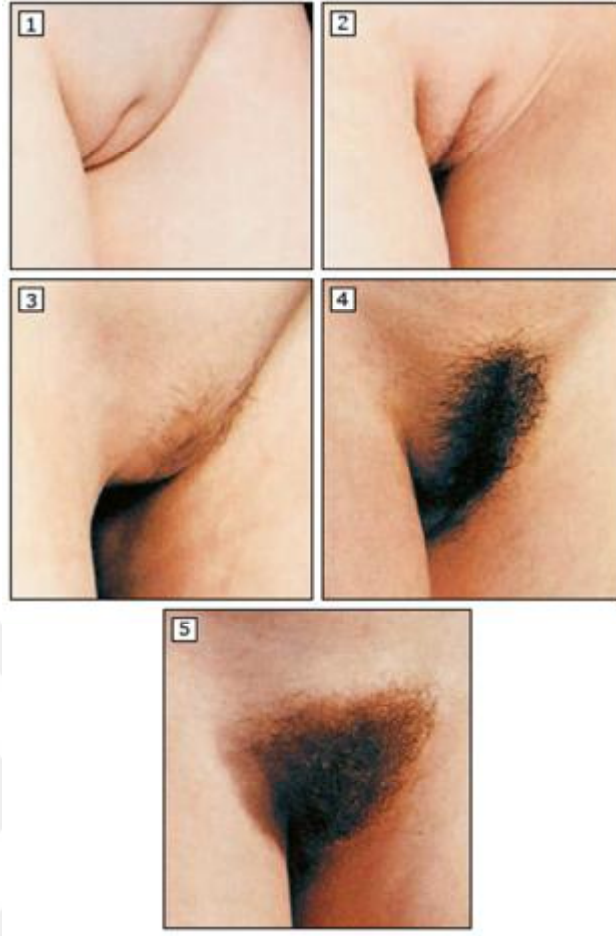
Evre 1	Meme gelişimi henüz başlamamıştır, prepubertal
Evre 2	Areola ve papillada ufak bir kabarıklık ve areola çapında artma gözlenir.
Evre 3	Areola çapı genişlemiş, meme büyümüştür. Areola ve meme konturları birbirinden ayrı değildir.
Evre 4	Areola ve papilla meme üzerinde ikinci bir kitle oluşturmuştur.
Evre 5	Meme erişkin büyüklüğünde olup, papilla dışa doğru kabarmış ve areola geri çekilmiştir.



Şekil 2. Kızlarda meme gelişim evreleri²⁵

Tablo 2. Kızlarda Tanner evrelemesine göre pubik kıllanma evreleri²²

Evre 1	Pubik kıllanma henüz başlamamıştır.
Evre 2	Labia major boyunca ve mons pubiste az sayıda, ince ,düz ya da hafif kıvrık kıllardan oluşan kıllanma başlamıştır
Evre 3	Kıllar daha kalın, daha pigmente, kıvrık ve sıktır. Mons pubiste daha geniş alana yayılmıştır.
Evre 4	Kıllanma mons pubisi tamamen kaplamış ve uyluk iç yüzlerine uzanmıştır.
Evre 5	Erişkin özellikte kıllanma mevcuttur.



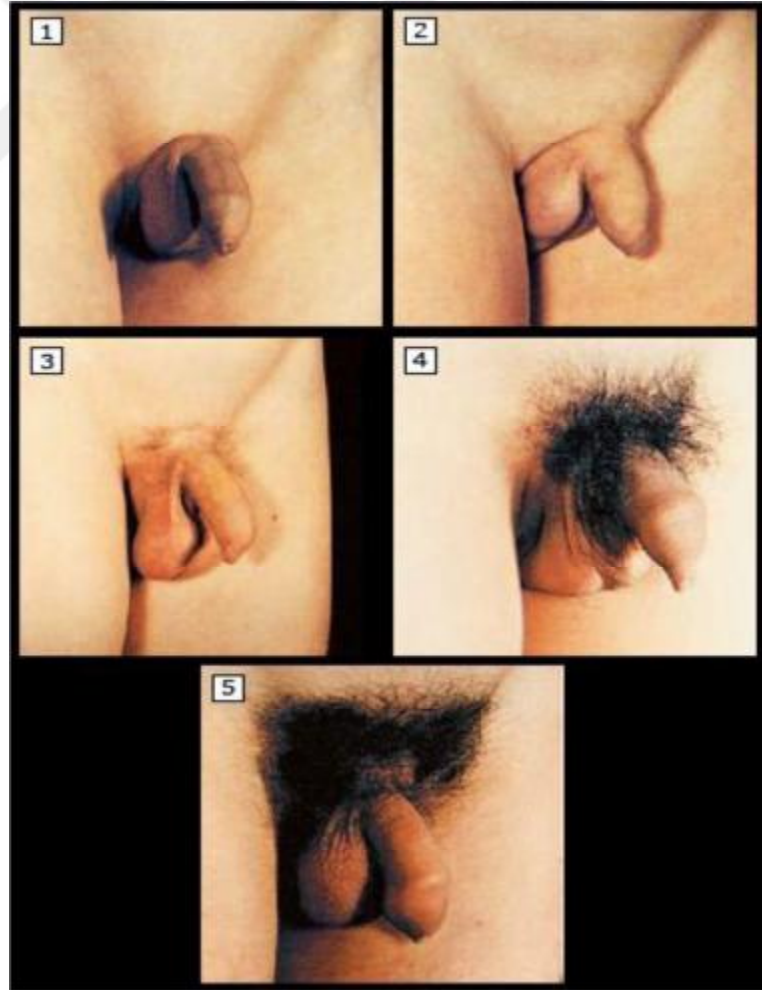
Şekil 3. Kızlarda pubik kıllanma evreleri²⁵

2.3.2. Erkek Çocuklarındaki Fiziksel Değişiklikler

Erkeklerde puberte başlangıcında skrotum derisi inceler ve testiküler volümde artış olur. Takibinde pubik kıllanma başlar.^{8,26,27} Prepubertal testis volümü 2 ml ya da daha azdır. Gonadotropinlerin uyarısı ile artan testosteron sonucunda testis volümü 3 ml ve üzerine, uzun aksı 2,2 cm ve üzerine çıkar.²¹ Testis volümü puberte muayenesinde önemli bir yer tutar. Volüm Prader Orşidometresi ile ölçülür. Volümü artmış testislerde sperm üretimi başlar(spermarş). Spermarş yaşı ortalama 14,0'dır. Spermarş başlangıcında bir kaç yıl sonra sperm içeriği erişkin sperm içeriğine ulaşır.²⁸ Pubertenin ortalarında aksiller ve androjene duyarlı yüz, göğüs, karın, sırtın üst kısmı gibi bölgelerde kıllanmalar meydana gelir. Erkeklerde de puberte evrelemesi Tanner evrelemesine göre yapılır (Şekil 3). Testis volümü Tanner evrelemesinde yer almaz.²³

Tablo 3. Erkeklerde Tanner evrelemesine göre genital gelişim evreleri²⁹

Evre 1	Pubik kıllanma başlamamıştır, penis erken çocukluk dönemi ile aynıdır.	Testiküler volüm 1,5 ml'den azdır.
Evre 2	Skrotum derisi gergin ve kızarıktır, pubik kıllanma ve testis hacminde artış başlamıştır. Penis hafif büyümüştür. Skrotum tabanında ince tüyler oluşmaya başlamıştır.	Testiküler volüm 1,6 ile 6 ml aralığındadır.
Evre 3	Testis ve skrotum daha da büyümüştür. Penisin boyu ve eni artmıştır. Simfizis pubis üzerinde kıllanma artmış, kıllar kıvrık, kabadır.	Testiküler volüm 6 ile 12 ml aralığındadır.
Evre 4	Skrotum daha büyük ve derisi daha koyudur. Penisin uç kısmı daha büyük ve geniştir, boyu ve eni artmaya devam etmiştir. Kıllanma daha da yayılmıştır.	Testiküler volüm 12 ile 20 ml aralığındadır.
Evre 5	Skrotum ve penis erişkin boyuttadır. Kıllanma kasıkların medialine yayılmıştır.	Testiküler volüm 20 ml'den fazladır.



Şekil 4. Erkeklerde pubik kıllanma evreleri²⁵

Erkeklerde görülen diğer bir değişiklik seste kalınlaşmadır. Ses tellerinin uzaması, krikoid kıkırdağın ve larenks kaslarının gelişmesi ses kalınlaşmasına neden olur. Seste kalınlaşma ve büyümede hızlanma, aksiller kıllanma gibi artmış testosteron düzeyinin sonucudur. İskelet gelişiminde ise kızlarda olduğu gibi estradiol hormonunun etkisi birinci sıradadır. Pubertenin erken evrelerinde tek ya da çift taraflı glandüler meme gelişimi olabilir. Buna pubertal jinekomasti denir ve % 75 erkekte gözlenebilir.³⁰ Çoğunlukla 2 yıl içerisinde geriler.

2.4. Puberte Yaşı

Geçtiğimiz 15-20 yıl arasındaki demografik araştırmalar kız çocuklarının erkek çocuklardan daha erken ergenliğe girdiğini göstermiştir. Puberte başlangıç yaşını etkileyen bir kaç faktör bilinmesine rağmen kesin fizyolojik belirleyicileri hala belirsizdir. Puberte gelişmiş ülkelerin çoğunda daha erken yaşta görülmeye başlanmıştır. 1997 yılındaki Amerika Birleşik Devletleri ve Porto Riko'dan 18000'den fazla kız çocuğunun katıldığı çalışmada ergenlik döneminin belirtilerinin daha önce bildirilen yaşlardan daha erken görüldüğü gözlemlenmiş ve zamanlamada ırk farklılığının çarpıcı bir rolü olduğu saptanmıştır.³¹ Kızlarda meme gelişimi başlangıç yaşı siyah ırkta ortalama 8.87, beyaz ırkta 9.96, pubik kıllanmanın başlangıç yaşı siyah ırkta 8.78, beyaz ırkta 10.51 bulunmuştur. 4000 sağlıklı erkek çocuğun katıldığı bir diğer çalışmada puberte başlangıç yaşı beyaz ırkta ortalama 10.14, siyah ırkta 9.14, İspanyol erkeklerde 10.04 bulunmuştur.³² Birçok Avrupa ve İskandinav ülkesinde, Çin'de benzer sonuçlar bulunmuştur.³³⁻³⁷ Türkiye'de ise puberte başlama yaşı ile ilgili yapılan çok çalışma yoktur. Neyzi ve Onat'ın yaptığı, 1955-1960 yıllarında doğan sosyoekonomik düzeyi yüksek ailelerin kız çocuklarında telarş yaşı ortalama 9,8±1.3 yıl, menarş yaşı 12.4±0.1 yıl olarak bulunmuştur.

Puberte başlangıç yaşını etkileyen en önemli faktörlerden biri genetikdir. Bir kız çocuğunun menarş yaşı annenin menarş yaşından tahmin edilebilir. Erken puberte ile ilişkili birçok gen gösterilmiştir.⁴⁻⁶ Puberte yaşını etkileyen diğer faktörler arasında sosyoekonomik durum, beslenme durumu ve çevresel faktörler yer alır. Sosyoekonomik düzeyi düşük çocuklarda menarşın yükseklerle göre daha geç başladığı tespit edilmiştir.³⁸ Etnik köken de puberte yaşını önemli ölçüde etkiler. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 2001 yılındaki çalışmada erken ergenlik beyaz ırkta % 7,8, siyah

ırkta % 12, İspanyollarda % 13,6 olarak saptanmıştır.³⁹ Sağlıklı beslenme ve iyi sağlık koşullarının erken puberte ile kötü beslenme durumunun da geç puberte ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.^{40,41} Ayrıca kız çocuklarında artmış vücut kitle indeksinin (VKI) erken ergenlik ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir fakat erkeklerdeki puberte yaşı ve obezite arasındaki ilişkili kız çocuklarındaki kadar net değildir.^{42,43}

2.4.1. Puberte Yaşına Genetiğin Etkisi

Puberte yaşına genetiğin etkisi hala araştırılmakta olup SEP ile ilişkilendirilmiş birkaç gen tanımlanmıştır. Bu genlerden biri kisspeptin 1 (*KISS1*) genidir. *KISS1* ve reseptörü *KISS1R*'nin gonadotropinlerin salınımında ve pubertenin başlangıcında rolü olduğu gösterilmiştir.^{4,5} SEP ile ilişkili olduğu gösterilen bir diğer gen ise makorin ring-finger proteinini kodlayan *MKRN3* genidir. *MKRN3*, Prader Willi Sendromu için kritik bölge olan 15q11-q13'te yer alan intronsuz bir gendir.⁴⁴ Prader Willi Sendromlu olguların çoğunda hipogonadotropik hipogonadizm görülürken, az sayıda olguda SEP de bildirilmiştir.⁴⁵ *MKRN3* geninin HHG aksındaki etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber, GnRH salınımını kontrol eden nöronal yolu inhibe ettiği düşünülmektedir. Abreu ve arkadaşları yaptığı çalışmada 15 aileden 5'inde *MKRN3* kodlayan dört yeni heterozigot mutasyon tespit etmiştir.⁷ *MKRN3* geninde mutasyon tespit edilenlerde, mutasyon olmayanlara göre ergenliğin erken yaşta başladığı gösterilmiştir.⁴⁶ Son zamanlarda *DLK-1* (Delta benzeri 1 homolog) genindeki mutasyonunun erken puberteye yol açtığı söylenmektedir. *DLK-1* genindeki mutasyon *DLK 1* proteinin oluşumunu engeller. Ailesel SEP'li olgularda yapılan çalışmada *DLK1* geninde mutasyon tespit edilmiş ve bu bireylerde serum *DLK1* düzeyi saptanamamıştır.⁴⁷ Bu mutasyonun pubertal gelişimdeki mekanizması ise henüz tam bulunamamıştır. *MKRN3* ve *DLK1* genleri paternal ifade edilen fakat imprinted genlerdir.

2.5. Erken Puberte

Erken puberte, kızlarda 8 yaşından, erkeklerde 9 yaşından önce Tanner evre 2 seks karakterlerinin görülmesi olarak tanımlanır. Bir diğer tanımı, sekonder seks karakterlerinin görüldüğü yaşı normal popülasyona göre 2 standart deviasyon (2 SDS) öne kaymasıdır.⁴⁸ Kızlarda erkeklerden 20 kat daha fazla görülür.⁴⁹ Erken puberte

pubertal değişikliklerin yanısıra iskelet gelişim hızında artış, hızlı büyüme ile karakterizedir.

Erken puberte, gerçek erken puberte (GnRH bağımlı-santral) ve yalancı erken puberte (GnRH bağımsız-periferik) olarak gruplandırılır.^{11,50} Santral erken pubertede HHG aksı aktif olarak çalışır. Yalancı erken pubertede ise aks aktif değildir. Pubertal değişikliğe neden olan seks steroidleri HHG aksından kaynaklanmaz.

2.5.1. Santral (Gonadotropin Bağımlı, Gerçek) Erken Puberte

Santral erken puberte (SEP), HHG aksının aktivasyonuna bağlı olarak sekonder seks karakterlerinin kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce başlaması olarak tanımlanır. Sıklığı 1/5000-10000 arasında değişmektedir.⁵¹ Santral erken puberte izoseksüeldir. Kızlarda meme gelişi, pubik kıllanma ya da menarş, erkeklerde testis volümünde artış penisin büyümesi, pubik kıllanma gözlenir. SEP, kızlarda % 10-20 arasında patolojik nedenlere bağlı iken, erkeklerde bu oran % 40-75'tir.⁵²⁻⁵⁴ SEP, santral sinir sistemi lezyonu ile ilişkili ise organik nedenli, patolojik neden bulunamadıysa idiopatik olarak adlandırılır.

Bazı besinler, kozmetik ürünler estradiol benzeri hormon ya da endojen estradiol salınımına neden olarak erken puberteye yol açabilir. Şişmanlık, sedanter yaşam, sağlıksız beslenmenin de erken puberteye yol açabileceği düşünölmektedir.⁵⁵

2.5.1.1. Santral Erken Puberte Nedenleri

İdiopatik: SEP, kızlarda % 80 idiopatik iken erkeklerde % 25-60 arasında idiopatik göröölür.⁵²⁻⁵⁴

Santral Sinir Sistemi Lezyonları: SEP, çoğu vakada idiopatik olmasına rağmen bazen santral sinir sistemi lezyonları da santral erken puberteye neden olabilir. Bu nedenle klinik nörolojik patolojinin yokluğunda bile beyin manyetik rezonans çekilmesi önerilmektedir.^{54,56,57} Santral sinir sistemi lezyonları arasında hipotalamik hamartom, beyin tümörleri, hidrosefali, meningomyelosel, araknoid kistler sayılabilir. Ayrıca ciddi kafa travması, kraniyal radyasyon, cerrahi, santral sinir sistemi enfeksiyonları, boş sella sendromu, tedavi edilmemiş ya da uzamış primer hipotiroidizm de erken puberteye neden olabilir.

Hipotalamik hamartom: Erken puberteye en sık neden olan santral sinir sistemi lezyonları hamartomlardır. Hamartomlar, daha çok küçük çocuklarda görülen iyi huylu tümör benzeri lezyonlardır. Genelde üçüncü ventrikül tabanına yerleşirler.¹¹ Erkeklerde SEP'in nedeninin organik olma olasılığı kızlara göre daha fazladır ve hipotalamik hamartom erkeklerde en sık görülen organik nedendir.²² Yenidoğan döneminde erken ergenlik bulguları veren vakalar bildirilmiştir.^{11,58} Hamartomlar transforming büyüme faktörü alfa (TGF alfa) salınımına neden olabilir. TGF alfa, GnRH salınımına yol açarak plazmadaki seks steroidlerinin artmasına neden olur.⁵⁹

Santral sinir sistemi tümörleri: Astrositom, opik gliom, germinomlar, ependimom SEP'e yol açan SSS tümörleri arasında yer alır.¹⁴ Nörofibromatozis tanılı hastalarda da optik gliom eşik edebileceğinden SEP görülebilir.⁶⁰

Diğer santral sinir sistem lezyonları: Araknoid kistler, septaoptik displazi, SSS enfeksiyonları, kafa travması, cerrahi girişimler, hidrosefali SEP'e neden olan diğer SSS lezyonlarıdır.

Primer hipotiroidi: Uzun ya da tedavi almayan primer hipotiroidili hastalarda, LHRH nöronları üzerindeki inhibitör mekanizma bozulur. FSH salınımı uyarılır ve erken puberte bulguları meydana gelir.

2.5.2. Periferik (Gonadotropin Bağımsız, Yalancı) Erken Puberte

Gonadotropin bağımsız ya da yalancı erken puberte olarak da bilinen periferik erken puberte (PEP), adrenal bezden ya da gonadlardan seks hormonlarının salınımı, ekzojen seks hormonlarına maruziyet ya da ektopik gonadotropin üretimi sonucu meydana gelir. HHG aksı aktif değildir. PEP, izoseksüel (kendi cinsiyetine özgü sekonder seks karakterlerinin gelişmesi) ya da kontraseksüel (karşı cinse özgü sekonder seks karakterlerinin gelişmesi) olabilir. Tedavisi etyolojik nedenlere bağlı olarak değişir.

2.5.2.1. Periferik Erken Puberte Nedenleri

Kızlarda sık nedenlerden biri over kistleridir. Erken meme gelişimi, vajinal kanamaya neden olur. Nadiren de olsa hasta, over torsiyonu, abdominal ağrı ile de gelebilir.⁶¹ Bir diğer neden de overyan tümörleridir. Tümör tipine bağlı olarak izoseksüel ya da kontraseksüel olabilir. Örneğin, granüloza hücreli tümör izoseksüel PEP'e, sertoli/leydig hücreli tümör, gonadoblastom kızlarda kontraseksüel PEP'e yol açar.⁶²

Erkeklerde izoseksüel PEP'e yol açan sebeplerden biri leydig hücreli tümörlerdir. Testislerde asimetrik büyüme yol açar. Testosteron konsantrasyonu artmıştır. Testiküler ultrasonografi tanıda yardımcı olur. Kesin tanı için biyopsi gerekir. İnsan kaynaklı gonadotropin (HCG) salgılanan germ hücreli tümörler erkeklerde LH reseptörlerini uyararak testosteron sentezini arttırırlar ve PEP'e neden olabilirler.⁶³ Testislerde simetrik büyüme olur ama testisler pubertal volüme ulaşamazlar. Bu tümörler gonadlarda, karaciğerde, beyinde, retroperitonda ve mediastende yerleşebilir.⁶⁴ Ailevi erken puberte, erkeklerde görülen izoseksüel PEP'in bir diğer nedenidir. Otozomal dominant kalıtmıdır. LH reseptörlerinde oluşan mutasyona bağlı gonadotropinler leydig hücrelerini uyarır ve aktive olan leydig hücrelerinden testosteron salınır.⁶⁵ Testislerde simetrik büyüme olur. Puberte bulguları küçük yaşlarda ortaya çıkabilir.

Adrenal tümörler erkeklerde izoseksüel, kızlarda kontraseksüel PEP'e neden olur. Erkeklerde pubik ve/veya aksiller kıllanma, peniste büyüme görülürken testis volümü prepubertaldir. DHEA, DHEAS, androstenedion ve testosteron seviyeleri yüksektir. CT ya da ultrasonografi ile adrenal bezdeki tümör görüntülenebilir.

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), erkeklerde izoseksüel, kızlarda kontraseksüel PEP'in bir diğer nedenidir. Erkeklerde pubik kıllanma ve peniste büyüme olmasına karşın testis volümleri prepubertaldir. Non klasik KAH'lı kızlarda pubik ve/veya aksiller kıllanma, virilizasyon görülebilir.

Mc Cune-Albright sendromunda gonadotropin uyarımı olmadan seks steroidleri salgılanır. FSH ve LH düzeyi prepubertaldir. Triadı erken ergenlik, kemikte poliostatik fibröz displazi, cafe au-lait lekesidir.⁶⁶ Kızlarda erkeklerden daha sık görülür, overde foliküler kistler eşlik eder. Kistlerin boyutlarına göre estradiol salınımı normal veya yüksek olabilir.

Ekzojen alınan seks steroidleri de erken ergenliğe neden olabilir. Bazı kremler, merhemler estradiol içermektedir. Menapoz semptomlarının tedavisinde kullanılan topikal estradiollere yanlışlıkla maruz kalan çocuklarda ergenlik bulgularının görülebildiği gösterilmiştir.⁶⁷ Bazı hormonlarla kontamine olmuş gıdalar, soya gibi fitoestradioller, lavanta yağı, çay ağacı yağı da estradiol içerir ve puberte bulguları görülebilir.^{68,69} Benzer şekilde androjen içeren kremlere yanlışlıkla maruz kalan çocuklarda virilizasyon olduğu gösterilmiştir.^{70,71}

2.5.3. Pubertenin Normal Varyantları

Kızlarda izole meme gelişimi, izole adet kanaması ya da erkek ve kızlarda izole pubik veya aksiller tüylenmenin başlamasıdır. Pubertenin diğer bulguları görülmez. Bunlar ergenlik dönemin normal varyantı olabilir. İlerleyici değildir. Sanral erken puberteden ayrımı iyi yapılmalıdır. Teşhisin doğru olduğundan emin olmak için hastalar belli aralıklarla kontrollere çağrılmalıdır.

2.5.3.1. Prematür Telaarş

Prematür telarş, kızlarda pubertenin diğer bulguları olmadan meme dokusunun gelişmesidir. Tek taraflı meme gelişimi de olabilir. Çoğu idiopatik ve 2 yaşın altında başlar. Genelde ilerleyici değildir ve merkezi sinir sistemi lezyonu tespit edilmez.⁷² Kemik yaşı ve büyüme hızı normaldir. Meme gelişimi oldukça yavaş ilerleme gösterir LH ve estradiolün serum konsantrasyonları prepubertaldir. Prematür telarşlı olguların % 10-20'sinde gerçek erken puberte gelişebileceği için bu hastalar takip edilmelidir.^{73, 74} Diğer puberte bulgularının gelişip gelişmediği, büyüme hızları dikkatlice izlenmelidir. Volta ve arkadaşlarının yaptığı 119 kız çocuğunun katıldığı retrospektif çalışmada vakaların % 80'i 2 yaşından önce tanı almış, % 18,4'ünde SEP geliştiği gösterilmiştir.⁷⁵

Prematür telarş etiyolojide öngörülen mekanizmalar arasında HHG aksının geçici olarak aşırı FSH salgılaması vardır.⁷⁶ Kanıtlar zayıf olsa da bazı soya bazlı formülaların infantlarda prematür telarşa neden olabileceği ya da meme dokusunun küçülmesinde yavaşlamaya neden olduğu söylenmektedir.^{77,78} Lavanta yağı, çay ağacı yağı, bazı saç bakım ürünlerinin de prematür telarş ile ilişkisi gösterilmiştir.⁶⁸ Çoğu zaman da hiçbir neden bulunamaz. Yenidoğan döneminde hormonlar nedeniyle her iki cinsten meme dokusunda hipertrofi görülebilir. Genellikle birkaç hafta ya da birkaç ay içerisinde kendiliğinden düzelir. Bazen galaktore de görülebilir.⁷⁹ Pubertenin diğer bulguları olmadan artmış büyüme hızı ve ileri kemik yaşının olması telarş varyantı olarak tanımlanır. Laboratuvar bulguları prepubertaldir.

2.5.3.2. Prematür Adrenarş (Prematür Pubarş)

Kız çocuklarında 8 yaşından önce meme gelişimi, vajinal kanama olmadan, erkek çocuklarda 9 yaşından önce testis volümünde artış ve diğer pubertal değişiklikler

olmadan aksiller ve/veya pubik kıllanmanın başlamasıdır. Aksiller kıllanma her zaman pubik kıllanmaya eşlik etmeyebilir. Kızlarda, siyah ırkta, Latin Amerikalılarda, obezlerde ve insülin direnci olanlarda daha fazla görülür.⁸⁰ Prematür adrenarş normal gelişimin bir varyantı olarak düşünülür ancak kızlarda polikistik over gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Genelde 3 ve 8 yaşları arasında görülür. Erkeklerde perine bölgesinde, skrotumda, kızlarda genellikle labia majorda kıllanma gözlenir. Penis büyümesi, kliteromegali gözlenmez. Akne gelişimi başlayabilir. Büyüme hızı ve kemik yaşı ilerleme gösterebilir ama normali aşmaz. Kemik yaşı boy yaşı ile koreledir.⁸¹ Büyüme hızı ilerleyen olgularda ardından gonadarş başlayabilir. Bu nedenle prematür adrenarş tanısı konulan hastalar takibe alınmalıdır. Ayrıca prematür pubarş tanısı almış kız çocukları metabolik sendrom gelişimi açısından da izlenmelidir.⁸²

Prematür adrenarşda HHG aksı aktif değildir. Genellikle adrenal bezden salgılanan hormonların artışı ile gelişir. DHEA, DHEAS düzeyleri yaşa göre artmıştır.⁸¹ 21 alfa hidroksilaz ve 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzim eksikliklerinin neden olduğu KAH prematür pubarş gibi başlayabilir. Bu nedenle KAH, adrenal bez tümörleri ve over tümörleri ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. KAH'ta ileri büyüme hız ve kemik yaşında ilerleme görülür. Prematür adrenarşta 17 OHP normal iken KAH'lı hastalarda yüksektir. Ayrıca KAH ve prematür pubarşın ayırımı için ACTH uyarı testi de yapılabilir.

İnfant dönemde bazı bebeklerde labium boyunca ya da skrotumda izole pubik tüylenme görülebilir, bu benign bir durumdur.^{83,84} Bu bebeklerde DHEAS normal ya da yüksek olabilir. Genellikle 6- 24 ayda kaybolur.⁸⁵ Geçici bir durum olmasına rağmen diğer pubertal değişimler açısından yakın takip edilmelidir.

2.5.3.3. Prematür Menarş

Diğer sekonder seks karakterlerinin gelişimi olmadan izole kendi kendini sınırlayan vajinal kanamadır.⁸⁶ Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte endometriumun estradiole duyarlılığının artması ve HHG aksının geçici aktivasyonunun neden olabilecek mekanizmalar arasındadır.⁸⁷ Pelvik ultrasonografi normaldir. Gonadotropinlerin düzeyi prepubertaldir. Ayırıcı tanıda, cinsel istismar, genital ya da vajinal travma, enfeksiyon akılda tutulmalıdır. Tekrarlayan vajinal kanamalarda fonksiyonel over kistler ve Mc Cune Albright sendromu tanıda düşünülmelidir.

2.6. Erken Pubertede Tanı

Tanıda anamnez ve fizik muayene çok önemlidir. Radyoloji, laboratuvar da tanıda oldukça yardımcıdır.

2.6.1. Anamnez

Öykü de ilk puberte bulgularının ne zaman farkedildiği, büyüme ivmesi, karın ağrısı, davranış ve görme değişiklikleri, baş ağrısı, nöbet öyküsü, geçirilmiş merkezi sinir sistemi hastalığı, travma öyküsü sorulmalıdır. Ayrıca tıbbi ya da kozmetik ürünlere maruz kalma sorgulanmalıdır. Anne menarş yaşı, baba ve kardeşlerin ergenlik başlangıç yaşı kaydedilmelidir.

2.6.2. Fizik Muayene

Boy, kilo ölçülmeli, vücut kitle indeksi hesaplanmalıdır. Büyüme hızlarına mutlaka bakılmalıdır. puberte prekoks tanılı kız çocuklarının büyüme hızları daha fazladır, ayırıcı tanı için büyüme hızı yardımcı olur.⁸⁸ Görme alanı muayenesi MSS lezyonları açısından, cafe au lait lekelerinin görülmesi nörofibromatozis ya da Mc Cune Albright sendroumu açısından önemlidir. Meme gelişimi, pubik ve aksiller kıllanma, testis volümü değerlendirilmeli, bu değerlendirme Tanner evrelemesine göre yapılmalıdır. Penil büyüme, pubertenin erken evrelerinde olmadığından penis boyutu pubertal izlem için nadiren kullanılır.

2.6.3. Laboratuvar

Başlangıçta hormonal değerlendirme yapılır. Gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin düzeyleri ölçülür. Serum LH düzeyi, HHG aksının aktivasyonunu öngörmek için iyi bir başlangıç testidir. Prepubertal değeri 0,1 IU/L'den azdır. Prematür telarş gibi erken puberte varyantlarında, periferel prekoks LH değeri <0,2 IU/L'dir. Gonadotropin seviyeleri ölçümü için çeşitli laboratuvar yöntemleri kullanılır. Bunlar İmmünofluorometrik (IFMA), immünokemilüminesans (ICMA), elektrokemilüminesans (ECL)'tir. Bazal LH değeri >0,6 IU/L (IFMA), >0,3 IU/L (ICMA, ECL) olması pubertal kabul edilir.^{89,90} En yaygın kullanılan ICMA ve ECL yöntemleridir. RIA (radyoimmunoassay) yöntemi de kullanılan yöntemler arasındadır.

RIA ile LH > 10 IU/L olması pubertal kabul edilir. LH değeri sabah saatlerinde ölçülmelidir. Ancak bazal LH değeri tanı koymada tek başına yetersiz olduğu söylenmektedir. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LH değeri 0,1 IU/ L'nin altında olan hastalara GnRH testi yapıldığında % 55,6'sında pubertal yanıt alınmıştır.⁹¹ SEP ve PT ayırıcı tanısında bazal LH değerinin de kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da vardır.^{92,93} Bazal FSH değeri SEP tanısında çok güvenilir olmamakla birlikte prematür telarşta FSH daha dominanttır.

Tanıda altın standart GnRH uyarı testidir. Bu test ekzojen GnRH ya da GnRH analogları ile uyarıldıktan sonra LH düzeyinin değerlendirilmesine dayanır.^{94,95} GnRH uyarı testi HHG aksının aktif olup olmadığını gösterir. Intravenöz ya da subkutan GnRH uygulamasından sonra 30 ile 180 dakika arasında ölçümler yapılır.⁹⁶ Testin başlangıcında bazal LH, FSH, kızlarda estradiol erkeklerde testosteron düzeyine bakılır. Daha sonra 100 mcg GnRH ya da 20 mcg/kg GnRH agonisti leuprolid asetat verilir. GnRH sonrası 30-40. dakikada, GnRH agonisti sonrası ise 60.dakikada LH düzeyi ölçülür.^{97,98} Başka bir protokolda ise 2 saat boyunca 30 dakika aralarla LH konsantrasyonuna bakılır.⁹⁹ Uyarılmış LH pikinin 5 IU/L (ICMA) olması HHG aksının aktif olduğunu gösterir.⁹⁴ RIA yöntemi ile 15 mIU/ml'nin, IFMA yöntemi ile 6 mIU/ml'nin üzerinde olması pubertal yanıt olarak kabul edilir. Test sonrasında bakılan pik LH/ FSH değerleri SEP'li olgularda, ilerleyici olmayan erken puberteye göre daha yüksek bulunduğu görülmüştür.¹⁰⁰ LH/FSH oranı 0,66'nın (ICMA), RIA yöntemi ile 1'in üzerinde, IFMA yöntemi ile 0,7'nin üzerinde olması pubertal değerler olarak belirlenmiştir.¹⁰¹ Bu oranın tanısallık değerinin tek başına uyarılmış LH pik değerinden daha üstün olduğu gösterilememiştir.¹⁰² İki yaşın altında mini puberte dönemi nedeniyle bakılan bazal ve uyarılmış LH değerleri dikkatli incelenmelidir.¹⁰³

Serum estradiol konsantrasyonu periferik erken puberteye neden olan over tümörleri, over kistlerinde daha yüksek bulunur. Erken pubertede genelde 12 pg/ml'nin üzerindedir. Erkeklerde ise testosteron genelde 20 pg/ml'nin üzerindeyken, testis tümörlerinde daha yüksek değerlere çıkar. Ayırıcı tanı açısından DHEA, DHEAS, 17 OH Progesteron ve kortizol düzeylerine bakmak gerekebilir.

2.6.4. Radyoloji

Kemik yaşı, erken ergenlik tanısında kullanılan parametrelerdendir. Kemik yaşının, takvim yaşından ileri olması SEP ya da periferik puberte tanısına yaklaştırır. Fakat ileri kemik yaşı pubertenin normal varyantlarını her zaman dışlatmaz. Prematür adrenarşlı olguların bir kısmında ileri kemik yaşı görülebilir.¹⁰⁴

Pelvik ultrasonografi, ayırıcı tanıda oldukça önemlidir. SEP tanılı hastalarda uterus ve overlerin hacmi daha büyüktür. Pubertal overlerin uzun çapı 20 mm'den büyük, uterus yüksekliği 35 mm'den fazladır. Periferik puberte ön tanısı olan hastalarda over kistleri ve over tümörleri ayırıcı tanısında önemlidir. Ayrıca adrenal patoloji düşünülen hastalarda adrenal USG'de istenmelidir. Erkeklerde ise skrotal USG leydig hücreli tümör ayırıcı tanısında önemli yer tutar.

MSS patolojilerini görüntülemek için SEP düşünülen tüm erkek çocuklarında ve bulguların 6 yaşından önce başladığı kız çocuklarında kontrastlı beyin MR çekilmesi önerilmektedir. Pedicelli ve arkadaşlarının yaptığı 182 kız çocuğunun katıldığı çalışmada, kız çocuklarının % 86'sında beyin MR'ı normal bulunmuş, % 11'inde SEP ile ilişkisi olmayan patoloji saptanmış, % 3'ünde ise hamartom tespit edilmiş.¹⁰⁵ Hamartom tespit edilen kız çocuklarının da 6 yaşının altında olması, SEP tanılı 6 yaşından büyük hastalarda beyin MR gerekliliğinin tartışmalı olduğunu göstermiştir.

2.7. Erken Pubertede Tedavi

2.7.1. Santral Erken Pubertede Tedavi

SEP, GnRH agonistleri ile tedavi edilir. GnRH agonistleri, GnRH'nın pulsatil sekresyonu yerine gonadotropinleri sürekli uyarır ve bu sürekli uyarılma sonucunda gonadotropin hücreleri desensitize olur. Bunun sonucunda gonadotropinler baskılanır, seks hormonlarının düzeyi azalır.¹⁰⁶ Bu tedavi idiopatik ve nörojenik SEP'te kullanılır.¹⁰⁷ Ayrıca periferik puberte olarak başlayıp SEP'e dönen hastalar içinde kullanılır.¹⁰⁸ SEP, eğer MSS lezyonlarından kaynaklanıyorsa tedavi altta yatan patolojinin tedavisidir. Ancak benign hipotalamik hamartomlar epileptik aktiviteye neden olmadıkça insitu bırakılır ve nöroradyolojik görüntüleme ile takip edilir.^{109, 110}

Tedavinin birincil amacı, çocuğun normal erişkin boyuna ulaşmasını sağlamaktır. SEP'te GnRH ile tedavi etme kararı, çocuğun yaşına, pubertal ilerleme hızına, kemik

yaşındaki ilerlemeye, büyüme hızına, öngörülen boya göre verilir. Altı ayda bir yapılan takiplerde meme gelişiminde, pubik kıllanmada ilerleme, testis volümünde artış yoksa pubertal ilerleme yavaş kabul edilir. 7 yaşından küçük olan çocuklarda genelde tedavi başlanır. Yavaş ilerleme gösteren SEP'te erişkin boyda kayıp görülüyorsa tedavi başlanmayabilir.¹¹¹ Daha erken yaşta tanı alıp, hızlı pubertal gelişim gösteren hastalar tedaviden çok fayda görürler.¹¹² Normal ergenlik yaşına yakın tanı alan ya da pubertal gelişimi daha yavaş ilerleyen hastalarda tedaviye gerek kalmayabilir. Çünkü, tedavi edilmezse bile hedef boyuna ulaşabilir.^{113,114} Tedavide tanı yaşı oldukça önemli bir faktördür. 6 yaşından önce SEP başlangıcı olan kız çocuklarında tedavi ile boyda 9-10 cm'lik bir artış olduğu görülmüştür. Buna karşın SEP başlangıcı 6-8 yaş arasında olanlarda tedavi ile erişkin boyun 4-7 cm aralığında arttığı görülmüştür.^{112,115,116} Erkek çocuklar için daha az veri mevcuttur.

Aylık veya 3 aylık intramüsküler enjeksiyonlar, her 12 ayda bir cerrahi olarak takılan subkutan implantlar gibi çeşitli GnRH agonistler mevcuttur.⁹⁴ GnRH agonisti seçimi hastaya ve klinisyene göre yapılır. Leuprolid asetat, aylık 3,75 mg (30 kg altındaki çocuklarda) ya da 7,5 mg (30 kg üstündeki çocuklarda) verilebilir. 3 ayda bir 11,25 mg veya 3 ayda bir 22,5 mg olarak kullanım şekilleri de vardır. Yapılan çalışmalarda, tedavinin ilk yılında 3 ayda bir 11.25 mg doz ile tedavi edilen bireylerin LH düzeyi daha yüksek bulunmuştur.¹¹⁷ Triptorelin ile yapılan bir çalışmada 12 ay boyunca her 3 ayda bir uygulanmıştır. 6 ve 12 aylık tedavi süresinden sonra çocukların % 95'inde LH'nin en yüksek değerinin 3 mIU/ml'nin altında bulunmuş ve HHG aksını etkili bir şekilde baskıladığı görülmüştür.¹¹⁸ Histrelin asetat implantasyon tedavisi ise ABD'de onaylanmış, çok merkezli bir çalışmada tepe LH ve seks steroidlerini etkili bir biçimde baskıladığı gösterilmiş bir tedavi yöntemidir.¹¹⁹ Fakat uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır. GnRH agonistlerinin kısa etkili olanları da vardır. Günlük subkutan ya da burun içi sprey şeklinde uygulanabilirler. Ancak depo preparatlar, günlük dozlara tercih edilmektedir. Eğer depo preparatlar ile abse gelişimi gibi yan etki ortaya çıktıysa günlük preparatlar alternatif olarak kullanılabilir.

Tedavinin kemik yaşı 12-13 olduğunda kesilmesi önerilmektedir. Hastalar 3-6 ayda bir takip edilmeli, büyüme hızı ve pubertal gelişimine bakılmalıdır. Kemik yaşına 6-12 ayda bir bakılabilir. Kemik yaşı ilerlemesinde azalma görüldüğünde aradaki sıklık azaltılabilir.¹²⁰ Pubertal gelişimin duraklaması tedavinin etkinliğini gösterir. Aynı

zamanda etkin tedavide büyüme hızı ve kemik yaşındaki ilerleme oranı da düşer. Tedavinin izleminde LH, testosteron ve estradiol düzeylerine bakılması tartışmalıdır. Fakat tedavi başlangıcından 1-2 ay sonra ölçülen LH, seks steroidlerinin düzeylerindeki azalma tedavi dozunun yeterli olduğunu gösterebilir. HHG aksı yeterli baskılanmadığında GnRH agonisti dozu arttırılmalı ya da dozlar arasındaki aralık azaltılmalıdır. Tedavi süresi erişkin boya ulaştırabilecek kadar uzun olmalı, ancak bireyin yaşlarıyla eş zamanla pubertal ilerlemesine izin verecek optimal sürede olmalıdır.

Tablo 4. Santral erken pubertede kullanılan GnRH agonistleri ve tedavi dozları¹²⁰

GnRH agonisti	Ticari ismi	Tedavi dozu ve kullanımı
Histrelin asetat	Supprelin LA (ABD)	2 yaşından büyük çocuklarda 12 ayda bir 50 mg cerrahi olarak subkutan implante edilir. Günde 65 mcg salgılanır.
Leuprolide asetat (leuprorelin)	Lupron Depot-Ped (1 aylık)	Her 28 günde bir intramüsküler enjeksiyon yapılır.
	Lupron Depot CPP	- 30 kg altındaki çocuklarda; 3,75 mg/ doz
	Eilgard, Lucrin)	- 30 kg üzerindeki çocuklarda; 7,5 mg/doz
		Tedavinin yanıtına göre 4 haftada bir arttırılabilir
	Lupron Depot-Ped (3 aylık)	- 3 ayda bir intramüsküler enjeksiyon yapılır. Dozu 11.25 mg ya da 30 mg Doz seçiminde kriter bildirilmemiştir.
Goserelin asetat	Zoladex	- Karın bölgesine subkutan uygulanır. - 28 günde bir 3.6 mg uygulanır. - 12 haftada bir 10.8 mg uygulanır.

2.7.1.1. Tedavinin Yan Etkileri

Depo enjeksiyonlar, enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişlik, steril abse, alleji yapabilir. Uzun süreli GnRH agonisti ile tedavi edilen kız çocuklarında düzenli adet görme ve fertilité normal popülasyonla karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır.^{121,122} GnRH agonistleri uygulaması sırasında kemik mineral yoğunluğu azalabilir fakat tedavi bitiminde bu etki ortadan kalkar.¹²³ GnRH agonistlerinin kilo almaya neden olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır.

2.7.2. Periferik Erken Pubertede Tedavi

Periferik erken pubertede, nedene yönelik tedavi esastır, GnRH analoglarına yanıt alınmaz. Testis, over, adrenal bez tümörleri cerrahi olarak çıkartılır. Bazı tümörlerde histolojik tipine göre kemoterapi veya radyoterapi gibi tedavi seçenekleri kullanılır. Periferik erken puberteye neden olan over follikül kistleri genelde konservatif tedavi ile kendiliğinden geriler.¹²⁴ Neden ekzojen hormona maruziyet ise, maruz kalınan durumdan uzaklaştırılması gerekir.

Mc Cune Albright Sendromunda ise kızlarda testolaktan tedavisi kullanılmaktadır, bu tedaviyle anrojenlerin estradiole aromatzasyonu engellenmektedir. Son kuşak aromataz inhibitörlerinin tedavide faydası gösterilememiştir.^{125,126} Erkeklerde tedavide antiandrojen ve aromataz inhibitörleri birlikte kullanılır.¹²⁰

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu ve Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne Ocak 2002- Aralık 2017 tarihleri arasında erken ergenlik yakınmasıyla başvuran hastaların dosyaları geriye yönelik incelendi. Çalışmanın yapılabilmesi için Etik Kurul Komitesi'nden onay alındı.

3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Tanner evre 2 ve üzerinde meme büyüme olan GnRH testine pubertal yanıt alınan SEP tanılı hastalar
- İzole meme gelişimi olan ve GnRH testinde prepubertal yanıt alınan prematür telarş tanılı hastalar

3.2. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

3.2.1. Demografik ve Antropometrik Ölçümler ve Hesaplamalar

Dosyalar geriye yönelik incelenip hastaların şikayetlerinin başlama yaşı, tanı yaşı, ağırlık ve boyu, VKI, puberte muayenesi, kemik yaşı, anne ve baba boyu kaydedildi. Kemik yaşı el bilek grafisi çekilerek Greulich Pyle atlasına göre değerlendirildi. Puberte evrelemesi Tanner ve Marshall evrelemesine göre yapıldı.²¹ Ağırlık standart elektronik tartı ile ölçüldü. Boy topuklar, skapula ve kalça ölçüm tahtasında degecek şekilde ayakkabısız çene yere paralel olacak şekilde Harpenden Stadiometresinde ölçüldü. Ağırlık, boy, VKI SDS'si Olcay Neyzi verilerine göre hesaplandı. Öngörülen boy Bayley- Pinneau yöntemine göre hesaplandı. Hedef boy ise, anne baba boyu ölçülerek aşağıdaki formül ile hesaplandı;

$$\text{Kızlarda hedef boy} = \frac{\text{Anne boyu} + \text{Baba boyu} - 13}{2} \pm 7 \text{ cm}$$

$$\text{Erkeklerde hedef boy} = \frac{\text{Anne boyu} + \text{Baba boyu} + 13}{2} \pm 7 \text{ cm}$$

Hedef boy SDS ise;

(Anne boyu SDS+ Baba boyu SDS) /1,61 formülü ile hesaplandı.

Büyüme hızı 2 cm/ yıl'a düşen, kızlarda kemik yaşı 14, erkeklerde kemik yaşı 16 olan hastalar final boyuna ulaşmış kabul edildi.

3.2.2. Laboratuvar Çalışmaları

Serum hormon düzeyleri Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Laboratuvarı'nda çalışıldı. LH, FSH düzeyleri immünokemilüminesans (ICMA) yöntemi ile ölçüldü.

3.2.3. GnRH uyarı testi

GnRH uyarı testi sabah saatleride bazal LH, FSH, estradiol, testosteron düzey alındıktan sonra 2,5 mcg/kg intavenöz GnRH verilerek yapıldı. 30., 45., 60. dakika FSH, LH , 60. dakika estradiol, testosteron düzeyi değerlendirildi.

3.3. Mutasyon Çalışılacak Hastalarının Belirlenmesi

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu'nca uygun görülen (Ek) tez çalışması için, hasta alım kriterleri gereğince, erken puberte hastalarına yapılan ön değerlendirme ile SEP tanılı 40 hasta belirlenmiştir.

Tez çalışmasına alınan SEP tanılı 40 hastada *MKRN3* genindeki mutasyon varlığına bakılmıştır. Hastaların fizik muayenesi yapılmış, ayrıntılı öyküleri alınmış, çalışma formu doldurulmuştur. Hastalardan EDTA'lı tüpe 2 ml kan örneği alınmış ve çalışma boyunca +4°C'de saklanmıştır. Kan örneği alınan tüm ve/veya velilerinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır

3.3.1. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu için silika bazlı ticari bir kit (Qiagen, #10023) kullanılmıştır.

Ön Hazırlıklar:

- Su banyosu 56°C'ye ayarlanmıştır.
- Kullanılacak kan örneği oda sıcaklığına bulundurulmuştur.

- Buffer AE veya tercihen distile su oda sıcaklığında bulundurulmuştur.
- QIAGEN Proteaz'ın liyofilize stok solüsyonu 1.2 ml proteaz çözücüsü ile karıştırılarak kullanıma hazır hale getirilmiştir.
- Buffer AW1 ve Buffer AW2 tamponlarına gereken miktarlarda saf (% 96-100) ethanol eklenmiştir.
 - o 95 ml konsantre Buffer AW1 tamponuna 125 ml saf ethanol eklenerek toplam hacim 220 ml'ye tamamlanmıştır.
 - o 66 ml konsantre Buffer AW2 tamponuna 160 ml saf ethanol eklenerek toplam hacim 226 ml'ye tamamlanmıştır.
- Saf ethanol +4°C'ye alınıp soğuması sağlanmıştır.

DNA İzolasyonu:

- 1.5 ml'lik steril eppendorf tüpün dibine 20 µL QIAGEN Proteaz K (veya Proteinaz K) eklenmiştir.
- Üzerine 200 µL kan örneği eklenmiştir.
- Karışım üzerine 200 µL Buffer AL eklenmiş, vortexle 15 sn karıştırılmış ve kısa bir santrifüj yapılarak kapaktaki damlalar aşağı indirilmiştir.

Not: İlk 3 maddenin tüpe koyuluş sırası önemlidir, kesinlikle Proteaz K ve Buffer AL üst üste koyulmamalıdır.

- Karışım 56°C'de 10 dk inkübe edilmiştir.
- Karışımın üzerine 200 µL saf etanol eklenmiş, vortexle 15 sn karıştırılmış ve kısa bir santrifüj yapılarak kapaktaki damlalar aşağı indirilmiştir.
- Tüm karışım filtreli tüpe aktarılmış, boşta kalan tüp atılmıştır. Karışımı içeren filtreli tüp 8000 rpm'de (6000 x g) 1 dk santrifüj edilmiş, filtre temiz toplama tüpüne alınmış ve altta kalan toplama tüpü atılmıştır.
- Filtre üzerine 500 µL Buffer AW1 eklenmiş, filtreli tüp 8000 rpm'de (6000 x g) 1 dk santrifüj edilmiş, filtre temiz toplama tüpüne alınmış ve altta kalan toplama tüpü atılmıştır.
- Filtre üzerine 500 µL Buffer AW2 eklenmiş, filtreli tüp 14000 rpm'de (20000 x g) 4 dk santrifüj edilmiş, filtre 1.5 ml'lik üzeri DNA izolasyonu yapılan kişinin bilgileri yazılı steril eppendorf tüpüne alınmış ve altta kalan toplama tüpü atılmıştır.

- Filtrenin tamamı ıslanacak şekilde 200 µL Buffer AE tamponu (veya distile su) filtre üzerine eklenmiştir. Oda sıcaklığında 5 dk bekletilmiş, 8000 rpm'de ($6000 \times g$) 1 dk santrifüj edilmiştir.
- Filtre atılmış, izole edilen DNA örneği -20°C'de saklanmıştır.

3.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

PCR, bir çeşit in vitro klonlama yöntemidir. Temel olarak DNA'nın denatürasyonu, hibridizasyonu ve polimerizasyonu basamaklarının sırasıyla tekrarlanması sonucu, özgün DNA dizisinin in vitro ortamda enzimatik olarak çoğaltılmasını sağlar.

3.3.2.1. Primerlerin Hazırlanması

Literatür taraması sonrası belirlenen MKRN3 geninin kodlayan eksonu ve yakın komşuluğundaki intronik bölgelerin primer baz dizileri UCSC Genome Bioinformatics (<http://genome.ucsc.edu/>) ve Primer3 (<http://primer3.ut.ee/>) veritabanları kullanılarak belirlenmiştir. Primerler Metabion international AG adlı şirketten elde edilmiştir.

3.3.2.2. PCR Reaksiyonunun Hazırlanması

Tablo 5'de gösterildiği şekilde (Fermentas, #R050A) PCR Kit'i protokolü doğrultusunda MKRN3 geninin primerleri kullanılarak 0,2 ml'lik eppendorf tüplere çalışılan her hasta için PCR reaksiyonları ayrı ayrı hazırlanmıştır. Tablo 6'da gösterilen döngü programı, Takara PCR Thermal Cycler cihazı kullanılarak PCR yapılmıştır.

Tablo 5. PCR işleminde kullanılan reaksiyon karışımının içeriği

Reaksiyon karışımının içeriği (Fermentas, #R050A)	Miktar (µL)
Master Mix	12,5
Nuclease free H ₂ O	5
Primer F	1
Primer R	1
Template DNA	0,5
Toplam	20

Tablo 6. PCR işlemi için kullanılan program

Program adımları	Sıcaklık (°C)	Süre (sn)	Döngü sayısı
İlk denatürasyon	95	60	32
Denatürasyon	95	1	
Primer bağlanması	56	25	
Uzama	70	10	
Bekleme	4	∞	

3.3.3. PCR Pürifikasyonu

PCR sonrası ürünlerin saflaştırılması için ticari (Qiagen, QIAquick PCR Purification Kit) kiti kullanılmıştır.

3.3.3.1. PCR Pürifikasyon Protokolü

Ön hazırlıklar:

- Buffer PB tamponuna 1:250 volümde pH indikatörü eklenmiştir.
- Buffer PE tamponuna belirtilen miktarlarda saf (% 96-100) etanol eklenmiştir.

PCR Pürifikasyonu:

- PCR reaksiyonu üzerine 100 µL Buffer PB eklenmiş ve vortexle 15 sn karıştırılmıştır.
- Karışımın tamamı filtreyi ortalayacak şekilde filtreli tüpe (toplama tüpü + filtre) aktarılmış, 13000 rpm’de 1 dk santrifüj edilmiştir.
- Filtre çıkarılıp toplama tüpü boşaltılmış ve filtre tekrar aynı tüpe koyulmuştur.
- Filtre üzerine 750 µL Buffer PE eklenmiş, 13000 rpm’de 1 dk santrifüj edilmiştir.
- Filtre çıkarılıp toplama tüpü boşaltılmış ve filtre tekrar aynı tüpe koyulmuştur.
- Filtrenin kuruyup, Buffer PE’den tamamen arınması için üzerine hiçbir tampon eklenmeden 13000 rpm’de 1 dk santrifüj edilmiştir.
- Filtre, üzerinde PCR bilgileri yazılı olan saklama tüpüne alınmış ve filtrenin tamamını ıslatacak şekilde 30 µL Buffer EB eklenmiştir.
- Oda sıcaklığında 1dk bekletilmiş, daha sonra 13000 rpm’de 1 dk santrifüj edilmiştir.
- Filtre atılmış, pürifiye edilmiş PCR reaksiyonu -20°C’de muhafaza edilmiştir.

3.3.3.2. DNA Dizi Analizi

Tablo 7’de gösterildiği şekilde (BigDye, #1312246) Sekans Kiti protokolü doğrultusunda MKRN3 geni primerleri (Ek 3) kullanılarak 0.2 ml’lik ependorf tüplere çalışılan her hasta için ayrı ayrı sekans reaksiyonları hazırlanmıştır. Tablo 8’de gösterilen döngü programı, Takara PCR Thermal Cycler cihazı kullanılarak dizileme yapılmıştır.

Tablo 7. Sekans işleminde kullanılan reaksiyon karışımı

Reaksiyon karışımının içeriği (BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit)	Miktar (µL)
Nuclease free H ₂ O	6,25
Template DNA	1,5
5 x Buffer	0,75
Primer (Forward veya Reverse)	1
BigDye	0,5
Toplam	10

Tablo 8. Sekans işlemi için kullanılan program

Program adımları	Sıcaklık (°C)	Süre (sn)	Döngü sayısı
Denatürasyon	95	30	24
Primer bağlanması	52	15	
Uzama	60	120	
Bekleme	6	∞	

3.3.4. Sekans Reaksiyonu Pürifikasyonu

Sekans reaksiyonusunrası ürünlerin saflaştırılması için ticari (Qiagen, #63206) Spin Kit kullanılmıştır.

3.3.4.1. Sekans Reaksiyonu Pürifikasyon Protokolü

- DyeEx 2.0 Spin Kit kolonları nazikçe vorteks ile karıştırılmıştır.
- Kolonların kapağı çeyrek tur açılarak gevşetilmiştir.
- Kolonların altındaki kulakçık kırılıp, kolonlar 2 ml’lik toplama tüpüne yerleştirilmiştir.
- 3000 rpm’de 3 dakika santrifül edilmiştir.

- Kolonlar, 2 ml'lik temiz mikrosantrifüj tüpüne alınmış, sekans reaksiyonu kolon içindeki jele aktarılmıştır.
- 3000 rpm'de 3 dakika santrifül edilmiştir.
- Kolondan geçen kısım alınıp, jel atılmıştır.

3.3.4.2. Kapiller Elektroforez

Kapiller elektroforez işlemi için uygun hale getirilen örnekler MicroAmp Optical 96-Well Reaction Plate kuyularına aktarılmış ve ABI 3130 Kapiller Elektroforez cihazına yerleştirilerek örneklerin dizilenmesi gerçekleştirilmiştir.

3.3.4.3. Sekans Analizinin Değerlendirilmesi

Elektroforez sonrası elde edilen veriler DNA Sequencing Analysis Software-Sequencher 4.7 programı (<http://genecodes.com/>) kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.3.4.4. Veritabanı Kontrolü

Yapılan çalışmalar sonrası gözlenen varyantlar; HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee, <https://www.genenames.org/>), HGMD (The Human Gene Mutation Database, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) veritabanları kullanılarak kontrol edilmiştir.

3.3.4.5. In silico Kontrol

Veritabanında kontrol edilen varyantlar Mutation Taster, SIFT ve PolyPhen-2 in silico tahmin programları kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.4. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilecek, parametrik dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi Anova, parametrik dağılım

göstermeyen değişkenler için de Kruscal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren parametreler için Post-Hoc analizler kullanıldı, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaların Wilcoxon test kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde erken ergenlik yakınmasıyla başvuran hastaların dosyaları geriye yönelik incelendi. Tanı alan ve takiplerine düzenli olarak gelen 121 hastanın % 57,85'i (70 olgu) SEP, % 27,27'si (33 olgu) PT, % 14,88'i PA tanısı ile izlenmekteydi. Tanı alan 121 hastada kız/erkek oranı 9/1 idi. Kız olgularda tanı dağılımı incelendiğinde ilk sırada % 56,88 (62 olgu) ile santral erken puberte, 2.sırada prematür telarş % 30,27 (33 olgu) ile, prematür adrenarş % 12,85 (14 olgu) ile 3.sırada bulunmaktaydı. Erkeklerde ise 1. sırada % 66,6 (8 olgu) ile SEP, 2.sırada % 33,3 (4 olgu) ile PA bulunmaktaydı. Kızlarda en fazla başvuru şikayeti % 57,8 (63 olgu) ile memede büyüme, erkeklerde ise % 75 (9 olgu) ile pubik tüylenme idi.

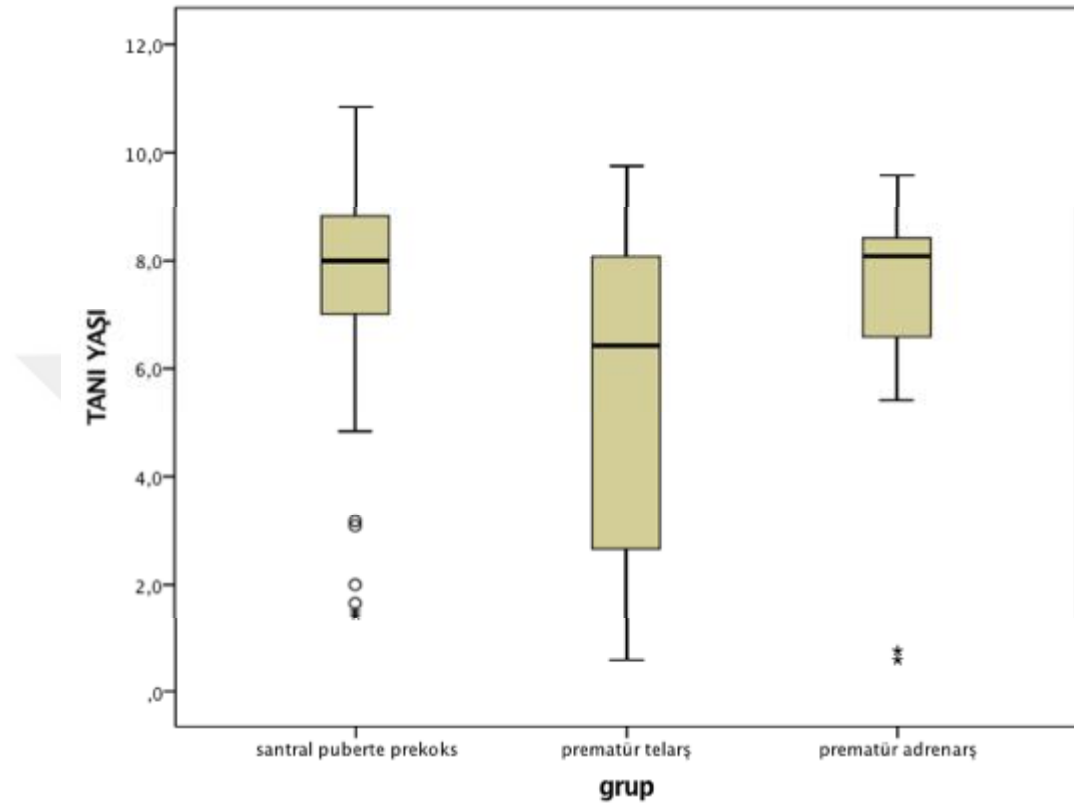
4.2. SEP Tanılı Hastaların Demografik, Antropometrik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları

SEP ile izlenen hastaların 62'si (% 88,5) kız, 8'i (% 11,5) erkekti. Kız/erkek oranı 7,7/1 idi. SEP tanısı alan 50 olguda (% 71,4) eşlik eden hastalık yoktu. 2 hastanın opere astrositom, 4 hastanın hidrosefali, 1 hastanın psödotümör serebri, 1 hastanın serebral palsy ve epilepsi, 1 hastanın da mental motor retardasyon ve epilepsi tanıları vardı. SEP ile izlenen 44 olgunun beyin ve hipofiz manyetik rezonans görüntülerine ulaşıldı. 30 olguda (% 68,2) bulgu yokken 14 olgu (% 31,8) da MR bulgusu vardı. 4 olgunun MR'ında hidrosefali, 1 olguda hipofizde pars intermedia kisti vardı. Diğer MR bulguları ise organik bir patolojiyi açıklamamaktaydı.

Tablo 9. SEP'te yaş ve kemik yaşı

	Santral Erken Puberte (n=70)	
	Ort.±SD	Med(Min-Max)
Tanı Yaşı (yıl)	7,60±2,1	8,0 (1,4-10,8)
Semptomların Başlama Yaşı (yıl)	6,95±2,1	7,4(1-10,7)
Kemik Yaşı (yıl)	9,16±2,7	10(1-13)

SEP tanılı olguların tanı yaşı ortalaması $7,6 \pm 2,1$ yıl, semptomların başlama yaşı $6,95 \pm 2,1$ yıl olarak bulundu. El bilek grafisinde tespit edilen kemik yaşı $9,16 \pm 2,7$ yıl olarak bulundu. (Tablo 9).



Şekil 5. Tanılara göre yaş dağılımı

Tablo 10. Santral erken puberte kız olgularının demografik ve antropometrik özellikleri

	Santral Erken Puberte (n=62)	
	Ort.	Med(MinMax)
Tanı Yaşı (yıl)	7,8	8(1,7-10,8)
Semptomların Başlama Yaşı (yıl)	7,1	7,5(1-10,7)
Kemik Yaşı (yıl)	9,4	10(1-13)
Ağırlık (kg)	32,7	31,6(12,5-58)
Ağırlık SDS	1,14	0,99(-2,04-3,91)
Boy (cm)	131,1	133(85,3-150,5)
Boy SDS	1,08	1,08(-2,53-7,14)
VKI (kg/m ²)	18,5	18,0(14,2-28,4)
VKI SDS	0,83	0,84(-1,21-2,94)
Hedef Boy (cm)	159,9	161(145,5-166)
Hedef Boy SDS	-0,50	-0,33(-2,78-0,43)
Öngörülen Boy (cm)	158,4	159,4(140,2-167,9)
Büyüme Hızı/6 Ayda (cm)	3,2	3,1(2,0-5,3)

SEP tanılı kız olguların tanı yaşı ortalaması 7,8 yıl semptomların başlama yaşı ortalaması 7,1 yıl olarak saptandı. VKI'leri hesaplanan hastalardan 16 hasta fazla kiloluydu. VKI ortalaması 18,5kg/ m², VKI SDS ortalaması 0,83 bulundu. Hedef boyları ortalaması 159,9 cm, hedef boy SDS -0,5, öngörülen boy ortalaması 158,4 cm olarak hesaplandı. Takiplerinde bakılan büyüme hızı 6 ayda ortalama 3,2 cm olarak saptandı (Tablo 10).

SEP tanılı kız olguların pubertal muayenelerine bakıldığında Tanner evre 2 meme gelişimi olan 36 hasta (% 58), evre 3 meme gelişimi olan 16 hasta (% 25,8) evre 4 ve 5 olan 10 hasta (% 16,2) vardı. Pubik tüylenmesi evre 2'nin üzerinde olan 45 hasta (% 72) vardı.

Tablo 11. SEP tanılı kız olgularda laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	N	Ort.	Med(Min-Max)
Bazal FSH (IU/ L)	62	4,63	3,74(0,9-25,7)
Bazal LH (IU/ L)	62	2,93	1,43(0-39,5)
Estradiol (pg/ml)	62	25,3	17,5(0-83)
Testosteron (ng/ml)	61	0,10	0,05(0-0,7)
Test Sonrası LH (IU/ L)	35	22,9	16,2(0,7-91,7)
Test Sonrası FSH (IU/ L)	35	15,2	12,9(36,7-19,5)
Test Sonrası LH/FSH Oranı	35	1,52	1,37(0,27-3,74)

SEP tanılı kız hastaların ortalama FSH değeri 4,63 IU/L, ortalama LH değeri 2,93 IU/L, ortalama estradiol değeri 25,3 pg/ml, testosteron 0,1 ng/ml idi. 35 hastanın GnRH uyarı testine ulaşılabildi. GnRH uyar testi sonrası pik LH değeri 22,9 IU/L, FSH düzeyi 15,2 IU/ L, LH/ FSH oranı ise 1,52 olarak saptandı (Tablo 11).

Tablo 12. SEP tanılı erkeklerin demografik özellikleri

	N	Ort	Med(Min-Max)
Tanı Yaşı (yıl)	8	5,9	6,9(1,4-9,3)
Semptomların Başlama Yaşı (yıl)	8	5,7	6,4(1,2-9,0)
Kemik Yaşı (yıl)	8	7,4	8(2-12,5)
Ağırlık (kg)	8	30,5	27,5(9,2-51)
Ağırlık SDS	8	1,69	2,14(-1,67-3,69)
Boy (cm)	8	118,2	124,5(74,5-141,0)
Boy SDS	8	0,95	1,44(-2,18-3,96)
VKI (kg/m ²)	8	20,2	19,4(16,6-25,9)
VKI SDS	8	1,46	1,7(-0,13-2,94)
Hedef Boy(cm)	8	163,2	164,2(155-170)
Hedef Boy SDS	8	-0,86	-0,92(-2,27-0,59)
Öngörülen Boy (cm)	8	166,2	166,2(143,3-186,2)
Büyüme Hızı/6 Ayda (cm)	8	3,54	3,65(2-4,5)

SEP tanılı erkek olguların ortalama tanı yaşı 5,9 yıl, semptomlarının başlama yaşı ortalama 5,7 yıl, kemik yaşı ortalaması 7,4 yıl idi. Ağırlık ortalaması 30,5 kg, ağırlık SDS ortalaması 1,69, boy ortalaması 118,2 cm, ortalama boy SDS 0,95, VKI ortalama 20,2 kg/m², VKI SDS 1,46 olarak bulundu. Hedef boy ortalamaları 163,2 cm, hedef boy SDS -0,86, öngörülen boy 166,2 cm olarak saptandı. Takiplerinde bakılan 6 aylık büyüme hızı ortalaması 3,54 cm idi (Tablo 12). Puberte muayenesinde pubik tüylenmesi evre 2'nin üzerinde olan 7 hasta (% 87,5), tüm erkek hastaların testis volümü 4 ml üzerinde idi (% 100).

Tablo 13. SEP tanılı erkeklerin laboratuvar değerleri

	N	Ort.	Med(Min-Max)
Bazal FSH (IU/ L)	8	1,23	0,98(0,4-2,5)
Bazal LH (IU/ L)	8	1,68	1,14(0,1-4,3)
Testesteron (ng/ml)	8	3,2	1,59(0-8,6)
Test Sonrası LH (IU/ L)	3	14,2	10,3(2,3-30,1)
Test Sonrası FSH (IU/L)	3	3,5	3,59(2,75-4,23)
Test Sonrası LH/FSH Oranı	3	3,9	2,43(0,84-8,37)

SEP tanılı erkek hastaların ortalama FSH düzeyi 1,23 IU/L, LH düzeyi 1,68, testosteron düzeyi 3,2 ng/ml olarak saptandı. GnRH uyarı testi sonrası FSH'i 3,5 IU/L, LH düzeyi 14,2 IU/ L olarak bulundu (Tablo 13).

4.3. PT Tanılı Hastaların Demografik ve Antropometrik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları

Tablo 14. Prematür telarş tanılı hastaların yaş dağılımı

	Ort.	Med(MinMax)
Tanı Yaşı (yıl)	5,7	6,4(0,6-9,8)
Semptomların Başlama Yaşı (yıl)	4,8	6,0(0-9)
Kemik Yaşı (yıl)	6,4	7,5(0,6-10,5)

Prematür telarş tanılı hastaların tanı yaşı ortalaması 5,7 yıl, semptomların balangıç yaşı 4,8 yıl idi, kemik yaşı ortalaması 6,4 yıl idi (Tablo 14). Ağırlık ortalaması 23,8 kg, ağırlık SDS 0,47, boy ortalaması 114,2 cm, boy SDS 0,6, ortalama VKI 17,0 kg/m², VKI SDS ortalaması 0,23 olarak bulundu. Ortalama hedef boy 161,9 cm, hedef boy SDS -0,10, öngörülen boy 162,5 cm olarak bulundu. 6 aylık ortalama büyüme hızları 3,02 cm idi (Tablo 15).

Tablo 15. Prematür telarş tanılı hastaların antropometrik özellikleri

	Ort.	Med(MinMax)
Ağırlık (kg)	23,8	25(7,1-54)
Ağırlık SDS	0,47	0,43(-1,66-3,23)
Boy (cm)	114,2	123(67-148)
Boy SDS	0,60	0,73(-2,02-2,82)
VKI (kg/m²)	17,0	16,3(12,7-26,4)
VKI SDS	0,23	0,23(-2,23-2,6)
Hedef Boy (cm)	161,9	162(153-168)
Hedef Boy SDS	-0,10	-0,1(-1,55-0,74)
Öngörülen Boy (cm)	162,5	161,2(153,7-175,2)
Büyüme Hızı/6 Ayda (cm)	3,02	2,9(0,8-6,6)

Tablo 16. Prematür telarş tanılı hastalarda laboratuvar sonuçları

	N	Ort.	Med(MinMax)
FSH (IU/ L)	33	3,17	2,63(0,3-9,2)
LH (IU/L)	33	0,55	0,1(0-3,5)
Estradiol (pg/ml)	33	10,9	10,9(0-32)
Testosteron (ng/ml)	33	0,14	0,05(0-2,1)
Test Sonrası LH (IU/ L)	11	3,04	2,82(0,1-5,7)
Test Sonrası FSH (IU/ L)	11	19,5	12,4(0,31-71,7)
Test Sonrası LH/FSH Oranı	11	0,23	0,16(0,08-0,61)

Prematür telarş tanılı hastaların ortalama FSH değeri 3,17 IU/L, ortalama LH değeri 0,55 IU/L, estradiol düzeyi 10,9 pg/ml olarak bulundu. GnRH uyarı testi yapılan 11 hastanın ortalama pik LH düzeyi 3,04 IU/L, FSH değeri 19,5 IU/L, LH/FSH oranı 0,23 olarak saptandı (Tablo 16).

Tablo 17. SEP ve PT'de yaş dağılımı ve kemik yaşı karşılaştırılması

Grup	Santral Erken Puberte (n=62)		Prematür Telarş (n=33)		p
	Ort.	Med(Min-Max)	Ort.	Med(MinMax)	
Tanı Yaşı (yıl)	7,8	8(1,7-10,8)	5,7	6,4(0,6-9,8)	0,001
Semptomların Başlama Yaşı (yıl)	7,1	7,5(1-10,7)	4,8	6,0(0-9)	0,0001
Kemik Yaşı (yıl)	9,4	10(1-13)	6,4	7,5(0,6-10,5)	0,0001

4.4. SEP ve PT Tanılı Hastaların Bulgularının Karşılaştırılması

SEP tanılı kız hastalarla, PT tanılı hastalar karşılaştırıldığında, PT tanılı hastaların semptomlarının başlama yaşı ve tanı yaşının SEP tanılı hastalara göre daha erken olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$, $p=0,001$). SEP tanılı hastalarda kemik yaşı, PT tanılı hastaların kemik yaşından anlamlı olarak fazla idi ($p<0,001$) (Tablo 17).

Tablo 18. SEP tanılı hastalarla PT tanılı hastaların antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

Grup	Santral Erken Puberte (n=62)		Prematür Telarş (n=33)		p
	Ort	Med(Min-Max)	Ort	Med(Min-Max)	
Ağırlık (kg)	32,7	31,6(12,5-58)	23,8	25(7,1-54)	0,0001
Ağırlık SDS	1,14	0,99(-2,04-3,91)	0,47	0,43(-1,66-3,23)	0,008
Boy (cm)	131,1	133(85,3-150,5)	114,2	123(67-148)	0,0001
Boy SDS	1,08	1,08(-2,53-2,14)	0,60	0,73(-2,02-2,82)	0,134
VKI (kg/m ²)	18,5	18,0(14,2-28,4)	17,0	16,3(12,7-26,4)	0,013
VKI SDS	0,83	0,84(-1,21-2,94)	0,23	0,23(-2,23-2,6)	0,011
Hedef Boy (cm)	159,9	161(145,5-166)	161,9	162(153-168)	0,030
Hedef Boy SDS	-0,50	-0,33(-2,78-0,43)	-0,10	-0,1(-1,55-0,74)	0,005
Öngörülen Boy (cm)	158,4	159,4(140,2-167,9)	162,5	161,2(153,7-175,2)	0,019
Büyüme Hızı/6 Ayda (cm)	3,2	3,1(2,0-5,3)	3,02	2,9(0,8-6,6)	0,005

Ağırlık, boy ve VKI karşılaştırıldığında, SEP tanılı hastaları ağırlıkları ve ağırlık SDS'leri PT tanılı hastalardan anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,001$, $p=0,008$). SEP tanılı hastaların boy ortalaması PT tanılı hastalara göre anlamlı yüksek bulunurken, boy SDS'leri arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,134$). SEP tanılı hastaların VKI ve VKI SDS ortalaması PT tanılı hastalara göre anlamlı yüksek bulundu. Hedef boy ve hedef boy SDS ortalamasının PT tanılı hastalarda SEP tanılı hastalara göre daha yüksek bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,030$ $p=0,005$). Öngörülen boy PT tanılı hastalarda SEP tanılı hastalara göre anlamlı yüksekti ($p=0,019$) (Tablo 18).

6 aylık takiplerinde bakılan büyüme hızı incelendiğinde; SEP grubunun büyüme hızının istatistik anlamlı olarak PT grubundan yüksek olduğu saptandı ($p=0,005$) (Tablo 18).

Tablo 19. SEP tanılı hastalar ve PT tanılı hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Santral Erken Puberte			Prematür Telarş			P
	n	Ort.	Med(Min-Max)	n	Ort.	Med(Min-Max)	
FSH(IU/ L)	62	4,63	3,74(0,9-25,7)	33	3,17	2,63(0,3-9,2)	0,025
LH(IU/ L)	62	2,93	1,43(0-3,95)	33	0,55	0,1(0-3,5)	0,0001
Estradiol (pg/ml)	62	25,3	17,5(0-83)	33	10,9	10,9(0-32)	0,0001
Testesteron(ng/ml)	61	0,10	0,05(0-0,7)	33	0,14	0,05(0-2,1)	0,968
Test Sonrası LH(IU/ L)	35	22,9	16,2(0,7-91,7)	11	3,04	2,82(0,1-5,7)	0,0001
Test Sonrası FSH(IU/ L)	35	15,2	12,9(36,7-19,5)	11	19,5	12,4(0,31-71,7)	0,899
Test Sonrası LH/FSH Oranı	35	1,52	1,37(0,27-3,74)	11	0,23	0,16(0,08-0,61)	0,0001

SEP tanılı hastalar ile PT tanılı hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında FSH, LH ve estradiol düzeyi SEP tanılı hastalarda PT tanılı hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,025, p<0,01, p<0,01). İki grubun testosteron düzeyi arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,968). GnRH uyarı testi sonrası LH düzeyi SEP tanılı hastalarda PT tanılı hastalara göre anlamlı yüksek bulunurken (p<0,001), FSH düzeyinin SEP tanılı hastalarda yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,899). Uyarı testi sonrası LH/ FSH değeri SEP tanılı hastalarda PT tanılı hastalardan anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 19).

4.5. Tedavi Öncesi ve Sonrası Bulguların Karşılaştırılması

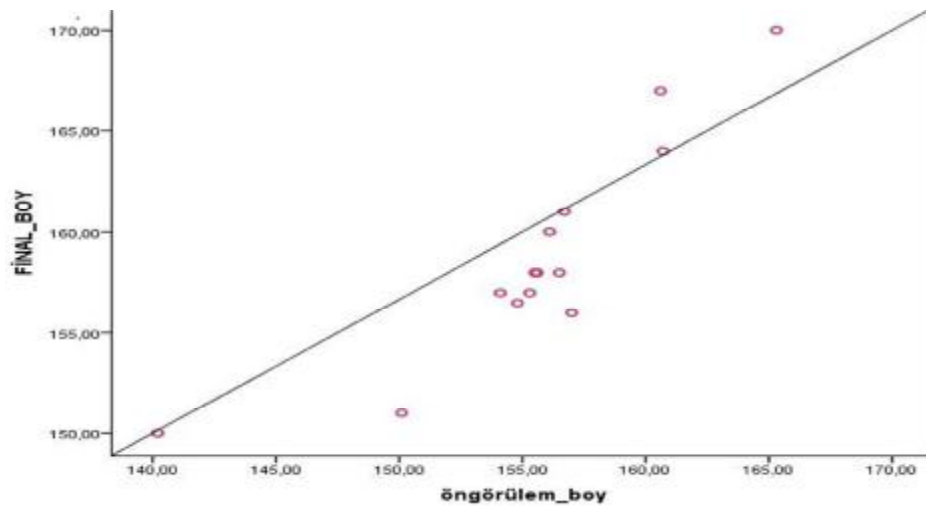
Tablo 20. SEP tanılı hastaların tedavi öncesi ve sonrası bazı özelliklerinin karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p
	Ort ±SD	Min-Max	Ort ±SD	Min-Max	
Ağırlık (kg)	34,9±9,9	19,0-52,6	48,9±10,6	28,5-72,9	0,0001
Ağırlık SDS	1,07±1,2	-2,04-3,13	1,27±1,2	-1,90-3,04	0,153
Boy (cm)	135,4±11,9	108,0-150,5	148,6±7,2	130,7-162	0,0001
Boy SDS	1,11±1,5	-2,53-3,19	2,81±9,5	-2,70-45	0,095
VKI (kg/m²)	18,9±3,41	14,22-28,51	20,9±3,8	11,9-28,3	0,101
VKI SDS	1,01±0,8	-1,21-2,95	0,77±1,2	-3-2,3	0,670
Kemik yaşı (yıl)	10,4±1,8	6,0-13	12,5±1,2	10,5-15	0,001

Tedavi başlanan SEP tanılı hastaların (n=70) tedavi başlama yaşı ortalaması $7,7 \pm 2,1$ idi. 25 hastanın tedavisi devam ederken 23 hastanın tedavisi tamamlandı. 22 hasta düzenli takibe gelmedi. Tedavisi tamamlanan hastaların ağırlık ve boyları incelendiğinde tedavi sonrası ağırlık ortalamaları $48,9 \pm 10,6$ kg, ağırlık SDS ortalaması $1,27 \pm 1,2$ olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası ağırlık ortalamasında artış istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0,0001$) ağırlık SDS'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,153$). Tedavi sonrası boy ortalamaları $148,6 \pm 7,2$ cm, boy SDS $2,81 \pm 9,5$ olarak saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası boy ortalamaları karşılaştırıldığında boy ortalamasındaki artış anlamlı bulunurken ($p=0,0001$) boy SDS ortalamasındaki artış anlamsız bulundu ($p=0,095$). Tedavi öncesi VKI ortalaması $18,9 \pm 3,41$ kg/m² VKI SDS $1,01 \pm 0,8$, tedavi sonrası VKI ortalaması $20,9 \pm 3,8$ kg/m² VKI SDS $0,77 \pm 1,2$ olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası VKI ve VKI SDS karşılaştırıldığında anlamsız bulundu (sırasıyla $p=0,101$, $p=0,670$). Tedavi öncesi ve sonrası ortalama kemik yaşları karşılaştırıldığında kemik yaşındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$) (Tablo 20).

Tablo 21. SEP tanılı hastalarda final boy ile öngörülen boy ve hedef boyun karşılaştırılması

Final Boy (cm)		Öngörülen Boy (cm)		P
Ort.±SD	Min-Max	Ort ±SD	Min-Max	
158,8±5,4	150-170	155,6±5,6	140,2-165,3	0,002
Final Boy (cm)		Hedef Boy (cm)		P
Ort ±SD	Min-Max	Ort ±SD	Min-Max	
158,8±5,4	150-170	159,5±6,4	145,5- 167,0	0,734



Şekil 6. Final boy ve öngörülen boyun karşılaştırılması

Tedavisi sonlanıp final boya ulaşan hastaların (n=14) final boy ortalamaları 158,8±5,4 cm olarak bulundu. Final boy ortalamaları öngörülen boy ortalamaları ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,002). Final boy ile hedef boy ortalamaları karşılaştırıldığında ise aradaki fark anlamlı değildi (p=0,734) (Tablo 21).

4.6. *MKRN3* Mutasyonu Çalışma Bulguları

SEP tanılı 40 hastada *MKRN3* gen analizi çalışıldı. Gen analizi yapılan hastalarda mutasyona rastlanılmadı. *MKRN3* geninin (NM_005664) 663. baz pozisyonunda bulunan sitozin (C) nükleotidinin timin (T) nükleotidine değişmesi sonucu (c.663C>T) genin 221. aminoasidi olan Prolin (P, Pro) kodon değişimine uğramıştır (p.P221P, p.Pro221=). İlgili değişim öncesi CCC ile kodlanan 221. pozisyonundaki Prolin aminoasidi, kodon değişimi sonrası CCT ile kodlanmıştır (rs2239669). Kohortumuzdaki hastalardan 11 tanesinin bu varyantı heterozigot olarak (tek alelde), 1 tanesinin ise homozigot olarak (her iki alelinde de) taşıdığı tespit edildi. rs2239669 varyantının gnomAD veritabanından alel frekans sıklığı kontrol edildiğinde 0.2766 olarak görüldü.

5. TARTIŞMA

Erken puberte, sekonder seks karakterlerinin normal popülasyona göre 2 standart deviasyon altında görülmesidir.⁴⁸ Başka bir tanım ile puberetenin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlamasıdır. Erken pubertede pubertal değişikliklerin yanında hızlı büyüme, iskelet maturasyon hızında artış da görülür.

Kızlarda erkeklerden 20 kat daha fazla görülür.⁴⁸ Çalışmamızda K/E oranı 9/1 olup, olguların % 90,1'i kız (109 olgu), % 9,9'u erkek (12 olgu) idi. 2017'de Osman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların % 74,2'si kız, % 25,8'i erkektir.¹²⁷ Literatüre bakıldığında yapılan diğer çalışmalarda olguların % 86-92'si kız çocuklardan oluşmaktadır.^{72,128,129} Çalışmamızda kız olguların oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Erken puberte santral erken puberte ve yalancı erken puberte olarak gruplandırılır. SEP, HHG askının aktivasyonuna bağlı olarak gelişirken yalancı erken pubertede aks aktif değildir. Prematür telarş ise normal puberte varyantıdır. Çalışmamızdaki tanı dağılımına bakıldığında olguların % 57,8'i (70 olgu) SEP, % 27,2'si (33 olgu) PT tanısı ile takip edilmekteydi. Vries ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların % 78,6'sı (81 olgu) SEP, % 21,3'ü (22 olgu) PT tanısı almıştı.¹³⁰ Bridge ve arkadaşlarının çalışmalarında tanı dağılımını cinsiyete göre yaparak kızların % 45'i SEP, % 42'si PT, % 10'u PA, % 3'ünü YEP olarak saptamıştır. Cisterno ve arkadaşlarının çalışmasında ise % 97,7 SEP, % 2,3'ü YEP tanısı almıştır.¹³¹ Çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi SEP sıklığı PT'ye göre fazla olup, PA ve YEP tanısı alanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

SEP, kızlarda % 80 idiopatik iken erkeklerde % 25-60 arasında idiopatiktir.⁵²⁻⁵⁴ Hipotalamik hamartom, MSS tümörleri, araknoid kist, hidrosefali, kafa travması, cerrahi, primer hipotiroidi SEP'e neden olabilir. Çalışmamızda SEP ile izlenen kız hastalardan 2'sinde opere astrositom, 3'ünde hidrosefali, 1 hastada psödötümör serebri, 1 hastada pars intermedia kisti tanıları vardı. Erkek hastalardan ise 1 olgu hidrosefali tanısı almıştı. 2017 yılında Osman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SEP tanılı kız olguların % 67,06'sında nedeni idiopatik iken erkeklerin % 50'sinde patolojik neden bulunmuştur.¹²⁷ Çalışmamızda erkeklerde patolojik nedenin daha az bulunmasının

nedeni çalışmaya alınan erkek olguların sayılarının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda SEP tanılı olguların tanı yaşını $7,6\pm 2,1$ yıl olarak saptadık. Kim ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada SEP tanılı olguların tanı yaşı $7,62\pm 0,46$ yıl, Ying ve arkadaşlarının çalışmasında ise $7,1\pm 0,75$ yıl olarak bulunmuştur.^{132,133} 2016'da Çin'de yapılan bir çalışmada ise tanı yaşı $7,8\pm 0,6$ yıl olarak saptanmıştır.¹³⁴ Yapılan bir çok çalışmada tanı yaşı 6-8,5 yaş olarak bildirilmektedir.^{80,89,111,128}

Pubertenin normal varyantlarından olan prematür telarş, pubertenin diğer klinik bulguları olmadan izole meme gelişimi olarak tanımlanır. Çoğu ilk 3 yaşta başlar. Çoğunun nedeni tam olarak bilinmemektedir, MSS lezyonu rastlanmaz.⁶⁸ Çalışmamızda PT olguların tanı yaşını 5,7 olarak bulduk ve SEP olgularının yaş ortalaması ile karşılaştırdığımızda PT'nin daha erken yaşlarda görüldüğünü saptadık. Vries ve arkadaşları yaptığı çalışmada SEP tanı yaşını PT'den daha ileri bulmuştur.¹³⁰ Varimo ve arkadaşlarının çalışmasında da SEP'in PT'den daha ileri yaşlarda görüldüğü tespit edilmiştir.⁸⁸ Çalışmamızdaki tanı yaşları literatür ile uyumlu bulunmuş olup puberte semptomlarının başlangıç yaşının daha ileri yaşta olması SEP tanısını desteklediğini düşündürmektedir.

Kemik yaşı erken ergelik tanısı için yardımcı olur. Kemik yaşının takvim yaşından ileri olması SEP'i destekler. Çalışmamızda SEP tanılı olgularımızda kemik yaşı ortalaması $9,16\pm 2,7$ olarak bulunmuştur. Leger ve arkadaşlarının çalışmasında kemik yaşı $8,4\pm 0,5$, Ying ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada $10,6\pm 0,53$, Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada $10,1\pm 0,9$, 2017'de Çin'de yapılan bir çalışmada ise $9,3\pm 0,8$ yıl olarak saptanmıştır.¹³²⁻¹³⁵ Mogensen ve arkadaşlarının çalışmasında KY ve TY arasındaki fark 1,6, Vries ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KY ve TY arasındaki fark 1,5 olarak bulunmuştur.^{130,136} Çalışmamızda SEP tanılı olguların KY ve TY arasındaki fark 1,51 olarak bulunmuştur. Bunun sonucunda SEP tanılı hastaların kemik yaşı takvim yaşına göre ileri olduğu görülmüştür. KY-TY farkı literatür ile uyumludur. Ayrıca SEP ve PT kemik yaşları karşılaştırıldığında SEP'te kemik yaşının daha ileri olduğunu bulduk. Vries ve arkadaşlarının ve 2017'de yapılan Varimo ve arkadaşlarının çalışmasında SEP'te daha ileri kemik yaşı saptamıştır.^{88,130} Buna göre kemik yaşının PT ve SEP ayırıcı tanısında yeri olduğunu söyleyebiliriz.

Literatürde yapılan bir çok çalışmada çocukluk çağındaki obezitenin erken puberteye neden olduğu belirtilmiştir.^{137,138} Erken pubertenin insidansının artışının çocukluk çağı obezitenin artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹³⁹ Vücuttaki yağ oranının pubertal gelişim hızıyla doğru orantılı olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır.^{140,141} Ancak SEP'in obezite ve insülin direnci ile ilişkisi hala araştırılmakta olup daha fazla araştırma gerektirmektedir.^{142,143} Çalışmamızda SEP'li kız hastalarda ağırlık ortalamasını 32,7 kg, ağırlık SDS ortalamasını 1,14 olarak bulduk. VKI ortalaması ise 18,5 kg/m², SDS ortalaması 0,83 idi.16 olgunun (% 22,8) VKI 2 SD deviasyonun üzerinde idi. 2016'da Park ve Kim'in yaptığı çalışmada ağırlık ortalaması 31,5±5,8 kg, ağırlık SDS 0,7±0,8, VKI 17,7±2,4 kg/m² SDS ortalaması 0,4±1,0 olarak bulunmuş. Çalışmadaki olguların % 27,7'si fazla kilolu ve obez olarak saptanmış.¹⁴⁴ Park ve Kim'in yaptığı çalışma çalışmamızla benzerdi. Ayrıca çalışmamızda SEP'in ağırlık, ağırlık SDS, VKI, VKI SDS ortalamalarını PT'den yüksek saptadık. 2017'de Kore'de yapılan bir diğer çalışmada SEP tanılı hastalarla diğer erken puberte tanısı olan hastaların ağırlık SDS'leri karşılaştırıldığında SEP grubunun ağırlık SDS'si anlamlı yüksek bulunmuştur.¹³² Türkiye'de Çatlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, SEP grubunu VKI'si PT'ye göre yüksek bulunmuş fakat istatistiksel olarak bu fark anlamsız bulunmuş, aynı çalışmada SEP olgularda fazla kilolu olgu sayının daha yüksek olduğu bulunmuştur.¹⁴⁵ Bu çalışmalar ağırlık, VKI'nın PT ve SEP ayırıcı tanısında önemli antropometrik bulgu olduğunu göstermektedir.

Erken pubertede iskelet maturasyonu hızında da artış görülür. Yapılan bir çok çalışmada SEP'te büyümenin daha hızlı olduğundan söz edilmektedir.^{130,136} Çalışmamızda SEP grubunun PT'den daha uzun boylu olduğu saptanmıştır. SEP grubunun boy SDS'si ve PT'den daha yüksek bulunmasına karşın bu fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Çatlı ve arkadaşlarının çalışmasında ise SEP boy SDS'si PT'den yüksek bulunmuştur.¹⁴⁵ Çalışmamızda SEP'in daha uzun boylu olması yaşlarının daha yüksek olduğundan kaynaklanabileceği gibi SEP ve PT'nin boy SDS'leri arasında anlamlı fark olmaması SEP'te büyümenin hızlı olduğunu kesin göstermemektedir. Fakat çalışmamızda iki grubun 6 aylık büyüme hızlarına bakıldığında SEP'in büyüme hızı PT'ye göre fazla bulunmuştur. Varimo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da SEP olgularındaki büyüme hızı PT'ye göre daha yüksek bulunmuştur.⁸⁸ Varimo ve arkadaşları sadece 6-8 yaşlarındaki kız çocuklarını çalışmaya dahil ederken bizim

çalışmamızdaki yaş aralığı daha geniştir. PT olgularının yaş grubunun daha düşük olduğunu göz önünde bulunduracak olursak buna rağmen büyüme hızının SEP'e göre düşük olması SEP'te büyümenin daha hızlı olduğunu gösterebilir.

Hedef boy anne ve baba boyuna göre belirlenen tahmini erişkin boydur. Çalışmamızda SEP'te hedef boy ortalaması 159,9 cm hedef boy SDS -0,33 bulunmuştur. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında SEP olgularında hedef boy 158,75 olarak bulunmuştur.¹³² Çalışmamızda, SEP'te hedef boy ve hedef boy SDS'nin PT'den daha düşük olduğu görülmüştür Çatlı ve arkadaşlarının çalışmasında ise bizim çalışmamızın aksine PT'de hedef boy SDS daha düşük bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.¹⁴⁵ SEP'te hedef boy daha düşük olmasına rağmen kemik yaşı hızlı ilerlediği için hedef boyu ulaşılamayabilmektedir. Öngörülen boy ise ölçülen boy ve kemik yaşına göre erişkin boyunun ulaşabileceği boydur. Öngörülen boydaki kayıp SEP'te tedavi endikasyonlarındandır. Çalışmamızda SEP'te öngörülen boy ortalaması 158,4 cm olarak bulunmuştur. Ying ve arkadaşlarının çalışmasında SEP'te öngörülen boy 153,1 cm, İspanya'da yapılan bir çalışmada 158,38 olarak bulunmuştur.^{133,146} 2016'da Türkiye'de Erdev ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada öngörülen boy 159,3 cm olarak saptanmıştır.¹⁴⁷ Diğer çalışmalarda tedavi verilen hastalarda öngörülen boy 154,4 ile 156,4 arasında değişmektedir.^{148,149} Çalışmamızda öngörülen boy diğer çalışmalara daha yüksek bulursa da çalışmamız Erdev ve arkadaşlarınınki ile benzerdir.

SEP'in tanısında HHG aksının aktif olduğunu gösteren bazı laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Bazal LH değerinin 0,3 IU/L'nin (ICMA) üzerinde olması pubertal kabul edilmektedir. Bu testlerde bazal LH düzeyinin duyarlı olduğu söylenebilir de tanısal değerinin düşük olduğunu öne süren çalışmalar vardır. Lee ve arkadaşları bazal LH değerinin SEP tanısında güvenilir olmadığını öne sürmüştür.⁹¹ Çalışmamızda SEP olgularında ortalama LH değeri 2,93 IU/L olarak bulundu. Yapılan çalışmalarda bazal LH değeri 0,74-2,16 IU/L arasına bulunmuştur.^{130,134,144-146} Çalışmamızdaki SEP tanı olguların bazal LH değeri diğer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca SEP tanı olguların bazal LH değerleri PT'ye göre yüksek bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalarda bazal LH değerinin SEP ve PT ayırıcı tanısında kullanılabileceği vurgulanmıştır.⁹¹⁻⁹³ Bu çalışmalar ile uyumlu sonuç elde etmemiz SEP ve PT ayırıcı tanısında bazal LH'nin kullanılabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda SEP tanı olgularda bazal FSH değeri 4,63 IU/L olarak bulunmuştur. Literatüre baktığımızda

SEP'te FSH değerleri 2,5-5,08 IU/L arasında değişmektedir.^{130,134,144,146} alışmamızda SEP'te bazal FSH değeri PT'ye göre yüksek bulunmuştur. Vries ve arkadaşlarının çalışmasında bazal FSH değeri PT'ye göre yüksek bulunmuş fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.¹³⁰ atlı ve arkadaşlarının çalışmasında bazal FSH değeri 1,9 IU/L olarak bulunmuş, % 71 duyarlılık, % 68 özgünlük saptanmıştır. Bazal FSH değerinin özgünlük değerinin düşük olması nedeniyle SEP tanısında güvenilir parametre olmadığını vurgulamışlardır.¹⁴⁵ Estradiol düzeyi 12 pg/ml'nin üzerinde olması pubertal olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda SEP grubunda estradiol düzeyi 25,3 pg/ml olarak saptanmıştır. Park ve Kim'in çalışmasında estradiol değeri 12,7 pg/ml olarak bulunmuştur.¹⁴⁴ 2017'de inde Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SEP'te estradiol değeri ortalaması prepubertal düzeyde fakat kontrol grubundan anlamlı yüksek olarak bulunmuştur.¹³⁴ alışmamızda PT'de estradiol 10,9 pg/ml olarak bulunmuştur. PT'de estradiol prepubertal sınırdadır ve SEP'te estradiol değeri PT'ye göre daha yüksek saptanmıştır. Vries ve arkadaşlarının çalışmasında SEP ve PT olguları arasında estradiol değerinde anlamlı fark saptanmamıştır.¹³⁰ Estradiol tek başında SEP'te tanı kriteri olmamakla beraber tanı konulmasında yardımcı bir laboratuvar değeridir.

SEP tanısında altın standart GnRH uyarı testidir. Uyarı testi sonrası pik LH değeri 5 IU/L üzerinde olması pubertal kabul edilir.⁹⁴ Test sonrası pik LH/FSH oranı 0,66'nın (ICMA) zerinde olması da pubertal olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda SEP'te GnRH uyarı testi sonrası pik LH 22,9 IU/L olarak bulunmuştur. Xu ve arkadaşlarının çalışmasında pik LH 7,5 IU/L, Park ve Kim'in yaptığı çalışmada 12,7 IU/L, Guillen ve arkadaşlarının çalışmasında 21,91 IU/L olarak bulunmuştur.^{134,144,146} SEP 'te pik LH değeri PT'den daha yüksek bulunmuştur. Vries ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmamıza benzer olarak SEP'te LH piki daha yüksek bulunmuştur.¹³⁰ Bu sonuçlar test sonrası LH pikinin SEP ve PT'de tanısalsal değeri olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda test sonrası FSH değeri PT'de daha yüksek bulunmuştur ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Vries ve arkadaşlarının çalışmasında da SEP ve PT'nin pik FSH değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.¹³⁰ 2017'de Türkiye'de Parlak ve arkadaşlarının çalışmasında ise pik FSH değeri SEP'te PT'den yüksek bulunmuş fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.¹⁵⁰ Neeley ve arkadaşları 49 SEP olgusuyla yaptığı çalışmada pik FSH düzeyinin tanısalsal değeri olmadığını vurgulamışlardır.¹⁵¹ Bu çalışmalardaki sonuçlarda çalışmamıza benzer olup

pik FSH değerinin SEP ve PT'nin ayırıcı tanısında güvenilir parametre olmadığını göstermektedir. Çalışmamızda SEP'te test sonrası LH/FSH oranı 1,52 olarak bulunmuştur. Parlak ve arkadaşlarının çalışmasında LH/FSH oranı 0,72, Kim ve arkadaşlarının çalışmasında 1,34 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda LH/FSH oranı SEP'te daha yüksek saptanmıştır. Diğer çalışmalarda da benzer şekilde SEP'te LH/FSH oranı daha yüksek bulunmuştur.^{130,150} Yapılan bir başka çalışmada SEP tanısında pik LH/FSH oranının yüksek olmasının % 96 duyarlılığı ve % 100 özgünlüğü olduğu saptanmıştır.¹⁵² Çalışmalar sonucunda pik LH/FSH oranının SEP tanısında ve SEP ile PT ayırıcı tanısında güvenilir bir parametre olduğunu söyleyebiliriz.

SEP tedavisinde ilk seçenek GnRH analoglarıdır ve yaklaşık 30 yıldır kullanılmaktadır.¹³³ GnRH analogları gonadotropinleri baskılar ve seks hormonlarının düzeyini azaltır.¹⁰⁶ Tedavinin en önemli hedeflerinden biri erişkin boya ulaşılmasını sağlamaktır. Kemik yaşındaki ilerleme, pubertal ilerleme hızı, büyüme hızı, öngörülen boy göz önüne alınarak tedavi kararı verilir. Pubertal ilerlemenin yavaş olduğu SEP'te öngörülen boyda kayıp görülüyorsa tedavi başlanmayabilir.¹¹¹ Çalışmamızda PT tanısı alan olgular takibe alınmıştır. Takiplerindeki durumları açısından ileriye yönelik çalışmalar gerekmektedir. SEP tanılı 70 olguya ise tedavi başlanmıştır.

SEP tanılı olgularda kısa erişkin boy kaygısı ve sonucunda olumsuz psikososyal etkilenme endişesi vardır. GnRH tedavisi pubertal progresyonu, büyüme hızını, iskelet maturasyonunu yavaşlatır ve final boya iyileştirmesi beklenir. Fakat GnRH tedavisinin büyüme hızını normalin altına düşürebildiği ve final boya olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar vardır.¹¹⁵ Bunu nedeni literatürdeki tedavi endikasyonlarının ve tedavi başlangıç yaşının farklı olmasıdır. Çalışmamızdaki tedavi başlangıç yaşı 7,7 olarak bulunmuştur. Tedavisi tamamlanıp final boya ulaşan 14 olguda final boy 158,8 cm, tedavi öncesi hesaplanan öngörülen boy 155,6 olarak saptanmıştır. Bu değerler karşılaştırıldığında final boyun öngörülen boya göre fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Erdev ve arkadaşlarının 7-8,5 yaş erken puberte hastalarında yaptığı çalışmada ise GnRH analoglarının final boyuna etkisi olmadığı tespit edilmiştir.¹⁴⁷ Carel ve arkadaşları ise çalışmasında 6-8 yaş arasında SEP'te tedavi başlandığında erişkin boya belirgin bir artış tespit etmiştir.¹⁵³ Ying ve arkadaşları da tedavinin final boya iyileştirdiğini vurgulamaktadır.¹³³ Çalışmamız ve benzer çalışmalar göstermektedir ki GnRH tedavisi final boya olumlu yönde etkilemektedir.

Çalışmamızdaki tedavisi tamamlanan olgulardan 14 olgu final boyuna ulaşmıştır. Olgu sayımızın az olması kesin yorum yapmak için yetersiz olabilir. İleride daha fazla olgu ile yapılacak çalışmalarla daha kesin yorumlar yapılabilir.

Çalışmamızda final boy ve hedef boy arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu da tedavi alan hastaların hedef boylarını yakaladıklarını göstermektedir. Toumba ve arkadaşlarını çalışmasında da SEP'te tedavi sonrası olguların hedef boylarına ulaştığı gösterilmiştir.¹⁵⁴ Ying ve arkadaşları da tedavi sonrası SEP tanılı olguların hedef boya ulaştığını vurgulamaktadır.¹³³

GnRH tedavisinin kilo artışına ve obeziteye neden olabileceğini gösteren bir çok çalışma vardır.^{144,155-157} Bu çalışmaların tam aksine GnRH tedavisinin VKI ile ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da yapılmıştır.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Çalışmamızda tedavi sonrası ağırlık 48,9 kg, ağırlık SDS 1,27 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası ağırlık artışı görülmesine rağmen ağırlık SDS'leri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. 2017'de yapılan bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde tedavi öncesi ve 2 yıllık tedavi sonrası ağırlık artışı saptanmış fakat ağırlık SDS'leri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.¹³² Çalışmamızdaki tedavi sonrası ağırlık artışı olguların yaşının ilerlemesine bağlanmış, ağırlık SDS'de anlamlı artış olmaması tedavinin kilo artışı üzerine etkisinin olmadığını göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası bakılan VKI SDS'leri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Kim ve arkadaşları da çalışmalarında tedavi öncesi ve sonrası VKI SDS'ler arasında anlamlı fark saptamamıştır.¹³² Bu çalışmalar sonucunda GnRH tedavisinin VKI'ni arttırmadığı yorumu yapılabilir.

Puberte yaşında genetiğin de rolü olduğu bilinmektedir. SEP'e neden olan bir kaç gen olduğu söylenmektedir. *KISS1* ve *KISS1R* genlerindeki mutasyonun erken puberteye neden olduğu gösterilmiştir.^{4,5} Fakat şimdiye kadar SEP'li hastalarda *KISS1* ve *KISS1R* mutasyonları çok nadir bulunmuştur.¹⁶¹ Erken puberteye neden olduğu söylenen genlerden biri de 15.kromozomda kodlanan *MKRN3* genidir. Jong ve arkadaşları 1999 yılında *MKRN 3*'ü ilk kez tanımlamıştır.⁴⁴ *MKRN3* geni paternal kalıtım gösteren br gendir. Abreu ve arkadaşları da *MKRN3*'ün SEP'te rol oynadığını tespit etmişlerdir.⁷ 15 ailesel SEP olgusunun 5'inde 3 tane frameshift mutasyon saptamıştır. 2016'da Türkiye'de Şimşek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 heterozigot frameshift mutasyon tespit edilmiştir.¹⁶² *MKRN3* mutasyonunun sadece ailesel olgularda değil, sporadik olgularda da gösterildiği çalışmalar da vardır.^{46,163}

Şimdiye kadar olan çalışmalarda *MKRN3* geninde 58 hastada 23 farklı mutasyon gösterilmiştir.^{7,46,162,164-166} Çalışmamızda 22 SEP tanılı hastaya *MKRN3* genindeki mutasyon varlığı araştırılmıştır hastalarımızın hiç birinde mutasyon tespit edilmemiştir. Hastalardan 11 tanesinin rs2239669 (p.P221P, c.663C>T) varyantını heterozigot olarak (tek alelde), 1 tanesinin ise homozigot olarak (her iki alelinde de) taşıdığı tespit edilmiştir. Hasta kohortumuzdaki bireylerin rs2239669 (p.P221P, c.663C>T) varyantını taşıması sonucu ilgili varyant incelendiğinde, *MKRN3* geninde 663. Sitozin nükleotidinin Timin nükleotidine değişmesi ile genin 221. aminoasidi olan ve CCC 3'lü kodonu ile kodlanan Prolin, yine aynı pozisyonda Prolin aminoasidi olarak CCT ile kodlanmıştır. Bu gibi cDNA seviyesinde nükleotid değişimine yol açan, ancak protein seviyesinde kodladığı aminoasidi değiştirmeyen mutasyonlara sinonim (sessiz) mutasyon adı verilmektedir. Genetik kodun dejenerasyonu sonucu kodonların aminoasitlere çevriminde çoğunlukla ilk iki baz korunmuştur. 3'lü kodonun 3. bazındaki değişimin genellikle tolere edilebilmesi, sinonim kodon değişimlerini (özel durumlar dışında) zararsız olarak düşündürmektedir. rs2239669 varyantının gnomAD veritabanı alel frekans sıklık kontrolü sonrası toplumda yaygın görülmesi de (0.2766) ilgili varyantın zararsız olarak öngörüldüğünü desteklemektedir. Çalışmamıza benzer şekilde 2017 yılında Jeong ve arkadaşları tarafından yapılan 26 Kore'li SEP tanılı hastada ve anne babalarında *MKRN3* gen analizi yapılmış fakat çalışmamızda benzer şekilde mutasyon saptanmayıp iki varyant tespit edilmiştir.¹⁶⁷ Bu varyantlardan biri bizim de hastalarımızda tespit ettiğimiz rs2239669 (p.P221P, c.663C>T) varyantı ile aynıdır. Macedo ve arkadaşları 2016 yılında yaptığı çalışmada *MKRN3* mutasyonun etnik kökenlerle sınırlı olmadığını göstermiştir,¹⁶⁸ fakat bizim çalışmamız ve Jeong ve arkadaşlarının yaptığı çalışma mutasyon görülme sıklığının etnik köken ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki mutasyon aranan olguların yaş ortalaması 7,8 idi. Bir çok çalışmada *MKRN3* mutasyonu tespit edilen SEP olgularının yaş aralığı kızlarda 3,0-6,5 erkeklerde ise 5,9-9,7 olarak bulunmuştur.^{7,168,169} Jeong ve arkadaşlarının çalışmasında da yaş dağılımı diğer yaşlara göre daha fazladır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yaş ortalaması daha fazla olması, erken yaşta *MKRN3* mutasyonun daha geç yaşlara göre daha sık görüldüğünü açıklayabilir. Ayrıca çalışmamızda yapılan mutasyon analizi sonuçlarına göre SEP'in multifenotipik olduğu ve *MKRN3* dışında genetik değişikliklerinde olabileceği yorumu yapılabilir. Çalışmamızın

kısıtlı tarafı teknik nedenlerden dolayı hedeflenen 40 hastanın mutasyon analizinin tamamlanmamış olmasıdır.

Sonuç olarak çalışmaya alınan 70 SEP tanılı hastanın 62'si (% 88,5) kız, 8'i (% 11,5) erkekti. Kızlarda en fazla başvuru şikayeti memede büyüme, erkeklerde ise pubik tüylenme idi. SEP tanılı olgularda semptomların başlangıç yaşı 6,95 yıl, tanı yaşı 7,6 yıl olarak bulunmuştur. Tedavisi tamamlanan SEP olguların final boyunun öngörülen boydan fazla olduğu yani tedavinin final boyu olumlu yönde etkilediği saptanmıştır. Tedavisi tamamlanan olguların final boyu ile hedef boyu arasında anlamlı fark olmaması tedavi sonrası hedef boyu yakalayabileceğini göstermektedir. Tedavi öncesi ve sonrası olguların ağırlık ve VKI SDS'leri arasında anlamlı fark olmayışı GnRH analoglarının kilo artışına neden olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda 22 hastaya yapılan gen analizinde 12 hastada *rs2239669* varyantı saptanmıştır. Bu varyantın toplumda yaygın görülmesi de ilgili varyantın zararsız olarak öngörüldüğünü desteklemektedir. Olgularımızda *MKRN3* geninde mutasyon saptanmaması ise çalışmaya alınan olguların yaş ortalamasının yüksek olması ve olgu sayısının az olmasıyla ilgili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca hastalarımızda *MKRN3* geni dışında, son çalışmalarda vurgulanan *DLK-1* geni gibi farklı genlerde de mutasyon olabileceğini düşündürmektedir. Bunun için çalışmamızı daha büyük hasta grubu ve daha geniş kapsamlı genetik çalışmalarla geliştirebileceğimizi düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 70 SEP tanılı, 33 PT tanılı hasta dahil edildi. SEP ile izlenen hastaların 62'si (% 88,5) kız, 8'i (% 11,5) erkekti.
2. Kızlarda en fazla başvuru şikayeti memede büyüme, erkeklerde ise pubik tüylenme idi.
3. SEP ile izlenen kız hastalardan 2'sinde opere astrositom, 3'ünde hidrosefali, 1 hastada psödötümör serebri, 1 hastada pars intermedia kisti tanıları vardı. Erkek hastalardan ise 1 olgu hidrosefali tanısı almıştı.
4. SEP grubunda tanı yaşı ortalaması 7,6 yıl, semptomların başlama yaşı 6,95 yıl olarak bulundu.
5. SEP grubunda kemik yaşı 9,16 yıl olarak bulundu. PT tanılı olgularda ise kemik yaşı ortalaması 6,4 yıl olarak bulundu. SEP tanılı hastaların kemik yaşı PT'ye göre istatistiksel olarak anlamlı ileriydi ($p=0,0001$).
6. SEP tanılı kız olguların tanı yaşı ortalaması 7,8 yıl, semptomların başlama yaşı ortalaması 7,1 yıl olarak saptandı.
7. Prematür telarş tanılı hastaların tanı yaşı ortalaması 5,7 yıl, semptomların başlangıç yaşı 4,8 yıl idi,. Tanı yaşı ve semptomların başlangıç yaşı SEP grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,001$).
8. SEP grubunun ağırlık, boy ve ağırlık SDS'leri PT grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,008$, $p=0,0001$).
9. SEP tanılı olguların boy SDS'leri PT'ye göre yüksek bulunda fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,134$).
10. SEP tanılı olguların VKI ve VKI SDS'si PT'ye göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,013$, $0,11$)
11. SEP tanılı olguların hedef boyu ve hedef boy SDS'si PT tanılı olgulara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,030$, $0,05$)
12. SEP grubunun öngörülen boyu PT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,019$)

13. Her iki grubun 6 aylık izlemindeki büyüme hızları karşılaştırıldığında SEP olgularının büyüme hızının PT olgularına göre daha fazla olduğu görüldü ($p=0,005$).
14. SEP tanılı olgular ile PT tanılı olguların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında FSH, LH düzeyi SEP tanılı olgularda PT tanılı olgulara göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,025$, $p<0,01$).
15. SEP grubunu estradiol düzeyi PT grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$).
16. İki grubun testosteron düzeyi arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,968$).
17. GnRH uyarı testi sonrası LH düzeyi SEP grubunda PT grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken ($p<0,001$), FSH düzeyinin SEP tanılı hastalarda yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,899$).
18. GnRH uyarı testi sonrası LH/ FSH değerinin SEP tanılı hastalarda PT tanılı hastalardan anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).
19. Tedavi başlanan SEP tanılı hastaların tedavi başlama yaşı ortalaması $7,7\pm2,1$ yıl olarak saptandı.
20. Tedavisi tamamlanan 24 hastanın ağırlık ortalamaları $48,9\pm10,6$ kg, ağırlık SDS ortalaması $1,27\pm1,2$ olarak bulundu.
21. Tedavisi biten hastaların tedavi öncesi ve sonrası ağırlık artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p= 0,0001$) ağırlık SDS'leri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,153$).
22. Tedavisi tamamlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası VKI ve VKI SDS'si karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (sırasıyla $p=0,101$, $p=0,670$).
23. Tedavi sonrası boy ortalamaları $148,6\pm7,2$ cm boy SDS $2,81\pm0,5$ olarak saptandı.
24. Tedavi öncesi ve sonrası boy ortalamaları karşılaştırıldığında boy ortalamasındaki artış anlamlı bulunurken ($p=0,0001$) boy SDS ortalamasındaki artış anlamsız bulundu ($p=0,095$).
25. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama kemik yaşları karşılaştırıldığında kemik yaşındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

26. Tedavi sonrası 14 olgu final boya ulaşmıştı. Final boya ulaşan olguların boyları öngörülen boyları ile karşılaştırıldığında, final boy istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,002$)
27. Final boya ulaşan hastaların boyları ile hedef boyları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,734$)
28. SEP tanılı 22 olguya bakılan *MKRN3* gen analizinde mutasyon tespit edilmedi.
29. Gen analizi yapılan 22 olgunun 11'inde heterozigot (tek alelde), 1 tanesinde ise homozigot (her iki alelinde de) rs2239669 varyantı taşıdığı tespit edildi.



KAYNAKLAR

1. **Must A, Naumova EN, Phillips SM, Blum M, Dawson-Hughes B, Rand WM.** Childhood overweight and maturational timing in the development of adult overweight and fatness: the Newton Girls Study and its follow-up. *Pediatrics*, **2005**; 116(3): 620-627.
2. **Žukauskaite S, Lašiene D, Lašas L, Urbonaite B, Hindmarsh P.** Onset of breast and pubic hair development in 1231 preadolescent Lithuanian schoolgirls. *Archives of Disease in Childhood* **2005**;90(9), 932–936.
3. **Christoforidis A, Skordis N, Fanis P, Dimitriadou M, Sevastidou M, Phelan MM, Phylactou LA.** A novel MKRN3 nonsense mutation causing familial central precocious puberty. *Endocrine* **2017**; 56(2), 446-449.
4. **Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, ve arkadaşları.** A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *New England Journal of Medicine* **2008**; 358(7), 709-715.
5. **Silveira, LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, ve arkadaşları.** Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2010**; 95(5), 2276-2280.
6. **Latronico AC, Brito VN, Carel JC.** Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* **2016**;4(3), 265-274.
7. **Abreu AP, Dauber A, ve arkadaşları.** Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *New England Journal of Medicine* **2013**; 368(26), 2467-2475.
8. **Terasawa EI, Fernandez DL.** Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocrine reviews* **2001**; 22(1), 111-151.
9. **Garibaldi L, Chemaitilly W.** *Puberte Fizyolojisi*. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Co. **2011**; 556:1886-94.
10. **WHEELER MD.** *Endocrinol and Metab Clin N. Am*, **1991**; 20(1): 1-14.
11. **Partsch CJ, Heger S, Sippell WG.** Management and outcome of central precocious puberty. *Clinical endocrinology* **2002**; 56(2), 129-148.
12. **Guimiot F, Chevrier L, Dreux S, Chevenne D, Caraty A, Delezoide AL, de Roux N.** Negative fetal FSH/LH regulation in late pregnancy is associated with declined kisspeptin/KISS1R expression in the tuberal hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* **2012**; 97:2221-2229.
13. **Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L.** Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr.* **2014**; 82:73-80.
14. **Nathan BM, Palmert MR.** Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinology and Metabolism Clinics* **2005**; 34: 617-41.
15. **Herbison AE.** Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol* **2016**; 12:452-466.
16. **OJEDA SR, Lomniczi A, Sandau U, Matagne V,** New concepts on the control of the onset of puberty. *Endocr Dev* **2010**; 17:44-51.
17. **Lehman, Michael N.; Coolen, Lique M.; Goodman, Robert L.** Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* **2010**; 151: 3479-3489.

18. **Bundak R, Neyzi O, Darendereliler F.** Büyüme ve Gelişim Bozuklukları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediyatri*, İstanbul:Nobel Matbaacılık, **2010**:123-137.
19. **Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M.** Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiological reviews* **2012**; 92(3):1235-1316.
20. **Crofton PM, Evans AEM, ve arkadaşları.** Dimeric inhibins in girls from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and oestradiol. *Clinical endocrinology* **2002**; 56(2):223-230.
21. **Lee P.** Puberty and its disorders. In: Lifshitz F(ed) *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New york: Markel Deckel Co; **2006**:362-41.
22. **Öcal G.** Puberte. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S. (Editörler). *Pediyatrik Endokrinoloji*. Ankara: Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları; **2003**:137-89.
23. **Marshall WA, Tanner JamesM.** Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood* **1969**; 44.235: 291.
24. **Himes JH, Obarzanek E, Baranowski T, Wilson DM, Rochon J, McClanahan BS.** Early sexual maturation, body composition, and obesity in African-American girls. *Obesity* **2004**; 12(9).
25. Harrington J, Palmer MR. Definition, etiology, and evaluation of precocious puberty. . Uptodate [serial online]. 2017. <http://www.UpToDate.com/home/index.html>.
26. **Muir A.** Precocious puberty.*Pediatrics in Review* **2006**; 27.10: 373.
27. **Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J P.** The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* **2003**; 24:668-93.
28. **Papadimitriou A.** Sex differences in the secular changes in pubertal maturation. *Pediatrics* **2001**; 108(4):65-6.
29. **Marshall WA, Tanner JM.** Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of disease in childhood* **1970**; 45(239):13-23.
30. **Barros AC, Sampaio Mde C.** Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. *Sao Paulo Medical Journal* **2012**; 130(3):187-97
31. **Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM.** Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* **1997**; 99(4):505.
32. **Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, Slora E, Hussey M, Dowshen SA, Wasserman R, Serwint JR, Smitherman L, Reiter.** Secondary sexual characteristics in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings Network..Pediatrics. *Pediatrics*, **2012**; 130(5):1058-1068.
33. **Sørensen K, Aksglaede L, Petersen JH, Juul A.** Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2010**; 95:263-270.
34. **Liu YX, Wikland KA, Karlberg J.** New reference for the age at childhood onset of growth and secular trend in the timing of puberty in Swedish. *Acta paediatrica*, **2000**; 89.6: 637-643.

35. **Ma HM, Chen SK, Chen RM, Zhu C, Xiong F, Li T, Wang W, Liu GL, Luo XP, Liu L, Du ML.** Pubertal Study Group of the Society of Pediatric Endocrinology and Genetic Disease, Chinese Medical Association. Pubertal development timing in urban Chinese boys. *Int J Androl.* **2011**; 34(2):435-45.
36. **Goldstein JR.** A secular trend toward earlier male sexual maturity: evidence from shifting ages of male young adult mortality. *PLoS One.* **2011**; 6(8):14826.
37. **Monteilh C, Kieszak S, Flanders WD, Maisonet M, Rubin C, Holmes AK, Heron J, Golding J, McGeehin MA, Marcus M.** Timing of maturation and predictors of Tanner stage transitions in boys enrolled in a contemporary British cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* **2011**; 25(1):75.
38. **Saka HN, Neyzi O.** Puberte başlangıç yaşı değişiyor mu? *Türk Pediatri Arşivi* **2005**; 40:7-14.
39. **Adair LS, Gordon-Larsen P.** Maturational timing and overweight prevalence in US adolescent girls. *Am J Public Health.* **2001**; 91(4):642
40. **Gluckman PD, Hanson MA.** Changing times: the evolution of puberty. *Molecular and cellular endocrinology* **2006**; 254: 26-31.
41. **Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow S E, Herman-Giddens ME.** Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* **2001**; 108:347-53.
42. **Lee JM, Kaciroti N, Appugliese D, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC.** Body mass index and timing of pubertal initiation in boys. *Arch Pediatr Adolesc Med.* **2010**; 164(2):139.
43. **Wang Y.** Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls *Pediatrics.* **2002**; 110(5):903.
44. **Jong MT, Gray TA, Ji Y, Glenn CC, Saitoh S, Driscoll DJ, Nicholls RD.** A novel imprinted gene, encoding a RING zinc-finger protein, and overlapping antisense transcript in the Prader-Willi syndrome critical region. *Human molecular genetics* **1999**; 8:783-793.
45. **Crino A, Di Giorgio G, Schiaffini R, Fierabracci A, Spera S, Maggioni A, Gattinara GC.** Central precocious puberty and growth hormone deficiency in a boy with Prader-Willi syndrome. *European Journal of Pediatrics* **2008**; 167:1455-1458.
46. **Simon D, Ba I, Mekhail N, Ecosse E, Paulsen A, Zenaty D, Houang M, Jesuran Perelroizen M, de Filippo GP, Salerno M, Simonin G, Reynaud R, Carel JC, Léger J, de Roux N.** Mutations in the maternally imprinted gene MKRN3 are common in familial central precocious puberty. *European journal of endocrinology* **2016**; 174(1):1-8.
47. **Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, et al.** Paternally Inherited DLK1 Deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2017**; 102(5):1557.
48. **Harrington J, Palmert MR.** Definition, etiology and evaluation of precocious puberty *UpToDate*, Waltham, MA: *Walters Kluwer Health*, **2016**.
49. **Kotwal N, Yanamandra U, Menon AS, Nair V.** Central precocious puberty due to hypothalamic hamartoma in a six-month-old infant girl. *Indian journal of endocrinology and metabolism* **2012**; 16(4):627-630.
50. **Klein KO.** Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **1999**; 84:411-4.
51. **Partsch CJ, Sippell WG.** Treatment of central precocious puberty. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **2002**; 16.1:165-189.

52. **Choi KH, Chung SJ, Kang MJ, Yoon JY, Lee JE, Lee YA, et al.** Boys with precocious or early puberty: incidence of pathological brain magnetic resonance imaging findings and factors related to newly developed brain lesions. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism* **2013**;18(4):183-90.
53. **Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S.** 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* **2014**; 99(12):4455-61.
54. **Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, Juul A.** Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One* **2012**; 7(1):29829.
55. **Kaplowitz PB.** Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics* **2008**; 121:208-17.
56. **De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, Bertelloni S, Urso L, Galluzzi F, et al.** Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* **2000**; 13:687-93.
57. **Ng S, Kumar Y, Cody D, Smith C, Didi M, Donaldson M.** Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child* **2003**; 88(5):414-8.
58. **Uriarte MM, Klein KO, Barnes KM, Pescovitz OH, Loriaux DL, Cutler Jr GB.** Gonadotrophin and prolactin secretory dynamics in girls with normal puberty, idiopathic precocious puberty and precocious puberty due to hypothalamic hamartoma. *Clinical endocrinology* **1998**; 49:363-8.
59. **Wu FC, Butler GE, Kelnar CJ, Huhtaniemi I, Veldhuis JD.** Ontogeny of pulsatile gonadotropin releasing hormone secretion from midchildhood, through puberty, to adulthood in the human male: a study using deconvolution analysis and an ultrasensitive immunofluorometric assay. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **1996**; 81(5):1798-805.
60. **Listernick R, Charrow J, Gutmann DH.** Intracranial gliomas in neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics-Seminars in Medical Genetics* **1999**; 89(1):38-44.
61. **Brauner R, Bashamboo A, Rouget S, Goulet M, Philibert P, Thibault H ve arkadaşları.** Clinical, biological and genetic analysis of prepubertal isolated ovarian cyst in 11 girls. *PLoS One* **2010**; 5(6):11282.
62. **Metwalley KA, Elzers DA, Farghaly HS, Abdel-Lateif H, Abdel-Kader M.** Precocious puberty secondary to a mixed germ cell-sex cord-stromal tumor associated with an ovarian yolk sac tumor: a case report. *Journal of medical case reports* **2012**; 6:162.
63. **Schwabe J, Calaminus G, Vorhoff W, Engelbrecht V, Hauffa BP, Göbel U.** Sexual precocity and recurrent β -human chorionic gonadotropin surges preceding the diagnosis of a malignant mediastinal germ-cell tumor in a 9-year-old boy. *Annals of oncology* **2002**; 13(6):975-7.
64. **Englund, Anna T., et al.** Pediatric Germ Cell and Human Chorionic Gonadotropin-Producing Tumors: Clinical and Laboratory Features. *American Journal of Diseases of Children*, **1991**; 145(11):1294-1297.
65. **Kremer H, Martens JW, van Reen M, Verhoef-Post M, Wit JM, Otten BJ ve arkadaşları.** A limited repertoire of mutations of the luteinizing hormone (LH) receptor gene in familial and sporadic patients with male LH-independent precocious puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **1999**; 84(3):1136-40.
66. **Boyce AM, Collins MT.** Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. In: GeneReviews®. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274564/> Erişim tarihi: 18.09.2015

67. **Franklin SL.** Effects of unintentional exposure of children to compounded transdermal sex hormone therapy. *Pediatric endocrinology reviews* **2011**; 8(3):208.
68. **Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA.** Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *New England Journal of Medicine* **2007**; 356(5):479.
69. **Henley DV, Korach KS.** Physiological effects and mechanisms of action of endocrine disrupting chemicals that alter estrogen signaling. *Hormones (Athens, Greece)* **2010**; 9(3):191-205.
70. **Kunz GJ, Klein KO, Clemons RD, Gottschalk ME, Jones KL.** Virilization of young children after topical androgen use by their parents. *Pediatrics* **2004**; 114(1):282.
71. **Martinez-Pajares JD, Diaz-Morales O, Ramos-Diaz JC, Gomez-Fernandez E.** Peripheral precocious puberty due to inadvertent exposure to testosterone: case report and review of the literature. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* **2012**; 25(9-10):1007-12.
72. **Kaplowitz P.** Clinical characteristics of 104 children referred forevaluation of precocious puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2004**; 89:3644-50.
73. **Zhu SY, Du ML, Huang TT.** An analysis of predictive factors for the conversion from premature thelarche into complete central precocious puberty. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* **2008**; 21(6):533
74. **De Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M,** Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. *J Pediatr.* **2010**; 156(3):466-71.
75. **Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F, Ferzetti A, Street ME ve arkadaşları.** Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest* **1998**; 21(3):180–3.
76. **Crofton PM, Evans NE, Wardhaugh B, Groome NP, Kelnar CJ.** Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche, *Clin Endocrinol (Oxf)* **2005**; 62(2):205-9.
77. **Zung A, Glaser T, Kerem Z, Zadik Z.** Breast development in the first 2 years of life: an association with soy-based infant formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **2008**; 46(2):191
78. **Mendez MA, Anthony MS, Arab L.** Soy-based formulae and infant growth and development: a review. *J Nutr.* **2002**; 132(8):2127.
79. **Madlon-Kay DJ.** Galactorrhea in the newborn. *Am J Dis Child* **1986**; 140(3):252.
80. **Kaplowitz P, Bloch C.** Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. *Pediatrics* **2016**; 137:20153732
81. **Auchus RJ; Rainey, WE.** Adrenarche–physiology, biochemistry and human disease. *Clinical endocrinology* **2004**; 60(3):288-296.
82. **Rosenfield R, Nieman KL, Geffner M.** Premature adrenarche. Uptodate [serial online]. **2014**. <http://www.UpToDate.com/home/index.html>.
83. **Kaplowitz PB, Mehra R.** Clinical characteristics of children referred for signs of early puberty before age 3. *J Pediatr Endocrinol Metab* **2015**; 28(9-10):1139-44.
84. **Janus D, Wojcik M, Tyrawa K, Starzyk J.** Transient isolated scrotal hair development in infancy. *Clin Pediatr (Phila).* **2013**; 52(7):628-32.

85. **Kaplowitz P, Soldin SJ.** Steroid profiles in serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in infants with genital hair. *J Pediatr Endocrinol Metab* **2007**; 20(5):597-605.
86. **Ejaz S, Lane A, Wilson T.** Outcome of Isolated Premature Menarche: A Retrospective and Follow-Up Study. *Horm Res Paediatr* **2015**; 84(4):217-22.
87. **Nella AA, Kaplowitz PB, Ramnitz MS, Nandagopal R.** Benign vaginal bleeding in 24 prepubertal patients: clinical, biochemical and imaging features. *J Pediatr Endocrinol Metab* **2014**; 27(9-10):821-5.
88. **Varimo T, Huttunen H ve arkadaşları.** Precocious puberty or premature thelarche: Analysis of a large patient series in a single tertiary center with special emphasis on 6 to 8 year old girls. *Frontiers in Endocrinology* **2017**; 8:213.
89. **Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB.** Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, **2008**; 52(1), 18-31.
90. **Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF.** Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* **2007**; 92(4):1424-9.
91. **Lee DS, Ryoo NY, Lee SH, Kim S, Kim JH.** Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone: is it sufficient for the diagnosis of precocious puberty in girls? *Ann Pediatr Endocrinol Metab* **2013**; 18:196-201.
92. **Lee HS, Park HK, Ko JH, Kim YJ, Hwang JS.** Utility of Basal luteinizing hormone levels for detecting central precocious puberty in girls. *Horm Metab Res* **2012**; 44:851-4.
93. **Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, HersHKovitz E.** The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol* **2012**; 166: 295-9.
94. **Carel JC, Leger J.** Precocious puberty. *New England Journal of Medicine* **2008**; 358: 2366-77.
95. **Menon PSN.** Precocious Puberty, GnRH Stimulation Test and Monitoring GnRH Analog Therapy. *The Indian Journal of Pediatrics* **2015**; 82(11):980-982.
96. **Freire AV, Escobar ME, Gryngarten MG, ve arkadaşları.** High diagnostic accuracy of subcutaneous triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2013**; 78:398-404.
97. **Kandemir N, Demirbilek H, Özön ZA, Gönç N, Alikışifoğlu A.** GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* **2011**; 3(1):12-7.
98. **Houk CP, Kunselman AR, Lee PA.** The diagnostic value of a brief GnRH analogue stimulation test in girls with central precocious puberty: a single 30-minute post-stimulation LH sample is adequate. *J Pediatr Endocrinol Metab* **2008**; 21(12):1113.
99. **Chi CH, Durham E, Neely EK.** Pharmacodynamics of aqueous leuprolide acetate stimulation testing in girls: correlation between clinical diagnosis and time of peak luteinizing hormone level. *The Journal of pediatrics*. **2012**; 161(4):757.
100. **Carretto F, Salinas-Vert I, Granada-Yvern ML, Murillo-Vallés M, Gómez-Gómez C, Puig-Domingo M, Bel J.** The usefulness of the leuprolide stimulation test as a diagnostic method of idiopathic central precocious puberty in girls. *Horm Metab Res* **2014**; 46(13):959-63.

101. **Öcal G.** Erken püberte tanısında kullanılan testler. Yordam N, Alikasifoglu A, Bideci A. *Çocuk ve adolesanda endokrin testler*, Ankara: Pediatrik Endokrinoloji Derneği Yayınları; **2006**:105-13.
102. **Brito VN, Batista MC, Borges MF, ve arkadaşları.** Diagnostic value of fl uorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **1999**; 84: 3539-44.
103. **Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L.** Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr* **2014**; 82(2):73-80.
104. **DeSalvo DJ, Mehra R, Vaidyanathan P, Kaplowitz PB.** In children with premature adrenarche, bone age advancement by 2 or more years is common and generally benign. *J Pediatr Endocrinol Metab* **2013**; 26(3-4):215.
105. **Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S.** 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. *J Clin Endocrinol Metab* **2014**; 99(12):4455-61.
106. **Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab* **2000**; 13(1):723-37.
107. **Boepple PA, Mansfield MJ, Wierman ME, Rudlin CR, Bode HH, Crigler JF Jr, Crawford JD, Crowley WF Jr.** Use of a potent, long acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev* **1986**; 7(1):24.
108. **Bercaw-Pratt JL, Moorjani TP, Santos XM, Karaviti L, Dietrich JE.** Diagnosis and management of precocious puberty in atypical presentations of McCune-Albright syndrome: a case series review. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* **2012**; 25(1):9-13.
109. **Mahachoklertwattana P, Kaplan SL, Grumbach MM.** The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: natural history. *J Clin Endocrinol Metab* **1993**; 77(1):118.
110. **Striano S, Santulli L, Ianniciello M, Ferretti M, Romanelli P, Striano P** The gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome: facts, hypotheses, and perspectives. *Epilepsy & Behavior* **2012**; 24(1):7-13.
111. **Léger J, Reynaud R, Czernichow P.** Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *The Journal of pediatrics* **2000**; 137(6):819-25.
112. **Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, et al.** Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. **2009**; 123(4):752.
113. **Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R.** Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Archives of Disease in Childhood* **1989**; 64(8):1170.
114. **Lazar L, Pertzalan A, Weintrob N, Phillip M, Kauli R.** Sexual precocity in boys: accelerated versus slowly progressive puberty gonadotropin-suppressive therapy and final height. *he Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2001**; 86(9):4127.
115. **Lazar L, Padoa A, Phillip M.** Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *he Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2007**; 92(9):3483-9.

116. **Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerroni F.** Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and growth hormone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **1999**; 84(2):449.
117. **Fuld K, Chi C, Neely EK.** A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. *The Journal of pediatrics*. **2011**; 159(6):982.
118. **Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N.** Triptorelin 3-month CPP Study Group Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *European journal of endocrinology* **2006**; 154(1):119.
119. **Eugster EA, Clarke W, Kletter GB, Lee PA, Neely EK, Reiter EO, Saenger P, Shulman D, Silverman L, Flood L, Gray W, Tierney D.** Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in children with central precocious puberty: a multicenter trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2007**; 92(5):1697.
120. **Jennifer Harrington.** MBBS, PhD Mark R Palmert, MD, PhD Treatment of precocious puberty. Uptodate [serial online]. 2017 <http://www.UpToDate.com/home/index.html>.
121. **Lazar L, Meyerovitch J, de Vries L, Phillip M, Lebenthal Y.** Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2014**; 80(4):570-6.
122. **Cassio A, Bal MO, Orsini LF, Balsamo A, Sansavini S, Gennari M, De Cristofaro E, Cicognani A.** Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *The Journal of pediatrics* **2006**; 149(4):532.
123. **Park HK, Lee HS, Ko JH, Hwang IT, Lim JS, Hwang JS.** The effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment over 3 years on bone mineral density and body composition in girls with central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2012**; 77(5):743.
124. **Papanikolaou A, Michala L.** Autonomous Ovarian Cysts in Prepubertal Girls. How Aggressive Should We Be? A Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* **2015**; 28(5):292-6.
125. **Mieszczak J, Lowe ES, Plourde P, Eugster EA.** The aromatase inhibitor anastrozole is ineffective in the treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2008**; 93(7):2751-4.
126. **Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, Eugster EA.** Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics* **2008**; 121(4):975-83.
127. **Osman HA, ve arkadaşları.** Precocious puberty: An experience from a major teaching hospital in Central Saudi Arabia. *Sudanese journal of paediatrics* **2017**; 17(1): 19-24.
128. **Berberoğlu M.** Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* **2009**; 1(4):164-74.
129. **Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG.** Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Archives of disease in childhood* **1994**; 70(2):116-8.
130. **Vries L de, Horev G, Schwartz M, Phillip M.** Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol* **2006**; 154(6):891-8.
131. **Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L ve arkadaşları.** Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2000**; 13:695-701.

132. **Kim SW, ve arkadaşları.** The influence of gonadotropin releasing hormone agonist treatment on the body weight and body mass index in girls with idiopathic precocious puberty and early puberty. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism* **2017**; 22(2):95-101.
133. **Ying Y, Tang J, Chen W, Cai Z, Niu WT.** GnRH agonist treatment for idiopathic central precocious puberty can improve final adult height in Chinese girls. *Oncotarget* **2017**; 8(65):109061.
134. **Yue-Qin Xu, Gui-Mei Li, Yan Li.** Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty. *Jornal de pediatria* **2018**; 94(1):69-75
135. **Leger J, Reynaud R, Czernichow P.** Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin- releasing hormone agonist treatment?. *The Journal of pediatrics* **2000**; 137(6):819-25.
136. **Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P ve arkadaşları.** Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2011**; 96(5):1393-40.
137. **Biro FM, Khoury P, Morrison JA.** Influence of obesity on timing of puberty. *International journal of andrology* **2006**; 29:272-277.
138. **Parent AS, Rasier G, Gerard A, Heger S, Roth C, Mastronardi C, Jung H, Ojeda SR, Bourguignon JP.** Early onset of puberty: Tracking genetic and environmental factors. *Hormone Research in Paediatrics* **2005**;64:41-47.
139. **HUR JH, ve arkadaşları.** Insulin resistance and bone age advancement in girls with central precocious puberty. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism* **2017**;22.3: 176.
140. **Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP.** Puberty in girls of the 21st century. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* **2012**; 25(5):289-94.
141. **Burt Solorzano CM, McCartney CR.** Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction* **2010**; 140(3):399-410.
142. **Hillman JB, Huang B, Pinney SM, Biro FM.** Early pubertal development and insulin sensitivity among school-aged girls: mediation via adiposity. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* **2013**; 26:47-50.
143. **Sørensen K, Mouritsen A, Mogensen SS, Aksglaede L, Juul A.** Insulin sensitivity and lipid profiles in girls with central precocious puberty before and during gonadal suppression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2010**; 95(8):3736-3744.
144. **Park J, Kim JH.** Change in body mass index and insulin resistance after 1 year treatment with gonadotropin releasing hormone agonists in girls with central precocious puberty. *Annals of Pediatric Endocrinology Metabolism* **2017**; 22:27-35.
145. **Çatlı G, Erdem P, Anık A, Abacı A, Böber E.** Santral erken puberte ve prematür telarş ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar bulgular. *Türk Pediatri Arşivi* **2015**; 50:20-6
146. **Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, Argente J.** Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2010**; 95(9):4305-4313.
147. **Savaş-Erdeve Ş, Şıklar Z, Hacıhamdioğlu B, Kocaay P, Çamtosun E, Öcal G, Berberoğlu M.** Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in females with moderately early puberty: no effect on final height. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* **2016**; 8(2):211.

148. **Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R.** Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2008**; 93(1):190-5.
149. **Partsch C-J, Heger S, Sippell WG.** Management and outcome of central precocious puberty. *Clinical endocrinology* **2002**; 56(2):129-48.
150. **Parlak M, Türkkahraman D, Ellidağ HY, Çelmeli G, Parlak AE, Yılmaz N.** Basal Serum Neurokinin B Levels in Differentiating Idiopathic Central Precocious Puberty from Premature Thelarche. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* **2017**; 9(2):101.
151. **Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL.** Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *The Journal of pediatrics* **1995**; 127:47-52.
152. **Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB Jr.** Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **1990**; 71: 1251-8.
153. **Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondy F, Lahlou N, Blumberg J, Chaussain JL.** Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **1999**; 84:1973-1978.
154. **Toumba M, Kokotsis V, Savva SC, Skordis N.** Expensive therapies in children: benefit versus cost of combined treatment of recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue in girls with poor height potential. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2014**; 27:311-316.
155. **Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB Jr.** Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **1999**; 84:44-9. 6.
156. **Lee SJ, Yang EM, Seo JY, Kim CJ.** Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. *Chonnam medical journal* **2012**; 48:27-31. 7.
157. **Chiumello G, Brambilla P, Guarneri MP, Russo G, Manzoni P, Sgaramella P.** Precocious puberty and body composition: effects of GnRH analog treatment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* **2000**; 13:791-4
158. **Glab E, Barg E, Wikiera B, Grabowski M, Noczyńska A.** Influence of GnRH analog therapy on body mass in central precocious puberty. *Pediatric Endocrinology, Diabetes & Metabolism* **2009**; 15(1).
159. **Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF Jr, Crigler JF Jr, Crawford JD, Boepple PA.** Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **1999**; 84:4480-8. 14.
160. **Messaoui A, Massa G, Tenoutasse S, Heinrichs C.** Treatment of central precocious puberty with Gonadotropin-Releasing Hormone agonist (triptorelin) in girls: breast development, skeletal maturation, height and weight evolution during and after treatment. *Revue medicale de Bruxelles* **2005**; 26:27-32

161. Leka-Emiri S, Louizou E, Kambouris M, Chrousos G, De Roux N, Kanaka-Gantenbein C. Absence of GPR54 and TACR3 mutations in sporadic cases of idiopathic central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* **2014**; 81:177–181
162. Simsek E, Demiral M, Ceylaner S, Kirel B. Two frameshift mutations in MKRN3 in Turkish patients with familial central precocious puberty. *Hormone research in paediatrics* **2017**; 87(6):405-411.
163. Macedo DB, Abreu AP, Reis AC, Montenegro LR, Dauber A, Beneduzzi D, et al. Central precocious puberty that appears to be sporadic caused by paternally inherited mutations in the imprinted gene makorin ring finger 3. *J Clin Endocrinol Metab* **2014**; 99:1097-1103.
164. Schreiner F, Gohlke B, Hamm M, Korsch E, Woelfle J. MKRN3 mutations in familial central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* **2014**; 82:122-126.
165. Grandone A, Cantelmi G, Cirillo G, Marzuillo P, Luongo C, Miraglia del Giudice E, Perrone L. A case of familial central precocious puberty caused by a novel mutation in the makorin RING finger protein 3 gene. *BMC Endocr Disord* **2015**; 15:60.
166. Neocleous V, Shamma C, Phelan MM, Nicolaou S, Phylactou LA, Skordis N. In silico analysis of a novel MKRN3 missense mutation in familial central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2016**; 84:80-84.
167. Jeong HR, Lee SH, Hwanh JS. Makorin ring finger 3 gene analysis in Koreans with familial precocious puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* **2017**; 30(11):1197-1201.
168. Macedo DB, Silveira LF, Bessa DS, Brito VN, Latronico AC. Sexual precocity – Genetic bases of central precocious puberty and autonomous gonadal activation. *Endocr Dev* **2016**; 29:50-71.
169. Hagen CP, Sorensen K, Mieritz MG, Johannsen TH, Almstrup K, ve arkadaşları. Circulating MKRN3 levels decline prior to pubertal onset and through puberty: a longitudinal study of healthy girls. *J Clin Endocrinol Metab* **2015**; 100:1920-6.

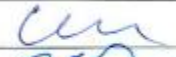
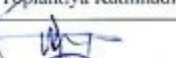
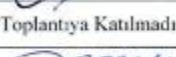
EKLER

8.1. Ek 1. Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
63	14 Nisan 2017

KARAR NO 11- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Bilgin Yüksel yönetiminde, Uzm. Dr. Leman Damla Kotan Gedik'in katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Ezgi Burgaç tarafından yürütülmesi öngörülen, "Son 15 Yılda Çocuk Endokrin Polikliniğine Erken Ergenlik Yakınmasıyla Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

8.2. Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu

Sayın Veli,

Sizi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yürütülen son 15 yılda çocuk endokrin polikliniğine erken ergenlik yakınmasıyla başvuran hastaların değerlendirilmesi başlıklı araştırmaya katılmaya davet ediyoruz.

Puberte, fiziksel, hormonal ve psikosoyal olarak erişkinliğe geçişin başladığı, üreme kapasitesinin kazanıldığı dönemdir. Pubertenin başlangıç yaşı kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz olarak kabul edilmektedir. Bu yaşlardan önce başlamasına puberte prekoks (erken puberte) denir. Puberte yaşı, beslenme durumu, sosyoekonomik faktörler, coğrafi yerleşim gibi çevresel ve genetik faktörlerden etkilenmektedir. Son yapılan çalışmalarda *MKRN 3* genindeki mutasyonun erken puberteye neden olduğu gösterilmiştir.

Bu araştırmada çocuğunuzda **MKRN 3 geninde mutasyon olup olmadığı araştırılacaktır**

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. **Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.**

Araştırma Sorumluları

Dr. Ezgi BURGAÇ

Prof.Dr. Bilgin YÜKSEL

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklama yapan görevlinin

Adı-Soyadı

İmzası

Görevi

Tarih(gün/ay/yıl):...../...../.....

8.3. Ek 3. MKRN3 Primer Dizileri (5'-3'):

1AF - GAAGGAAAAAGAGATGCACA

1AR - CTCTCGGCTTCAAAGAAAC

1BF - TATATACATGGGCAGTGCAA

1BR - CAGAACTCACTGGGAATGAC

1CF - GATATGGAACTCTCGTTTGC

1CR – ATCCTAGGGGGAAAGATATG

er dizileri



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ezgi BURGAÇ
Doğum Tarihi ve Yeri : 26.11.1989- Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Ali Bozdoğanolu Bulvarı Hasbahçe Park Evleri D
Blok Kat: 10 Daire: 20
Telefon : 0(534) 556 04 50
E-posta : ezgi_irmak@yahoo.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Niğde Devlet Hastanesi-
Yabancı Dil : İngilizce