



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FİNAL BOYA ULAŞAN SANTRAL PUBERTE PREKOKS
TANILI OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. KADRİ YAMAN

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2023



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FİNAL BOYA ULAŞAN SANTRAL PUBERTE PREKOKS
TANILI OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kadri YAMAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Edip UNAL

DİYARBAKIR-2023

TEŞEKKÜR

Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ailesine katıldığım ilk günden bu yana desteklerini esirgemeyen, bana yol gösteren, eğitimime katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Alper Akın ve sayın hocalarım: Prof. Dr. Ayfer Gözü Pirinçcioğlu, Prof. Dr. Murat Söker, Prof. Dr. Mustafa Taşkesen, Prof. Dr. Velat Şen, Prof. Dr. İlyas Yolbaş, Doç. Dr. Kamil Yılmaz, Doç. Dr. Fesih Aktar, Doç. Dr. Sabahattin Ertuğrul, Doç. Dr. İbrahim Değer, Dr.Öğrt. Üyesi V.Hülya ÜZEL, Dr. Öğrt. üyesi Mehmet TÜRE Dr. Öğrt. üyesi Ahmet KAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Özellikle, tez danışmanım Doç. Dr. Edip UNAL hocama derin bir teşekkür borçluyum. Bana her adımda yol gösterici oldu ve benim gelişimim için büyük bir destek sağladı. Tezim üzerindeki rehberliğiniz, desteğiniz ve sabrınız için size teşekkür etmek istiyorum.

Tez çalışmalarında bana yol göstererek büyük desteği olan Uzm. Dr. Aslı BEŞTAŞ'a,

Üniversite yıllarından başlayan dostluğunu asistanlık sürecinde de eksik etmeyen eş kıdemlim Şeyhmus YAVUZ'a,

Her daim yanımda olan annem, babam ve kardeşlerim ile eşimin ailesine,

Tanıştığımız ilk günden beri her adımda, her kararında koşulsuz yanımda olan beni daima destekleyen sevgili eşim Fidan ÇALIŞKAN YAMAN'a,

Ve son olarak asistanlık sürecinde hayatıma giren ve girdiği ilk andan itibaren neşe kaynağım olan canım kızım Arin Linda YAMAN'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Final Boya Ulaşan Santral Puberte Prekoks Tanılı Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: GnRHa ile tedavi edilen ve tedavileri biten olgularımızın ulaşmış oldukları final boyu saptamak, tedavinin vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi üzerine etkisinin incelenmesi ve final boy ile ilişkili faktörleri tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Hastanemizde 01.01.2011 ve 01.12.2022 tarihleri arasında SPP tanısı konulup, GnRHa ile tedavi edilen ve tedavileri biten olgular çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen vakaların dosya kayıtlarından, başvuru yaşı, kemik yaşı, şikayetlerin başlangıç zamanı, vücut ağırlığı (VA), VA standart deviasyon skoru (SDS), boy, boy SDS, VKİ, VKİ SDS, hedef boy, hedef boy SDS, fizik muayenedeki puberte evreleri, laboratuvar sonuçları (bazal LH, FSH, ve E2), menarş yaşı, pelvik USG bulguları, hipofiz ve beyin MR görüntüleme raporları, tedavi başlangıç yaşı, tedavi sonundaki antropometrik ve laboratuvar bulguları kayıt edildi.

Bulgular: SPP tanısıyla GnRHa ile tedavi edilen 67 kız hastanın başvuru anındaki ortalama yaşı 7.5 ± 0.60 yıl (min-max: 7,05-7,65) idi. Olguların başvuruındaki VKİ SDS değerlerine göre değerlendirildiğinde; 3 (%5) olgunun obez, 13 (%19) olgunun fazla kilolu olduğu gösterilmiştir. Olguların başvuru esnasındaki VKİ SDS'si $0,13 \pm 1,13$ iken, tedavi bitiminde bakılan VKİ SDS değeri $0,04 \pm 1,21$ olarak saptandı ve aradaki fark anlamlı tespit edilmedi ($p:0,47$). Ortalama menarş yaşı 11.57 ± 0.78 yıl idi. GnRHa tedavisi bittikten $20,3 \pm 10$ ay sonra menarş oldukları tespit edildi. Kraniyal görüntüleme sonuçları değerlendirildiğinde; 62 (%92,5) olguda altta yatan neden bulunmaz iken, 5 (%7,5) olguda organik patoloji saptandı Çalışmamızda organik patoloji saptanan olgular 6-8 yaş aralığında idi. Çalışmamızda GnRHa tedavisi verilen 67 hastanın 24 (%35,8)'ünün hedef boyu geçtiği, 39 (%58,2)'ünün hedef boyu ulaştığı tespit edilirken, sadece 4 (%6) olgunun hedef boyun altında kaldığı gösterilmiştir. Hedef boyu geçen olguların başvuruındaki boy SDS ortalaması ve PAH'ı daha iyi idi. Delta boy SDS'yi etkileyen faktörler multiple lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. Hedef boy SDS'sinin delta boy SDS üzerinde pozitif etki gösterdiği, KY/TY oranının ise negatif etki gösterdiği tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda GnRHa tedavisinin VKİ SDS üzerinde olumsuz etkisi olmadığı sonucuna varıldı. Başvuruındaki boy SDS ve PAH'ın iyi olması daha iyi final

boy ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. 8 yaşından önce SPP tanısı konulan tüm kız çocuklarına GnRHa tedavisi verilmesinin ciddi yan etkilere yol açmadığı ve final boyu iyileştirdiği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Santral Puberte Prekoks, Final Boy, Gonadotropin Releasing Hormon Analog Tedavisi



ABSTRACT

Retrospective evaluation of cases diagnosed with central puberty precocious reaching final height

Introduction and Purpose: The aim of this study was to determine the final height achieved by our patients who were treated with GnRHa and whose treatment had ended, to investigate the effect of treatment on body weight and body mass index, and to identify factors related to final height.

Materials and Methods: Patients who were diagnosed with CPP, treated with GnRHa, and whose treatment ended between 01.01.2011 and 01.12.2022 at our hospital were included in the study. Data on age at presentation, bone age, onset of symptoms, body weight (BW), BW standard deviation score (SDS), height, height SDS, BMI, BMI SDS, target height, target height SDS, pubertal stages during physical examination, laboratory results (basal LH, FSH, and E2), age at menarche, pelvic ultrasound findings, pituitary and brain MRI reports, age at the start of treatment, and anthropometric and laboratory findings at the end of treatment were recorded from the medical records of the cases included in the study.

Results: The mean age at presentation of the 67 female patients treated with GnRHa for CPP was 7.5 ± 0.60 years (min-max: 7.05-7.65). When evaluated according to the SDS values of the patients' BMI at presentation, it was shown that 3 (5%) patients were obese and 13 (19%) were overweight. The BMI SDS at presentation was 0.13 ± 1.13 , while the BMI SDS value examined at the end of treatment was found to be 0.04 ± 1.21 , and the difference between them was not significant ($p:0.47$). The mean age at menarche was 11.57 ± 0.78 years. Menarche was found to occur 20.3 ± 10 months after the end of GnRHa treatment. When cranial imaging results were evaluated, no underlying cause was found in 62 (92.5%) cases, while organic pathology was detected in 5 (7.5%) cases. The cases with organic pathology in our study were between 6-8 years of age. In our study, it was determined that 24 (35.8%) of the 67 patients who received GnRHa treatment exceeded their target height, 39 (58.2%) reached their target height, and only 4 (6%) patients remained below their target height. Multiple linear regression analysis was used to evaluate the factors affecting delta height SDS. It was

determined that target height SDS had a positive effect on delta height SDS, while the KY/TY ratio had a negative effect.

Conclusion: Our study concluded that GnRHa treatment had no negative effect on BMI SDS. Good height SDS and PAH at presentation were associated with a greater likelihood of exceeding target height. Factors affecting delta height SDS were identified using multiple linear regression analysis. Target height SDS had a positive effect on delta height SDS, while the KY/TY ratio had a negative effect.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Puberte	3
2.1.1 Puberte ve Gelişim Süreçleri	3
2.1.1.1 Puberte Fizyolojisi.....	3
2.1.1.2 Puberte Aşamaları.....	4
2.1.1.3 Puberte Zamanı.....	5
2.1.1.3.1 Çevresel ve Metabolik Faktörler.....	6
2.1.1.3.2 Genetik ve Nöroendokrin Faktörler.....	7
2.1.1.3.3 Nöronal ve Glial Ağların Fonksiyonel Entegrasyonu....	8
2.1.1.4 Puberte Zamanlamasının Uzun Dönem Etkileri.....	9
2.1.2 Hücresel Düzeyde Gelişim	9
2.1.3 Gelişim ve Tanner Evrelemesi	10
2.1.3.1 Kızlarda puberte gelişimi.....	12
2.1.3.2 Erkeklerde puberte gelişimi.....	13
2.1.3.3 Büyüme Atağı	13
2.1.4 Adrenarş	14
2.1.5 Normal Puberte Varyantları	15
2.1.5.1 Prematür Adrenarş.....	15

2.1.5.2 Prematür Telarş	16
2.1.5.3 Prematür Menarş	16
2.2 Puberte Prekoks	16
2.2.1 Epidemiyolojisi	17
2.2.2 Belirti ve Bulgular	17
2.2.3 Santral Puberte Prekoks	18
2.2.3.1 Klinik Değerlendirme	19
2.2.3.2 Tanı Testleri / Hormon Profili	19
2.2.3.3 Görüntüleme Çalışmaları	21
2.2.3.4 Tedavisi	22
2.2.3.4.1 Leuprolide Asetat	24
2.2.3.5 GnRH Agonisti Tedavisi Sonrası Sonuçlar	25
2.2.3.6 GnRH Agonisti Tedavisine Tolerans	26
2.2.4 Periferik Puberte Prekoks	26
2.2.4.1 Periferik Puberte Prekoks Çeşitleri	27
2.2.4.1.1 Over Kistleri	27
2.2.4.1.2 Over Tümörleri	27
2.2.4.1.3 Leydig Hücreli Tümörler	27
2.2.4.1.4 Human Koryonik Gonadotropin (hCG) Salgılayan Tümörler.....	28
2.2.4.1.5 Primer Hipotiroidizm	28
2.2.4.1.6 Mc-Cune Albright Sendromu	28
2.2.4.1.7 Adrenal Patolojiler	28
2.2.4.1.8 Eksojen Sex Steriodleri/Endokrin Bozucu Kimyasallar.....	28
2.2.4.2 Tedavisi	29

2.2.4.3 Prognoz	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1 Verilerin Toplanması	30
3.2 İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	49
7. KAYNAKLAR.....	51
8. EKLER	

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: GNRH salınımını stimüle ve inhibe eden faktörler	9
Tablo 2.2: Kızlarda Tanner ve Marshall evrelemesine göre meme gelişimi.....	10
Tablo 2.3: Kızlarda Tanner ve Marshall evrelemesine göre pubik kıllanma.....	11
Tablo 2.4: Erkeklerde tanner genital evrelemesi.....	11
Tablo 2.5: Erkeklerde tanner pubik kıllanma evrelemesi	11
Tablo 2.6: Progresif seyreden SPP tanı kriterleri.....	21
Tablo 2.7: Tanner evrelemesine göre uterus/over hacmi/ uterus uzunluğu.....	22
Tablo 2.8: Santral puberte prekoks tedavisinde kullanılan GnRH Analogları	23
Tablo 4.1 Olguların başvuru esnasındaki antropometrik özellikleri.....	33
Tablo 4.2: Olguların başvuru esnasındaki Tanner evrelemesi.....	33
Tablo 4.3 Olguların tedavi sonrası antropometrik özellikleri	34
Tablo 4.4 Olguların tedavi öncesi laboratuvar bulguları	35
Tablo 4.5: Olguların pelvik ultrasonografik bulguları	36
Tablo 4.6: Kraniyal MR Görüntüleme Sonuçları	36
Tablo 4.7: Tedavi öncesi ve sonrası ortalama VA SDS ve VKİ SDS değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.8: Hedef boya ulaşan ile hedef boyu geçen hastaların antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması	38
Tablo 4.9: Delta boy SDS'nin antropometrik ve laboratuvar parametrelerle korelasyonu.....	39
Tablo 4.10. Delta boy SDS'yi etkileyen faktörlerin multiple lineer regresyon analizi	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Tanner ve Marshall evrelemesi	10
Şekil 4.1: Tedavi öncesi VKİ SDS değerlendirilmesi.....	34
Şekil 4.2: Tedavi sonrası VKİ SDS değerlendirilmesi	35



KISALTMALAR

CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHEAS	: Dihidroepiandrosteron sülfat
E2	: Östradiol
ECL	: Elektrokemilüminesans
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GABA	: Gamaaminobütirik asit
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GnRHa	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Agonisti
HB	: Hedef boy
HB SDS	: Hedef Boy Standart Deviasyon Skoru
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin
HHG	: Hipotalamus-hipofiz-gonad
ICMA	: İmmünokemilüminesans metod
IFMA	: İmmüno florometrik metod
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
KY	: Kemik Yaşı
LH	: Luteinize Edici Hormon
LHRH	: Lutenize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PP	: Puberte Prekoks
PPP	: Periferik Puberte Prekoks
PA	: Prematür Adrenarş
SDS	: Standart Deviasyon Skoru

SPP	: Santral Puberte Prekoks
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TY	: Takvim Yaşı
USG	: Ultrasonografi
VA	: Vücut Ağırlığı
VA SDS	: Vücut Ağırlığı Standart Deviasyon Skoru
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VKİ SDS	: Vücut Kitle İndeksi Standart Deviasyon Skoru



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Puberte, çocuklarda genellikle büyümenin hızlanması ve ikincil cinsel özelliklerin gelişmesinden oluşan, fiziksel ve psikososyal gelişimi içeren karmaşık bir geçiş aşamasıdır. Bu dönemde hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) ekseninin aktivasyonu ve olgunlaşması sonucu gelişmektedir (1). Normal koşullarda HHG aksı biyolojik olarak intrauterin dönemde aktiftir. Doğumdan sonra yaklaşık 15. günden itibaren tekrar aktifleşmeye başlar ve postnatal 1-3 aylık dönemde en yüksek aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu dönemdeki seks steroidlerinin düzeyi orta pubertal dönemdeki düzeylerle benzerlik göstermektedir. İnfant dönemindeki bu HHG aktiviteye "mini puberte dönemi" denir ve biyolojik önemi bilinmemektedir. Çocuklarda mini puberte dönemi bittikten sonra HHG aksının puberte başlangıcına kadar baskılı kaldığı bildirilmiştir. Puberte döneminde HHG aksı yeniden aktive olur ve gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımı artar. Bunun sonucu olarak da ön hipofiz bezinden follikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinize edici hormonun (LH) salgılanması uyarır. FSH ve LH, sırasıyla erkeklerde spermatogenezi ve testosteron salınımını ve kadınlarda oogenezi ve östradiol (E2) salınımını başlatır (2).

Telarş, östrojene maruziyet sonucu meme fibroglandüler dokusunun gelişimini tanımlamaktadır. Pubarş, androjenlere yanıt olan pubik bölgedeki kıllarının gelişmesidir. Adrenarş, pubarşa katkıda bulunan adrenal androjen üretiminin başlangıcıdır (3).

Puberte prekoksun geleneksel tanımı, ikincil cinsel özelliklerin kız çocuklarında 8, erkek çocuklarında 9 yaşından önce gelişmesidir. Prevalans ve insidans, farklı popülasyonlar arasında önemli ölçüde farklılık gösterir ve bu da kesin sayıları tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır. Puberte prekoks (PP) etiyolojisine göre iki ana kategoriye ayrılır; GnRH'a bağlı olarak santral puberte prekoks (SPP) gelişirken, GnRH'dan bağımsız olarak artan seks steroidleri sonucu da periferik puberte prekoks (PPP) gelişmektedir (4). Santral puberte prekoks, HHG ekseninin daha erken olgunlaşması ve aktivasyonu nedeniyle gerçekleşir ve gerçek puberte gelişimini temsil etmektedir. Kızlarda daha sık görülür ve neden genellikle idiyopatiktir. Erkek çocuklardaki SPP olgularında altta yatan patoloji olasılığı daha sıktır. Santral PP'nin; kranial sistem tümörleri, genetik mutasyonlar (MKRN3, KISS1 mutasyonu), çevresel faktörler, bazı sendromlar (nörofibromatoz tip 1, sturge weber, tuberoskleroz) ve ailesel nedenler

nedeniyle geliştiği bildirilmiştir (5). Periferik PP, GnRH pulsatil sekresyonundan bağımsız ikincil cinsel özelliklerin erken gelişimi ile oluşur. Bunun nedeni, endojen veya eksojen kaynaklardan seks steroidlerinin üretilmesidir. Santral PP ile karşılaştırıldığında daha az sıklıkta görülür. Bazı önemli nedenleri arasında; konjenital adrenal hiperplazi (KAH), McCune-Albright sendromu, gonadal ve adrenal tümörler yer almaktadır (5).

Santral puberte prekoks tedavisinin kararı, çocuğun yaşına ve pubertenin ilerlemesine bağılıdır. Çocuğun hızla ilerleyen semptomları varsa veya kemik yaşı (KY) önemli ölçüde ilerlemişse tedavinin düşünülmesi gerektiği raporlanmıştır. Tedavinin ana hedefleri; erişkin hedef boyun korunması ve puberteye bağı gelişebilecek psikososyal sıkıntıların giderilmesi ve kız çocuklarında erken yaştaki adet görmenin önlenmesidir. Tedavinin temelini GnRH agonistleri oluşturmaktadır (6). Periferik puberte prekoks tedavisi, seks steroidlerinin kaynağını ortadan kaldırmaya yöneliktir. Gonadal ve adrenal tümörlerde cerrahi endikasyonu mevcut iken, eksojen seks steroid kaynakları tespit edilirse, bunların ortadan kaldırılması gerekmektedir (6). Tedaviye erken başlanması, genellikle yetişkin boyun korunmasında etkilidir. Ancak tedavi başarısını etkileyen birçok faktör vardır. Tedaviye başlanma yaşı, SPP'nin geliştiği yaş, kemik yaşındaki ilerleme ve tedavi süresi gibi faktörler tedavi başarısı ile ilişkili bulunmuştur. Tedavinin kesilmesinden sonra HHG eksenine normale döner ve bu çocuklar genellikle tedaviyi bıraktıktan sonra normal bir puberte ilerlemesine sahip olurlar. Uzun vadeli endokrin, metabolik, üreme ve psikolojik sonuçlar hakkında çok az bilgi vardır (7).

Biz bu çalışmamızda final boya ulaşan santral puberte prekoks tanılı olguları retrospektif değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Puberte

Puberte, çocuklarda genellikle büyümenin hızlanması ve ikincil cinsel özelliklerin gelişmesinden oluşan, fiziksel ve psikososyal gelişimi içeren karmaşık bir geçiş aşamasıdır. Bu dönem HHG ekseninin aktivasyonu ve olgunlaşması sonucu gelişmektedir (1). Puberte döneminde hipotalamustan salgılanan GnRH'nin pulsatil salınımı artmaktadır. Bunun sonucu olarak da ön hipofiz bezinden FSH ve LH salgılanması uyarılır. FSH ve LH, sırasıyla erkeklerde spermatogenezi ve testosteron salınımını ve kadınlarda oogenezi ve E2 salınımını başlatır (2). Pubertenin en erken bulgusu kızlarda meme tomurcuklanması (telarş) iken, erkeklerde testis büyümesi (testis volümünün >4 ml olması) olarak gerçekleşmektedir (18).

2.1.1 Puberte ve Gelişim Süreçleri

2.1.1.1 Puberte Fizyolojisi

Normal koşullarda HHG aksı biyolojik olarak intrauterin dönemde aktiftir. Doğumdan sonra yaklaşık 15. günden itibaren tekrar aktifleşmeye başlar ve postnatal 1-3 aylık dönemde en yüksek aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu dönemdeki seks steroidlerinin düzeyi orta pubertal dönemdeki düzeylerle benzerlik göstermektedir. İnfant dönemindeki bu HHG aktiviteye "mini puberte dönemi" denir ve biyolojik önemi bilinmemektedir. Çocuklarda mini puberte dönemi bittikten sonra HHG aksının puberte başlangıcına kadar baskılı kaldığı bildirilmiştir (2). Puberte döneminde HHG aksı yeniden aktive olur ve GnRH pulsatil salınımı artar. Bunun sonucu olarak da ön hipofiz bezinden FSH ve LH salgılanması uyarılır. FSH ve LH, sırasıyla erkeklerde spermatogenezi ve testosteron salınımını ve kadınlarda oogenezi ve estradiol (E2) salınımını başlatır (2). LH ve FSH'nin hipotalamus üzerinde negatif geri bildirim etkileri vardır, oysa testis tarafından üretilen testosteron hem hipotalamus hem de hipofiz bezini inhibe eder. E2 negatif ve pozitif uyarıyla GnRH salgılanmasını denetler (8-12).

Pulsatil GnRH sekresyonundan kaynaklanan LH sekresyonundaki kalitatif ve kantitatif değişiklikler, ikincil cinsel özelliklerin ortaya çıkmasından yaklaşık 2 yıl önce meydana gelir. Prepubertal dönemde hem LH hem de FSH sekresyonları gece boyunca baskındır. Peripubertal dönemde uyku sırasında gonadotropin sekresyonları artar ve eksojen GnRH ile stimülasyon yapılması hipofiz bezinden pubertal ve pre-pubertal

tepkiyi ayırt etmede faydalı olabilecek artmış bir LH salınımını göstermektedir. Puberte boyunca, gonadotropin salınımı daha da artar ve gündüz de belirginleşmeye başlar. Kızlarda FSH seviyeleri erken evrelerde, LH seviyeleri ise pubertenin sonraki evrelerinde hormon konsantrasyonlarında 100 kat artışla yükselir (8-12).

Kızlarda inhibin A (luteal fazda) ve inhibin B (folliküler fazda), erkeklerde ise inhibin B sentezlenmektedir. İnhibin salgısı FSH ile uyarılır ve inhibinin artışından sonra negatif geri dönüş ile hipofizden salgılanan FSH inhibe edilir. Kızlarda puberte öncesi inhibin A ve inhibin B düzeyleri, puberte öncesi ve pubertedeki erkeklerdeki düzeylerine göre çok daha düşüktür. Bu durum kızların hipofizde daha fazla FSH havuzunun olduğu ve hem prematüre telarş hem de SPP'nin kızlardaki sık görülme nedenini açıklayabilir (8-12).

2.1.1.2 Puberte Aşamaları

Adrenarş, kızlarda ve erkeklerde HHG aksının aktifleşmesinden yaklaşık iki yıl önce, 6-8 yaş aralığında başlar (8-12). Adrenarş çoğu çocukta az sayıda fenotipik belirtiyeye sahiptir, ancak artan kanıtlar adrenal androjenlerin beyin yapısal ve işlevsel gelişimine ve pubertedeki ilişkili davranışlara katkıda bulunabileceğini göstermektedir (13). Vücut kitle indeksi (VKİ) adrenal androjenlerle ilişkilidir (14); prematür adrenarş sergileyen çocukların daha yüksek insülin ve insülin direnci seviyelerine ve daha yüksek VKİ'ye sahip oldukları bulunmuştur (15).

Pubertenin ikinci aşaması, cinsel olgunlaşma ve üreme kapasitesinin kazanılması süreci olan gonadarşır (16) Gonadal steroidlerin üretimi, ikincil cinsel özelliklerin büyümesini ve gelişmesini uyarır; aynı zamanda merkezi sinir sistemi de dahil olmak üzere tüm organ sistemlerinde gelişmeyi sağlar. Büyüme hormonu/insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve tiroid eksenleri dahil olmak üzere diğer endokrin sistemler puberte döneminde daha da olgunlaşmaktadır (17). Marshall ve Tanner, pubertenin dış belirtilerindeki aşamaları belirlemek için bir sistem geliştirmiştir. En erken dış değişiklikler; kızlarda meme tomurcuklanması ve erkeklerde testis büyümesi tipik olarak 11 yaş civarında ortaya çıkar. Ancak bireyler arasında farklılık göstermektedir. Erkeklerde benzer bir gonadarş yaşına rağmen, bu erken değişiklikler kızlarda daha belirgindir. Menarş, yani menstrüel dönemlerin (adetlerin) başlangıcı, tipik olarak meme tomurcuklanmasından yaklaşık iki yıl sonra geç pubertal dönemde ortaya çıkar. Adet kanamaları kızlar için üreme olgunluğunu işaret ediyor gibi görünse de, erken

menstrüel dönemler düzensiz ve sikluslar genelde anovulatuvar olduğundan erken dönemde doğurganlık nadirdir (18). Puberte genellikle gonadarştan sonraki iki ila dört yıl içinde tamamlanır, ancak yağ ve kas yapısı gibi diğer değişiklikler puberte boyunca devam eder. Pubertenin zamanlaması kısmen genetikdir, ancak beslenme, aile faktörleri, stres ve sosyoekonomik koşullar da pubertenin başlamasını etkilemektedirler (19).

Puberte, giderek farklı bir geçiş fizyolojisi zamanı olarak kabul edilmektedir (20). En çarpıcı değişiklik, seks steroidleri ve büyüme hormonu arasındaki sinerji nedeniyle erkeklerin tipik olarak 25-30 santimetre ve kızların 20-25 santimetre büyümesiyle pubertal büyüme atağıdır. Kızlar için, büyüme atağı erken gerçekleşir ve en yüksek büyüme tipik olarak meme gelişiminin başladığı zaman civarında meydana gelir (Tanner evre 2-3). Erkek çocuklar için iki yıl sonra (Tanner evre 3-4) ortaya çıkar. Kızlarda büyüme genellikle pubertenin sonunda önemli ölçüde tamamlanır ve adet başlangıcından sonra yaklaşık 7 santimetre daha büyüme potansiyeli mevcuttur. Büyüme atağı kızlarda ve erkeklerde yaklaşık 2 yıl devam eder. Erkekler, pubertenin bitiminden sonra yavaş yavaş büyümeye devam eder ve yaklaşık 18 yaşında nihai boya ulaşırlar (21).

Puberte döneminde kemik, böbrek, bağışıklık ve kardiyovasküler sistemler de gelişir ve karaciğer enzimleri ile kan lipidleri olgunlaşır. Kemik mineral birikimi, gonadal steroidlerin etkisi altında puberte döneminde hızlanır ve 20'li yaşların başında en yüksek kemik kütleline ulaşır (22). Kardiyovasküler ve renal gelişim, boy ve kütle artışına paralel olarak tansiyon ve kalp hızının yetişkin değerlerine geçiş yapması anlamına gelir. Kardiyovasküler risk profili cinsiyetler arasında farklılık gösterir ve erkeklerin kardiyovasküler hastalık riskinin kızlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hemoglobin seviyeleri gibi diğer kan belirteçleri de benzer şekilde cinsel olarak dimorfik bir özellik gösterebilir (23).

2.1.1.3 Puberte Zamanı

Zamanlama ülkeye göre değişse de, puberte olaylarının sırası ülkeler ve etnik gruplar arasında dikkate değer ölçüde tutarlıdır. Pubertenin zamanlaması kısmen genetik yapıdan, ancak büyük ölçüde beslenme ve ekonomik gelişmeden de etkilenmektedir (19). ABD ve Avrupa'da son 100-150 yılda menarş yaşı yaklaşık 2-3 ay öne kaymıştır. ABD'de 17 000 kız çocukta yapılan çalışmada, menarş yaşı Afro-amerikanlarda 12,16 yaş, beyaz Amerikalılarda 12,88 yaş olarak gözlemlenmiştir (24).

Ortalama menarş yaşı düşüşü çoğu yüksek gelirli ülkede durmuştur. Ancak düşük gelirli ülkelerde hala bu düşüş devam etmektedir. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nden (24) ve daha yakın zamanda Avrupa'dan (25) elde edilen veriler, pubertenin daha erken yaşlarda meydana geldiğini göstermektedir. Son çalışmalar, PP gelişiminin muhtemelen değişen çevresel koşullara bir yanıt olduğu şeklinde raporlanmıştır (26). Buna karşılık, adrenarşın zamanlaması popülasyonlar arasında nispeten sabit görünmektedir (8).

2.1.1.3.1 Çevresel ve Metabolik Faktörler

Dış faktörler, genetik düzenleme tarafından önceden belirlenmiş pubertenin zamanlamasını ve temposunu bir dereceye kadar değiştirebilir. Stresli olaylar, aile içi ilişkiler ve endokrin bozucu kimyasalların puberte üzerinde değişken etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Pubertenin zamanlamasını modüle eden en önemli faktör muhtemelen adipozitedir. Erken bebeklik döneminde hızlı kilo alımı, nispeten PP ile ilişkilendirilmiştir (20). Fetal gelişme geriliğinin PP ile ilişkili olduğu yönündeki gözlemlerin aksine, düşük doğum ağırlıklı erkek çocuklarda pubertal gecikme olduğu kaydedilmiştir (21). Menarş öncesi adipozitedeki değişkenlik menarş yaşının önemli bir belirleyicisi olabilir. 156 kız çocuğunun doğum kohort boylamsal değerlendirmesinde, doğumda hafif ve uzun olan ve orta çocuklukta daha fazla dolaşımdaki yağ kitlesine sahip olan kızların daha prematür menarş yaşadıkları kaydedilmiştir (22). Malnütrisyon, ağır fiziksel aktivite, kronik hastalık, stres, yüksek rakım ve malabsorpsiyon puberte gecikmesine neden olabilir (8-12,27). Kızlarda obezitenin orta derecede olması puberte prekoksya, patolojik obezite ise hem kızlarda hem de erkeklerde pubertenin gecikmesine sebep olabilir (28,29).

2.1.1.3.2 Genetik ve Nöroendokrin Faktörler

GnRH, 10 aminoasitli peptid yapısında bir hormondur. Hipotalamustaki GnRH nöronlarından sentezi yapılır. Epizodik salınımı olmakta ve yarılanma ömrü çok kısadır (2-4 dakika). Bu epizodik salınımlarla gonadotropin oluşumu uyarılır. Hipofiz bezinde bulunan GnRH reseptörlerine yapılan sürekli uyarı ile 'down-regüle' olur ve gonadotropinlerin yapımı baskılanır. Bu özellik sayesinde SPP tedavisinde GnRH analogları kullanılmaktadır (8-12, 27). GnRH nöronları, embriyolojik dönemde nazal olfaktör plakta ortaya çıkar ve daha sonrasında hipotalamusun mediyal kısmına göç eder. Bu nöronlardan pulsatil olarak salgılanan GnRH, hipotalamus-hipofiz portal

dolaşıma salgılandıktan sonra ön hipofize taşınarak pulsatil gonadotropin salınımı gerçekleşir. Pulsatil salınan LH ve FSH gonadları uyararak puberteyi başlatır (8-12). GnRH nöron göçünün doğru yöne yapılması için birçok yönlendirme yapılır. Bu nöronlarda birbirinden farklı 20 nörotransmitter reseptörü mevcuttur (30,31). Bir çok gen GnRH nöronlarının uzun göç yolculuğunda ve gelişiminde rol alır. Kallmann protein geni (geni: ANOS1, proteini:Anosmin:1), SOX10, prokinetikin-2(PROK2), prokinetikin reseptör 2 (PROKR2), DAX1, fibroblast büyüme faktörü 8 (FGF8), FEZF1, NELF, kisseptin geni (KISS1), kisseptin reseptörü (KISS1R), semaforin-3A (SEMA3A), TAC3, TACR3, kromodomain helikaz DNA bağlayıcı protein 7 (CHD7), LEP, LEPR, WD tekrar bölgesi 11 (WDR11) ve GNRH1 genleri nöron göçünde rol almaktadır (8-12).

Tam olarak sayıca bilinmemekle beraber puberte gelişimi için hipotalamusta yeterli sayıda GnRH nöronu mevcuttur. Bu nöronların %12 si pulsatil LH salınımı ve puberteyi başlatmak için yeterlidir (8). Puberteye yol açan olayların, insanlarda birkaç fizyolojik yolu kontrol eden karmaşık ve düzenli bir gen ağı tarafından düzenlenmesi muhtemeldir. Genetik polimorfizmin bir sonucu olarak bu hedef genlerdeki küçük dizi değişikliklerinin işlevlerini değiştirmesi ve pubertal zamanlamayı etkilemesi muhtemeldir. Bununla birlikte, SPP olan kızlarda gama aminobütirik asit-A reseptörü a-1 alt birim genindeki (GABA-1) alel varyantlarını araştıran ilk raporlar, herhangi bir genetik ilişki ortaya koymamıştır (32). MKRN3'ün serum konsantrasyonları, sağlıklı Danimarka'lı kızların popülasyona dayalı bir çalışmada değerlendirildiğinde; puberte başlangıcından önce düştüğü ve puberte öncesi kızlarda gonadotropin konsantrasyonları ile negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. PP başlangıcı olan bir hasta alt grubunda tespit edilemeyen veya düşük MKRN3 konsantrasyonları bildirilmiştir. Bu bulgular MKRN3'ün çocukluk döneminde hipotalamik GnRH sekresyonunun ana düzenleyicisi olduğunu desteklemektedir ve serum MKRN3 konsantrasyonlarının değerlendirilmesinin pubertal gelişimin değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini öne sürmektedir. MKRN3 işlev kaybı mutasyonları, ailesel puberte prekoksun sık görülen bir nedenidir (33). GnRH'nin bu nöronlar tarafından pulsatil salgılanması, puberte ile ilişkili fizyolojik değişiklikleri beraberinde getirir. Kisspeptin salgılayan nöronlar, GnRH'nin pulsatil sekresyonunu oluşturmak için nörokinin B ve dynorfin salgıladığını gösteren çok miktarda kanıt vardır. Kisspeptin-nörokinin (KNDy) nöronları olarak

tanımlanırlar. Bu nöronların hem baskılayıcı hem de uyarıcı özellikleriyle GnRH pulsatil salgılanması gerçekleşir (34).

GnRH salgılanmasının, cinsel dimorfizmi belirleyen faktörlerden etkilenmesi muhtemeldir. Kızlarda pubertenin ortalama başlangıç yaşının erkeklerinkinden 1 yıl önce başladığı iyi bilinmektedir. Bu, çeşitli popülasyon gruplarında tutarlı olan ve obezite gibi karıştırıcı faktörlerden etkilenmeyen bir modeldir. Kiseptinin cinsiyetler arasında dimorfik dağılım gösterilebileceği belirtilmiştir. Farelerde hipotalamusun anteroventral ve preoptik periventriküler çekirdeklerinde KISS-1 nöronlarının sayısı erkeklere kıyasla dişilerde on kat daha fazla gözlenmiştir (35).

2.1.1.3.3 Nöronal ve Glial Ağların Fonksiyonel Entegrasyonu

GnRH nörosekresyonu, GnRH nöronlarının uyarıcı ve inhibe edici kontrolüne katılan birçok nörotransmitter ve nöropeptidin kontrolü altında görünmektedir. Bu kontrol, trans-sinaptik olarak veya glia-nöron iletişimi yoluyla gerçekleşmektedir (36,37). GnRH nöronları üzerinde etkili olan nöronal ve glial ağların fonksiyonel entegrasyonu, GnRH nörosekresyonunun ilk kontrol seviyesidir. Pubertenin başlamasına neden olan başlıca uyarıcı trans-sinaptik olayın glutaminerjik nörotransmisyonunda bir artış olduğu erken dönemde tespit edilmiştir. Glutamik asit doğrudan GnRH nöronlarını uyarırken, dolaylı olarak glial hücreleri ve KISS nöronlarını aktive etmektedir (36,37). GnRH nöronlarının inhibitör kontrolü, opioid nöronal sistemler (enkefalin ve dinoprin içeren nöronlar gibi) ve GABAerjik nöronlar tarafından belirlenir. Bu durum, GABAerjik aktiviteye sahip bir ilaç olan Valproik Asit ile tedavi edilen epileptik erkek çocuklarda gözlenen pubertal gecikmeyi açıklamaktadır (38). Yetişkin beyindeki inhibitör etkisinin aksine, gelişmekte olan embriyonik beyinde GABA'nın birçok nöronal sistem üzerindeki etkisi uyarıcıdır (39,40). Hipotalamus tarafından GnRH salgılanması, çok sayıda merkezi ve çevresel sinyalin kontrolü altındadır. GnRH nörosekresyonu, GnRH nöronlarının uyarıcı ve inhibe edici birçok nörotransmitter ve nöropeptidin kontrolü altında görünmektedir (36,37). GnRH salınımını stimüle ve inhibe eden nedenler Tablo 2.1'de özetlenmiştir (41).

Tablo 2.1: GNRH salınımını stimüle ve inhibe eden faktörler (41).

GNRH salınımını stimüle edenler	GNRH salınımını inhibe edenler
Glutamat	GABA
Kispeptin	Dinorfin
Nörokinin	Melatonin
Büyüme Faktörleri	Serotonin
Prostaglandin E ₂	Beta-endorfin
N-metil D-aspartat	Dopamin
Adrenalin	
Noradrenalin	

GnRH nöronları ve glial hücreler, yakın bir morfolojik ve fonksiyonel ilişkiyi paylaşır (42). Bu ilişki, TGF- β 1, IGF-1, bFGF, TGF α ve nöregulinler (NRG'ler) gibi büyüme faktörlerine bağlıdır. TGF, astrositler ve tanisitlerde bulunan erbB1 reseptörlerine bağlanırken, NRG'ler sadece astrositlerde ekspresse edilen erbB4 reseptörleri tarafından tanınır (43).

2.1.1.4 Puberte Zamanlamasının Uzun Dönem Etkileri

Pubertenin fizyoloji ve büyüme üzerindeki doğrudan etkilerine ek olarak, pubertenin zamanlaması yaşam boyu sağlıktaki değişiklikleri programlıyor gibi görünmektedir. Özellikle, güçlü kanıtlar, daha yüksek vücut kitle indeksi (VKİ)'nin pubertenin başlangıcını hızlandırdığını göstermektedir (44,45). Ancak PP aynı zamanda bireyleri yaşam boyunca daha fazla yağ birikimi için programlamaktadır (46, 47). Kızlarda menarşın erken görülmesi, daha uzun süreli östrojen maruziteyine uğraması nedeniyle meme ve endometriyum kanseri riskini artırır. Menarşın gecikmesi ise osteopeni ve kemik kırıkları açısından riski artırmaktadır (8-12).

2.1.2 Hücresel Düzeyde Gelişim

Hipotalamusun GnRH nöronları pubertenin başlamasını kontrol eder. GnRH'nin bu nöronlar tarafından pulsatil salgılanması, puberte ile ilişkili fizyolojik değişiklikleri beraberinde getirir. Kisspeptin nöronlarının, GnRH'nin pulsatil sekresyonunu oluşturmak için nörokinin B ve dynorfin salgıladığını gösteren çok miktarda kanıt vardır

(34). GnRH, ön hipofiz bezinin gonadotropik hücrelerinden LH ve FSH salınımına neden olur. FSH ve LH testislerdeki Leydig ve Sertoli hücrelerini ve overin teka ve granüloza hücrelerini etkilemektedir. Adrenal korteksin zona retikularisi, adrenarştan sorumlu hormonları üretir ve HHG ekseninden ayrı olarak işlev görür (48).

2.1.3 Gelişim ve Tanner Evrelemesi

Tanner evrelemesi, puberte evrelerini değerlendirmek için kullanılan bir sınıflandırma sistemidir (Şekil 2.1). (Tablo 2.2- 2.5). (49,50).



Şekil 2.1: Tanner ve Marshall evrelemesi (49,50).

Tablo 2.2: Kızlarda Tanner ve Marshall evrelemesine göre meme gelişimi (49,50).

Evre 1	Prepubertal. Herhangi bir glandüler gelişim yok.
Evre 2	Memede tomurcuklanma, areola çapı artmıştır.
Evre 3	Meme ve areola belirgin büyümüş, areola ve papilla sınırı belirsizdir.
Evre 4	Areola ve papilla memenin üstünde ayrı düzey oluşturur.
Evre 5	Matür meme, areolada kabarıklık yok, yalnızca papilla belirgindir.

Tablo 2.3: Kızlarda Tanner ve Marshall evrelemesine göre pubik kıllanma (49,50).

Evre 1	Pubik kıllanma yoktur.
Evre 2	Uzunlamasına büyüyen, seyrek, hafif pigmente, düz veya hafif kıvrımlı, en çok labia boyunca yerleşimli ince tüyler vardır.
Evre 3	Kıllar oldukça koyu, kalın ve daha kıvrıktır. Pubis'in birleşme yerlerinde seyrek olarak yayılmıştır.
Evre 4	Kıl erişkin tiptedir ama daha az yer kaplar.
Evre 5	Tip olarak erişkin tiptedir. Klasik feminen paterndeki ters üçgen şekilde ve uyluğun yanlarına yayılmıştır.

Tablo 2.4: Erkeklerde tanner genital evrelemesi (49,50,51).

Evre 1	Prepubertal. Testisler, skrotum ve penis erken çocukluk dönemi ile uyumlu boyut ve orandadır.
Evre 2	Skrotum ve testisler büyümeye başlar, skrotum derisinde koyulaşma vardır.
Evre 3	Penis de büyümeye başlar. Hem boyu, hem de eninde artış vardır. Skrotum ve testislerdeki büyüme ilerler.
Evre 4	Penis ve glans büyümeye devam eder, glans belirginleşir. Testisler ve skrotum daha da büyür. Skrotum derisinin koyulaşması tamamlanır.
Evre 5	Genital bölge erişkin boyut ve şeklini almıştır.

Tablo 2.5: Erkeklerde tanner pubik kıllanma evrelemesi (49,50).

Evre 1	Pubik kıllanma yok.
Evre 2	Uzunlamasına büyüyen, seyrek, hafif pigmente, düz veya hafif kıvrımlı, penis tabanı çevresinde yerleşimli ince tüyler vardır.
Evre 3	Kıllar oldukça koyu, kalın ve daha kıvrıktır. Pubis'in birleşme yerlerinde seyrek olarak yayılmıştır.
Evre 4	Kıl erişkin tiptedir ama daha az yer kaplar.
Evre 5	Kıllar, erişkin şeklinde ve miktarında tüm pubik bölgeyi kaplar. Erişkin erkeklerin çoğunda kıllar uyluk ve göbeğe doğru yayılım gösterir. Yüz ve göğüs kılları da çıkar. Bu evre ırk, etnik ve yapısal özelliklere göre çok farklılık gösterir.

2.1.3.1 Kızlarda puberte gelişimi

Telarş, kızlarda tipik olarak pubertenin ilk belirtisi olan ve ortalama 9-10 yaş civarında meydana gelen meme büyümesini ifade eder. Östrojendeki bir artış, süt kanal sisteminin gelişmesine neden olurken, progesterondaki bir artış, süt kanallarının uçlarındaki lobüler alveollerin sayısının artmasına neden olmaktadır (52). Telarş başladıktan yaklaşık altı ile 12 ay sonra, pubarş ortaya çıkar ve gelişimi yaklaşık 2,5 senede biter (8-12,27). Pubik kılları başlangıçta hafif, seyrek ve düz görünür, ancak puberte boyunca kaba, kalın ve koyu hale gelir (52).

Menarş, kadının FSH ve LH'deki artışın neden olduğu ilk adet dönemidir. Menarş tipik olarak beyaz ırk kızlarında yaklaşık 12.8 yaşında ve Afrikan-Amerikalı kızlarda 3-8 ay sonra ortaya çıkar. Genellikle telarştan 1.5-3 yıl sonra görülmektedir (52). Menarşın genelde meme gelişimi Tanner evre 4 ve pik büyüme atağından sonra görülmeye başlandığı rapor edilmiştir. 10 yaşından önce menarşın olması erken olarak kabul edilmektedir (8-12). Puberte döneminde, uterus endometriyumu, dalgalanan plazma E2 seviyeleri nedeniyle proliferasyon ve gerileme döngülerine girer. Bu, östrojenin geri çekilmesinin ilk menstrüasyonla (menarş) sonuçlanması için genelde endometriyum kalınlığının 5 mm'ye ulaşması gerekmektedir. Plazma progesteron seviyeleri, menarştan sonra ovulasyonun gerçekleştiğini gösteren bir artış gerçekleşene kadar düşük kalır. İlk ovulasyon, östrojenin olgunlaşmamış bir pozitif geri bildirim mekanizması nedeniyle menarştan yaklaşık 6 ila 9 ay sonra gerçekleşmektedir (52). Menarştan sonraki ilk yılda adetler düzensiz olabilir. Bu menstrüel siklus düzensizlikleri adetten sonraki beş yıla kadar sürebilir. Üçüncü yıldan sonra ortalama 36,5 günde bir ve yılda 10'dan daha fazla menstrüel siklus görülmektedir (8-12). Puberte döneminde gonadotropinlerdeki artış telarş, üreme organlarının büyümesi, kalçalara ve göğüslere yeniden yağ dağılımı ve kemik olgunlaşması gibi ikincil cinsel özelliklerin geliştirilmesinden sorumlu olan E2 üretmesi için overleri uyarır. Over boyutu, puberte öncesi hacimden (0,2-1,6 mL) puberte sonrası hacme (yaklaşık 2-15 mL) yükselir (52).

Prepubertal bir dişinin uterusu gözyaşı damlası şeklindedir ve boyun ve istmus uterin hacminin üçte ikisini oluşturmaktadır. Östrojen üretimindeki artış, uterus gövdesinin uzunluğu ve kalınlığının artmasıyla birlikte armut şekline gelmesine neden olmaktadır (52). Uterus uzun aksının 35 mm ve daha uzun olması pubertenin başlaması

açısından uyarıcı niteliktedir. Uterusun radyasyon maruziyeti, WNT ve HOX genlerindeki mutasyonlar ve turner sendromunda uterusun boyutlarının küçük kalmasına neden olabilir (8-12). Puberte, labia majör ve labia minoranın genişlemesine neden olur. Menarşın başlangıcından önce de berrak ila beyaz vajinal akıntı görülebilir (52).

2.1.3.2 Erkeklerde puberte gelişimi

Erkeklerde testis boyutundaki artış tipik olarak pubertenin ilk belirtisidir (testis hacmi >4 ml olması). Testis hacmi prader orşidometresi ile ölçülür. Puberte döneminde seminifer tübüllerin gelişmesi nedeniyle testislerin boyutu artar. Artan LH, Leydig hücreleri tarafından testosteron sentezini uyarır, artan FSH ise Sertoli hücreleri tarafından sperm üretimini uyarmaktadır. Tanner evre 4'e kadar puberte boyunca testis boyutu artar, evre 5'te erişkin boyutlarında çap ve hacmine ulaşılır. Testis boyutundaki artış, skrotal cildin daha ince ve renginin daha koyu olmasına neden olur (53). Erkeklerde pik büyüme hızından sonra ve yaklaşık 13,5 yaşında sperm idrarda görülmeye başlar ve gece ejakülasyonları (spermarş) başlar (9). Bununla birlikte, ilk ejakülasyon, otomatik olarak üreme yeteneğinin sinyalini vermez. Ortalama olarak, ilk ejakülasyondan bir yıl sonra doğurganlık sağlanır (53).

Pubik kılların oluşması testis hacminin büyümesinden 6 ay sonra meydana gelir. Yaklaşık 13-14 yaşlarında aksiller bölgede kıllanma başlar (8-12). Pubik kılları başlangıçta hafif, düz ve ince görünür; daha sonra puberte ilerledikçe daha koyu, daha kıvrıkcık ve daha kalın hale gelir (53). Penisin büyümesi testis büyümesinden sonra gerçekleşir. Penis önce boy, sonra genişlik olarak büyür ve glans penis ve korpus kavernozum da büyümektedir (53).

2.1.3.3 Büyüme Atağı

Puberte, giderek farklı bir geçiş fizyolojisi zamanı olarak kabul edilmektedir (20). En çarpıcı değişiklik, seks steroidleri ve büyüme hormonu arasındaki sinerji nedeniyle erkeklerin tipik olarak 25-30 santimetre ve kızların 20-25 santimetre büyümesiyle pubertal büyüme atağıdır. Kızlar için, büyüme atağı erken gerçekleşir ve en yüksek büyüme tipik olarak meme gelişiminin başladığı zaman civarında meydana gelir (Tanner evre 2-3). Erkek çocuklar için iki yıl sonra (Tanner evre 3-4) ortaya çıkar. Kızlarda büyüme genellikle pubertenin sonunda önemli ölçüde tamamlanır ve adet başlangıcından sonra yaklaşık 7 santimetre daha büyüme potansiyeli mevcuttur.

Büyüme atağı kızlarda ve erkeklerde yaklaşık 2 sene devam eder. Erkekler, pubertenin bitiminden sonra yavaş yavaş büyümeye devam eder ve yaklaşık 18 yaşında nihai boya ulaşırlar (8-12).

Kemik yaşı KY kızlarda 15 yaş olduğunda, erkeklerde ise 17 yaş olduğunda epifizler kapanır (54). KY, çekilen sol bileği grafisiyle Greulich Pyle ve Tanner-Whitehouse (TW 2-3 yöntemi) atlası ile değerlendirilir (55,56). Epifizler kapandıktan sonraki bir yılda uzama hızının <1 cm olması final boy olarak değerlendirilir (57). Büyüme atağı, seks steroidleri (estradiol/testosteron), büyüme hormonu ve IGF-1 arasındaki etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Seks steroidlerindeki artış, büyüme hormonu seviyelerinde artışa yol açar ve bu da IGF-1 düzeyindeki artışla sonuçlanmaktadır. Artan IGF-1, epifizlerdeki kıkırdak dokuyu etkileyerek somatik büyümeye neden olur (örneğin, trabeküler kemik büyümesini arttırır). Erkeklerde büyüme atağının ardından, gırtlak ve ses telleri genişler ve seste kalınlaşma olur (58,59).

2.1.4 Adrenarş

Adrenarş, adrenal androjen öncülleri dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve androstenedionun adrenal zona retiküleristen tipik olarak 6-8 yaş arası çocuklarda puberteden önce ortaya çıkan artmış salgılanmasını ifade eder. Adrenarşın nihai fenotipik sonucu pubarşın yanı sıra apokrin ter kokusu, saç ve ciltte artan yağlılık ve aknedir (60). Pubertenin başlangıcından önce, adrenal bezler tarafından salgılanan androjen seviyelerinde bir artış meydana gelir. Adrenal androjenler (androstenedion, DHEA ve DHEAS) bebeklik ve erken çocukluk döneminde az miktarda salgılanır ve salgılanmaları zona retikularis büyümesine paralel olarak yaşla birlikte giderek artar (61). Adrenal bölge retiküleristen DHEA ve DHEA-S üretiminin başlaması adrenarş fenomenine yol açar. Sonuncusu sadece insanlarda ve Şempanze (62) gibi bazı Eski Dünya primatlarında meydana gelir ve DHEA'yı sentezleyebilen belirli bir hücre tipinin meydana gelmesi için, adrenallerin zona retikularisi içindeki steroid salgılayan hücrelerde farklılaşması gerekir. Bu bölgenin yaşla birlikte geliştiği mekanizmalar ve salgısının düzenlenmesi tam olarak bilinmemektedir. Bu süreç sırasında adrenal androjenlerin plazma konsantrasyonları artarken kortizolünkiler sabit kalır, bu da kortikotropin dışındaki faktörlerin dahil

olduğunu düşündürür. Kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) DHEA üretiminin, özellikle insan fetal adrenalinde düzenlenmesinde de bir rolü olduğu öne sürülmüştür, ancak tek aday değildir. Hem yerel hem de dolaşımdaki diğer birçok faktör, adrenal büyüme ve adrenarşta rol oynar. GH – IGF-1 eksen ve insülin ve leptin gibi vücut kütlesi ile ilgili hormonların bu çok faktörlü olayın modülatörleri olduğu öne sürülmüştür (63).

2.1.5 Normal Pubertal Varyantları

2.1.5.1 Prematür Adrenarş

Prematür adrenarş (PA), diğer puberte veya virilizasyon belirtileri olmaksızın pubik kılların erken gelişmiş görünümünü ifade eder (64). Kızlarda yaş sınırı 8, erkeklerde 9 yaş olarak kabul edilmektedir (65). Aksiller kılları, apokrin kokusu ve akne mevcut olabilir veya olmayabilir. Büyüme hızı artabilir ve genellikle boy yaşı ile iyi korelasyon gösteren hafif ileri kemik olgunlaşması sıklıkla mevcuttur. Büyümenin ve kemik olgunlaşmasının geçici hızlanmasının, pubertenin başlangıcı ve ilerlemesi ile son boy üzerinde hiçbir olumsuz etkisi yoktur. PA, serum DHEAS konsantrasyonunun ≥ 40 $\mu\text{g/dL}$ olması ve kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce herhangi bir klinik bulgu ile tanımlandığında, toplam prevalansı kızlarda %8,6 ve erkeklerde %1,8'dir. Androjen etkisinin klinik belirtileri daha yaygındır. Ancak herhangi bir klinik belirti olmaksızın biyokimyasal adrenarş prepubertal kızlarda erkeklerden daha az yaygındır. Adrenarşın bu cinsel dimorfizmi, periferik androjen metabolizmasındaki cinsiyete bağlı farklılıklar veya vücut yağ oranı ile açıklanabilir (66). Prematür adrenarşın kesin etiyolojisi bilinmemektedir. Genellikle, adrenal korteksin zona retikülarinin erken olgunlaşmasına, adrenal androjenlerin normal olarak PP'de görülen seviyelere yükselmesine ve buna bağlı olarak pubarşın erken görünümüne atfedilmiştir. PA hastalarının yarısı normal androjen seviyelerine sahip olduğundan, kıl folikülünün steroid hormonlarına aşırı duyarlılığı da neden olarak gösterilmiştir (67). Mini puberte zamanında infantlarda genital bölgede pubik kıllanmadan farklı olarak ince tüylenmeler görülebilir. Herhangi bir tedavi vermeden kendiliğinden geriler (68-71).

2.1.5.2 Prematüre Telaarş

Prematür telarş, diğerk sekonder seks karakterleri, hızlanmış büyüme hızı veya kemik yaşında ilerlemesi olmayan kızlarda meme gelişiminin erken görünümünü ifade etmektedir. En sık yaşamın ilk 2 yılında görülür ve Kuzey İtalya'daki anaokulu çocuklarında görülme sıklığı %36.6 gibi yüksek bir oran olarak bildirilmiştir. Farklı patogenetik mekanizmalar öne sürülmesine rağmen, prematür telarşın etiyolojisi hala bilinmemektedir. Bazı yazarlar, meme dokusunun erken gelişiminden östrojene meme duyarlılığındaki artışın sorumlu olabileceğ öne sürülmüştür. Ultrasensitif bir rekombinant hücre biyo-tahlili kullanan diğerkleri, prematür telarşlı kızların, normal puberte öncesi kızlardan daha yüksek E2 seviyeleri sergilediklerini göstermiştir (72). Over foliküler kistlerinden geçici östrojen salgılanması, adrenal öncülerden östrojen üretiminin artması ve artan FSH salgılanması ile HHG eksenin geçici kısmi aktivasyonu da erken telarşın olası nedenleri olarak ifade edilmektedir. Ultrasonografide saptanabilir over mikrokistlerinin prevalansının arttığı da bildirilmiştir. Ancak bu kistlerin varlığı veya yokluğu bazal gonadotropinler veya E2 seviyeleri ile ilişkili değildir (73). Son çalışmalar, McCune-Albright sendromunun diğerk klasik belirtileri olmaksızın, kronik dalgalanmalı ve/veya abartılı telarşlı bazı hastalarda GNAS1 geninin aktive edici mutasyonlarını tanımlamıştır (74). Ayrıca VKİ'nin 4-8 yaşındaki kızlarda prematür telarş oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, prematür telarş prevalansının VKİ'den etkilenebileceğine dair önceki bir gözlemi desteklemektedir (52).

2.1.5.3 Prematüre Menarş

İzole prematür menarş, preburtal kız çocuklarında vajinal kanamanın başlamasıdır. Tek bir kez veya birkaç döngü (3'ten az) kanama ile ortaya çıkabilir ve puberteye normal ilerleme gösterebilirler. Son araştırmalar, yetişkin boyu üzerinde hiçbir olumsuz etkisi olmadığı öne sürülmüştür. Cinsel istismar, vajinal yabancı cisim ve vulva ve vajina enfeksiyonları ekarte edilmelidir (75).

2.2 Puberte Prekoks

Puberte prekoksun geleneksel tanımı, ikincil cinsel özelliklerin kız çocuklarında 8, erkek çocuklarında 9 yaşından önce gelişmesidir (4). Kızlarda 8 yaşından önce meme gelişimi (Tanner evre 2), erkeklerde 9 yaşından önce testis volümünün ≥ 4 ml olmasıdır. Ayrıca görülmesi beklenen yaşın 2,5 standard sapma (SD) öncesinde

görülmesi olarak da tanımlanabilir. Aynı zamanda pubertenin evresi ve ilerleme hızında dikkate alınması gerekmektedir (76). Prevalans ve insidans, farklı popülasyonlar arasında önemli ölçüde farklılık gösterir ve bu da kesin sayıları tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır. PP etiyojisine göre iki ana kategoriye ayrılır; GnRH'a bağlı olarak santral puberte prekoks (SPP) gelişirken, GnRH'dan bağımsız olarak artan seks steroidleri sonucu da periferik puberte prekoks (PPP) gelişmektedir (4).

2.2.1 Epidemiyolojisi

PP'nin eğilimlerini ve prevalansını açıklayan çok sınırlı çalışma vardır. Danimarka ulusal kayıtlarından yapılan ilk epidemiyolojik çalışma, kadınların %0.2'sinin bir tür PP'ye (SPP, PPP veya iyi huylu varyantlar) sahip olduğunu, erkeklerde ise bu oranın %0.05'ten az olduğunu tahmin etmiştir (3). İspanya'daki bir başka gözlemsel çalışma, Santral puberte prekoks yıllık insidansının 100.000 kişi başına 0.02 ile 1.07 vaka arasında olduğu gösterilmiştir (65). Kore nüfusunu inceleyen bir çalışmada, SPP prevalansının 100.000 kızda 55.9 ve 100.000 erkekte 1,7 olduğu tahmin edilmiştir. Korelilerde bildirilen genel SPP insidansı 100.000 kızda 15.3 ve 100.000 erkekte 0.6'dır (4). Prevalans ve insidans, farklı popülasyonlar arasında önemli ölçüde farklılık gösterir ve bu da kesin sayıları tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır (4).

2.2.2 Belirti ve Bulgular

İlk klinik belirtiler, kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde artan testis hacmi (4 ml'den fazla) şeklindedir. Diğer belirti ve semptomlar arasında artan lineer büyüme, akne, kas değişiklikleri, vücut kokusu ve pubik ve aksiller kıl gelişimi yer alır. İlk adım, pubertal gelişimin normal başlangıç yaşından önce olup olmadığını doğrulamaktır. Pubertenin hızlı ilerlemesi normal bir yaşta başlasa da anormal olarak kabul edilir. Klinisyen, baş ağrısı, baş çevresi artışı, nöbetler, görsel ve bilişsel değişiklikler gibi nörolojik semptomların yanı sıra ön ve arka hipofiz yetmezliği semptomları (poliüri, polidipsi ve azalmış büyüme hızı) hakkında sorgulama yapmalıdır. Kafa travması, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları veya östrojen veya testosterona maruziyet araştırılmalıdır. Ayrıca, ailesel bir durumun olasılığına işaret edebilecek, ebeveynlerde ve kardeşlerde pubertenin başlangıcı hakkında tam bir aile öyküsü alınması da önemlidir (5).

Pubertenin erken başlamasıyla büyüme hızlanmakta ve kemik olgunlaşması daha hızlı olmaktadır. Kemik yaşının hızla ilerlemesi ile epifiz plakları kapanır. Bunun

sonucunda PP gelişen çocuklarda final boyun kısa kalmasına neden olabilir (51). Lineer büyümede hızlanma, PP'nin önemli özelliklerinden biridir. Bu nedenle tam boy, kilo, büyüme hızı (cm/yıl) ve VKİ mutlaka bakılmalıdır. Kadınlarda, memenin doğru Tanner evrelemesi yapılmalıdır; bu, özellikle obez veya aşırı kilolu kızlarda adipoz doku ile glandüler meme dokusunun ayırt edilmesi açısından önemlidir (5). 10 yaşından önce menarşın olması erken olarak kabul edilir (8-12). Erkeklerde testis hacmini belirlemek için prader orşidometresi kullanılmalıdır. Dört ml'den fazla hacimler pubertal gelişimi doğrulamaktadır. Pubik kılları ve vücut kokusu olan erkek ve kadınlarda, testis hacminde artış ve meme gelişiminin olmaması periferik nedenlerin araştırılmasını gerektirmelidir. Tek taraflı testis büyümesi olan hastalarda mutlaka testis tümörleri ekarte edilmelidir (5).

Akantozis nigrikans, Kafeola lekeleri, nörofibromatozis tip 1 ve McCune-Albright sendromu gibi spesifik nedenleri gösterebilecek nörofibromları aramak için kapsamlı bir inceleme yapılmalıdır (5).

2.2.3 Santral Puberte Prekoks (SPP)

Bu tip puberte prekoks, HHG ekseninin daha erken olgunlaşması ve aktivasyonu nedeniyle gerçek puberte gelişimini temsil etmektedir. Çoğu zaman, kadınlarda yaygın neden idiopatikdir (%90) ve erkeklerde genellikle altta yatan bir patoloji vardır. Çok sayıda nedenleri olabilir ve en ilişkili nedenler aşağıda sıralanmıştır (78):

- SSS tümörleri – Hipotalamik hamartom, optik glioma, araknoid kistler, astrositom, ependimom, hidrosefali, septo optik displazi, pineal tümörler
- SSS yaralanması- kafa travması, kraniyal ışınlama, serebral palsi, enfeksiyonlar (Tüberküloz menenjit vb)
- Genetik – MKRN3 geninin fonksiyon kaybettiren mutasyonları (Ailesel SPP), kisspeptin (KISS1) ve reseptör (KISSR) genlerini kodlayan aktive edici mutasyonlar
- Sendromlar – Nörofibromatoz tip 1, Sturge Weber sendromu, Tüberoskleroz
- Çevresel – uluslararası evlat edinilmiş çocuklar, seks steroid tedavisinden çekilme.

Santral puberte prekoksun en sık nedeni idiopatikdir. Ancak SPP'ye neden olan en yaygın beyin lezyonu ise hipotalamik hamartomlardır. Lezyondaki ektopik nöral hücreler, aksesuar GnRH puls üretici olarak hizmet eder. En karakteristik bulgusu,

genellikle ilaçlara dirençli olan gelastik nöbetlerdir. Diğer ilişkili özellikler bilişsel, davranışsal ve psikiyatrik belirtileri içerebilir. Uluslararası evlat edinilmiş çocuklarda SPP sıklığının arttığı bildirilmiştir. Kesin mekanizması bilinmemektedir, ancak daha iyi beslenme ve endokrin bozucu kimyasallara maruz kalmanın rol oynayabileceği ifade edilmektedir. Ailesel formlarda genetik temel iyi anlaşılmamıştır. Son yıllarda, KISS1 ve MKRN3 genleri ve reseptörlerinin mutasyonları ile bazı ilginç ilişkiler görülmüştür. Bu genler, GnRH salınımına yönelik uyarıcı ve engelleyici sinyallerden sorumludur. Bu genlerdeki fonksiyon mutasyonlarının kaybı veya kazanımı SPP ile sonuçlanmaktadır (79).

2.2.3.1 Klinik Değerlendirme

Puberte prekoks ön tanısıyla başvuran bir çocuğu değerlendirmenin ilk adımı, ayrıntılı bir kişisel ve aile öyküsü ile başlanmalıdır. Başlangıç yaşı ve fiziksel değişikliklerin zaman hızı, ikincil cinsel özelliklerin gelişimi, seks steroid maruziyeti ve olası SSS işlev bozukluğu (baş ağrısı, geniş baş çevresi, görsel anormallikler veya nöbetler, travma veya enfeksiyonlar gibi) önemli bilgilerdir (5).

Fizik muayene, ikincil cinsel özelliklerin değerlendirilmesini içerir; yani, kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde testis ölçümü ve her iki cinsiyette pubik kıllı gelişimi bakılmalı ve bunlar Marshall ve Tanner kriterlerine göre sınıflandırılmalıdır. Aşırı kilolu ve obez kızlarda, memedeki fibroglandüler doku ile yağ dokusu karışabilir. Bu nedenle çok dikkatli muayene ile lipomasti ve meme dokusu ayırımı yapılamıyorsa ultrasonografik inceleme istenebilir. Erkek çocuklarda 4 mL'den büyük testis hacmi veya 2.5 cm'den büyük uzunluk genellikle gonadotropin stimülasyonunu düşündürmektedir. İleri boy, kemik yaşı ve hızlanmış büyüme hızı genellikle SPP hastalarında bulunur ve kontrol edilmelidir. Aksiller kılları ve vücut kompozisyonu gibi diğer fiziksel özellikler de not edilmelidir. McCune-Albright sendromu, Nörofibromatozis veya tüberoskleroz ile ilişkili olabilecek yüz aknesi veya yağlı cilt ve kutanöz pigmentasyon (kafeola lekeleri) ve lezyonların tespiti için cilt muayenesi şiddetle tavsiye edilir (5).

2.2.3.2 Tanı Testleri / Hormon Profili

Puberte prekoks şüphesi ile tarafımıza başvuran hastalarda ilk olarak bazal seks steroidleri ve LH-FSH değerlendirilmelidir. Gondotropinlerin ölçülen bazal değerlerinde, puberte öncesi değerlere oranla bariz bir yükseklik varsa tanı konulur.

Elektrokemilüminesans (ECL) ve immünokemilüminesans (ICMA) yöntemleri ile ölçülen bazal LH değeri $\geq 0,3$ mIU/mL ve immüno florometrik (IFMA) yöntemi ile ölçülen bazal LH değeri $\geq 0,6$ mIU/mL olması pubertenin başladığının göstermektedir. Ölçülen bazal değerler ile puberte prekoks tanısı konulamıyorsa ve şüphe devam ediyorsa GnRH uyarı testi yapılmalıdır. GnRH uyarı testi SPP tanısını koymak için altın standart olarak kabul edilmektedir. Hastaya intravenöz yöntemle GnRH uyarı testi yapılır. Bu testte 100 mcg gonadrelin verildikten sonra 0, 20, 40 ve 60. dakikalarda LH ve FSH değerlerine bakılır. Test bitiminden sonra bakılan değerlerde pik LH >5 mIU/mL ve pik LH/FSH $>0,66$ ölçülmesi HHG eksenin aktif olduğunu ve pubertenin başladığını gösterir (78.80.81).

Erkeklerde testosteron, cinsel erken gelişme için faydalı bir belirteçtir, çünkü bu hormonun prepubertal konsantrasyonları PP tanısını dışlar. Oysaki kızlarda, düşük E2 konsantrasyonları PP tanısını ekarte ettirmemektedir. Aslında, SPP'ye sahip birçok kızda (yaklaşık %40) puberte öncesi E2 konsantrasyonları vardır. Bununla birlikte, baskılı veya düşük konsantrasyonlarda gonadotropin varlığı ile birlikte yüksek E2 konsantrasyonları, periferik puberte prekoksı düşündürmektedir (80). Erkeklerde ölçülen bazal testosteron düzeyinin >20 ng/dl ve kızlarda ölçülen E2 >12 pg/ml olması tanı kriterleri olarak kullanılmamaktadır. Progresif seyreden SPP tanı kriterleri Tablo 2.6 da verilmiştir (82).

Tablo 2.6: Progresif seyreden SPP tanı kriterleri (82).

• Santral puberte prekoks düşünülen bir olguda Luteinize edici hormonu salgılatıcı hormon (LHRH) testinde 5,0 IU/L üzerinde LH yanıtının olması veya bazal LH düzeyinin $\geq 0,3$ IU/L olması
• Yapılan LHRH testinde FSH ile karşılaştırıldığında daha yüksek seviyede LH yanıtının alınması (pik LH/FSH>0.66)
• 3-6 ay içinde Tanner evresinde ilerleme olması
• Büyüme hızının 6 cm/yıl'dan yüksek olması
• Kemik yaşının takvim yaşından 1,5-2 yıl daha önde olması veya takiplerde kemik yaşının çok hızlı ilerlemesi
• Öngörülen erişkin boyun, hedef boy değerinin altında kalması veya takiplerde giderek azalması
• Pelvik ultrasonografide 2 ml'den büyük over boyutu olması
• Pelvik ultrasonografide uterus uzun çapının ≥ 35 mm'nin üzerinde olması ve hacminin 2 ml üzerinde olması

2.2.3.3 Görüntüleme Çalışmaları

PP hastalarının kemik yaşı, kronolojik yaşa göre genellikle 2 yıl veya daha fazla veya 2.5 SD'den daha fazla ilerlemiştir. Bununla birlikte, artmış büyüme hızı ve ilerleyici pubertenin diğer klinik semptomları mevcut olduğunda ileri kemik yaşının olmaması takip değerlendirmesini sonlandırmak için bir neden değildir (78). KY, çekilen sol bileği grafisiyle Greulich Pyle ve Tanner-Whitehouse (TW 2-3 yöntemi) atlası ile değerlendirilir (72,73). KY ile takvim yaşı oranı $>1,2$ üzerinde olması pubertal olarak değerlendirilir (83,84). Öngörülen yetişkin boy tahmini (öngörülen son boy= predicted adult height= PAH), KY bakılarak hesaplanmaktadır (85). Yaygın olarak Bayley ve Pinneau yöntemi kullanılarak hesaplanır (78,86). Non-progresif seyreden SPP tanılı olgulara tedavi verilmeden de erişkin boylarına yetiştikleri görüldüğü için, kemik yaşına göre erişkin boy tahmini ile hedef boy arasındaki farka bakılmalıdır (76).

Kızlarda pelvik ultrasonografi, özellikle E2 konsantrasyonları yüksekse, over tümörlerinin veya kistlerinin varlığını değerlendirmek için erken cinsel gelişimin ayırıcı

tanısında başlangıçta yararlı olabilir. Östrojen maruziyetine bağlı uterus değişiklikleri, hastalarda ilerleyici puberte indeksi olarak da kullanılabilir. Uterus uzunluğunun ≥ 35 mm olması ve over hacminin 2 ml den büyük olması puberte prekoks için %89 duyarlılığa sahiptir. Bilateral over büyüklüğü puberte prekoksı düşündürür (87,88). Aşağıdaki Tablo 2.7’de Tanner evrelemesine göre uterus ve over boyutları değerlendirilmiştir (89).

Tablo 2.7: Tanner evrelemesine göre uterus/over hacmi/ uterus uzunluğu (89).

	Uterus hacmi (ml)	Over Hacmi (ml)	Uterus Uzun Aksı (mm)
Evre 1	0.5 - 1.5	0.2 - 0.9	33.1 $\pm$ 4.1
Evre 2	1.5 - 3.0	0.9 - 1.5	35.8 $\pm$ 7.3
Evre 3	3.0 - 10.0	1.5 - 2.5	42.2 $\pm$ 5.1
Evre 4	10.0 - 30.0	2.5 - 3.0	54.3 $\pm$ 8.4
Evre 5	30.0 - 80.0	3.0 – 10	53.8 $\pm$ 11.4

İlerleyici SPP vakalarında hipotalamik bir lezyon olup olmadığını anlamak için beyin MRG'si yapılmalıdır. Bu tür lezyonların prevalansının erkeklerde (%40) kızlardan (%8) daha yüksek olduğu gösterilmiştir (87). Kızlarda 6 yaşından sonra puberte başladığında intrakraniyal patoloji sıklığı daha da düşmektedir. SPP ile ilişkili beyin anormalliklerinin teşhisi için tüm vakalarda MRG yapılması hala tartışmalıdır. Ancak genel yaklaşım SPP ile başvuran tüm erkek çocuklara ve puberte bulguları 6 yaşından önce başlayan tüm kız çocuklarına MRG çekilmesi yönündedir. Altı yaşından sonra SPP başlayan kız çocuklarında ise intrakraniyal lezyon şüphesi varsa beyin MRG’nin çekilmesi gerektiği bildirilmiştir. Özellikle, genç yaş, hızlı ilerleme ve yüksek E2 konsantrasyonları, artan beyin anormallikleri riskini öngörebilecek faktörlerdir (90).

2.2.3.4 Tedavisi

GnRH agonist tedavisi

Tedavi kararı çocuğun yaşına ve pubertenin ilerlemesine bağlıdır. Çocuğun hızla ilerleyen semptomları varsa veya kemik yaşı önemli ölçüde ilerlemişse tedavinin düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (90). Tedavinin ana hedefleri erişkin final boyun kısa kalmasını önlemek ve PP’ye bağlı gelişebilecek psikososyal stresi azaltmaktır. Uzun etkili GnRH agonistleri, 1980’lerin ortalarından beri altın standart tedavi olmuştur.

Optimum kullanımlarıyla ilgili sorular devam etmektedir; 2009'da yayınlanan uluslararası bir klavuzda, mevcut bilgileri ve belirsizlik alanlarını özetlemektedir. Leuprolide, goserelin, triptorelin ve histrelin GnRH agonistleri olarak kabul edilirken, degarelix ağırlıklı olarak bir antagonist olarak hareket eder (90).

Gonadotropin salgılatıcı hormon, hipotalamusta üretilen ve hipofiz bezindeki gonadotropin hücrelerinin yüzeyindeki GnRH reseptörlerine etki ederek LH ve FSH salınımını uyararak bir dekaeptittir. GnRH tipik olarak pulsatil bir şekilde üretilir ve sentezi erkeklerde dolaşımdaki testosteron ve kadınlarda östrojen seviyeleri ile düzenlenir. GnRH analoglarının, doğal dekaeptitten çok daha güçlü ve kalıcı oldukları bulunmuştur ve seks hormonu sentezinin modülasyonunda yaygın olarak kullanılmıştır. GnRH analogu degarelix, hipofizdeki gonadotropin reseptörlerinin bir antagonisti olması ve LH ve FSH sentezini ve salınımını doğrudan ve GnRH agonistlerine özgü bir başlangıç dalgalanması olmaksızın inhibe etmesi bakımından biraz farklı bir şekilde etki eder. GnRH agonistlerinin ve antagonistlerinin nihai etkileri ve etkinliği benzerdir, fark daha hızlı bir başlangıçtır ve saf antagonist ile seks hormonu salınımında bir başlangıç dalgalanmasının olmamasıdır (90). SPP tedavisinde kullanılan GnRH Analogları tablo 2.8'de gösterilmiştir (78).

Tablo 2.8: Santral puberte prekoks tedavisinde kullanılan GnRH Analogları (78).

Jenerik isim Süresi	Kullanım şekli	Doz (mg)	Doz aralığı
Leuprolide asetat	İntramüskuler	3,75	4 hafta
	İntramüskuler	7,5	4 hafta
	İntramüskuler	11,25	12 hafta
	İntramüskuler	22,5	12 hafta
	İntramüskuler	30	12 hafta
	Subkutan	45	6 ay
Triptorelin	İntramüskuler	3,75	4 hafta
	İntramüskuler	11,25	12 hafta
	İntramüskuler	22,5	24 hafta
Goserelin	Subkutan enjeksiyon	3,6	24-28 gün
	Subkutan enjeksiyon	10,8	3 ay
Histrelin implant	Subkutan implant	50	1 yıl

Tedaviyi kesmek için en uygun zaman resmi olarak belirlenmemiştir. GnRH agonistlerinin ne zaman durdurulacağına dair kararı etkileyebilecek faktörler, pubertenin akranlarla senkronize edilmesini veya bazı durumlarda gelişimsel olarak gecikmiş çocuğun bakımını kolaylaştırmayı içerir. Tedaviler kız çocukları için genellikle 11 yaşında kesilir ve amacı, popülasyon normlarına yakın bir menarşın meydana gelmesidir. Tedavinin kesilmesi için en uygun zaman, kronolojik yaş ve kemik olgunlaşmasının kombinasyonuna dayanmalıdır. Nihai boy için en iyi sonuçlar, GnRH-agonist tedavisinin kızlarda kemik yaşı 12.0 ile 12.5 arasında ve erkeklerde 13.0 ile 13.5 yaşları arasında kesilmesiyle elde edilmiştir (91).

2.2.3.4.1 Leuprolide Asetat

Santral puberte prekoks ile başvuran çocukları leuprolid ile tedavi etmedeki amaç, ikincil cinsiyet özelliklerinin uygun oldukları yaşa kadar ilerlemesini yavaşlatmaktır. Tedavi edilmezse, hastaların yetişkin final boyunun kısa kalması muhtemeldir. Leuprolid kullanımı ile büyüme plaklarının kapanmasını yavaşlattığı için tahmini yetişkin boyu artmaktadır. Leuprolid'in kesilmesi, puberte için uygun zamanda düşünülmelidir (81).

Leuprolide asetat, GnRH analogu olarak da adlandırılan bir GnRH reseptör agonistidir. Leuprolid uygulaması başlangıçta hipofizden LH ve FSH hormonlarının artmasına neden olarak over veya testislerde steroidogeneze artışa yol açar. Bu da kadınlarda östrojen artışına ve erkeklerde testosteron ve dihidrotestosteron artışına neden olmaktadır. Daha sonra sürekli uygulama ile gonadotropinlerin ve gonadal steroidlerin seviyeleri düşmektedir. Nihayetinde, sürekli leuprolid kullanımı, LH ve FSH üretimini engelleyerek erkeklerde testosteron ve kadınlarda östrojen düzeylerini düşürür (91).

Leuprolide asetat, kas içi veya deri altı enjeksiyon yoluyla uygulanabilir (78). Hasta 1, 3, 4 veya 6 aylık artışlarla enjeksiyon alabilir ve sürenin uzunluğu her enjeksiyon arasındaki spesifik dozu belirler. Örneğin, altı ayda bir enjeksiyon yaptırmak, ayda bir enjeksiyona kıyasla daha yüksek dozda ilaç gerektirecektir. Farklı salınım özellikleri olduğundan dozajlar birleştirilmemelidir (90). İlaç ile ilgili yan etkilerin çocuklarda yetişkinlere göre farklı olduğu bildirilmiştir. Tipik olarak leuprolid

çocuklarda iyi tolere edilir, ancak en yaygın şikayet, vakaların %10'unda meydana gelen enjeksiyon bölgesinde lokal ağrıdır. Anafilaktik reaksiyonlarla ilgili raporlar da mevcuttur (78,90). İzleme parametreleri, leuprolid ile tedavi gören duruma bağlı olarak değişir. Tüm kullanımlar için kemik mineral yoğunluğu ve psikiyatrik semptomların izlenmesi gerekir. Leuprolid tedavisi gören hastalarda duygusal değişkenlik, saldırganlık, sinirlilik, öfke ve sabırsızlık gibi duygudurum değişiklikleri mümkündür; bu nedenle, bu semptomların gelişimi veya kötüleşmesinin izlenmesi esastır. Depresyon tanısı konan hastalarda leuprolidi dikkatli kullanılmalıdır (90). Çocuklarda PP tedavisi için LH ve FSH kan serum düzeyleri izlenmeli, boy ve kemik yaşı 6 ila 12 ayda bir ölçülmelidir. Erkeklerde testosteron seviyeleri ve kadınlarda E2 seviyeleri de kontrol edilmelidir. Leuprolid kullanan kızlarda tedavinin ilk iki ayında adet kanaması veya lekelenme görülebilir, ancak hekim iki ay sonra kanamanın devam edip etmediğini kontrol etmek için hastaları takip etmelidir (81).

2.2.3.5 GnRH agonist tedavisi sonrası sonuçlar

Hiçbir randomize kontrollü çalışma, GnRH agonisti tedavisinden sonra uzun vadeli sonuçları değerlendirmemiştir. Boy sonuçları, esas olarak erişilen yetişkin boyu ile tedaviden önce tahmin edilen boy arasındaki karşılaştırmalarla değerlendirilmiştir. Ortalama 11 yaşına kadar tedavi edilen yaklaşık 400 kız çocuğunun meta-analizinde, ortalama yetişkin boyu yaklaşık 160 cm idi ve tahmin edilen boya göre ortalama kazanımlar 3 ila 10 cm arasında değişiyordu. Boy sonucunu etkileyen faktörler, hasta özellikleri (kemik yaşı önemli ölçüde ilerlemişse ve tedavinin başlangıcında tahmin edilen boy daha düşükse erişilen yetişkin boyunda daha düşük) ve tedavi süresi (daha genç yaşta ve daha uzun tedavi süresiyle tedaviye başlayan hastalarda daha fazla boy artışı) ile ilişkili bulunmuştur. Tedavinin kesilmesi sırasındaki yaşı ulaşılan boy üzerindeki etkisi dikkate alınmış ve kronolojik yaş, tedavi süresi, kemik yaşı, boy, hedef boy ve büyüme hızı gibi değişkenlerin tek başına veya kombinasyon halinde kullanılması önerilmiştir. Ancak, birbiriyle yakından ilişkili bu değişkenler bağımsız olarak düşünülemez (54).

Dikkate alınması gereken diğer sonuçlar arasında kemik mineral yoğunluğu, obezite riski ve psikososyal sonuçlar yer alır. GnRH agonist tedavisi sırasında kemik mineral yoğunluğu azalabilir, ancak sonraki kemik kütlesi oluşumu korunmaktadır. GnRH agonistlerinin kullanımının VKİ'yi etkileyebileceğine dair endişeler olmuştur. Ancak mevcut veriler, uzun süreli GnRH agonist tedavisinin, VKİ ile

değerlendirildiğinde, obeziteye neden olmadığını veya obeziteyi şiddetlendirmediğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, PP'ye sahip kızlarda obezite riski bir endişe kaynağıdır ve VKİ yakından izlenmelidir. Erken cinsel olgunlaşması olan hastalarda psikososyal değerlendirme verileri azdır ve GnRH agonistleri ile tedavinin psikolojik sonuçlarda iyileşme ile ilişkili olup olmadığını gösteren çok az kanıt vardır (90).

2.2.3.6 GnRH agonisti tedavisine tolerans

GnRH agonistlerine karşı toleransın genellikle iyi olduğu düşünülmektedir. Baş ağrısı, enjeksiyon yerinde kızarıklık, gastrointestinal şikayetler veya sıcak basması gibi menopoz semptomları ile tedaviyle ilişkilendirilebilir. Bu yan etkiler genellikle geçicidir ve kendiliğinden veya semptomatik tedavi ile düzelmektedir. Steril apseler gibi lokal komplikasyonlar (birkaç vaka serisinde vakaların %3-13'ünde görülür) etkinlik kaybına neden olabilir ve nadir vakalarda anafilaksi tanımlanmıştır. Uzun süreli doğurganlık tam olarak değerlendirilmemiştir, ancak ön veriler her iki cinsiyette de normal üreme fonksiyonunu göstermiştir (90,92).

2.2.4 Periferik Puberte Prekoks (PPP)

GnRH pulsatil sekresyonundan bağımsız ikincil cinsel özelliklerin erken gelişimi PPP'yi oluşturur; bunun nedeni, endojen veya eksojen kaynaklardan seks steroidlerinin üretilmesidir. SPP ile karşılaştırıldığında daha az sıklıkta görülür. Bazı önemli nedenler aşağıda sıralanmıştır (93):

- Konjenital adrenal hiperplazi
- McCune-Albright sendromu
- Gonadal tümörler – Leydig hücreli ve Sertoli hücreli tümörler gibi seks kordustromal tümörler, Disgerminoma, teratom ve embriyonal tümörler gibi germ hücreli tümörler.
- Adrenal tümörler
- Ailesel testotoksikoz
- Seks steroidlerine eksojen maruz kalma
- Van Wyk ve Grumbach sendromu

Tümörler, PPP'nin nadir nedenleridir. KAH, adrenal tümörler ve Leydig hücreli tümörlerde artmış androjen üretimi vardır. Germ hücreli tümörler, hepatoblastom,

pineal ve mediastinal tümörler ile artan insan koryonik gonadotropin (hCG) üretimi vardır (93).

Testotoksikoz, klinik fenotipi erkeklerle sınırlı olan, nadir görülen ve otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Leydig hücre reseptör geninin germline aktive edici mutasyonlarından kaynaklanır, bu da Leydig hücrelerinin aktivasyonu ve yüksek testosteron seviyeleri ile sonuçlanır. Van Wyk ve Grumbach sendromu primer hipotiroidizm, over kistleri ve PP ile karakterizedir. Araştırmacılar, tedavi edilmeyen primer hipotiroidizmin, hipofiz hiperstimülasyonu ve PP'ye yol açan çoklu hipofiz hormonlarının üretimi ile sonuçlandığını tahmin etmektedir. McCune-Albright sendromu, G proteininin alfa alt birimini kodlayan GNAS 1 geninin aktive edici mutasyonlarının neden olduğu sporadik bir durumdur. Bu gen aktivasyonu, cAMP oluşumunu artırır ve tüm bağımlı reseptörleri hiper-fonksiyonel hale getirir. Genellikle PP, iskelet sisteminin fibröz displazisi ve ciltte kafeola lekeleri triadı olarak ortaya çıkar. Diğer olası endokrin belirtiler hipertiroidizm, Cushing sendromu ve büyüme hormonu fazlalığıdır (94).

2.2.4.1 Periferik Puberte Prekoks Çeşitleri

2.2.4.1.1 Over Kistleri

Fonksiyonel foliküler kistler, kızlarda periferik puberte prekoksun en yaygın nedenidir. Fonksiyonel foliküler kistler östrojen salgılar ve erken meme gelişimi olarak ortaya çıkabilir. Kistler dejenere olduktan sonra da vajinal kanama olabilir (95).

2.2.4.1.2 Over Tümörleri

Granüloza hücreli tümörler, Sertoli/Leydig hücreli tümörler, Leydig hücreli tümörler ve gonadoblastom gibi over tümörlerinin tümü PPP'ye neden olabilir. Granüloza hücreli tümör, kızlarda en sık görülen seks kord tümörüdür ve izoseksüel puberte prekoks yol açabilen aşırı östrojen üretimi ile ilişkilidir (96). Öte yandan, gonadoblastoma, Leydig hücreli tümörler ve Sertoli/Leydig tümörleri aşırı androjen üretimine yol açar ve heteroseksüel puberte prekoks ile kendini gösterebilir (97).

2.2.4.1.3 Leydig Hücreli Tümörler

Leydig hücreli tümör en yaygın testiküler seks kord-stromal tümördür ve aşırı testosteron üretimi ile ilişkilidir. Bu durum genellikle erkek çocuklarda asimetrik testis büyümesi ve PP ile altı ila on yaşları arasında kendini gösterir (98).

2.2.4.1.4 Human Koryonik Gonadotropin Salgılayan (hCG) Tümörler

Testis tümörlerinden (embriyonal hücreli karsinom, koriokarsinom) ve ektopik bölgelerden (epifiz bezi, mediasten, karaciğer, retroperiton) aşırı hCG üretimi, erkeklerde izoseksüel PP'ye yol açabilir (99).

2.2.4.1.5 Primer Hipotiroidizm

Uzun süreli tedavi edilmemiş primer hipotiroidizm, erkek ve kızlarda PP olarak ortaya çıkabilir. Bu durumdan etkilenen kızlar, erken meme gelişimi ve galaktore ve ardından vajinal kanama ile başvururlar. "Van Wyk ve Grumbach sendromu", kızlarda primer hipotiroidizm, PP, gecikmiş kemik yaşı ve over kistlerinin kombinasyonunu ifade eder. Erkek çocuklarda primer hipotiroidizm erken testis büyümesine neden olabilir. Hipotiroidi tedavisi aldıktan sonra TSH baskılanır ve diğer hormonların düzeyleride düşer (2).

2.2.4.1.6 McCune-Albright Sendromu

McCune Albright Sendromu, kızlarda düzensiz kafeola lekeleri, polioistotik fibröz displazi ve PPP ile kendini gösteren nadir bir durumdur. Bu durumda aşırı östrojen üretimi erken meme gelişimine, vajinal kanamaya, tekrarlayan foliküler kistlere ve hızlanmış kemik büyümesine yol açar. Bazen vajinal kanama meme gelişiminin başlangıcından önce gelebilir. McCune Albright sendromu ayrıca tirotoksikoz, Cushing sendromu, gigantizm veya akromegali gibi endokrinopatilerle de ortaya çıkabilir (94).

2.2.4.1.7 Adrenal Patoloji

Aşırı adrenal androjen üretimi, konjenital adrenal hiperplaziye veya adrenal tümörlere sekonder olarak ortaya çıkabilir ve erkeklerde izoseksüel PPP ve kızlarda heteroseksüel PPP ile kendini gösterir. Konjenital adrenal hiperplazide aşırı androjen üretimi, 21-hidroksilaz veya 11-beta-hidroksilaz eksikliği nedeniyle ortaya çıkabilir. Bazen adrenal tümörler yalnızca östrojen veya hem östrojen hem de androjen salgılayabilir (100-101).

2.2.4.1.8 Eksojen Seks Steroidleri/ Endokrin Bozucu Kimyasallar

Eksojen kaynaklardan androjen, östrojen veya endokrin bozucu kimyasallara yanlışlıkla maruz kalmak, her iki cinsten PP'ye ve erkeklerde jinekomastiye yol açabilir. Yetişkinler için reçete edilen kremler, merhemler veya oral kontraseptif haplar şeklinde

östrojenlere kazara maruz kalınabilir. Östrojen, soya ürünleri ve bazı halk ilaçları gibi gıda kaynaklarında da bulunur. Androjen içeren topikal kremlere maruz kalmak, kızlarda virilizasyona ve PP'ye yol açabilir. Pestisitler, plastikleştiriciler, lavanta, rezene ve çay ağacı yağlarında doğal sentez ve fonksiyon veya hormonlara müdahale eden endokrin bozucu kimyasallar bulunur ve ayrıca PP'ye yol açabilir (102).

2.2.4.2 Tedavisi

Tedavi, seks steroidlerinin kaynağını ortadan kaldırmaya yöneliktir. Gonadal ve adrenal tümörlerde tedavi cerrahi olarak tümörün çıkarılmasıdır. Eksojen seks steroid kaynakları tespit edilirse, bunlar ortadan kaldırılmalıdır. Klasik konjenital adrenal hiperplazi, glukokortikoidlerle tedavi edilir. McCune-Albright sendromunda, aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol) ve seçici östrojen seçici reseptör modülatörü (tamoksifen) kullanılarak östrojen sentezinin bloke edilmesiyle bazı faydalar elde edilebilir. Ailesel testotoksikoz ile ilişkili PP için optimal tedavi iyi belirlenmemiştir, ancak tercih edilen tedavi bir androjen antagonisti (spironolakton) ve bir aromataz inhibitörünün (anastrozol, testolakton) kombinasyonudur (103).

2.2.4.3 Prognoz

Tedavinin erken başlaması, genellikle yetişkin boyunun korunmasında daha büyük başarı ile ilişkilidir. Tedavi sonuçları, kemik yaşının ilerlemesi, PP'nin başladığı yaş, tedavinin başlama zamanı ve tedavi süresi gibi birçok faktörle ilişkilidir (91). Tedavinin kesilmesinden sonra HHG eksenine normale döner ve bu çocuklar genellikle tedaviyi bıraktıktan sonra normal bir puberte ilerlemesine sahiptir. Uzun vadeli endokrin, metabolik, üreme ve psikolojik sonuçlar hakkında çok az bilgi vardır (7). Periferik puberte prekoksun prognozu, nedene bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Biz bu çalışmamızda final boya ulaşan santral puberte prekoks tanılı olguları retrospektif değerlendirmeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'ne 01.01.2011 ve 01.12.2022 tarihleri arasında puberte bulguları ile başvuran ve takipleri yapılan GnRH analogu ile tedavi edilen ve tedavileri biten 67 SPP tanılı kız olgu çalışmaya alındı. Çalışma verileri retrospektif olarak hastanemiz veri tabanından ve hasta dosya kayıtlarından elde edildi.

3.1 Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen vakaların dosya kayıtlarından, başvuru yaşı, kemik yaşı, şikayetleri, şikayetlerin başlangıç zamanı, vücut ağırlığı (VA), VA standart deviasyon skoru (SDS), boy, boy SDS, VKİ, VKİ SDS, anne ve baba boyları, hedef boy, hedef boy SDS, fizik muayenedeki puberte evreleri, laboratuvar sonuçları (bazal LH, FSH, ve E2), menarş yaşı, pelvik ultrasonografi (USG) bulguları, hipofiz ve beyin MR görüntüleme raporları, tedavi başlangıç yaşı, tedavi sonundaki antropometrik ve laboratuvar bulguları kayıt edildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların VA ölçümleri SECA marka dijital tartı ile bakılırken, boy ölçümleri stadiyometre (SECA marka) ile ölçüldü. Olguların boyları ölçülürken ayakkabıları çıkarılarak, ayak topukları bitişik ve ölçüm aletine degecek şekilde, baş oksipital kısmı alete yapışık baş karşıya bakacak şekilde, eller yanda ve rahat olacağı pozisyonda vücut dik konuma getirildi ve ölçümler santimetre cinsinden kaydedildi. Tüm vakaların aynı yöntemle anne ve baba boyları da ölçüldü. Kız çocukları için hedef boy [anne boyu(cm) + baba boyu (cm) -13]/2 formülü kullanılarak hesaplandı.

Vücut kitle indeksi ölçümü vücut ağırlığı (kg)/ boy uzunluğu² (m²) formülüyle hesaplandı. Boy SDS, VA SDS ve VKİ SDS hesaplamalarında Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin (Child-Metrics) Oksoloji Hesaplama Aracı'ndan ve kaynak türü olarak Olcay Neyzi tarafından Türk çocukları için hazırlanmış verilere göre yapıldı (104). Vücut kitle indeksi 85-95 Persentil arasında veya SDS değeri >+1 olması fazla kilolu, VKİ >95. Persentil veya SDS değerinin >+2 SDS olması obez olarak kabul edildi.

Vakaların KY tayini için sol el bilek grafleri çekildi. Olguların KY tayini Greulich-Pyle atlası kullanılarak değerlendirildi (55). Kemik yaşının takvim yaşından 1,5-2 yıl daha önde olması veya takiplerde kemik yaşının çok hızlı ilerlemesi anlamlı kabul edildi. Tüm

olguların KY'larına göre öngörülen son boy (predicted adult height: PAH) hesaplandı (84).

Çalışmaya alınan tüm olguların puberte evrelemesi, meme gelişimleri ve pubik kıllanmaları baz alınarak ve Tanner-Marshall kriterleri esas alınarak değerlendirildi (49,50).

Olguların ilk poliklinik başvurularında bazal LH, FSH ve E2 değerleri ICMA yöntemiyle bakıldı. Hasta dosya kayıtlarından başvuruda veya sonraki izlemlerinde LH, FSH, E2 düzeyleri pubertal olarak saptanmayan, ancak KY ileri ve artmış büyüme hızı olan olgulara GnRH uyarı testi yapıldığı öğrenildi. Sabah 08:00-09:00'da hastalara İV olarak LHRH 100 mcg (gonadorelin asetat, Ferring) verildikten sonra 0, 20, 40 ve 60. dakikalarda LH ve FSH düzeylerine bakıldı. Yapılan GnRH uyarı testinde pik LH düzeyinin >5 mIU/mL ve pik LH/FSH oranının $>0,66$ ölçülmesi SPP olarak kabul edildi (78,80,81).

Çalışmaya dahil edilen olguların, yapılan pelvik ultrasonografik incelemelerinde over boyutları, uterus uzun aksı ve endometriyal kalınlıkları kaydedildi. Over hacmi longitudinal çap x antero-posterior çap x transvers çap x 0.523 formülüyle hesaplandı. Uterus uzun aksının ≥ 35 mm ve over volümünün >2 ml ölçülmesi pubertal olarak kabul edildi (82). SPP tanısı konulan tüm olgularda etiyolojiye yönelik beyin ve hipofiz MRG çekildi.

Santral puberte prekoks tanısı alan olgulara GnRH analogu tedavisi başlandı. Hastaların 3 ay arayla poliklinik izlemleri yapıldı. Her poliklinik izlemlerinde VA, boy, VKİ, SDS'ler ve büyüme hızları kaydedildi. Ayrıca LH, FSH, E2 düzeyleri bakıldı. Tedavinin kesilmesinden sonra poliklinik kontrol takipleri devam edan olguların adet başlama yaşı, final boy ve boy SDS, VA, VKİ, SDS'leri kaydedildi. Hastaların son boy SDS (Final boy SDS) ölçümü ile başvuru esnasındaki boy SDS arasındaki fark Delta boy SDS olarak hesaplandı.

3.2 İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan vakalardan elde edilen veriler değerlendirilirken istatistiksel analizler için 'Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows v18.0.0' programı kullanıldı. Öncelikle çalışmadaki verilerin normal dağılıp dağılmadığı shapiro wilk testi ile bakıldı. Normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ile, normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca (25-75 persantil) şeklinde gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile belirtildi. Normal dağılım gösteren verilerin değerlendirilmesinde student-t testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hastaların final boy SDS ölçümü ile başvuru esnasındaki boy SDS arasındaki fark Delta boy SDS olarak hesaplandı. İki veya daha fazla değişken arasında ilişki olup olmadığı ve ilişki varsa bu ilişkinin şiddetini ortaya koymak için pearson korelasyon analizi yapıldı. Delta boy SDS'sini etkileyen faktörler çoklu doğrusal regresyon analizi yapılarak değerlendirildi. Tüm testlerde $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.



4. BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'ne 01.01.2011 ve 01.12.2022 tarihleri arasında puberte bulguları ile başvuran ve SPP tanısı konulan, takipleri düzgün yapılan ve GnRH analogu ile tedavi edilen 67 kız olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların final boya ulaşmış oldukları tespit edildi. Olguların başvuru anındaki ortalama yaşı 7.5 ± 0.60 yıl idi. Olguların başvuru anındaki ortalama VA SDS: 0.43 ± 1.13 , boy SDS: 0.43 ± 1.13 , VKİ SDS: 0.13 ± 1.13 iken, ortanca KY: $7.83 \pm 1,0$ (7.83-8.83), KY/TY: 1.12 ± 0.15 (1.05-1.2) saptandı. Ayrıca ortalama hedef boy: 159.05 ± 4.83 cm, hedef boy SDS: $-0,67 \pm 0.82$ ve PAH: 158.28 ± 7.87 cm olarak hesaplandı. (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Olguların başvuru esnasındaki antropometrik özellikleri

	n (67)
Başvuru yaşı (yıl)	7.5 ± 0.60
VA SDS	0.43 ± 1.13
Boy SDS	0.65 ± 1.098
VKİ SDS	0.13 ± 1.13
KY (yıl)	$7.83 \pm 1,0$ (7.83-8.83)
KY/TY	1.12 ± 0.15 (1.05-1.2)
Hedef boy (cm)	159.05 ± 4.83
Hedef boy SDS	$-0,67 \pm 0.82$
PAH (cm)	158.28 ± 7.87

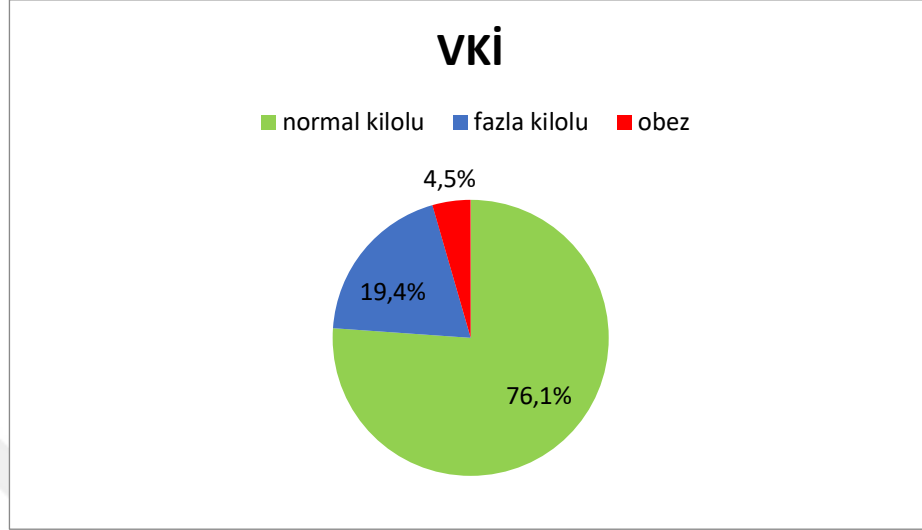
SDS: Standart deviasyon skoru, VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, KY: Kemik yaşı, TY: Takvim yaşı, PAH: predicted adult height, Bulgular ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca $\pm$ interkuartil aralık (25-75 persantil) şeklinde verilmiştir

Başvuru esnasında hastaların pubertesi değerlendirildi ve 53 (%79.1) kız olgunun meme gelişimi Tanner evre 2 iken, 14 (%20,9) kız olgunun meme gelişimi Tanner evre 3 olarak değerlendirildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Olguların başvuru esnasındaki Tanner evrelemesi

	n (67)
Meme Gelişimi	
Tanner evre 2	53 (%79.1)
Tanner evre 3	14 (%20,9)

Olgular, başvuruındaki VKİ SDS değerlerine göre değerlendirildiğinde; 3 (%4,5) olgunun obez, 13 (%19,4) olgunun fazla kilolu ve 51 (%76,1) olgunun kilosunun ise normal olduğu görüldü (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Tedavi öncesi VKİ SDS değerlendirilmesi

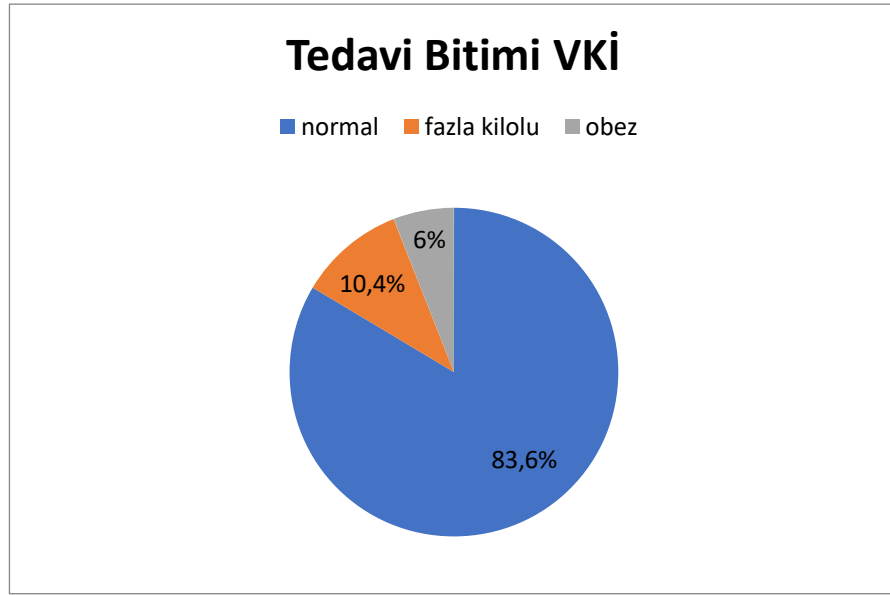
Olguların tedavi bitiminden sonraki ortalama VA SDS: 0.21 ± 1.25 , VKİ SDS: 0.04 ± 1.21 , final boy: 162.15 ± 5.81 cm, final boy SDS: 0.29 ± 0.94 olarak hesaplandı. Ayrıca delta boy SDS: -0.22 ± 0.88 (-0.78 - 0.1) iken, ortalama tedavi süresi: 3.0 ± 1.0 (2-3) yıl ve ortalama menarş yaşı: 11.57 ± 0.78 yıl olarak saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Olguların tedavi sonrası antropometrik özellikleri

	n (67)
VA SDS	0.21 ± 1.25
VKİ SDS	0.04 ± 1.21
Tedavi süresi (yıl)	3.0 ± 1.0 (2-3)
Menarş yaşı (yıl)	11.57 ± 0.78
Final boy (cm)	162.15 ± 5.81
Final boy SDS	0.29 ± 0.94
Delta boy SDS	-0.22 ± 0.88 (-0.78 - 0.1)

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi, SDS: standart deviasyon skoru

GnRH analog tedavi bitiminde hastaların VKİ SDS'leri tekrar değerlendirildiğinde; Dört (%6) olgunun obez, 7 (%10,4) olgunun fazla kilolu ve 56 (%83,6) olgunun normal kiloda olduğu tespit edildi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Tedavi sonrası VKİ SDS değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen olguların tedavi öncesi laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde ortalama bazal LH düzeyinin 0.1 ± 0.32 (0.10-0.42) mIU/mL, bazal FSH düzeyinin 2.4 ± 2.04 (1.57-3.62) mIU/mL, bazal E2 düzeyinin 5.0 ± 7.40 (5.0-12.40) pg/mL olduğu tespit edildi. Başvuru sırasında 46 (%68,6) olguda bazal LH $<0,3$ mIU/mL iken, 21 (%31,4) olguda bazal LH $\geq 0,3$ mIU/mL saptandı. Puberte prekoks şüphesi devam eden ve bazal LH düzeyine göre puberte prekoks tanısı konulamayan 46 olguya GnRH uyarı testi yapıldığı öğrenildi. GnRH uyarı testinde ortalama pik LH düzeyinin 7.2 ± 2.84 (5.83-8.67), pik LH/FSH oranının ise 0.57 ± 0.37 (0.39-0.77) olduğu tespit edildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Olguların tedavi öncesi laboratuvar bulguları

		n (67)
Bazal LH	$<0,3$ mIU/mL	46 (%68,6)
	$\geq 0,3$ mIU/mL	21 (%31,4)
Bazal LH (mIU/mL)		0.1 ± 0.32 (0.10-0.42)
Bazal FSH (mIU/mL)		2.4 ± 2.04 (1.57-3.62)
Bazal E2 (pg/mL)		5.0 ± 7.40 (5.0-12.40)
Pik LH		7.2 ± 2.84 (5.83-8.67)
Pik LH/FSH		0.57 ± 0.37 (0.39-0.77)

LH: lüteinize edici hormon FSH: follikül uyarıcı hormon E2: östradiol

Olguların başvuru sırasında bakılan pelvik ultrasonografik bulguları değerlendirildiğinde; ortalama uterus uzun aksının 31.24 ± 6.09 mm, ortanca sağ over volümünün 1.30 ± 1.40 (0.80-2.20) ml ve ortanca sol over volümünün ise 1.20 ± 1.25 (0.80-2.05) ml olduğu tespit edildi. Çalışmaya katılan 67 hastanın 23 (%34,3)'ünde uterus uzun aksı ≥ 35 mm iken, 20 (%29,8)'sinde over hacminin ≥ 2 ml olduğu tespit edildi. (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Olguların pelvik ultrasonografik bulguları

		n (67)
Uterus uzun aksı (mm)	≥ 35 mm	23 (%34,3)
	< 35 mm	44 (%65,7)
Over hacmi (ml)	≥ 2 ml	20 (%29,8)
	< 2 ml	47 (%70,2)
Uterus uzun aksı (mm)		31.24 ± 6.09
Sağ over volümü (ml)		1.30 ± 1.40 (0.80-2.20)
Sol over volümü (ml)		1.20 ± 1.25 (0.80-2.05)

Bulgular ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca $\pm$ interkuartil aralık (25-75 persantil) şeklinde verilmiştir

Santral puberte prekoks tanısı konulan 67 olgunun kraniyal görüntüleme sonuçları değerlendirildiğinde; 62 (%92,5) olguda altta yatan neden bulunamadığından idiyopatik SPP olarak kabul edildi. Beyin MRG sonucuna göre 5 (%7.5) olguda patoloji saptandı (bir olgu periventriküler lökomalazi, bir olgu hidrocefali, bir olgu arnold chiari tip 2 malformasyonu, bir olgu araknoid kist ve bir olgu pineal kist) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Kraniyal MR Görüntüleme Sonuçları

Toplam MRG	Normal Raporlanan	Patoloji Saptanan
n (67)	n (62)	n (5)
		Periventriküler lökomalazi
		Hidrocefali
		Arnold chiari tip 2 malformasyonu
		Araknoid kist
		Pineal kist

Olguların başvuru esnasındaki ortalama VA SDS'si $0,43\pm1,13$ iken, tedavi bitiminde bakılan ortalama VA SDS'si $0,21\pm1,25$ olarak tespit edilmiştir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası VA SDS skorları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,069$). Olguların başvuru esnasındaki VKİ SDS'si $0,13\pm1,13$ iken, tedavi bitiminde bakılan VKİ SDS değeri $0,04\pm1,21$ olarak saptandı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası ortalama VKİ SDS değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p:0,47$). (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Tedavi öncesi ve sonrası ortalama VA SDS ve VKİ SDS değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P*
VA SDS	$0,43\pm1,13$	$0,21\pm1,25$	0,069
VKİ SDS	$0,13\pm1,13$	$0,04\pm1,21$	0,47

*Paired sample t-test VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi, SDS: standart deviasyon skoru

Çalışmaya katılan 67 olgudan 39 (%58,2)'unun final boyu hedef boyu ulaşır iken, 24 (%35,8) olguda final boyun hedef boyu geçtiği tespit edildi. Dört (%6) olgunun boyu ise hedef boyun gerisinde kaldı. Hedef boyu ulaşan hastalar Grup 1 ve hedef boyu geçmeyenler Grup 2 olarak sınıflandırıldı ve Grup 1 ile Grup 2 arasında başvuru yaşı, tedavi öncesi boy SDS, VA SDS, VKİ SDS, KY, KY/TY, hedef boy SDS, PAH açısından karşılaştırma yapıldı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Hedef boya ulaşan ile hedef boyu geçen hastaların antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

	Grup 1 (Hedef boya ulaşanlar)	Grup 2 (Hedef boyu geçenler)	p değeri
	n (39)	n (24)	
Başvuru yaşı (yıl)	7.5±0.7 (7.1-7.8)	7.30±0.50 (7-7.5)	0.102
Boy SDS*	0.44±1.12	1.09±0.98	0.022
VA SDS*	0.29±1.14	0.75±1.12	0.124
VKİ SDS*	0.08±1.119	0.24±1.22	0.597
KY*	8.83±1.0 (7.83-8.83)	7.83±1.0 (7.83-8.83)	0.523
KY/TY*	1.10±0.13 (1.04-1.17)	1.13±0.14 (1.05-1.2)	0.660
Hedef Boy SDS	-0.57±0.73	-0.92±0.92	0.104
PAH*	156.61±7.59	161.87±6.63	0.007
Tedavi süresi (yıl)	3 ±0.5 (2-3)	3±0.5(2,5-3)	0.049

*Tedavi öncesi değerler.

SDS: Standart deviasyon skoru, VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, KY: Kemik yaşı, TY: Takvim yaşı, PAH:predicted adult height

Delta boy SDS ile başvuru yaşı arasında pozitif korelasyon (r: 0,26 p: 0.033) tespit edilirken, delta boy SDS ile KY/TY oranı, VA SDS, Boy SDS, VKİ SDS, PİK LH, PİK LH/FSH ve uterus uzun aks uzunluğu arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla, r:-0,478, p:<0,001, r:-0,602, p:<0,001, r:-0,583, p:<0,001, r:-0,439, p:<0,001, r:-0,312, p:0,002, r:-0,375, p:0,002, r:-0,255, p:0,037) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Delta boy SDS'nin antropometrik ve laboratuvar parametrelerle korelasyonu

	r	p
Başvuru yaşı	0,26	0,033
KY	-0,211	0,87
KY/TY	-0,478	<0,001
Tedavi süresi	-0,122	0,325
VA SDS	-0,602	<0,001
Boy SDS	-0,583	<0,001
VKİ SDS	-0,439	<0,001
Hedef Boy SDS	0,174	0,158
Bazal LH	-0,233	0,058
Pik LH	-0,312	0,002
Pik LH/FSH	-0,375	0,002
Uterus uzun aksı	-0,255	0,037

KY: kemik yaşı, TY: takvim yaşı, VA:vücut ağırlığı, SDS: standart deviasyon skoru, VKİ: vücut kitle indeksi, LH: lüteinize edici hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon

Delta boy SDS'yi etkileyen faktörler multiple lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. Yapılan değerlendirmede KY/TY oranındaki her 1 birim değişiklik delta boy SDS üzerinde 0,6 kat negatif etki yapmaktadır. Ayrıca hedef boy SDS'sindeki 1 birim değişiklik delta boy SDS üzerinde 0,36 kat kadar pozitif etki göstermektedir (Tablo 4.10)

Tablo 4.10: Delta boy SDS'yi etkileyen faktörlerin multiple lineer regresyon analizi

R ² : 0,6					
Değişkenler	β	t	P değeri	%95 lower	upper
Başvuru yaşı	0.08	0.28	0.77	-0.66	0.88
KY	-0.29	-1	0.31	-0.94	0.31
KY/TY	-0.6	-1.97	0.05	-8.6	0.056
Tedavi süresi	-0.048	-0.5	0.61	-0.34	0.21
Hedef boy SDS	0.36	4.21	<0.001	0.22	0.62
Bazal LH	-0.09	-0.91	0.36	-0.44	0.165
Pik LH	-0.25	-1.69	0.096	-0.1	0.09
Pik LH/FSH	0.014	0.096	0.924	-0.63	0.94
Tanner	-0.027	-0.32	0.747	-0.45	0.32

KY:kemik yaşı, TY: takvim yaşı, SDS: Standart deviasyon skoru,LH: lüteinize edici hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon,

5. TARTIŞMA

Puberte, çocuklarda genellikle büyümenin hızlanması ve ikincil cinsel özelliklerin gelişmesinden oluşan, fiziksel ve psikososyal gelişimi içeren karmaşık bir geçiş aşamasıdır. Bu dönem HHG ekseninin aktivasyonu ve olgunlaşması sonucu gelişmektedir (1). Puberte prekoks, ikincil cinsel özelliklerin kız çocuklarında 8, erkek çocuklarında 9 yaşından önce gelişmesidir. Prevalans ve insidans, farklı popülasyonlar arasında önemli ölçüde farklılıklar gösterir ve bu da kesin sayıları tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır (4). Santral puberte prekoks, HHG ekseninin daha erken olgunlaşması ve aktivasyonu nedeniyle gerçekleşir ve gerçek puberte gelişimini temsil etmektedir. Kızlarda daha sık görülür ve neden genellikle idiyopatikdir (5). Santral puberte prekoks tedavisinin kararı, çocuğun yaşına ve pubertenin ilerleme hızına bağlıdır. Çocuğun hızla ilerleyen semptomları varsa veya kemik yaşı önemli ölçüde ilerlemişse tedavinin düşünülmesi gerektiği raporlanmıştır. Tedavinin ana hedefleri; erişkin hedef boyun korunması ve puberteye bağlı gelişebilecek psikososyal sıkıntıların giderilmesi ve kız çocuklarında erken yaştaki adet görmenin önlenmesidir. Tedavinin temelini GnRH agonistleri oluşturmaktadır (6). Tedaviye erken başlanması, genellikle yetişkin boyun korunmasında etkilidir. Ancak tedavi başarısını etkileyen birçok faktör vardır. Tedaviye başlanma yaşı, SPP'nin geliştiği yaş, kemik yaşındaki ilerleme ve tedavi süresi gibi faktörler tedavi başarısı ile ilişkili bulunmuştur. Tedavinin kesilmesinden sonra HHG eksenini normale döner ve bu çocuklar genellikle tedaviyi bıraktıktan sonra normal bir puberte ilerlemesine sahip olurlar (7). Biz bu çalışmada SPP tanısı konulan ve GnRH analogları ile tedavi edilip final boya ulaşan hastalarımızı geriye dönük olarak değerlendirdik. GnRH analog tedavisi alan 67 olgudan 63'ünün (%94) hedef boya ulaştığı veya hedef boyu geçtiği, 4 olgunun (%6) ise hedef boyun altında kaldığı tespit edildi.

Ülkemizde sağlıklı Türk Çocukları üzerinde yapılan farklı çalışmalarda menarş yaşının 12,2 ile 12,7 yaş arasında değiştiği rapor edilmiştir. Atay ve arkadaşlarının İstanbul'da 4868 kız çocuğu üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama Tanner evre 2 telarş yaşının 9,65 yıl, ortalama menarş yaşının ise 12,74 yıl olarak rapor edilmiştir (105). Bundak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama menarş yaşı 12,2 yıl olarak belirtilmiştir (106). Semiz S. ve arkadaşlarının çalışmasında ise 12,7 yıl olarak bildirilmiştir (107). Neyzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama menarş yaşı $12,36 \pm 0,01$ olarak raporlanmıştır (108). Bizim çalışmamızda SPP'li çocuklar çalışmaya

dahil edilmişti ve tedavisi biten hastalarımızın ortalama menarş yaşı 11.57 ± 0.78 yıl olarak saptandı. Hastalarımızın ortalama menarş yaşının yukarıda bahsedilen çalışmalardan daha düşük olduğu görülmektedir. Bunun nedeni yukarıdaki çalışmaların sağlıklı çocuklar üzerinde, çalışmamızın ise SPP'li kız çocuklar üzerinde yapılmış olmasıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda GnRHa tedavisi sonrası menarş başlama zamanının 3 ay ile 3 yıl arasında değiştiği rapor edilmiştir (90,91,109,110). Briscoe ve arkadaşlarının 2009-2012 yılları arasında SPP tanısı alan, GnRHa tedavisi gören ve final boya ulaşan 217 kız hasta ile ilgili yaptıkları çalışmada, tedavi bitiminden yaklaşık 15.2 ± 7.4 (3-30 ay) ay sonra menarş başladığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada ortalama menarş yaşının 13.2 ± 0.9 (11.3-14.6) yıl olduğu tespit edilmiştir (111). GnRHa tedavisi ile HHG eksenin baskılanması, tedavinin kesilmesinden sonra tamamen geri dönüşümlüdür. Poomthavorn ve arkadaşlarının 47 kız hasta ile yaptıkları çalışmada GnRHa tedavisi kesildikten 10.8 ± 6 (3,6-30 ay) ay sonra ve ortalama 12.7 ± 1 yaşında menarş görüldüğünü raporlanmıştır(109). Baek ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada, SPP'li 71 kız çocuğunun tıbbi kayıtları incelenmiş ve GnRHa tedavisinden sonra menarş kadar geçen süre 14.0 ± 5.6 ay olarak tespit edilmiştir. Menarş başlayan 52 kız çocuğunun menarştaki ortalama takvim yaşı 11.9 ± 0.7 yıl olarak saptanmıştır (112). Gyon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Güney Kore'deki Chungbuk Ulusal Üniversite Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Kliniğinde 2002'den 2012'ye kadar GnRHa ile tedavi edilen ve menarştan sonra neredeyse nihai boya ulaşan 85 idiopatik CPP kızının tıbbi kayıtlarını retrospektif olarak incelemişlerdir. GnRHa tedavisinin kesilmesinden 15.7 ± 6.4 ay sonra ve 11.6 ± 0.8 yaşında menarş görüldüğü bildirilmiştir (92). Sonuç olarak, GnRHa tedavisi, SPP'li kızlarda menarşı geciktirebilir, böylece genel popülasyonda meydana geldiği zamana yakın meydana gelebilir (113). Bizim çalışmamızda da GnRHa tedavisi bittikten 20.3 ± 10 ay sonra menarş oldukları tespit edildi ve bu bulgu önceki literatür bilgileriyle uyumlu idi.

Yapılan çalışmalarda SPP tanısı almış olguların başvurdıkları ortalama tanı yaşı 6-8,5 yıl olduğu bildirilmektedir (2,114-116). Onat ve arkadaşlarının 8 yaş altında tanı alan SPP tanılı olgular üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama başvuru yaşı 7.26 ± 0.53 olarak belirlenmiştir (96). Giabican E ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada SPP tanılı 493 olgunun ortalama başvuru yaşı 7,5 yıl olarak bildirilmektedir (117). Prete ve arkadaşlarının 1984-2006 yıllarında ise Paris'te yaptıkları çalışmada SPP tanılı 353 kız olgunun ortalama tanı yaşları 7.6 ± 1.4 yıldır (118). Bizim çalışmamızda 67 SPP tanılı kız

hastanın ortalama başvuru yaşı 7.5 ± 0.60 (min-max: 7,05-7,65) olarak saptandı ve bu durum literatürle benzer olarak değerlendirildi. Çalışmamızdaki hasta sayısının yukarıda bahsedilen çalışmalardaki hasta sayısından oldukça az görülmektedir. Bunun da nedeni çalışmamızda SPP nedeniyle başvuran ve GnRH analog tedavisi alan ve final boya ulaşan hastaların alınmış olmasıdır.

Daha önce yapılan çalışmalarda SPP tanı ve etiyolojisi açısından pelvik USG'nin kullanımı kabul görmüş ve over ile uterus pubertal değişiklikler olduğu bildirilmiştir (119-121). Uterus uzunluğunun ≥ 35 mm olması ve over hacminin 2 ml den büyük olması puberte prekoks için %89 duyarlılığa sahip olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca bilateral over büyüklüğü puberte prekoks düşündürmektedir (87,88). Moreno ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 57 SPP tanılı kız hastanın %43,9'unda over ve uterus ölçülerinde artış olduğu bildirilmiştir (120). Jensen ve arkadaşlarının çalışmasında 33 SPP tanılı kız hastanın başvuruda bakılan pelvik USG sonucu %50'sinde pubertal değişiklikler saptanmıştır (119). Bizim çalışmamızda olguların başvuru sırasında bakılan pelvik ultrasonografik bulguları değerlendirildiğinde; ortalama uterus uzun aksının 31.24 ± 6.09 mm, ortanca sağ over volümünün 1.30 ± 1.40 (0.80-2.20) ml ve ortanca sol over volümünün ise 1.20 ± 1.25 (0.80-2.05) ml olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan 67 hastanın 23 (%34,3)'ünde uterus uzun aksı ≥ 35 mm iken, 20 (%29,8)'sinde over hacminin ≥ 2 ml olduğu tespit edildi. Yirmi sekiz (%41,7) olguda over ve uterus pubertal değişiklik saptanmıştır. Çalışmamızdaki 67 olgumuzun pelvik USG bulguları dikkatlice değerlendirildiğinde olguların yarısından fazlasında uterus uzun aksının ve over volümlerinin SPP'yi desteklemediği görülmektedir. Bu nedenle telarş şikayeti ile başvuran, ancak pelvik USG'de uterus uzun aksı < 35 mm ve over volümü < 2 ml olan olgularda SPP'yi ekarte etmek mümkün değildir. Bir başka deyişle SPP düşünülen bir olguda, pelvik USG bulguları puberteyi desteklemezse bile kesin tanı için LHRH testinin yapılması gerektiğini önermekteyiz. Ayrıca pelvik ultrasonografik değerlendirmenin özellikle bu konuda deneyimli kişiler tarafından yapılması da çok büyük önem arz etmektedir.

Yapılan çalışmalarda kızlarda SPP tanısı konulan olguların %68-98'inde etyolojide herhangi bir neden bulunamadığı ve bu olguların idiyopatik olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (2,114,122). Erkeklerde SPP görülme sıklığının kızlara oranla çok daha düşük olduğu, ancak erkek SPP'li olgularda etyolojide organik patoloji saptama oranının (%40-90) kızlardan çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (5).

Cisternino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 304 kız olgunun bakılan kraniyal görüntüleme sonrası 56 (%18,4) olguda organik neden saptanmıştır. Aynı çalışmada 7 yaş üzerindeki çocuklarda bu oran %7 olarak bildirilmiştir (122). Yakın zamanda ülkemizde Helvacıoğlu ve ark. tarafından 770 olguyu içeren çok merkezli kohort çalışmalarında olguların % 13,5'inde kraniyal MR'da anormal bulgular tespit ettikleri rapor edilmiştir. Anormal kraniyal MR bulgusu olan olguların % 21,2'inde önceden bilinen santral sinir sistemi patolojisi olduğu, % 78,8'inde ise yeni ortaya çıkan SSS patolojisi olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada SPP tanısının 6 yaşından önce konulması ve LHRH testinde artmış pik LH/FSH oranının SSS patolojisini öngörebileceği raporlanmıştır. Ancak yeni ortaya çıkan SSS patolojisi olan 2 neoplastik olgunun da yaşının 6-8 yaş arasında olduğu tespit edilmiş ve SPP tanısı konulan tüm olgulara kraniyal MR çekilmesinin daha doğru bir yaklaşım olabileceğinden bahsedilmiştir (123). Çalışmamızda SPP tanısı konulan 67 olgunun kraniyal görüntüleme sonuçları değerlendirildiğinde; 62 (%92,5) olguda altta yatan neden bulunamadığından idiyopatik SPP olarak kabul edildi. Beyin MRG sonucuna göre 5 (%7,5) olguda organik patoloji saptandı (bir olgu periventriküler lökomalazi, bir olgu hidrosefali, bir olgu arnold chiari tip 2 malformasyonu, bir olgu araknoid kist ve bir olgu pineal kist). Çalışmamızda organik patoloji saptanan 5 hastanın 3'ü 7,5 yaşında, biri 7,4 yaşında ve diğeri de 7,9 yaşında idi. Literatürde her ne kadar SPP tanısı 6'nın altında olanlarda SSS patoloji sıklığı daha çok olduğu belirtilmiş olsa da, çalışmamızda organik patoloji saptanan olgularımızın tümü 6-8 yaş aralığında idi. Bu nedenle biz de 8 yaşından önce SPP tanısı alan tüm kız çocuklarına kraniyal görüntüleme yapılmasının daha doğru bir yaklaşım olduğu kanaatindeyiz.

Yapılan çalışmalarda VKİ artışı ve obezitenin, kızlarda pubertal olgunlaşmayı erkene çektiğini göstermektedir. Puberte prekoksun obezitedeki adipoz dokudaki aromataz aktivasyonu, androjen salgılanmasının uyarılması, hiperinsülinemi, insülin direnci ve leptin ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Vücut yağ oranı ve pubertenin zamanlaması arasında ilişki kuran mekanizmalardan biri de leptinin HHG aksını uyarmasıdır (124-126). Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2007 ve 2017 yılları arasında SPP tanısı almış 59 kız olgudan VKİ $\geq$ 85 persentil olan 29 (%35,6) olgu bildirilmiştir (127). Davison ve arkadaşlarının 5 yaşından 9 yaşına kadar 183 Amerikalı kız hastayı gözlemledikleri çalışmalarında, kiloluluk ve obezite prevalansının hafif arttığını belirtmişler. Beş yaşındaki kızlardan vücut yağ oranı daha yüksek olan ve 7

yaşında bel çevresi genişliği, VKİ SDS ve vücut yağ oranı daha yüksek olanların 9 yaşına vardıklarında puberte gelişimlerinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (128). Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, zamanında ve geç puberteye giren kızlara göre erken puberteye girenlerde obezite prevalansı, VKİ ve vücut yağ yüzdesinin daha yüksek olduğunu raporlamışlardır (29). Onat ve arkadaşlarının çalışmasında 54 SPP tanılı kız olgunun başvuruda %22.2'si fazla kilolu ve %3.7'si obezdi. Onat ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada VKİ SDS ortalaması 0.6 ± 0.8 olarak yayınlanmıştır (96). Bizim çalışmamızda 67 SPP tanılı kız olguların başvurudaki VKİ SDS değerlerine göre değerlendirildiğinde; 3 (%5) olgunun obez, 13 (%19) olgunun fazla kilolu olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda SSP'li olguların yaklaşık ¼'ünün obez veya fazla kilolu olduğu ve bu oranın önceki literatür verileriyle uyumlu olduğu söylenebilir.

SPP tanılı kız olgulara verilen GnRH analoglarının (GnRHa) tedavi sırasında ve sonrasında VKİ üzerine olan etkisi tartışmalı konulardandır. Verilen GnRHa tedavisi ile VKİ'nin arttığını bildiren çalışmalar olduğu gibi (129-131), azalttığını (132,133) veya herhangi bir değişim göstermediğini (134-136) bildiren çalışmalar da mevcuttur. Onat ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 54 SPP tanılı kız olgunun tanıdaki VKİ SDS 0.6 ± 0.8 iken izlemin 1. senesinde 0.77 ± 0.75 , 2. yıl 0.82 ± 0.75 , 3. yıl 0.93 ± 0.73 olarak VKİ SDS değerlerinin artış gösterdiği raporlanmıştır. Ancak aynı çalışmada, tedaviden sonra nihai boya ulaşan olguların tanıdaki VKİ SDS değerlerine benzer VKİ SDS (0.53 ± 1.07) değerlerine döndüğü belirtilmiştir (96). Lazar ve arkadaşları 27-50 yaş aralığındaki normal zamanında puberteye girmiş rastgele seçilen 413 kadının kontrol grubu olduğu ve eski SPP tanısıyla tedavi edilen (100 kadın) veya edilmeyen (42 kadın) toplam 142 kadın ile karşılaştırılmış. GnRHa tedavisi alan SPP tanılı olguların başvuru sırasındaki VKİ değeri, tedavi almayan SPP tanılı olgulara oranla anlamlı olarak yüksek görülmüştür. Tedavi alan olguların VKİ persentilleri izlemde hafif bir artış gösterdikten sonra, geç ergenlik döneminde ve genç yetişkinlik döneminde azalma seyri göstermiştir. Tedavi verilmeyen olguların ise VKİ persentillerinin seyrinde bir değişiklik görülmemiştir. Tedavi alan ve almayan kadınlarda ortalama VKİ'nin benzer olduğu bulunmuştur. Bu çalışmadaki yazarlar bu sonuçlara göre SPP (tedavi edilmiş veya edilmemiş)'nin, genç erişkinlikte artan obezite ve metabolik düzensizlikler ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (137). Arcari ve arkadaşlarının 2016'da yayınladıkları çalışmada 113 kız olgu değerlendirilmiş. Tüm olguların GnRHa tedavisi sırasında 1. ve

2. yıl izleminde VKİ SDS değerinde artış görüldüğü, final boya ulaşan ve tedavi bitiminden dört yıl sonra değerlendirilen 60 olgunun VKİ SDS değerlerinde düşme olduğu bildirilmiştir (138). Bizim çalışmamızda SPP tanılı 67 kız olgunun tanı sırasındaki ortalama VKİ SDS: 0.13 ± 1.13 idi. Tedavi sonrası bakılan ve final boya ulaşan olguların ortalama VKİ SDS: 0.04 ± 1.21 olarak saptandı. Çalışmamızda SPP nedeniyle GnRHa tedavisi verilen olguların tedavi esnasındaki VKİ değişikliklerine bakılmamıştır. Ancak final boya ulaşan hastalarımızın VKİ SDS değerlerinin tedavi öncesi değerlere benzer olduğu gösterilmiştir. Bu da SPP'nin veya SPP tedavisinde kullanılan GnRHa tedavisinin hayatın ileriki dönemlerinde obeziteye yol açmadığını göstermektedir.

SPP tanısı alan erkek olgulardan tedavi almayanların neredeyse tamamı; kız olguların ise yaklaşık üçte birinin final boyu 5. persentil gerisindedir. GnRHa tedavisinin olmadığı zamanlardaki vaka serilerinde, tedavi olmayan kızların ortalama boyu 150-154 cm, erkeklerin ise ortalama boyu 151-156 cm olarak raporlandırılmıştır. Bu sonuçla tedavi verilmeyen hastalarda kızlarda final boydaki kayıp ortalama 12 cm, erkeklerde ise ortalama 20 cm olduğu görülmüştür. GnRHa tedavisi verilen hastalarda hesaplanan PAH'da artışın olabileceği ve final boyda oluşan kaybın kapanabileceği gösterilmiştir (54). Bazı çalışmalarda tedavi öncesi başvuru boy uzunluğu ne kadar fazlaysa, final boy uzunluğunun da o kadar fazla olacağını yayınlamışlar (135,139-141). Tedavi bitiminden sonra ki boy uzamasının, takvim yaşı, başvurudaki KY ve tedavi bitiminden sonra bakılan ileri KY ile negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiş. Bu sonuçla final boyun, tedavinin başladığı zaman ile tedavinin kesildiği zamandan etkileneceği savunulmuştur (139). Bizim çalışmamızda da delta boy SDS'yi etkileyen faktörler araştırıldığında hedef boy SDS'sinin delta boy SDS üzerinde pozitif etki gösterdiği, KY/TY oranının ise negatif etki gösterdiği tespit edildi. Bu da hedef boyu uzun olan ve başvurudaki KY ileri olmayan olguların final boylarının daha iyi olacağını göstermektedir.

Savaş-Erdeve ve arkadaşlarının 7-8,5 yaşlarında semptomları başlayan 49 SPP tanılı kız olgu üzerinde yaptıkları çalışmada olguları üç grupta incelemişlerdir. GnRHa tedavisi alan ve KY 10,5 yaş altında olan 18 hasta Grup 1, GnRHa tedavisi alan ve KY 10,5 yaş ve üzerinde olan 23 hasta Grup 2, GnRHa tedavisi aileleri tarafından kabul edilmeyen ve kontrol grubu olan 8 hasta da Grup 3 olarak belirlenmiştir. Başvuruda semptom süresi, VKİ SDS ve hedef boy değerleri gruplar arasında benzerken, başvuru

yaşı, puberte evresi, boy SDS, KY ve KY/TY oranı Grup 1'e göre Grup 2 'de daha yüksek olarak bildirilmiştir. Grup 1'de, tanı sırasındaki PAH 160.5 ± 5.53 , takiplerinin 1. yılında PAH 159.7 ± 5.53 , takiplerinin 2. yılında PAH 157.8 ± 4.07 , hedef boy ortalaması 158.4 ± 4.98 ve final boy ortalaması 159 ± 4.32 cm, Grup 2'de, tanı sırasındaki PAH 157.5 ± 6.49 , takiplerinin 1. yılında PAH 160.3 ± 5.68 , takiplerinin 2. Yılında PAH 159.5 ± 7.53 , hedef boy ortalaması 157.7 ± 5.27 ve final boy ortalaması 159.6 ± 5.5 cm, tedavi verilmeyen Grup 3'de, tanı sırasında PAH 161.6 ± 4.06 , takiplerinin 1. yılında PAH 159.7 ± 5.6 , hedef boy ortalaması 158.9 ± 3.65 ve final boy ortalaması 158.3 ± 5.6 cm saptanmıştır. Hedef boy SDS değerleri benzer olan grupların başvuru PAH, takiplerinin 1. Yılında ki PAH, final boy ve final boy SDS benzerdi. Takiplerinin 2. yılında PAH değerleri Grup 2'ye göre Grup 1'de daha düşüktü. Bu sonuçlara göre semptomları 7-8,5 yaş aralığında başlayan SPP tanılı kız hastalarda verilen GnRHa tedavisinin final boya etkili olmadığı, hedef boy ve başvuru boyu final boyu etkileyebilecek faktörler olduğu gösterilmiştir (142). Baek JW ve arkadaşlarının SPP tanısı almış ve GnRHa tedavisi alan 71 Koreli kız olgu ile yaptıkları çalışmada; tedavi verilmeden önceki ortalama PAH $158,7 \pm 4,1$ cm, tedavi sonrası bakılan ortalama PAH $163,8 \pm 4,7$ cm, hedef boy ortalaması ise $161,6 \pm 3,6$ olarak bildirilmiştir. Bu sonuçla tedavi sonrası PAH, tedavi öncesi ölçülen PAH'a göre anlamlı olarak artış göstermiş ve hedef boya ulaşmıştır. Yine bu çalışmada hedef boy ve başvuru KY/TY oranı; PAH'ı ve dolaylı olarak erişkin final boyu etkileyen faktörler olarak gösterilmiştir. Ancak final boy üzerinde; tedavinin verildiği süre, başvuru yaşı ve başvuru KY'nin etkili olmadığını belirtmişlerdir (112). Borges ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GnRHa tedavisi verilen 62 SPP tanılı olgu 4 gruba ayrılarak incelenmiştir. Grup 1'de tedavisi bitmiş final boya varan ve başvuru yaşı ortalama $6,9 \pm 1,7$ olan 25 kız olgu, Grup 2'de tedavisi bitmiş fakat final boya ulaşamayan, başvuru yaşı ortalama $7,3 \pm 0,9$ olan 18 kız olgu, Grup 3'de tedavisi devam eden başvuru yaşı ortalama $6,7 \pm 1,7$ olan 11 kız olgu ve Grup 4'te 5'i final boya ulaşan, 3'ü tedavisi devam eden, başvuru yaşı $5,7 \pm 2,3$ olan 8 erkek olgu incelenmiştir. Grup 1 ve Grup 2'nin başvuru antropometrik değerleri ile Grup 3'teki antropometrik değerler anlamlı bir fark saptanmamış. Grup 1+2 ile Grup 1 ve Grup 2 olarak GnRHa tedavi etkinliğini incelemek için sınıflandırılmış. Olguların başvuruda, tedavi bitiminde ve menarş zamanında olmak üzere üç zaman diliminde KY ve $\Delta KY/\Delta TY$, boy, VA, VKİ SDS değerleri incelenmiştir. Başvuru boy SDS $1,32 \pm 1,13$ ve başvuru VA SDS $1,34 \pm 1,32$ olarak saptanan değerlerin, tedavi bitiminde boy SDS $1,61 \pm 1,02$ ve VA SDS

1.82±1.43 olarak saptanan değerlerine göre artış gösterilmiştir. Başvurudaki VKİ SDS ve tedavi bitimi VKİ SDS arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir. Bu üç dönemde bakılan PAH, Grup 1 ve Grup 2’de anlamlı fark bulunmamış. Grup 1’de başvurudaki hedef boy ortalama 158 ± 5.1 cm, PAH ortalama 155 ± 9 cm ve final boy ortalama 162 ± 6.2 cm bulunmuş. PAH ve hedef boya göre final boy ortalamasının daha uzun olduğu saptanmıştır. Grup 1’de tedavi bitiminden menarş görülene kadar 10.2±6.2 cm boy kazanımı, tedavi bitiminden final boya kadar 16.7±5.1 cm boy kazanımı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma sonucunda hangi faktörlerin final boyu etkilediğini incelemek amacıyla korelasyon analizleri yapılmış. Bu analizde başvuru KY ve başvuru takvim yaşının negatif korele olduğu verilen tedavinin süresi, hedef boy, başvuru boy SDS ve başvuru E2 değerinin ise final boy ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. (139). Onat ve arkadaşlarının SPP tanısıyla tedavi verilen ve final boya ulaşmış 6-9,8 yaş arasındaki 54 kız olgunun olduğu çalışmada hedef boy (158.2 ± 4.67) ile final boylarının (158.3 ± 5.7) uyumlu olduğu raporlanmıştır. Bu çalışmaya göre başvurudaki boyun uzun olması ve başvurudaki takvim yaşının küçük olması final boyunu pozitif olarak etkilediği belirtilmiştir (96). Çalışmamızda GnRHa tedavisi verilen 67 hastanın 24 (% 35,8)’ünün hedef boyu geçtiği, 39 (% 58,2)’unun hedef boya ulaştığı tespit edilirken, sadece 4 (%6) olgunun hedef boyun altında kaldığı gösterilmiştir. Hedef boyu geçen olguların hedef boyunu geçmeyen olgulara göre başvurudaki boy SDS ortalamasının ve PAH’ın daha iyi olduğu görülmüştür. Bu nedenle başvurudaki boy SDS ve PAH’ın iyi olması daha iyi final boy ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda SPP tanısı konulan olguların yaklaşık ¼’ünün obez veya fazla kilolu olduğu gösterilmiştir. GnRHa tedavisi verilen olgularımızın tedavi öncesi ile final boya ulaştıkları zamanki VKİ SDS ortalamaları arasında fark saptanmamıştır. Hedef boyun delta boy SDS’si üzerine pozitif etkisi olduğu gösterilirken, KY/TY oranının delta boy SDS üzerinde negatif etkisi olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki etyolojiye yönelik olarak olguların % 92,5’inin idiopatik olduğu, % 7,5’inde ise intrakraniyal patoloji saptandığı tespit edilmiştir. İntrakraniyal patoloji saptanan olguların tümü 6-8 yaş aralığında idi. Ayrıca intrakraniyal patoloji tespit edilen hiçbir olguda neoplastik durum tespit edilmemiş olup cerrahi müdahale gerekmemiştir. GnRHa tedavisi verilen olguların % 94’ünün hedef boya ulaştığı, hatta % 35,8’inin hedef boyu geçtiği gösterilmiştir. Hedef boyu geçen olguların başvurudaki boy SDS’lerinin ve kemik yaşına göre hesaplanan PAH değerinin daha yüksek olduğu

tespit edilmiştir. Bu nedenle 8 yaşından önce SPP tanısı konulan tüm kız çocuklarına GnRHa tedavisi verilmesinin ciddi yan etkilere yol açmadığını ve final boyu iyileştirdiğini ifade etmek istiyoruz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'ne 01.01.2011 ve 01.12.2022 tarihleri arasında puberte bulguları ile başvuran ve SPP tanısı konulan, takipleri düzgün yapılan ve GnRH analogu ile tedavi edilen final boya ulaşmış 67 kız olgu değerlendirildi. Final boya ulaşmış olan hastaların tedavi öncesi ve final boydaki antropometrik ölçüm değerleri (vücut ağırlığı, boy, VKİ ve SDS'leri, KY, PAH), laboratuvar sonuçları ve pelvik USG bulguları değerlendirilerek aşağıdaki sonuçlar çıkarıldı.

1. SPP tanısıyla GnRHa ile tedavi edilen 67 kız hastanın başvuru anındaki ortalama yaşı 7.5 ± 0.60 yıl (min-max: 7,05-7,65) idi.
2. Olgular başvuruındaki VKİ SDS değerlerine göre değerlendirildiğinde; %5 olgunun obez, %19 olgunun fazla kilolu ve %76 olgunun ise normal kilolu olduğu gösterilmiştir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası VA SDS skorları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,069). Ayrıca tedavi öncesi ile tedavi sonrası ortalama VKİ SDS değerleri arasında da anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,47).
3. SPP nedeniyle takip edilen olgularımızın ortalama menarş yaşı 11.57 ± 0.78 yıl olarak saptandı. Olguların GnRHa tedavisi bittikten $20,3 \pm 10$ ay sonra menarş oldukları tespit edildi.
4. Çalışmaya katılan 67 hastanın 23 (%34,3)'ünde uterus uzun aksı ≥ 35 mm iken, 20 (%29,8)'sinde over hacminin ≥ 2 ml olduğu tespit edildi.
5. Çalışmamızda SPP tanısı konulan 67 olgunun kraniyal görüntüleme sonuçları değerlendirildiğinde; olguların %92,5'inde altta yatan neden bulunmaz iken, %7.5 olguda organik patoloji saptandı (bir olgu periventriküler lökomalazi, bir olgu hidrocefali, bir olgu arnold chiari tip 2 malformasyonu, bir olgu araknoid kist ve bir olgu pineal kist). Organik patoloji saptanan olgularımızın tümü 6-8 yaş aralığında idi.
6. Çalışmamızda GnRHa tedavisi verilen 67 hastanın 24 (% 35,8)'ünün hedef boyu geçtiği, 39 (% 58,2)'unun hedef boya ulaştığı tespit edilirken, sadece 4 (%6) olgunun

hedef boyun altında kaldığı gösterilmiştir. Hedef boyu geçen olguların hedef boyunu geçmeyen olgulara göre başvuru boy SDS ortalamasının ve PAH'ın daha iyi olduğu görülmüştür.

7. Delta boy SDS ile başvuru yaşı arasında pozitif korelasyon ($r: 0,26$ $p: 0,033$) tespit edilirken, delta boy SDS ile KY/TY oranı, VA SDS, Boy SDS, VKİ SDS, Pik LH, Pik LH/FSH ve uterus uzun aks uzunluğu arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla, $r:-0,478$, $p:<0,001$, $r:-0,602$, $p:<0,001$, $r:-0,583$, $p:<0,001$, $r:-0,439$, $p:<0,001$, $r:-0,312$, $p:0,002$, $r:-0,375$, $p:0,002$, $r:-0,255$, $p:0,037$).

8. Delta boy SDS'yi etkileyen faktörler multiple lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. Hedef boy SDS'sinin delta boy SDS üzerinde pozitif etki gösterdiği, KY/TY oranının ise negatif etki gösterdiği tespit edildi.

Sonuç olarak; çalışmamızda SPP tanısı konulan olguların yaklaşık $\frac{1}{4}$ 'ünün obez veya fazla kilolu olduğu gösterilmiştir. GnRHa tedavisi verilen olgularımızın tedavi öncesi ile final boya ulaştıkları zamanki VKİ SDS ortalamaları arasında fark saptanmamıştır. Hedef boyun delta boy SDS'si üzerine pozitif etkisi olduğu gösterilirken, KY/TY oranının delta boy SDS üzerinde negatif etkisi olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki etyolojiye yönelik olarak olguların % 92,5'inin idiopatik olduğu, % 7,5'inde ise intrakraniyal patoloji saptandığı tespit edilmiştir. İntrakraniyal patoloji saptanan olguların tümü 6-8 yaş aralığında idi. Ayrıca intrakraniyal patoloji tespit edilen hiçbir olguda neoplastik durum tespit edilmemiş olup cerrahi müdahale gerekmemiştir. GnRHa tedavisi verilen olguların % 94'ünün hedef boya ulaştığı, hatta % 35,8'inin hedef boyu geçtiği gösterilmiştir. Hedef boyu geçen olguların başvuru boy SDS'lerinin ve kemik yaşına göre hesaplanan PAH değerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle 8 yaşından önce SPP tanısı konulan tüm kız çocuklarına GnRHa tedavisi verilmesinin ciddi yan etkilere yol açmadığını ve final boyu iyileştirdiğini ifade etmek istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Kiess W, Hoppmann J, Gesing J, Penke M, Körner A, Kratzsch J, et al. Puberty - genes, environment and clinical issues. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2016 Nov 1;29(11):1229–31.
2. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(4):164–74.
3. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):1323–8.
4. Kim SH, Huh K, Won S, Lee KW, Park MJ. A Significant Increase in the Incidence of Central Precocious Puberty among Korean Girls from 2004 to 2010. *PloS One*. 2015;10(11):e0141844.
5. Carel, J. C., & Léger, J. (2008). Clinical practice. Precocious puberty. *The New England journal of medicine*, 358(22), 2366–2377. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0800459>
6. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug;32(4):343–54.
7. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):2198–207.
8. Howard SR, Roux N, Leger J, Carel J, Dunkel L. Puberty and Its Disorders. In: Dattani MT, Brook CGD, eds. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology* 7th edition, Oxford: Wiley-Blackwell; 2020: 235-287.

9. Dennis M. Styne. Physiology and Disorders of Puberty. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, eds. Williams Textbook of Endocrinology 14th edition, Philadelphia: Elsevier; 2020:1013-1164.
10. Witchel SF, Topaloglu AK, Puberty: Gonadarche and Adrenarche. In Strauss JF, Barbieri RL, eds. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology, 8th edition, Philadelphia: Elsevier; 2019: 394-446.
11. Rosenfield RL, Cooke DW; Radovick S. Puberty and Its Disorders in the Female. In: Sperling MA, ed. Pediatric Endocrinology 4th edition, Philadelphia: Elsevier; 2014: 569-663.
12. Palmert RM, Dunkel L, Witchel SF. Puberty and Its Disorders in the Male. In: Sperling MA, ed. Pediatric Endocrinology 4th edition, Philadelphia: Elsevier; 2014: 697-733.
13. Whittle S, Simmons JG, Byrne ML, Strikwerda-Brown C, Kerestes R, Seal ML, et al. Associations between early adrenarche, affective brain function and mental health in children. Soc Cogn Affect Neurosci. 2015 Sep;10(9):1282–90.
14. Corvalán C, Uauy R, Mericq V. Obesity is positively associated with dehydroepiandrosterone sulfate concentrations at 7 y in Chilean children of normal birth weight. Am J Clin Nutr. 2013 Feb;97(2):318–25.
15. Metformin treatment for four years to reduce total and visceral fat in low birth weight girls with precocious pubarche - PubMed [Internet]. [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18319306/>

16. Marshall WA, Tanner JM. Growth and physiological development during adolescence. *Annu Rev Med.* 1968;19:283–300.
17. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2019;33(3):101265.
18. Klein A, Belvoir F, Emerick J, Silvester J, Vogt S. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. *American family physician.* 2017;96(9):590–9.
19. Tena-Sempere M. Deciphering puberty: Novel partners, novel mechanisms. *European Journal of Endocrinology.* 2012;167(6):733–47.
20. Rosenfeld RG, Nicodemus BC. The transition from adolescence to adult life: physiology of the ‘transition’ phase and its evolutionary basis. *Horm Res.* 2003;60(Suppl 1):74–7.
21. Abbassi V. (1998). Growth and normal puberty. *Pediatrics*, 102(2 Pt 3), 507–511.
22. Adolescent bone health - PubMed [Internet]. [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17018461/>
23. Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Krol ME, Reeves GK, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation.* 2015;131(3):237–44.

24. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997;99(4):505-12.
25. Parent AS, Franssen D, Fudvoye J, Pinson A, Bourguignon JP. Current Changes in Pubertal Timing: Revised Vision in Relation with Environmental Factors Including Endocrine Disruptors. *Endocr Dev*. 2016;29:174–84.
26. Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab*. 2006 Feb;17(1):7–12.
27. Öcal G, Şıklar Z. S: Puberte fizyolojisi. İç: Cinaz P, Darendeliler F, Akinci A, Özkan B, Dindar BN, Abacı A, Akçay T ed. *Çocuk Endokrinolojisi*. 1.baskı Ankara: Nobel; 2013: 153-165.
28. Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, Slora E, Hussey M, Dowshen SA, Wasserman R, Serwint JR, Smitherman L, Reiter EO. Secondary sexual characteristics in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics*. 2012;130(5):1058-68.
29. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics* 2002;110:903.
30. Cariboni, A, Maggi, R, and Parnavelas, JG. From nose to fertility: the long migratory journey of gonadotropin releasing hormone neurons. *Trends Neurosci*. 2007;30:638-644.

31. Beate K, Joseph N, Nicolas De R, Wolfram K. Genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism: role of GnRH receptor and other genes. *Int. J. Endocrinol.* 2012: 147893.
32. Brito VN, Mendonca BB, Guilhoto LM, Freitas KCM, Arnhold IJP, Latronico AC. Allelic variants of the gamma-aminobutyric acid-A receptor alpha1-subunit gene (GABRA1) are not associated with idiopathic gonadotropin-dependent precocious puberty in girls with and without electroencephalographic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2432–6.
33. Hagen CP, Sørensen K, Mieritz MG, Johannsen TH, Almstrup K, Juul A. Circulating MKRN3 levels decline prior to pubertal onset and through puberty: a longitudinal study of healthy girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1920–6.
34. Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update.* 2014 Aug;20(4):485–500.
35. Clarkson J, Herbison AE. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; Sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology.* 2006;5817–25.
36. Plant TM. Neurophysiology of puberty. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* 2002 Dec;31(6 Suppl):185–91.
37. Assessment UENC for E. Amino acid neurotransmission and early ontogeny of pulsatile GnRH secretion from the rat hypothalamus [Internet]. 2009 [cited 2022 Oct 1]. Available from: https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/6966854
38. Physical and Hormonal Profile of Male Sexual Development in Epilepsy - El-Khayat - 2003 - *Epilepsia* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2022 Oct 1].

Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1528-1157.2003.26502.x>

39. Cherubini E, Gaiarsa JL, Ben-Ari Y. GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life. *Trends Neurosci.* 1991 Dec 1;14(12):515–9.

40. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates | Human Reproduction Update | Oxford Academic [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article/10/1/67/687436>

41. Kele H, Dal FA. Puberte nöroendokrinolojisi ve gonadotropin salgılatıcı hormon nöronları. *Nobel Medicus.* 2019;15(2):17–24.

42. Ependymoneuronal specializations between LHRH fibers and cells of the cerebroventricular system | SpringerLink [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00214542>

43. Prevot V, Cornea A, Mungenast A, Smiley G, Ojeda SR. Activation of erbB-1 Signaling in Tanycytes of the Median Eminence Stimulates Transforming Growth Factor β 1 Release via Prostaglandin E2 Production and Induces Cell Plasticity. *J Neurosci.* 2003 Nov 19;23(33):10622–32.

44. Frisch RE. Body fat, puberty and fertility. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1984 May;59(2):161–88.

45. Obesity and the pubertal transition in girls and boys - PubMed [Internet]. [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20802107/>

46. Body mass index and height from childhood to adulthood in the 1958 British born cohort - PubMed [Internet]. [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9356525/>
47. Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2005. 2013 Aug;37(8):1036–43.
48. Styne DM. Physiology of puberty. *Horm Res*. 1994;41 Suppl 2:3–6.
49. Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.
50. Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
51. Abacı A, Çatlı G, Aydın M. Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları Türkiye Milli Pediatri Derneği Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Ortak Kılavuzu. 2014;(4):21–34.
52. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):84–8.
53. Tinggaard J, Mieritz MG, Sørensen K, Mouritsen A, Hagen CP, Aksglaede L, et al. The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Jun;19(3):197–203.

54. Carel JC, Lahlou N, Roger M, and Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum. Reprod. Update* 2004;10:135-47.
55. Greulich W, Pyle S. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. 1959 Stanford University Press Stanford, CA
56. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Carter BS. Prediction of adult height from height, bone age, and occurrence of menarche, at ages 4 to 16 with allowance for midparent height. *Arch Dis Child*. 1975;50(1): 14-26.
57. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista the Genentech Inc. Cooperative Study Group J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(10):3653-60.
58. Ohta H. [Growth spurts of the bone from infancy to puberty.]. *Clin Calcium*. 2019;29(1):9–17.
59. Busch AS, Hollis B, Day FR, Sørensen K, Aksglaede L, Perry JRB, et al. Voice break in boys-temporal relations with other pubertal milestones and likely causal effects of BMI. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2019 Aug 1;34(8):1514–22.
60. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche - physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Mar;60(3):288–96.
61. Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2007. 1931 p.

62. Smail PJ, Faiman C, Hobson WC, Fuller GB, Winter JS. Further studies on adrenarche in nonhuman primates. *Endocrinology*. 1982 Sep;111(3):844–8.
63. Biason-Lauber A, Zachmann M, Schoenle EJ. Effect of Leptin on CYP17 Enzymatic Activities in Human Adrenal Cells: New Insight in the Onset of Adrenarche*. *Endocrinology*. 2000 Apr 1;141(4):1446–54.
64. The natural history of premature adrenarche. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://europepmc.org/article/med/11117663>
65. Voutilainen, R., Perheentupa, J., & Apter, D. (1983). Benign premature adrenarche: clinical features and serum steroid levels. *Acta paediatrica Scandinavica*, 72(5), 707–711. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1983.tb09798.x>
66. Mäntyselkä A, Jääskeläinen J, Lindi V, Viitasalo A, Tompuri T, Voutilainen R, et al. The Presentation of Adrenarche Is Sexually Dimorphic and Modified by Body Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct 1;99(10):3889–94.
67. Serum Androgens in Normal Prepubertal and Pubertal Children and in Children with Precocious Adrenarche | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/42/1/117/2685293>
68. Nebesio TD, Eugster EA. Pubic hair of infancy: endocrinopathy or enigma?. *Pediatrics*. 2006;117(3):951-4.
69. Kaplowitz PB, Mehra R. Clinical characteristics of children referred for signs of early puberty before age 3. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(19-10):1139-44.

70. Janus D, Wojcik M, Tyrawa K, et al. Transient isolated scrotal hair development in infancy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52(7):628-32.
71. Kaplowitz P, Soldin SJ. Steroid profiles in serum by liquid chromatography-tandem mass spectro-metry in infants with genital hair. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(5):597-605.
72. Premature thelarche: a possible adrenal disorder. | *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://adc.bmj.com/content/57/3/200.abstract>
73. Freedman SM, Kreitzer PM, Elkowitz SS, Soberman N, Leonidas JC. Ovarian microcysts in girls with isolated premature thelarche. *J Pediatr*. 1993 Feb 1;122(2):246–9.
74. Román R, Johnson MC, Codner E, Boric MA, Ávila A, Cassorla F. Activating GNAS1 gene mutations in patients with premature thelarche. *J Pediatr*. 2004 Aug 1;145(2):218–22.
75. A. A. Nella, P. B. Kaplowitz, M. S. Ramnitz, and R. Nandagopal, “Benign vaginal bleeding in 24 prepubertal patients: Clinical, biochemical and imaging features”, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 27, no. 9–10, pp. 821–825, Sep. 2014, doi: 10.1515/jpem-2013-0415.
76. Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A pediatrician’s guide to central precocious puberty. *Clinical Pediatrics*. 2015;54(5):414–24.
77. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep;95(9):4305–13.

78. Cheuiche AV, Guimarães Da Silveira L, Leila &, Pedroso De Paula C, Regina I, Lucena S, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *European Journal of Pediatrics* (2021) 180:3073–3087
79. Blondell RD, Foster MB, Dave KC. Disorders of puberty. *Am Fam Physician*. 1999 Jul;60(1):209–18, 223–4.
80. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, da Silva PCA, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: Revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2016;60(2):163–72.
81. Chen M, Eugster EA. Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment. *Paediatr Drugs*. 2015 Aug;17(4):273–81.
82. A. Bereket, “A Critical Appraisal of the Effect of Gonadotropin-Releasing Hormon Analog Treatment on Adult Height of Girls with Central Precocious Puberty”, *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, vol. 9. pp. 33–48, Dec. 30, 2017.doi: 10.4274/jcrpe.2017.S004.
83. Partsch CJ, Dreyer G, Gosch A, Winter M, Schneppenheim R, Wessel A, Pankau R. Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome. *J Pediatr*. 1999; 134(1): 82-9.
84. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinnea method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr* 1995;126(6):955-8.

85. Galluzzi F, Salti R, Bindi G, Pasquini E, La Cauza C. Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy. *Acta Paediatr.* 1998; 87 (5): 521-7.
86. Cantas-Orsdemir S, Eugster EA. Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism.* 2019;14(2):123–30.
87. L. de Vries, G. Horev, M. Schwartz, and M. Phillip, “Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche”, *European Journal of Endocrinology*, vol. 154, pp. 891–898, doi: 10.1530/eje.1.02151.
88. C. Sultan, L. Gaspari, L. Maimoun, N. Kalfa, and F. Paris, “Disorders of puberty”, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 48. Bailliere Tindall Ltd, pp. 62–89, Apr. 01, 2018. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.004.
89. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound in obstetrics & gynecology.* 2003;22(3):277-83.
90. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Group members of the ELGACC. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123(4):e752–62.
91. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2016 Mar;174(3):R79-87.

92. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, et al. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(1):109–17.
93. Soriano Guillén L, Argente J. [Peripheral precocious puberty: clinical, diagnostic and therapeutical principles]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 2012 Apr;76(4):229.e1-10.
94. Daussac A, Barat P, Servant N, Yacoub M, Missonier S, Lavran F, et al. Testotoxicosis without Testicular Mass: Revealed by Peripheral Precocious Puberty and Confirmed by Somatic LHCGR Gene Mutation. *Endocr Res*. 2020 Feb;45(1):32–40.
95. Atay, Z., Yesilkaya, E., Erdeve, S. S., Turan, S., Akin, L., Eren, E., Doger, E., Aycan, Z., Abali, Z. Y., Akinci, A., Siklar, Z., Ozen, S., Kara, C., Tayfun, M., Sari, E., Tutunculer, F., Karabulut, G. S., Karaguzel, G., Cetinkaya, S., Saglam, H., ... Bereket, A. (2016). The Etiology and Clinical Features of Non-CAH Gonadotropin-Independent Precocious Puberty: A Multicenter Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(5), 1980–1988. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3500>
96. P. Ş. Onat, Ş. S. Erdeve, S. Çetinkaya, and Z. Aycan, “Effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment on final height in girls aged 6-10 years with central precocious and early puberty”, *Turk pediatri arsivi*, vol. 55, no. 4, pp. 361–369, 2020, doi:60 10.14744/TURKPEDIATRIARS.2020.01700..
97. Choong CS, Fuller PJ, Chu S. , “ Sertoli- Leyding Cell Tumor of the ovary, a rare cause of precocious puberty in 12 month old infant ”, *J Clin Endocrinol Metab* 87, pp. 49-56, 2002.
98. N. Mennie, S. K. King, M. Marulaiah, P. Ferguson, Y. Heloury, and C. Kimber, “Leydig cell hyperplasia in children: Case series and review”, *Journal of Pediatric Urology*, vol. 13, no. 2. Elsevier Ltd, pp. 158–163, Apr. 01, 2017. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.12.028.

99. A. T. Englund, M. E. Geffner, R. A. Nagel, B. M. Lippe, and G. D. Braunstein, "Pediatric Germ Cell and Human Chorionic Gonadotropin Producing Tumors", ADJ, vol.145, Nov. 1991.
100. Z. Antal and P. Zhou, "Congenital Adrenal Hyperplasia: Diagnosis, Evaluation and Management", Pediatrics in Review, vol.30, no.7, July 2009. [Online]. Available: <http://pedsinreview.aappublications.org/>
101. Raine EJ, Donaldson DCM., Gregory WJ, Vliet VG. Practical endocrinology and diabetes in children.3rd ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell Co; 2006; ch 5, 101-268
102. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. Hum Reprod Update. 2001; 7(3): 292-302.
103. Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019 Jun;33(3):101273.
104. O.Neyzi, H.Günöz ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 1-14.
105. Z. Atay, S. Turan, T. Guran, A. Furman, and A. Bereket, "Puberty and influencing factors in schoolgirls living in Istanbul: End of the secular trend?," Pediatrics, vol. 128, no. 1, Jul. 2011, doi: 10.1542/peds.2010-2267.
106. Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H, Baş F, Saka N, Neyzi O. Puberty and Pubertal Growth in Healthy Turkish Girls: No evidence for secular trend. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2011 Jan 10;1(1).

107. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, Sevinc O. Pubertal Development of Turkish Children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2008 Jan;21(10).
108. Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual maturation in Turkish girls. *Annals Of Human Biology*. 1975;2(1):49–59.
109. Poomthavorn, P, Suphasit, R, Mahachoklertwattana, P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:524–8. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.507289>. Search in Google ScholarPubMed
110. Neely, EK, Lee, PA, Bloch, CA, Larsen, L, Yang, D, Mattia-Goldberg, C, et al.. Leuprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty: hormonal suppression and recovery. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010:398639. <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2010-398639>. Search in Google Scholar
111. Briscoe, A., Chen, K., & Klein, K. O. (2022). No pubertal growth spurt, rapid bone maturation, and menarche post GnRHa treatment in girls with precocious puberty. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 35(11), 1401–1409. <https://doi.org/10.1515/jpem-2022-0389>
112. Baek, J. W., Nam, H. K., Jin, D., Oh, Y. J., Rhie, Y. J., & Lee, K. H. (2014). Age of menarche and near adult height after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with central precocious puberty. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 19(1), 27–31. <https://doi.org/10.6065/apem.2014.19.1.27>
113. Gyon Y, Yun YJ, Kim YD, Han HS. Age at menarche and near final height after treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist alone or combined with growth hormone in Korean girls with central precocious puberty. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2015

Oct;24(4):175-83. doi: 10.1297/cpe.24.175. Epub 2015 Oct 24. PMID: 26568658; PMCID: PMC4628952.

114. Partsch C-J, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002;56(2):129–48.

115. Brito, V. N., Latronico, A. C., Arnhold, I. J., & Mendonça, B. B. (2008). Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 52(1), 18–31. <https://doi.org/10.1590/s0004 27302008000100005>

116. Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr* 2000;137(6):819–25.

117. Giabiconi E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva A-C, Brauner R. Presentation of 493 Consecutive Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Single-Center Study. *PlosOne*. 2013 Jul 30;8(7).

118. Prété G, Couto-Silva A-C, Trivin C, Brauner R. Idiopathic central precocious puberty in girls: presentation factors. 2008; 1471-2431/8/27

119. Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM and Muller J (1998) Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr* 132, 105–108.

120. Moreno – Perez O, Carles Genoves C, Moreno Macian F, Rius Peris J, Albiach Mesado V. Complete isosexual precocious puberty: Clinical and laboratory features. *An Pediatr (Barc)*. Nov;69(5):413-9.

121. Liat de Vries, Moshe Philp. Pelvic ultrasound examination in girls with precocious puberty is a useful adjunct in gonadotropin-releasing hormone analogue therapy monitoring. *Clinical Endocrinology*, September 2011, Pages 372-377.
122. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:695–701.
123. Helvacioğlu, D., Demircioğlu Turan, S., Güran, T., Atay, Z., Dağçınar, A., Bezen, D., Özturan, E. K., Darendeliler, F., Yüksel, A., Dursun, F., Kılınç, S., Semiz, S., Abalı, S., Yıldız, M., Önder, A., & Bereket, A. (2021). Cranial MRI Abnormalities and Long-term Follow-up of the Lesions in 770 Girls With Central Precocious Puberty. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(7), e2557–e2566. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab190>
124. C. M. Burt Solorzano and C. R. McCartney, “Obesity and the pubertal transition in girls and boys”, *Reproduction*, vol. 140, no. 3. pp. 399–410, Sep. 2010. doi: 10.1530/REP-10-0119.
125. F. Juul, V. W. Chang, P. Brar, and N. Parekh, “Birth weight, early life weight gain and age at menarche: a systematic review of longitudinal studies”, *Obesity Reviews*, vol. 18, no. 11, pp. 1272–1288, Nov. 2017, doi: 10.1111/OBR.12587.
126. N. Karaolis-Danckert, A. E. Buyken, A. Sonntag, and A. Kroke, “Birth and early life influences on the timing of puberty onset: results from the Donald (Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed) Study 1-3”, *Am J Clin Nutr*, 2009. doi: 10.3945/ajcn.2009.28259.

127. Park J, Hwang TH, Kim Y-D, Han H-S. Longitudinal follow-up to near final height of auxological changes in girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog and grouped by pretreatment body mass index level. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2018 Mar 31;23(1):14–20.
128. Davison KK, Susman EJ, Birch LL. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. *Pediatrics* 2003;111:815-821.
129. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF Jr, Crigler JF Jr, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4480-8.
130. Traggiai C, Perucchin PP, Zerbini K, Gastaldi R, De Biasio P, Lorini R. Outcome after depot gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: effects on body mass index and final height. *Eur J Endocrinol* 2005;153(3):4634.
131. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(5):626- 34.
132. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, Messina MF, Lombardo F. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004;150(4):533-7.

133. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):190-5.
134. Heger S, Pertsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4583-90.
135. Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold IJ, Mendonca BB. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2662-9.
136. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, Tatò L. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1096-101.
137. Lazar L, Lebenthal Y, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, de Vries L, Phillip M, et al. Treated and Untreated Women With Idiopathic Precocious Puberty: BMI Evolution, Metabolic Outcome, and General Health Between Third and Fifth Decades. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 Apr;100(4).
138. A. J. Arcari, M. G. Freire, M. G. Ropeleto, I. Bergada and E. Escobar. Body mass index in girls puberty during and after treatment with GnRH analogues. Arcari et al. *International Journal Pediatric Endocrinology* (2016) 2016:15

139. Borges MF, Franciscon PM, Cambraia TC, Oliveira DM, Ferreira BP, Resende EA, Palhares HM. Evaluation of central precocious puberty treatment with GnRH analogue at the Triangulo Mineiro Federal University (UFTM). *Arch Endocrinol Metab* 2015;59(6):515-2.
140. Benetti-Pinto CL, Camargo LBN, Magna LA, Garmes HM, Petta CA. Predictive factors for height gain in idiopathic central precocious puberty treated with GnRH analogues. *Rev Bras Ginecol Obstetr* 2008;30(12):609-13.
141. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg J, Chaussain JL. Final height after long term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1973-8.
142. Savas-Erdeve S, 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):211-217.