



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç. Dr. Sami HATİPOĞLU**

ERKEN ERGENLİK NEDENİYLE TAKİP EDİLEN KIZ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hasan Serdar KIHTIR

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Teoman AKÇAY**

İSTANBUL

2012

TEŞEKKÜR

Hastanemizde eğitimimi, sistemli ve huzurlu bir şekilde yürütebilmem için gerekli ortamı sağlayan değerli başhekimimiz Sn. Dr. Zafer ÇUKOROVA 'ya; Tez çalışmamı katkılarıyla zenginleştiren klinik şefim Sn. Doç. Dr. Sami HATİPOĞLU ve tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Teoman AKÇAY başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başasistan ve uzman doktorlara; asistanlık süresince yardımlarını esirgemeyen asistan doktor arkadaşlarıma ve hastanemiz personeline teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın her alanında olduğu gibi tez yazım aşamasında da büyük yardımlarını gördüğüm eşim Zeynep KIHTIR'a ve sevgili kızım İpek KIHTIR'a teşekkürler ediyorum.

Dr. Hasan Serdar KIHTIR

KISALTMALAR

HPG	: HİPOTALAMUS-PİTÜİTER-GONADAL (HPG) AKS
PBH	: PUBERTAL BÜYÜME HIZI
TV	: TESTİS VOLÜMÜ
GNRH	: GONODOTROPİN RLEASİNG HORMON
KMD	: KEMİK MİNERAL DANSİTESİ
GH	: GROWT HORMON,(BÜYÜME HORMONU)
İGF-1	: İNSÜLİN LİKE GROWT FAKTÖR 1
FGFR1	: FİBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR 1
LH	: LÜTEİNİZE EDİCİ HORMON
FSH	: FOLİKÜL SİTÜMÜLE EDİCİ HORMON
KİBAS	: KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞI SENDROMU
SSS	: SANTRAL SİNİR SİSTEMİ
B-HCG	: HUMAN CORİONİC GONODOTROPİNİ BETA
SHBG	: SERUM HORMON BAĞLAYICI GLOBULİNİ
LDL	: DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİN
AMH	: ANTİ MÜLLERİAN HORMON
DHEA-S	: DİHİDROEPIANDROSTERON- SÜLFAT
PP	: PUBERTE PREKOKS
GBPP	: GONODOTROPİN BAĞIMLI PUBERTE PREKOKS
GBAPP	: GONODOTROPİN BAĞIMSIZ PUBERTE PREKOKS
GY	: GRAY
MAS	: McCUNE ALBRIGHT SENDROMU
CYP	: SİTOKROM P
ACTH	: ADRENOKORTİKOTROFİK HORMON
KAH	: KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ
17PGN	: 17 α -HİDROKSİPREGNENOLON
17-OHP	: 17 HİDROKSİPROGESTERON
USG	: ULTRASONOGRAFİ
MRG	: MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
SDS	: STANDART SAPMA
VKİ	: VÜCUT KİTLE İNDEKSİ
PKOS	: POLİKİSTİK OVER SENDROMU
E2	: ÖSTRADİOL

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Pubertal evrelere göre beklenen gonadotropin düzeyleri.....	12
Tablo 2: Prematür seksüel gelişimin sık görülen sebepleri.....	18
Tablo 3: Seksüel prekositenin incelenmesi.....	27
Tablo 4: Hastaların geliş şikayetlerine göre dağılımı.....	39
Tablo 5: Grup I 'in demografik özellikleri.....	40
Tablo 6: Grup I'in alt grupları.....	41
Tablo 7: Grup I'in alt gruplarının karşılaştırmalı gösterimi.....	42
Tablo 8: Grup I'in alt gruplarının çoklu karşılaştırması.....	42
Tablo 9: Grup II'nin Genel Demografik Özellikleri.....	43
Tablo 10: Grup III'ün demografik özellikleri.....	45
Tablo 11: Grup IV Demografik Özellikler.....	46
Tablo 12: Gruplar arasındaki korelasyon analizi.....	46
Tablo 13: Gruplar Arası Erken Puberteyi Öngördürücü Faktörlerin Çoklu Karşılaştırması.....	48
Tablo 14: Farklı toplumlarda sosyo ekonomik düzeye (SED) göre ortalama menarş yaşları.	52
Tablo 15: Borges ve ark. 2008 yılındaki çalışma sonuçları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Hipotalamus-Pitüiter-Gonad aksı.....	2
Şekil 2 : Kız çocuklarında Tanner evreleri.....	4
Şekil 3: Erkeklerde Tanner Evreleri.....	5
Şekil 4: Pubertal Hipotalamus-Pitüiter-gonadal aksı.....	11
Şekil 5: Seksüel prekositenin incelenmesi.....	17
Şekil 6: GnRHa (löprolid asetat) stimülasyon testi sonrası LH (A) ve FSH (B) yanıtları.....	28
Şekil 7 : Grupların grafiksel dağılımı	39
Şekil 8 : Grup I'in alt gruplarının grafiksel gösterimi.....	41
Şekil 9: Grup I'in alt gruplarının grafiksel olarak karşılaştırılması.....	42
Şekil 10: Grup II. Vakaların Tanner Evrelerine Göre Dağılımı.....	44
Şekil 11: Grup II. Vakaların tanılarına göre dağılımı.....	44
Şekil 12: Grupların karşılıklı grafiksel olarak değerlendirilmesi.....	47
Şekil 13: Mogensen ve ark. 2011 vakaların dağılımı.....	49
Şekil 14: Morgensen ve ark. 2011 ile bizim çalışmamızdaki vaka dağılımının grafiksel karşılaştırılması.....	50
Şekil 15: Morgensen ve ark. 2011 ve çalışmamız arasında Prematür telarş ve prematür adrenarş vakalarının karşılaştırılması.....	50

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
İÇİNDEKİLER	v
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Giriş.....	2
2.2 NORMAL PUBERTE.....	2
2.2.1 Seküler trend (Yüzyılın Eğilimi).....	2
2.2.2 Pubertede fiziksel değişimler	3
2.2.3 Pubertede over gelişimi.....	6
2.2.4 Pubertede testis gelişimi	7
2.2.5 Jinekomasti.....	7
2.2.6 Kemik mineral dansitesi (KMD)	7
2.2.7 Vücut kompozisyonu.....	8
2.2.8 Pubertal büyüme	8
2.3 PUBERTEDE ENDOKRİN DEĞİŞİMLER	9
2.3.1 Hipotalamik GnRH.....	9
2.3.2 Pitiüiter gonadotropinler	10
2.3.3 Seks steroidleri.....	12
2.3.4 Aktivin ve inhibin	14
2.3.5 Anti-Müllerian hormon	14
2.3.6 Endokrin pubertal gelişimin temelleri	14
2.3.7 Adrenarş.....	16
2.4 ANORMAL PUBERTE	17
2.4.1 Pubertal gelişimin normal limitleri.....	17
2.4.2 Puberte prekoks.....	17
2.4.3 Etiyoloji.....	18
2.4.3.1 Gonadotropin-bağımlı puberte prekoks (Gbpp).....	18
2.4.3.2 Gonadotropin bağımsız puberte prekoks (GBaPP).....	20
2.4.4 Gonadotropin salınımının anormal paternleri.....	22
2.4.4.1 Prematüre telarş	22
2.4.4.2 Telarş varyant	22
2.4.4.3 Primer hipotiroidizm.....	22
2.5 ADRENAL ANDROJENLERLE İLİŞKİLİ SEKSÜEL PREKOSİTE.....	23
2.5.1 Adrenarş.....	23
2.5.2 Konjenital adrenal hiperplazi (KAH).....	23
2.5.3 Adrenal tümörler.....	24
2.6 GONADAL SEKS STEROİDLERİ	24
2.6.1 Gonadal tümörler.....	24
2.6.2 Eksojen seks steroidleri.....	24
2.7 SEKSÜEL PREKOSİTE İLE İLİŞKİLİ SORUNLAR	25
2.7.1 Psikososyal problemler	25
2.8 SEKSÜEL PREKOSİTENİN KLİNİK VE TANISAL DEĞERLENDİRİLMESİ.	25
2.8.1 Görüntüleme yöntemleri.....	25
2.8.2 Biyokimyasal tetkikler	28
2.9 TEDAVİ	29
2.10 GENEL YAKLAŞIM	29
2.10.1 Gonadotropin bağımlı puberte Prekoks.....	30
2.10.2 Gonadotropin bağımsız puberte prekoks	32
2.10.3 Tedavinin sonlandırılması ve uzun dönem takip.....	32

2.11	GEÇİKMİŞ PUBERTE	32
2.11.1	<i>Değerlendirme</i>	32
2.11.2	<i>Ayırıcı tanı</i>	34
2.11.2.1	<i>Yapısal puberte gecikmesi</i>	34
2.11.2.2	Hipogonadotropik hipogonadizm	34
2.11.2.3	Hipergonadotropik hipogonadizm	35
2.11.3	<i>Tedavi</i>	35
MATERYAL VE YÖNTEM.....		37
3.1	ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ:	37
3.2	ÇALIŞMADAN DIŞLANMA ÖLÇÜTLERİ:	37
3.3	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	38
BULGULAR.....		39
4.1	GRUP I: ERKEN MEME GELİŞİMİ	40
4.2	GRUP II: SADECE ERKEN PUBİK VE/VEYA KOLTUKALTI KILLANMASI İLE GELEN GRUP	43
4.3	GRUP III: HEM TELARŞ HEM DE PUBARŞ/ADRENARŞ İLE BAŞVURAN GRUP	44
4.4	GRUP IV: ERKEN MENARŞ İLE GELEN GRUP	45
4.5	ERKEN PUBERTENİN BELİRLEYİCİLERİ AÇISINDAN GRUPLAR ARASI BAĞINTI ANALİZLERİ	46
TARTIŞMA.....		49
ÖZET		56
REFERANSLAR.....		58

GİRİŞ VE AMAÇ

Puberte insan hayatında üreme yeteneğinin kazanılması ile sonuçlanan sekonder seksüel karakterlerin hormonal değişimlerle beraber belirginleşmesiyle ilerleyen önemli bir gelişimsel süreçtir. Pubertede ortaya çıkan değişiklikler ve bu değişikliklerin oluşum sıraları tanımlanmış olmakla beraber pubertenin başlangıç zamanı ve ilerleyişi bireye özgüdür ve bu ilerleme hipotalamustaki karmaşık genetik mekanizmalar tarafından yönetilmekte ve etnik, nütrisyonel ve çevresel pek çok faktörden etkilenmektedir. Pubertenin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlaması puberte prekoks olarak tanımlanır. Ancak son zamanlarda puberte başlangıç yaşında ‘yüzyılın eğilimi’ olarak da adlandırılan bir geriye kayma olduğu ve bu sınırların erkene alınması gerekliliği iddia edilmektedir. Puberte prekoks, çocuk endokrinoloji merkezlerine yapılan başvuruların en sık nedenleri arasındadır. Bir çocukta puberte prekoksunu tanımlayabilmek için aynı popülasyondaki normal çocukların verilerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle her toplumun puberte başlangıç yaşı ve temposu ile ilgili kendi referans verilerini oluşturması ve bu verileri belirli aralıklarla güncellemesi gerekmektedir.

Gelişmiş ülkelerde menarş yaşının son 200 yılda 17 yaştan 12,8 yaşa gerilediği, son 30-40 yılda bu gerilemenin durduğu bildirilmektedir. Menarş yaşındaki bu gerilemenin nedeni sosyoekonomik, nütrisyonel durum ve hijyendeki iyileşme ile ilişkilendirilmektedir. Son dönemlerde Amerika ve Avrupa’da bildirilen bazı yayınlarda menarş yaşı değişmezken, meme gelişiminin erkene kaydığı ve bunun dünya çapında obezite prevalansındaki artışla ve endokrin bozucularla ilişkili olabileceği yorumları yapılmaktadır.

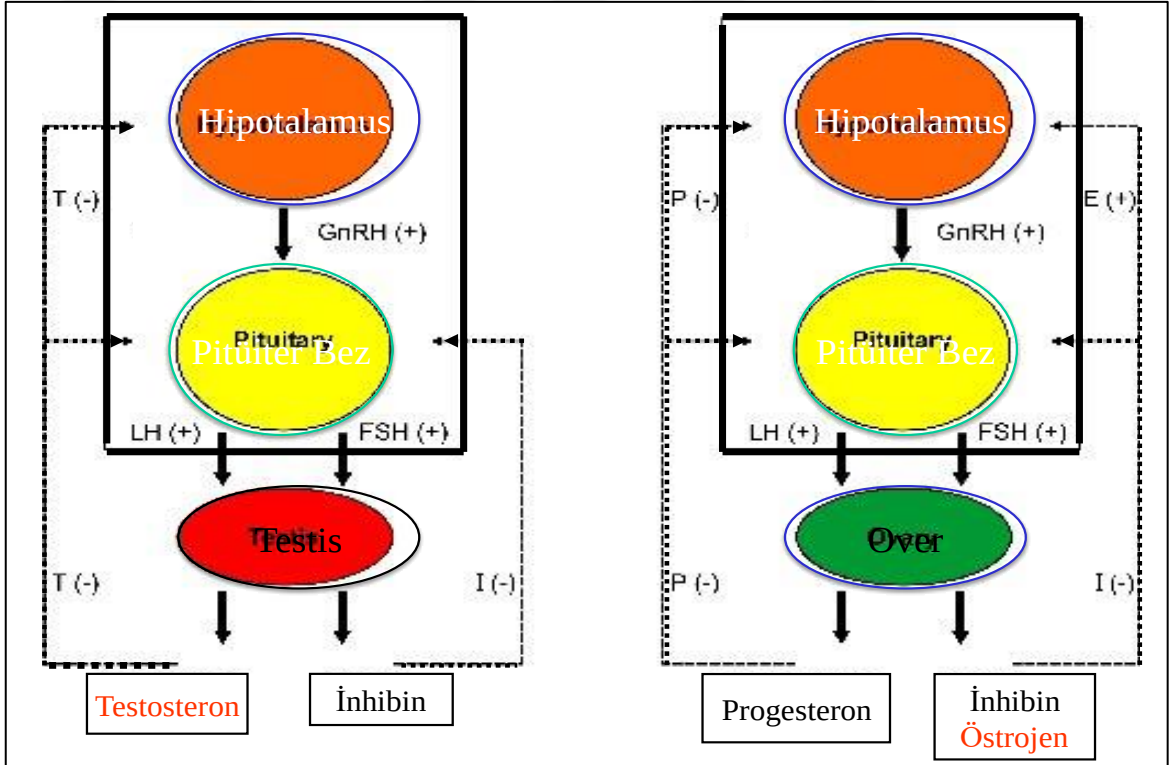
Araştırmamızda:

1. Erken ergenlik şikayeti ile gelen kız çocuklarındaki gerçek puberte prekoks insidansının hesaplanması
2. Erken ergenlik ile ilgili ailelerin bilgi durumunun değerlendirilmesi
3. Fiziksel gelişim ve hayat tarzının erken ergenlik ile ilişkisinin irdelenmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1 Giriş

Adolesan dönemi fiziksel, hormonal, ruhsal ve sosyal olarak çocukluktan yetişkinliğe geçiş sürecidir. Pubertal değişimler çocuğu fertil bir erişkine dönüştüren endokrin aktivitelerdeki düzenli ve sıralı değişimlerin bir sonucudur. Bu değişimler hayatın ilk dekadının sonuna doğru başlamakla birlikte *in utero* dönemde ve hayatın ilk yılında da hipotalamus-pitüiter-gonadal (HPG) aks (Şekil 1) aktif durumdadır [1]. İnfantil mini puberte olarak da adlandırılan bu dönemin sonunda gonadotropin sekresyon ve amplitüdü kısıtlanarak aks puberteye kadar baskılanır.



Şekil 1 : Hipotalamus-Pitüiter-Gonad aksı.

2.2 Normal puberte

2.2.1 Seküler trend (Yüzyılın Eğilimi)

Geçtiğimiz yüzyılda özellikle kız çocuklarında puberte yaşı daha erkene kaymaktadır. Son 100-150 yıl içinde endüstrileşmiş Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde puberte başlangıç yaşı her dekada yaklaşık 2-3 ay kadar gerilemiştir [2]. Menarş yaşına göre tanımlandığında özellikle batı Avrupa ülkelerinde bu eğilimin durakladığı görülür, ancak meme gelişimi esas alınırsa (meme evre 2) eğilim muhtemelen

devam etmektedir. Menarş yaşı pek değişmemiş olmakla beraber puberte süresi uzamıştır [3]. Batı ülkelerinde yapılan bu gözlemlerin aksine, yaşam tarzı fazla değişmemiş ülkelerde menarş yaşında erkene kayma gözlenmemiş [4] ancak yaşam şartlarının hızlıca düzeldiği, düşük sosyoekonomik ülkeden evlat edinme gibi durumlarda pubertal yaştan erkene kaydığı görülmüştür [5].

Beslenmenin yetersiz olduğu durumlarda beslenme durumu ve puberte arasındaki ilişki önemli hale gelir. Kronik hastalıklar ve malnutrisyon gecikmiş pubertenin önemli sebeplerindendir. Ağır fiziksel aktivite de özellikle ince yapılı kızlarda puberte gecikmesine neden olabilir [6]. Obezite erken menarş ve ileri fiziksel gelişimle ilişkili görülse de patolojik obezite durumlarında menarş gecikebilir [7]. Ebeveynlerine oranla daha hızlı ve erken olan vücut gelişimi ile birlikte erken puberte ile final boyun etkilenmemesi, hali hazırdaki erken puberte eğiliminin açıklaması olabilir. Japonya’da yapılan bir araştırmadan alınan sonuçlara göre doğumda ortalama boy son 40 yılda değişmezken 2 yaşından erişkin yaşa kadara yaklaşık 10mm/dekat’lık artışlar olmuştur. Bu şu anlama gelir: iki yaşındaki bir Japon çocuğu 40 yıl önceki akranlarından yaklaşık 4 cm kadar daha uzundur [8].

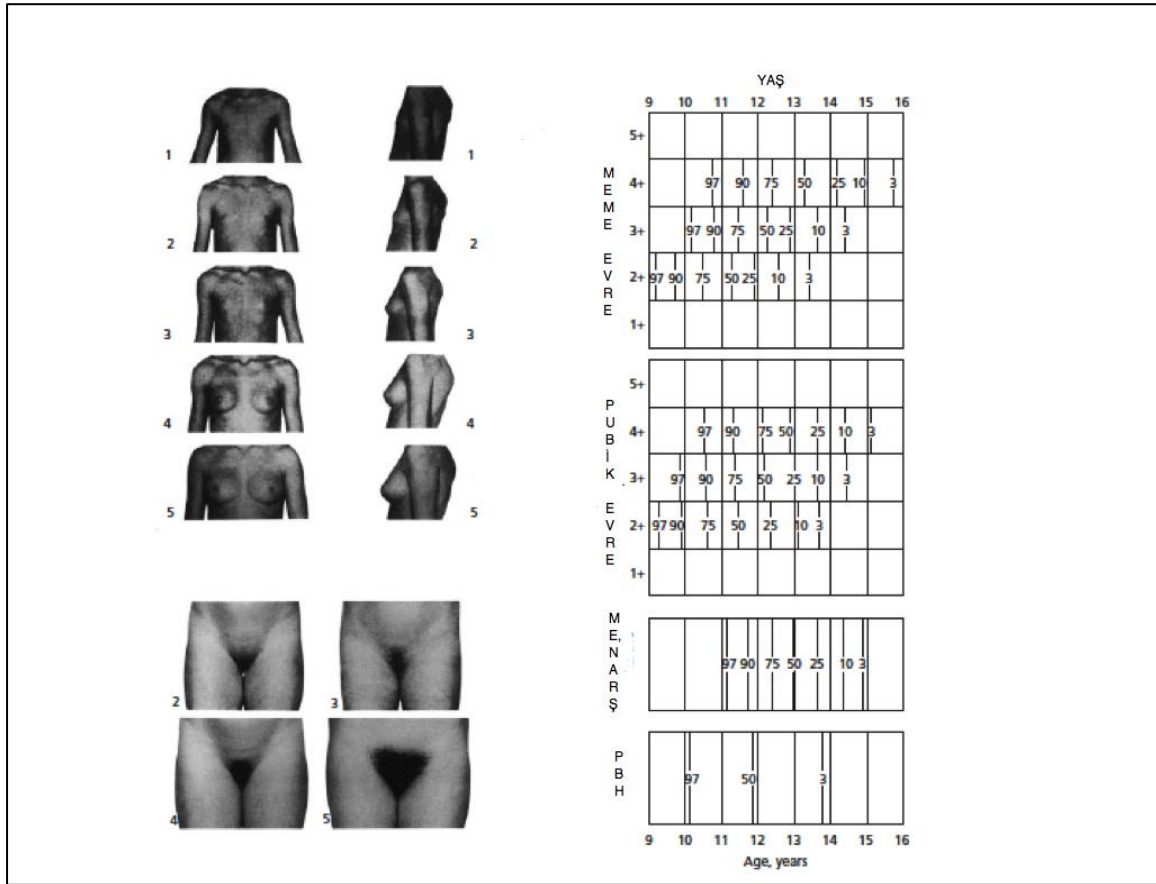
Kız çocuklardaki menarş zamanı ve pubertal değişimler erkek çocuklara oranla daha iyi dökümente edilmiştir. Bununla beraber veriler erkek çocuklarda puberte başlangıç zamanının çok fazla değişmediğini göstermektedir [9][10]. Leipzing J.S. Bach korosunda soprano sesleri çıkaran erkek çocuklarında ses kalınlaşmasının daha erken yaşlara kaydığı bildirilmiştir. Pubertenin başlamasında genetik faktörler çok önemli rol oynar. Afro-Amerikan kız çocuklarında ortalama menarş yaşı 12.2 iken, Asya kökenli kız çocuklarında 12.9 olarak tespit edilmiştir [5]. Sosyal ve ekonomik farklılıklar dikkate alınmadığı takdirde sekonder seksüel karakterlerin gelişim yaşında etnik farklılıkların halen önemli bir faktör olduğu dikkati çekmektedir. Anneler ve kızları arasındaki menarş yaşının uyumu pubertal değişimlerin genetik alt yapısı ile ilgili diğer bir kanıt olarak kabul edilebilir.

2.2.2 Pubertede fiziksel değişimler

Tüm dünyada yaklaşık 30 yıldır Tanner’in kızlar ve erkekler için önerdiği puberte evreleme ölçütleri ve zamanlaması (Şekil 2; Şekil 3) kullanılmaktadır. [11,12].

Meme gelişimi primer olarak overlerden salınan östrojen ile kontrol edilir. Meme gelişimi kız çocuklarında ve ailelerinde yersiz endişeler yaratabilecek şekilde birkaç ay unilateral olarak devam edebilir. Normal kız çocuklarında meme gelişimi sıklıkla aksiller

ve pubik kıllanma ile uyumlu olarak ilerler ancak ayrı olarak evrenir. Bununla beraber aksiller ve pubik kıllanma esas olarak adrenal androjenlerin kontrolü altındadır. Meme gelişiminin 2. evresinden yaklaşık 6-9 ay sonra büyüme hızı pik yapmaktadır.



Şekil 2 : Kız çocuklarında Tanner evreleri (PBH: pubertal büyüme hızı)

Kız çocukları Tanner meme gelişim evreleri

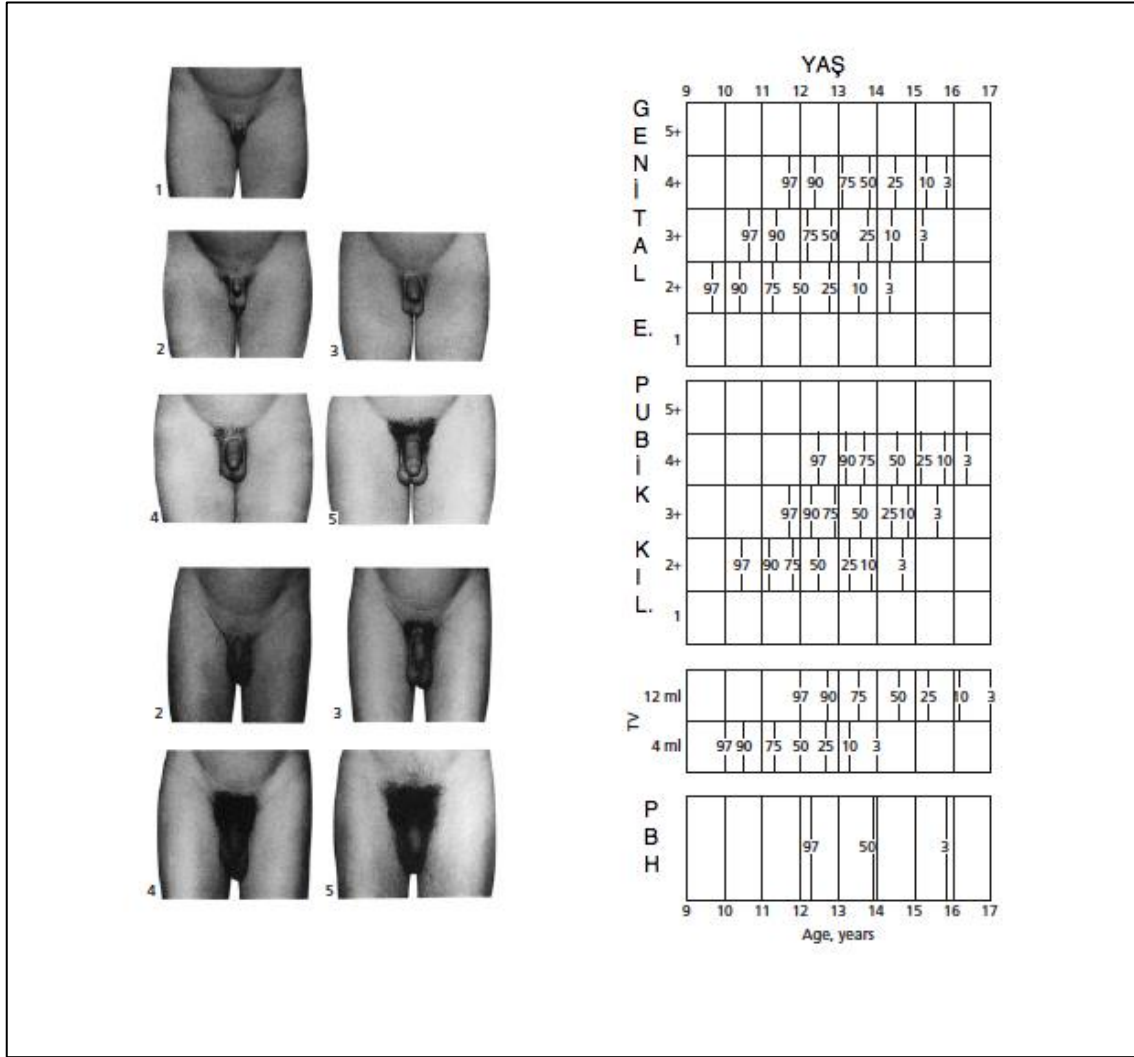
Evre 1: İnfantil durumdur.
 Evre 2: Göğüs tomurcuğu belirmiş, papilla yükselmiş, areola çapı artmaya başlamıştır.
 Evre 3: Göğüs ve areola daha büyümüştür. Yandan bakıldığında devamlılık gösteren konturu vardır.
 Evre 4: Areola ve papilla daha da büyümüş olup ikisi göğsün geri kalanının konturunu aşan bir çıkıntı oluşturmuştur.
 Evre 5: Erişkin göğsü. Areolaya ait çıkıntı gerilemiş erişkin göğsünün tipik düz yuvarlak konturu oluşmuştur. Sadece papilla çıkıntı halindedir.

Kız çocukları Tanner pubik kıllanma evreleri

Evre 1: Pubik bölgede kıl yoktur
 Evre 2: Başlıca labial bölgede pigmentli düz kıllar mevcuttur
 Evre 3: pigmentli kıllar kıvrıklaşmaya ve mons pubis üzerine yayılmaya başlamıştır.
 Evre 4: Pigmentli kıllar mons pubis üzerine yayılmış ancak üçgen tam oluşmamıştır.
 Evre 5: Erişkin evre. Kıllar pubik üçgeni tam olarak kaplamıştır.

Erkek çocuklarda Prader orşidometresi ile ölçülebilen testis hacminin 4 ml'ye ulaşması pubertenin ilk bulgusu olarak kabul edilir. Sertoli hücrelerinin artışı Leydig hücrelerine göre testiküler büyümenin esas sebebidir. Lüteinizan hormon reseptör aktivasyonu ile gelişen ve Sertoli hücrelerine oranla belirgin Leydig hücre hiperplazisi ile seyreden gonadotropin bağımsız puberte prekosta (testotoksikoz) testisler fallus ve pubik kıllanmadaki gelişime oranla beklenenden (<4 ml) daha küçük olarak görülür. Penis ve genital organların gelişimi sıklıkla pubik kıllama ile uyumlu olarak ilerler, çünkü her

ikiside androjenlerin kontrolü altındadır. Bununla beraber pubik kıllanma ve genital gelişim birbirinden ayrı olarak evrelendirilmektedir. Bu şekilde klinik olarak daha değerli bilgiler elde edilebilir. Örneğin testis büyümesi olmaksızın yalnızca pubik kıllanmanın ilerlemesi gonadal androjenlerden ziyade adrenal kaynaklı androjenlerin olaydan sorumlu olduğunu düşündürür.



Şekil 3: Erkeklerde Tanner Evreleri (PBH: pubertal büyüme hızı, TV: testis volümü)

Erkek çocuklarda genital Tanner evreleri

- Evre 1: İnfantil dönem
- Evre 2: Testisler ve skrotum büyür. Skrotal derinin kıvamı değişir rengi pembeleşir
- Evre 3: Penis daha çok boyuna ve enine büyür. Testisler daha büyüktür
- Evre 4: Penisin hem eni hem boyu belirgin büyümüş, glans gelişmiştir. Testisler daha büyük skrotal deri koyu renktedir.
- Evre 5: Erişkin evresi.

Erkek çocuklarda Tanner pubik kıllanma evreleri

- Evre 1: Pubik bölgede kıl yoktur
- Evre 2: Başlıca penis tabanında pigmentli düz kıllar mevcuttur
- Evre 3: Pigmentli kıllar kıvrıklaşmaya ve mons pubis üzerine yayılmaya başlamıştır.
- Evre 4: Pigmentli kıllar mons pubis üzerine yayılmış ancak üçgen tam oluşmamıştır.
- Evre 5: Erişkin evre. Kıllar pubik üçgeni tam olarak kaplamıştır.

Pik büyüme hızı erkek çocuklarda kızlara nazaran daha geç olur ve sıklıkla testis hacmi ile yakın ilişkilidir. Testis hacminin 8 ml olması ile birlikte seste kabalaşma belirir ve testis hacminin 10-12 ml olması ile hem pik büyüme hızına ulaşılır hemde sesteki kalınlaşma daha belirgin hale gelir.

2.2.3 Pubertede over gelişimi

Embriyolojik dönemde yolk sak kesesinde primordial germ hücrelerinden oogonialar belirmeye başlar [13]. İleride primordial folikülleri oluşturacak olan germ hücreleri 6-7 milyon oogonia oluşturacak şekilde mitozla bölünerek fetal hayatın 6. ayından itibaren genital çıkıntıya doğru göç etmeye başlarlar. Oogonialar mayoz bölünmeye başlayıp profaz aşamasında kalırlar. Profaz aşamasında kalan bu oogonialar primer oosit olarak adlandırılır. Primordial foliküller, primer oositin, sonrasında granüloza hücrelerini oluşturacak olan içsi hücreler ve ileride teka hücreleri ile sınırı oluşturacak olan bazal lamina ile çevrenmesi ile oluşur. Doğumda 2-4 milyon kadar primordiyal folikül olmasına rağmen apoptotik mekanizmaların etkisiyle yaklaşık 400.000 tanesi menarşa kadar varlığını sürdürebilmektedir [13].

İlk ovulasyonla beraber mayotik metafaz primer oositi sekonder oosite (fallop tüplerine atılacak olan) çevirir [14]. Sekonder oositin ovuma dönüşümü sperm penetrasyonu sonrası 2. mayoz bölünmenin tamamlanması ve polar cisimciğin atılmasıyla gerçekleşir. Fetal dönemde ve çocuklukta bazı foliküller antral safhaya kadar büyürler, ancak gelişmekte olan foliküllerin çoğu puberteye kadar atreziye uğrar, yalnızca iri olan birkaç folikül gelişmeye devam ederler. Çapı 4 mm'nin üzerinde 6 veya daha fazla folikülün bulunması pulsatil GnRH sekresyonunu doğrular nitelikte olmakla birlikte normal prepubertal kızlarda, henüz menarş gerçekleşmemiş pubertal evredeki kızlarda ve anoreksia nervosa'nın iyileşme döneminde de bu durum görülebilir. Bu '*multikistik*' görünüm geribildirim mekanizmalarının henüz gelişmediği nokturnal pulsatil gonadotropin salınımı için karakteristik kabul edilir [15].

Normal kız çocukları ve Turner sendromlu hastalar için over ve uterus büyüklük ve şekilleri için standartlar mevcuttur [16–18]. Uterus çocukluk çağından kraniyokaudal yönde uzanır, erişkin uterus fleksiyonu çocuk yaş grubunda görülmez. Miyometriyum pubertenin erken dönemlerinden itibaren büyümeye başlar ve böylece korpusun genişlemesiyle erişkin korpus-serviks oranı oluşur. Serviks gelişimini erişkin şekil ve büyüklüğüne erişimini menarş öncesinde tamamlamaktadır.

2.2.4 Pubertede testis gelişimi

Erişkin testis hacminde en büyük payı seminifer tubüllerdeki germ hücreleri alırken prepubertal dönemde testis hacminin büyük kısmı Sertoli hücreleri tarafından oluşturulur. Seminifer tubüller puberteyle beraber genişlerler ve kan-testis bariyerinin gelişimi tamamlanır [19]. Prepubertal dönemde mezenkimal dokudan zengin intersitisyal doku içinde çok az miktarda bulunan Leydig hücreleri puberte ile beraber artarak daha belirgin hale gelirler.

Spermatogenezin histolojik olarak tespit edilmesi 11 ila 15 yaşlar arasındadır ve ortalama 13.3 yaşta (spermarş) sabah idrar örneklerinde spermler gösterilebilir [20]. Testiküler büyüme, pubik kıllanma gelişimi ve fallik büyümeyle ilişkili bir şekilde ortalama 13.5 yaş civarında ilk ejakülasyon görülebilir, ancak spermlerin erişkin şekil, motilite ve konsantrasyona ulaşması yaklaşık olarak kemik yaşının 17 yaşına gelmesiyle olur [21]. Bununla beraber immatür görünümlü erkek çocuklar bile fertil olabilir.

2.2.5 Jinekomasti

Pubertenin ilk evresinde henüz testosteron yeterli konsantrasyonlara ulaşmadan artan östrojenin etkisiyle (periferik aromatisasyonla testosterondan sentezlenir) yaklaşık %39-75 erkek çocukta meme büyümesi görülür [22]. Bulgular izole areolar ve minimal meme dokusu büyümesinden, önemli miktarda meme dokusu içeren hassas subareolar meme diski oluşumuna kadar değişebilir. Meme büyümesi çoğunlukla 2 yıl içinde gerilerken Klinefelter sendromu, parsiyel androjen direnci sendromu gibi biyoaktif testosteron yetersizliği ile giden durumlarda meme büyümesi kalıcı olabilir. Pubertal jinekomasti meme çapının 5 cm'den büyük olması ve 2 yıl içinde regresyonun gerçekleşmemesi durumunda patolojik sebepler açısından araştırılmalıdır. Kalıcı jinekomastide cerrahi seçenekler mevcuttur; bununla beraber aromatize olmayan androjenler ve aromataz inhibitörleri de tedavide kullanılabilir.

2.2.6 Kemik mineral dansitesi (KMD)

Süt çocukluğu ve puberte dönemleri kemik gelişimindeki en önemli dönemlerdir. Ergenlik döneminde kız çocuklarında pik kemik mineralizasyonu 14-16 yaşlar arasında olurken erkek çocuklarında bu dönem biraz daha gecikerek ortalama 17.5 yaşında olur [23]. Her iki cinsten de pik büyüme hızına erişilmesiyle beraber kemik mineralizasyon pikine de ulaşılır. KMD yalnızca seks steroidleriyle ilişkili olmayıp genetik etmenler [24], egzersiz [25] ve büyüme hormonu sekresyonu da önemli etkenlerdir.

Pubertal ve genç erişkinlik dönemlerinde kalsiyum alımı ile KMD arasında iyi bir korelasyon saptanamamış olup pik kemik mineralizasyonu için en önemli faktörün normal pubertal yaş olduğu düşünülmektedir [26]. Pubertal dönemdeki kemik gelişiminin fizyolojisi net olarak anlaşılan kadar, özellikle gecikmiş puberteli olgularda yeterli kalsiyum alımı ihmal edilmemeli veya GnRH analogları ile tedavi sağlanmalıdır.

2.2.7 Vücut kompozisyonu

Yağsız vücut kitlesi, iskelet kitlesi ve vücut yağı prepubertal kız ve erkek çocuklarında benzer oranlardadır. Bununla birlikte erkek çocuklarda puberteyle beraber, kemik ve yağsız vücut kitlesinde belirgin orantısal artış olurken, kız çocuklarında artış daha çok vücut yağı ve yağsız vücut kitlesinde olmaktadır [27]. Yağsız vücut kitlesindeki bu orantısal artış kızlarda 6 yaşında başlarken erkeklerde ortalama 9.5 yaşında başlamaktadır ve muhtemelen pubertenin en erken değişiklikleridir [28]. Pubertal olgunlaşma süreci sonunda erkeklerde kemik ve yağsız vücut kitlesi yaklaşık 1.5 kat artarken kızlarda vücut yağı erkeklere oranla iki kat artış gösterir.

2.2.8 Pubertal büyüme

Pubertal büyüme insan hayatında yenidoğan dönemi sonrasındaki en hızlı büyüme dönemidir. Kızlarda sekonder seks karakterleri henüz gelişmemişken başlayan büyüme dönemine karşın, erkeklerde kızlara nazaran 2 yıl gecikmeli olmak üzere, genital evre 3-4 ve meme evre 2-3'te ve yaklaşık 13.5 yaşlarında başlar [29].

Erişkin erkek ve kadın cinsiyet arasındaki temel farklardan olan ortalama 12.5 cm'lik boy farkı, pubertal dönemde erkeklerde kızlara oranla daha fazla boy kazanımıyla olur [30]. Menarş deneyimi yaşamış bir kız çocuğunun %2-3 kadar bir büyüme potansiyeli kalmıştır ve post menarşal dönemde 5-7.5 cm'lik bir boy artışı beklenir.

Pubertal büyüme birçok endokrin kontrol altındadır. Seks steroidlerinin büyüme kıkırdığı üzerine direkt etkisi olmaksızın, büyüme hormonu (GH) indirekt etkilerle büyümeyi etkiler. Artmış gonadal steroidler, GH salınım frekansını değiştirmezken amplitüdünü artırır ve bu sayede IGF-I yapımı stimüle olur [31].

Östrojen ister gonadal kaynaklı olsun, isterse testosterondan periferik aromatisasyonla oluşmuş olsun, pubertal dönemdeki artmış GH cevabının en önemli mediyatörüdür [32]. Prepubertal çocuklara verilen androjenler de aromatisasyonla östrojene dönüşerek GH cevabını artırır. Bununla beraber aromatize olmayan androjenlerle yapılan tedavilerde östrojen oluşmadığı için GH yapımında artış görülmez. Östrojen yapımını bloke eden tamoksifen benzeri ilaçlar da GH yapımını azaltır [33].

Tiroid hormonları pubertal büyüme atağının oluşması için gereklidir. Artmış büyüme hızı ile beraber alkalen fosfataz, serum-kemik alkalen fosfatazı, osteokalsin, Gla proteini ve tip III prokollajenin aminoterminal propeptidi gibi artmış döngüyü gösteren enzimlerin serum düzeyleri yükselir. Erişkinlerde bu enzimler pubertal seviyelerin çok altındadır [34].

Östrojenin büyüme üzerine bifazik bir etkisi bulunmaktadır; yüksek dozlarda büyümede duraksama gözlenirken, düşük dozlarda büyümeyi stimüle etmektedir [35]. Östrojen epifizyal füzyonun son evresinde majör rol oynamaktadır, öyleki östrojen reseptör eksikliği ya da aromataz eksikliği olan hastalarda patolojik uzun boyluluk sıktır. Bu hastalarda uzun kemiklerde epifizyal füzyon yetersizliği, artmış kemik döngüsü, azalmış kemik dansitesi ve pubertal büyüme atağının yokluğu sonucunda 3. dekada kadar devam edebilen büyüme görülür [36]. Östrojen uzun kemiklerde epifizyal füzyonda ve boy uzamasının duraklamasındaki ana etken olarak görülmektedir. Bu gözleme dayanarak çeşitli sebeplere bağlı boy kısalığının tedavisinde aromataz inhibitörlerinin tedavide kullanılması olasıdır, ancak yalnızca epifizyal füzyon öncesinde kullanıldığında sonuç verebilir [37].

2.3 Pubertede endokrin değişimler

2.3.1 Hipotalamik GnRH

Gonadotropin releasing hormon 69 amino asitlik bir prohormondan meydana gelen, 10 amino asitlik peptid yapıda bir hormondur. GnRH'ı kodlayan gen 8. kromozom üzerinde bulunur [38]. GnRH salgılayan nöronlar gelişimin erken safhalarında primitif olfaktör taslakta görülür ve sonrasında medial bazal hipotalamusa göç ederler [39]. Bu göç xp22.3'te lokalize olan *KAL* geni tarafından kontrol edilir. *KAL* geninin ya da son ürün olan ve antiproteaz aktivitesi ve adezyon fonksiyonu olan bir ekstrasellüler matriks komponenti olan ANOSMIN-1 proteininin yokluğu Kallman sendromu (X'e bağlı) olarak bilinir ve olfaktör çıkıntının yetersiz gelişimiyle birlikte gonadotropin yetersizliği ve anosmi ile karakterizedir [40]. Bununla beraber FGFR1 (fibroblast growth factor receptor) sinyalinin bozulması, olfaktör bulb disgenezisi ve hipogonadotropik hipogonadizm ile karakterize otozomal dominant kalıtmı Kallman sendromuna yol açmaktadır.

GnRH epizodik atımlar şeklinde hipotalamo-hipofizyel portal sisteme salınır. Bu salınımın frekansı gelişim, cinsiyet ve menstüryal periyodun evresiyle bağlantılı olarak değişim gösterir. Farklı yarı ömürleri olması nedeniyle GnRH salınım frekansındaki varyasyonlar, LH ve FSH'un görece konsantrasyonlarını değiştirmektedir.

GnRH esasen hipotalamusta lokalize olmakla beraber hipokampus, singulat girus ve olfaktör çıkıntıda da bir miktar gösterilmiştir. Bütünüyle GnRH nöronlarını içeren bir nükleus bulunmamakla beraber arkuat nükleus GnRH salınımında anahtar rol oynamaktadır. Gonadotropinler GnRH'ın pulsatil salınımı nedeniyle kan dolaşımına pulsatil olarak salınırlar. GnRH'daki bu salınım paterni, hipotalamik nöronların intrensek bir özelliği olup [41], GnRH puls jeneratörü olarak adlandırılır. Bu puls jeneratörü santral sinir sisteminin puberte ve cinsel gelişim üzerindeki ana kontrol mekanizması olup, birçok nörotransmitterin kontrolü altındadır. Örneğin adrenalin ve nöradrenalin GnRH salınımını arttırırken; dopamin, serotonin ve opioidler GnRH salınımını baskırlar.

Testosteron ve progesteron GnRH puls frekansını baskırlar. Bununla beraber prepubertal dönemde gonadotropin salınımının baskılanmasında majör etken olarak görülen GABA'nın fizyolojik supresyonu GnRH salınımını baskı altında tutarak gonadotropinlerin salınımı engeller [42]. SSS'nin hasara uğradığı KİBAS, tümör gibi durumlarda bu baskı ortadan kalkarak prematür puberte oluşabileceği bilinmektedir.

Bir çok peptid hormon-reseptör etkileşiminde olduğu gibi GnRH'da gonadotropin salgılayan hücrelerde ilgili reseptörlerine bağlanarak intraselüler kalsiyum artışına ve protein kinaz-C fosforilasyonuna sebep olarak LH ve FSH'un yapım ve sekresyonunu arttırır [43,44]. GnRH uyarısı, salınabilir halde hücre içinde bekletilen LH havuzunun hızlı bir şekilde salınmasına ve hızlı şekilde kan düzeyinin yükselmesine neden olur. Bununla beraber salınabilir LH havuzunun yeniden oluşması zaman alacaktır. Böylece epizodik GnRH salınımları gonadotropinlerin salınımını arttırmaktayken GnRH'nın sürekli infüzyonları GnRH reseptörlerinde down regülasyona neden olarak gonadotropin salınımı baskırlar. Bu fenomen özellikle puberte prekoks tedavisinde GnRH agonistlerinin kullanım gerekçesini gösterir. Östrojenler GnRH reseptörlerini arttırırken androjenler azaltmaktadır. GnRH reseptörlerine etki eden bu durumlar gonadotropin salınımının regülasyonunda oldukça önemli mekanizmalardır.

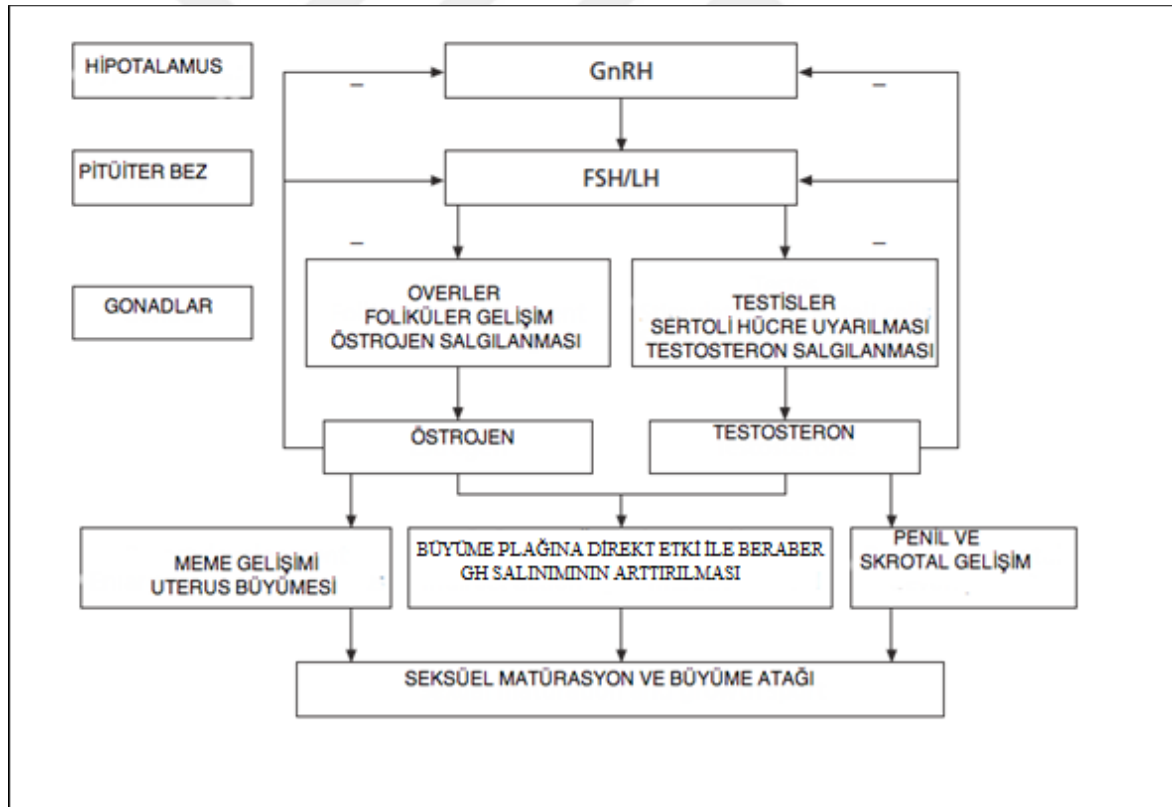
2.3.2 Pitüiter gonadotropinler

FSH ve LH glikoprotein yapıda hormonlar olup alfa ve beta olmak üzere iki alt birimden oluşurlar. 115 amino asitlik beta alt birimi hormona özgü iken alfa alt birimi diğer pitüiter glikoproteinlerle aynıdır. Plasentadan salgılanan human koryonik gonadotropini (hCG) 32 amino asitlik fazlalığı ve birkaç karbonhidrat eklentisi dikkate alınmazsa LH ile hemen hemen aynı yapıya sahiptir. Hormonal olarak aktif bölge olan LH- β alt birimi kromozom 19q13.32'de kodlanır ve β -hCG'nin kodlama bölgesine oldukça yakındır. β alt biriminin mutasyonu giden patolojik durumlara oldukça nadir rastlanır

öyleki β -LH geninde inaktive edici mutasyonla oluşan Leydig hücre yetersizliği ve puberte gecikmesi bir erkek vakada gösterilebilmiştir. β -FSH'ta inaktive edici mutasyona bağlı iki kız hastada foliküler matürasyon eksikliği ve amenore, aynı mutasyonlu 2 erkek hastada da azospermi gösterilmiştir [45,46].

LH ve FSH ön hipofizde aynı hücrelerde üretilirler ve bu hücreler gonadotrof hücreler olarak anılırlar. Gonadotroflar ön hipofiz boyunca kapiller membranlara komşu olacak şekilde yerleşirler. GnRH salınımını bozan hastalıklarda gonadotroflar inaktif ve küçük çaplı hücreler olarak görülürlerken, Turner sendromu gibi hipergonadotrofik hastalıklarda dikkat çekici endoplazmik retikulumlarıyla büyük hücreler olarak görülürler.

Serum gonadotropin konsantrasyonları puberte boyunca değişkenlik gösterir. Gonadotropinlerin epizodik salınımı nedeniyle rastgele ölçümler hormonların sekretuar dinamikleri ile ilgili bilgi vermez. Bununla beraber hiçbir üçüncü nesil ölçüm tekniği tek bazal hormon ölçümüyle puberte hakkında yeterli bilgi verememektedir.



Şekil 4: Pubertal Hipotalamus-Pitüiter-gonadal aksı

GnRH diğer birçok faktörle beraber gonadotropin salınımını regüle eder (Şekil 4). Seks steroidlerinin ve gonadal peptidlerin GnRH salınımı üzerine regülatuar etkileri mevcuttur. Negatif geribildirim etki seks steroidlerinin hipotalamik ve pitüiter inhibitör etkileriyle olur, bu durum gonadal disgenezi durumlarında prepubertal dönemde, hatta

infantil dönemde bile görülen çok yüksek gonadotropin düzeylerini açıklar. FSH salınımı üzerine inhibitör etki gösteren gonadal peptidlerden inhibin, hem over hem de testislerden salınırken folistatin yalnızca overlerden salınır. Progesteron LH puls frekansını yavaşlatır.

Östradiol düşük konsantrasyonlarda gonadotropin salınımını azaltırken yüksek düzeylerde pozitif geribildirim etkisi ile gonadotropin salınımını artırır. Bu gelişimsel evre özellikle mid-pubertal kız çocuklarında belirginleşir [47]. Bu süreçle beraber 48 saat boyunca devam eden artmış östradiol konsantrasyonu (<200-300 pg/ml) pitüiter gonadotroflardan LH salınımını tetikler [48] ve LH piki ile beraber 12 saat içinde olacak ovulasyon indüklenmiş olur. Gonodotrofların yeterli LH havuzu oluşturması, overlerin yeterli östrojen salma kapasitesine erişmesi gibi faktörler hipotalamo-pitüiter-gonadal (HPG) aksın olgunlaşması için gereklidir. Östradiol pitüiter glandın GnRH'ya duyarlılığını artırırken aynı zamanda GnRH'nın salınım frekansını da artırır. Böylece foliküllerin pozitif geribildirim etki yapabilecek yeterli östrojen üretecek boyuta gelmesi, pitüiter bezin yeterli LH piki sağlayabilecek LH havuzu oluşturması ve hipotalamusun yeterli GnRH salgılayabilmesi HPG aksının normal fonksiyonu için gereklidir. Artmış östrojen ile lüteinizasyon için LH indüklenirken FSH salınımı baskılanmaktadır.

KIZ ÇOCUKLARI TANNER EVRELERİ	LH (U/L)	FSH (U/L)	Estradiol (pg/mL)
I	0.01–0.21	0.50–2.41	5–10
II	0.27–4.21	1.73–4.68	5–115
III	0.17–4.12	2.53–7.04	5–180
IV	0.72–15.01	1.26–7.37	25–345
V	0.30–29.38	1.02–9.24	25–410
ERKEK ÇOCUKLARI TANNER EVRELERİ	LH (U/L)	FSH (U/L)	Testosterone (ng/dL)
I	0.02–0.42	0.22–1.92	2–23
II	0.26–4.84	0.72–4.60	5–70
III	0.64–3.74	1.24–10.37	15–280
IV	0.55–7.15	1.70–10.35	105–545
V	1.54–7.00	1.54–7.00	265–800

Tablo 1: Pubertal evrelere göre beklenen gonadotropin düzeyleri

2.3.3 Seks steroidleri

Testisin Leydig hücreleri kolesterolden başlayan bir dizi enzimatik reaksiyonla son ürün olan testosteronu sentezlerler. LH Leydig hücresinde reseptörlerine bağlandığı zaman membrana bağlı adenil siklazı aktive eder ve protein kinaz aktivasyonu ile sonuçlanacak olan sitozolik cAMP konsantrasyon artışı olur. Bu olaylar sonucunda testosteron sentezinin ilk basamağı olan p450_{scc} uyarılmasıyla kolesterolün pregnanolona dönüşümü başlar. LH maruziyeti sonrası LH reseptörleri ve post-reseptör cevaplarda yaklaşık 24 saat süren bir

gerileme görülür. Bu durum klinik olarak LH enjeksiyonları ile yapılan gün aşırı tedavilerde nadir görülen ancak her gün yapılan uygulamalarda karşılaşılan cevapsızlığı açıklar. Bu downregülasyonun engellenebilmesi için LH ya da HCG ile yapılan tedavilerin ikiya da üç gün aralarla verilmesi önerilmektedir.

Dolaşıma salgılanan testosteron serumda seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanır. Testosteronun SHBG'ye bağlanmamış kısmı serbest testosteron olarak bilinir ve hormonal etkilerden sorumlu aktif kısmı oluşturur. Taşıyıcı proteinden ayrılan serbest testosteron hedef dokuya geldiğinde hücre zarına difüze olarak 5 alfa-redüktazla (kromozom 2'den kodlanır ve genital cilt başta olmak üzere diğer cilt bölgelerinde bulunabilir [49]) dihidrotestosterona ya da aromataz (cyp19) ile östrojene dönüşebilir [50]. Testosteron ya da dihidrotestosteron androjen reseptörlerine (xq11-q12'de kodlanır) bağlanır. Testosteron/dihidrotestosteron-reseptör kompleksi genomik DNA'daki steroid duyarlı bölgelerine bağlanarak DNA transkripsiyon ve translasyonunu başlatır.

Dihidrotestosteron ve testosteron etki olarak farklı kabul edilirler, keza dihidrotestosteron olmadığı durumlarda fetal virilizasyon mümkün olmamaktadır. Androjen reseptörleri dihidrotestosterona testosterondan çok daha fazla afinite gösterirler. Testosteron LH supresyonu, Wolf kanal gelişimi ve erkek vücut yapısı oluşumundan sorumluyken, dihidrotestosteron eksternal genital organ virilizasyonu, fallus ve prostat büyümesi gibi sekonder seksüel karakterlerin oluşumu, androjen ilişkili saç dökülmesi ve sakal gelişimi ile ilişkilidir. Androjenlerin vücutta farklı etkileri de mevcuttur örneğin kas gelişimi, karaciğerde enzim sitümülasyonu ve hemoglobin sentez artışı testosteronun diğer etkileridir. Epifizyel plak üzerinden kemik matürasyonunun stimülasyonu için androjenler aromataz ile östrojenlere dönüşmelidir [36].

FSH da Sertoli hücrelerinde reseptörlerine bağlanır ve LH'un Leydig hücreleri üzerindeki etkisine benzer bir biçimde protein kinaz artışına neden olur. FSH, sperm gelişimini destekleyen seminifer tübüllerin artışından sorumlu olmakla beraber, bu etkinin mekanizması çok net değildir.

Östrojen testosteronla aynı biyokimyasal basamakların sonucunda oluşur. Tek fark son basamakta testosteronu östrojene çeviren aromataz reaksiyonudur. Kızlarda LH'un ovaryen hücre reseptörlerine bağlanması LDL reseptör ve uptake artışıyla sonuçlanan adenil siklaz aktivasyonu ile sonuçlanır. LH ovaryen hücrelerde steroidogenezin başlangıcı olan kolesterol-pregnanolon reaksiyonunu katalize eden p450scc'yi (hız kısıtlayıcı basamak) stimüle eder. Ovülasyon sonrasında LH'ın majör etkisi ovaryen teka hücreleri üzerindedir. FSH kendi hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak granüloza hücrelerinde testosteron-östrojen değişimini stimüle eder.

İnsanlarda esas aktif östrojen östradioldür ve dolaşımında SHBG ile taşınır. Östradiolün periferik etkileri testosteron ile aynı mekanizmalarla gerçekleşir. Östradiol meme ve uterin gelişimle beraber yağ dokusu dağılımı ve kemik gelişimi üzerine etkileri vardır. Düşük konsantrasyonlardaki östradiolün rutin tekniklerle ölçümü oldukça zordur. Geliştirilmiş yeni tekniklerle oksijen miktarlarındaki fark minimal olan prematür telarşlı ve normal gelişim gösteren kızlar, prepubertal kız ve erkekler, prepubertal ve pubertal kızlar arasındaki farklar ölçümlerle gösterilebilmektedir [52].

2.3.4 Aktivin ve inhibin

İnhibin; kızlarda ovarian granüloza hücreleri ve plasentadan, erkeklerde ise Sertoli hücrelerinde salgılanan heterodimerik yapıda transforme edici büyüme faktörü β ailesinden glikoprotein yapıda bir hormondur [53]. Sadece tek bir hipotalamik peptid tarafından uyarılmalarına rağmen FSH'nın inhibin tarafından baskılanması LH ve FSH arasında serum konsantrasyon farkını açıklamaktadır. Aktivin esasen inhibinin bir alt birimi olmakla beraber etkisi tamamen terstir ve FSH salgısını stimüle eder. Prepubertal kız ve erkek çocuklarda inhibin konsantrasyonları yükselerek plato yapar [54]. İnhibin konsantrasyonları erkek bebeklerde doğum sonrası 1-1.5 yıl boyunca erken testis aktivitesini gösterircesine erişkin seviyelerinin üstündedir. Gonadal yetmezlik gibi inhibin kaybı olan durumlarda hem pubertal hem de erişkinlik döneminde çok yüksek LH ve FSH seviyeleri görülür.

2.3.5 Anti-Müllerian hormon

Anti-müllerian hormon (AMH) fetal testislerde Sertoli hücrelerinde, ovaryen granüloza hücrelerinden salınır ve inhibine benzer şekilde TGF- β ailesindendir [55]. AMH kızlarda yenidoğan döneminde çok düşük seviyelerde olmasına rağmen erkeklerde fetal hayat ve yenidoğan döneminde yüksektir ancak sonrasında gerileme gösterir. Disgenetik testis vakalarında AMH düzeyleri düşük düzeylerdeydir. Erkeklerde sertoli hücreli tümörlerde ve kızlarda granüloza hücreli tümörlerde AMH düzeyleri yükselir. AMH ölçümleri, AMH üretimi devam eden inmemiş testis vakalarıyla testiküler dokunun hiç olmadığı konjenital anorşi vakalarının ayırımında kullanışlıdır.

2.3.6 Endokrin pubertal gelişimin temelleri

Fetal testosteron üretimi gebeliğin erken dönemlerinde plasental hCG'nin stimülasyonu ile başlar. Fetal pitüiter bez 20. gebelik haftasında LH ve FSH salgılayan hücreler barındırırken hipotalamik GnRH üreten nöronlar daha erken dönemde, 14. gebelik haftasından itibaren belirmeye başlar [56]. Hipotalamik GnRH'nın pitüiter beze ulaşması

20. gebelik haftasından önce mümkün değildir keza hipotalamo-pitüiter portal sistem 20. gebelik haftasından itibaren gelişimini tamamlamaktadır. Mid-gestasyonel dönemdeki bu GnRH uyarısıyla beraber gonadotropin seviyeleri oldukça yüksek konsantrasyonlara ulaşmakla birlikte, sonrasında gelişen downregülasyon mekanizmaları ile gonodotrofların GnRH'a cevabı kısıtlanır. Başlangıçtaki bu kontrolsüz hipotalamik GnRH salınımı esasen mid-gestasyonel dönemden itibaren SSS tarafından baskılanmaya başlanmakta olup, muhtemelen postnatal döneme kadar gonadotropin salınımını da kısıtlayan artmış seks steroidleri de katkıda bulunur.

Doğumda gonadotropin konsantrasyonları mid-gestasyonel döneme göre düşük olmakla beraber prepubertal dönemlere izafen yüksektir. Gonadotropinler doğum sonrası 2-4 yaşlara kadar epizodik olarak salınmaya devam eder [57]. Bu dönemde infantil gonadlardan testosteron ve östrojenin salınımı devam eder. Prepubertal seviyelerin üzerindeki bu salınım, pubertal dönemdeki düzeylerin ise oldukça altındadır. Hayatın ilk yılında salınan seks steroidlerinin, gonadotropinler üzerine ciddi baskılayıcı etkilerinin olması bu durumu açıklamaktadır. Bu mekanizmanın işler olmadığı Turner sendromu gibi gonadal durumlarda çok yüksek serum gonadotropin konsantrasyonları görülür. Bu hastalarda GnRH salınım paterninin normal kız çocuklarıyla aynı olmasına karşın amplitüdlerin arttığı gözlenmiştir [58,59].

SSS'nin kısıtlayıcı etkileri altında olan HPG aksı, yaklaşık 7 yaşında bir çocukta en düşük gonodotropin pulsatilitesi ve gonadal aktivitesiyle birliktedir [60,61]. Bu dönemdeki düşüş, gonadların bu baskılanma için zorunlu olmadığının gösterircesine, gonadal hastalarda (örn. Turner sendromu) da görülür. GnRH puls frekansı değişmezken amplitüdündeki değişimler gonadotropin düzeylerinde değişimlere neden olur [62]. Prepubertal dönemde düşük düzeylerde olmalarına rağmen prepubertal gonadal aktiviteyi gösterircesine östrojen ve testosteron seviyeleri duyarlı yöntemlerle saptanabilir.

Peripubertal dönemde fiziksel değişimler oluşmadan önce gonadotropin sekresyonunda geceleri artışlar görülmeye başlar. Yapılan ardışık ölçümler göstermiştir ki saatlik gonadotropin pulslarına cevap olarak gecenin geç saatleriyle sabahın erken saatlerinde seks steroidleri yükselmektedir. Kızlar testosteron salınımı açısından sirkadyen bir varyasyon gösterir. Prepubertal düşük seviyelerine rağmen pubertenin başlarında nispeten daha yüksek seviyelere çıkar. Prepubertal hakim androjen olan dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) adrenal kaynaklı olmakla beraber pubertal dönemde esas androjenler over kaynaklıdır [63]. Pubertenin ilerlemesiyle beraber

gonadotropinler ve seks steroidleri gündüzleri de yükselmeye başlar ve sirkadyen ritim geriler.

Peripubertal dönemde eksojen GnRH uyarılarına gonadotropin cevabında değişimler olur. Pubertal dönemde GnRH'ya cevap olarak LH salınımı erişkin patern ile artış gösterirken FSH salınımında gelişim ile beraber böyle bir değişim görülmez. Bununla beraber tüm gelişim evrelerinde kızlar erkeklere oranla daha yüksek FSH salınımı gösterirler.

Leptin adipoz dokuda üretilen ve hipotalamik reseptörlerine bağlanarak iştahı baskılayan bir hormondur. Yapılan fare deneyleri göstermiştir ki, leptin puberte üzerinde majör rol oynamaktadır. Öyle ki, leptin üretemeyen farelerde puberte başlamazken leptin verilen normal ancak immatür farelerde pubertal değişimler başlamaktadır. Leptin eksikliği olan insanlarda sıklıkla pubertal gecikme gözlenir ve bu hastalara verilen leptin tedavisi gonadotropin piki ile sonuçlanır [64]. Bu veriler leptinin puberte başlangıcı için tetikleyici olabileceğini önermekle birlikte yapılan çalışmalar göstermiştir ki kızlarda pubertal dönemde leptin yağ dokusuyla eş zamanlı olarak artmaktadır. Erkeklerde ise leptin yağ dokusunun azalmasıyla beraber azalmakta ancak yağsız vücut kitlesindeki leptin miktarı artmaktadır. Bu veriler göstermektedir ki leptin vücut kompozisyonlarındaki değişimlerden etkilenmekle beraber cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir [65,66]. Bu nedenle normal adolesanlarda leptinin puberteyi tetiklediği yönünde tatmin edici deliller bulunmamaktadır. Leptin puberte için ılımlı bir etken olmakla beraber pubertenin başlangıcı ya da devamlılığının sebebi olmaktan uzak görülmektedir.

2.3.7 Adrenarş

Seks steroidleri ve gonadotropinlerden yaklaşık iki yıl öncesinden salınmaya başlayan dehidroepiandrosteron(DHEA) ve androstenedion adrenal androjenler olarak bilinirler ve adrenal bezin zona retikülaris tabakasında üretilirler [67]. Adrenarş yaklaşık 6-8 yaşlarında başlayarak pubertenin geç dönemlerine kadar devam eder. Adrenarşın adrenal 17,20 liyaz ve 17 β -hidroksilaz enzim aktivitelerinin artışı sonucunda olduğu düşünülmektedir [68]. Bu androjenlerin kemik yaşını ilerleterek büyüme hızını arttırmakla beraber, apokrin ter bezlerinden yoğun salgı artışı, pubik ve aksiller kıllanma artışı gibi etkileri de olmaktadır.

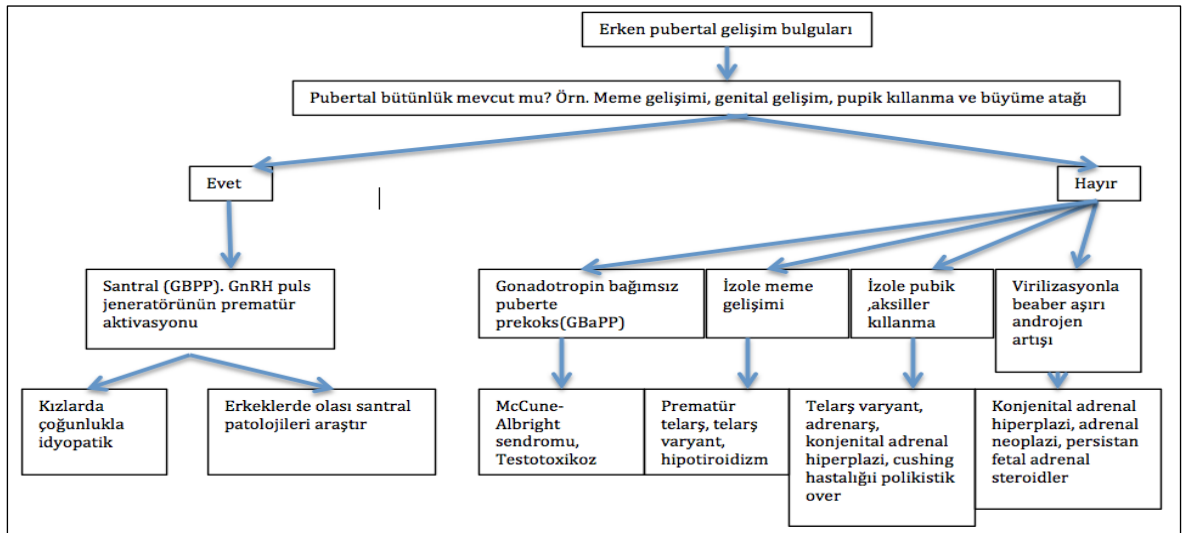
Adrenarşın varlığı ya da yokluğu puberte başlangıcını etkileyen bir unsur gibi görülmemektedir. Örneğin hiç adrenal fonksiyon olmayan Addison hastalarında bir miktar gecikmeli de olsa normal puberte gözlenebilir ya da prematür adrenarşlı hastalarda

gonadarş normal zamanında görülebilir. Böylece adrenarş, puberte boyunca geçici olarak gonadarş ile koordineli olarak görülse de gonadarşın ilerlemesinde önemli bir faktör olarak görülmemektedir.

2.4 Anormal puberte

2.4.1 Pubertal gelişimin normal limitleri

Yüzyılın eğiliminde tartışıldığı gibi esas amaç pubertenin normal limitlerinin belirlenmesidir. Avrupa da yapılan araştırma sonuçlarına göre erkeklerde 9 yaşından önce sekonder seksüel karakterlerin belirmesi (genital evre 2) veya kızlarda 8 yaşından önce sekonder seksüel karakterlerin (meme evre 2) gelişmesi erken puberte (puberte prekoks) olarak değerlendirilmiştir [69,70]. Amerikan verileri ise daha farklı olarak sekonder seksüel karakterlerin siyah kız çocuklarında 6 yaş öncesi ve beyaz kız çocuklarında 7 yaş öncesinde görülmesini puberte prekoks olarak tanımlar. Menarş yaşının efektif olarak değişmediği dikkate alınırsa Amerikan verileri mantıklı görünmektedir. Bununla beraber bu alt limitler üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır ve şu anda çeşitli yaş alt limitleri için yeterli duyarlılık/özellik analizleri tamamlanana kadar, Avrupa alt limitleri en iyi seçenekler olarak görülmektedir. Puberte gecikmesiyle ilgili tanımlar pek değişmemiştir. Pubertal bulguların erkeklerde 13.5 yaşından sonra ya da kızlarda 13 yaşından sonra görülmesi gecikmiş puberte olarak bilinir. Pubertal sürecin spontan olarak 18 yaş sonrasına sarkması beklenen bir durum değildir. Puberte süreci kızlarda ortalama 4.2 (1.5-6) yıl sürmekteyken erkeklerde 3.5 (2-4.5) yıl sürmektedir [11,12].



Şekil 5: Seksüel prekositenin incelenmesi

2.4.2 Puberte prekoks

Puberte prekoks (PP), hayat boyu sürebilecek sonuçları nedeniyle çok dikkatli tanı ve tedavi süreçlerini hak eder. Gonadal steroidlerin prematüre salınımı çocukluk

döneminde bir büyüme hızlanmasına ve boy uzamasına neden olurken, aslında epifizyal büyüme plaklarının erken füzyonu ile erişkin dönemde boy kısalığına neden olmaktadır. Erken pubertenin psikolojik boyutu oldukça derin olup ayrıca tartışılacak bir konudur.

2.4.3 Etiyoloji

Erken pubertenin etiyolojik ayrımı pubertenin anlamlı bütünlüğü göz önüne alınarak yapılır. Hipotalamo-pitüiter-gonadal (HPG) aksın erken aktifleşmesi gonadotropin bağımlı puberte prekoks (GBPP) olarak tanımlanırken testis veya overlerin bağımsız olarak seks steroidlerini sentezlemesiyle seyreden durum ise gonadotropin bağımsız puberte prekoks (GBaPP) olarak tanımlanır.

Erken ergenlik kız çocuklarında erkeklere izafen çok daha sık olarak görülür [69–72]. Kızlarda HPG aksının aktifleşmesinde erkeklere oranla çok daha az GnRH varlığı yeterlidir [73]. Bununla beraber erken puberte olgularında yapılan GnRH baskılama tedavilerine kızlar erkeklere oranla çok daha dirençlidir [74].

Tablo 2: Prematür seksüel gelişimin sık görülen sebepleri

- I. Gonadotropin bağımlı puberte prekoks (GBPP)
 - İdiyopatik santral puberte prekoks – kızlarda en sık sebep
 - Sekonder santral puberte
 - Konjenital anomaliler, örn. septo-optik displazi
 - Beyin neoplazmları, örn. optik sinir gliomları, hamartomlar
 - Kistler
 - Hidrosefali
 - Enfeksiyon sonrası
 - Travma sonrası
 - Kraniyal radyoterapi sonrası
 - Nörofibromatozis
 - Evlat edinilme
 - HCG üreten neoplazmlar, örn. koryokarsinom, hepatoblastom,
 - SSS veya mediastinumun germ hücreli tümörleri
- II. Gonadotropin bağımsız puberte prekoks (GBaPP)
 - Ovaryen kistler
 - LH reseptör fonksiyon defekti: McCune–Albright sendromu, testotoksikoz
- III. Gonadotropin salınımının anormal paternleri
 - Prematür telarş (izole meme gelişimi)
 - Telarş varyant veya santral puberte prekoksun yavaş ilerleyen formu
 - Hipotiroidi
- IV. Adrenal androjenlere bağlı seksüel prekosite
 - Adrenal glandlardan normal steroid salınımı – adrenarş
 - Adrenal enzim defektleri – Konjenital adrenal hiperplazi
 - Adrenal tümörler – Cushing sendromu ve virilizan tümör
- V. Seks steroidleri salgılayan gonadal tümör
- VI. Eksojen seks steroidleri

2.4.3.1 Gonadotropin-bağımlı puberte prekoks (Gbpp)

Santral ya da gonadotropin bağımlı erken puberte, pubertal bütünlüğün korunduğu normal bir puberteyle aynı endokrin değişimlerin gözlemlendiği, HPG aksın erken aktive olması durumudur. İdiyopatik vakalar kız çocuklarında (>%90) çoğunlukta iken erkek çocuklarda %10 civarında görülür. Erkek çocuklarda GBPP nöroradyolojik tetkikler için kesin bir endikasyon iken, nöroradyolojik tetkiklerin kız çocuklarında tanısal değeri %15'in üzerine çıkmaz [69,72,75]. Nöroradyolojik görüntülemeler özellikle 4 yaş altı kız hastalarda daha ön planda önerilmektedir.

SSS lezyonları hipotalamik bölgede olmasalar dahi HPG aksın erken aktivasyonuna neden olarak sekonder GBPP'ye neden olabilirler. Optik ve hipotalamik gliomlar, astrositomlar, epandimomlar ve pineal tümörler gibi tümöral oluşumlar; hidrosefali, travma, radyoterapi, SSS enfeksiyonları sonrası ve nörofibromatozise sekonder GBPP oluşabilir [76]. Özellikle 3 yaş öncesi vakalarda GBPP ile sıkça ilişkili bulunan konjenital tuber sinerum hamartomu heterojen yapıda olup GnRH salgılayan nöronlar, fibröz demetler ve glial hücrelerden oluşur. Gelastik epilepsi ve gelişme geriliği ile de ilişkili olabilen hipotalamik hamartomlar sesil ya da pediküllü olabilen yapılarıyla tuber cinereum ile mamiller cisim arasında yerleşip, posterior hipotalamusu işgal eden karakteristik nöroradyolojik görüntüler oluştururlar [77]. Tümörün kendisinin GnRH salgılayabilmesi gibi normal hipotalamusu etkileyerek GnRH salgılamasını arttırması da mümkün görülmektedir. Bununla beraber bu tümörler, GnRH uygulamalarına aşırı bir LH cevabıyla da ilişkili gibi görülmektedirler.

GBPP prevalansının tümörler ya da lösemiler nedeniyle yapılan intrakraniyal radyoterapiler sonrasında sıklaştığı bilinmektedir. Akut lenfoblastik lösemi olguları gibi profilaktik düşük doz radyoterapi (18-24 Gy) uygulanan hastalarda menarş ve puberte başlangıç yaşının geriye kaydığı gözlenmiştir [78,79]. Beyin tümörlerinin tedavisi için verilen yüksek doz radyoterapi (25-47.5 Gy) de ise tedavi ve puberte prekoks gelişimi arasında direk bir ilişki olduğu görülmüştür [79]. Çok yüksek dozda radyoterapiler ise sıklıkla gonadotropin yetmezliği ile ilişkilidir.

Seksüel prekosite sebebi konjenital anomaliler, travma ve SSS enfeksiyonu gibi sebeplere sekonder olan olgular gibi kraniyal radyoterapi sonrası puberte prekoks olan olgularda eklenen büyüme hormonu (GH) eksikliği ile komplike olabilirler. Bu çocukların dikkatli incelemeleri göstermiştir ki; GH eksikliği ve GBPP olan olgular büyüme hızı açısından, GH eksikliği olmayıp GBPP olan olgularla GH eksikliği olup cinsel prekositesi olmayan olgular arasında yer almaktadırlar. Kraniyal radyoterapi almış çocuklar

çoğunlukla obezdir ve bu obezite çoğunlukla GH eksikliğine bağlıdır. Bu çocuklara yapılan GH ölçümleri yanıltıcı olabilir ve dikkatli bir incelemeyi gerektirir. Hem GBPP hemde GH eksikliği olan bu olgular, hem GnRH hem de GH ile tedaviyi gerektirir.

Gelişmekte olan ülkelerden evlat edinilerek daha gelişmiş zengin ülkelere getirilen çocuklarda erken puberte insidansı artmış olarak görülür. Bazı vakalarda tespit edilen cinsel istismarın GBPP'yi tetiklediği ve bu vakalarda ortam değişikliğinin çoğunlukla gelişimsel regresyonla sonuçlandığı da tespit edilmiştir [80]. Seks steroidlerine maruziyet direkt hipotlamusa etki ederek matürasyonel etkiler gösterebilir ve santral puberte prekoksı tetikleyebilir [81-83].

Nadiren, gonadotropin salan tümörler (sıklıkla hCG) seksüel prekosite sebebi olabilir. Çoğunlukla intrakraniyal olan bu tümörler pineal germ hücre tümörleri, teratomlar ve hepatoblastomlardır. Tümör belirteçlerinden α -fetoprotein ve gebeliğe özgü α - α -glükoprotein sıklıkla bulunmaktadır. Hipofizin saf gonadotropin sekrete eden tümörü çok nadir görülmekle birlikte olabilir.

2.4.3.2 Gonadotropin bağımsız puberte prekoks (GBaPP)

Bu varyasyonda seks steroid salgısı otonomdur ve hipotalamik GnRH puls jeneratörünün siklik salınımından bağımsızdır. Normal geribildirim düzenleme mekanizmaları bozulmuştur ve düşük gonadotropin konsantrasyonlarına karşın seks steroid konsantrasyonları çok yüksektir. Bu bozukluk anormal fonksiyonlu LH reseptörleri ile ilişkili olabilir. LH reseptörleri G-protein bağımlı reseptör familyasına dahildir ve transmembran 7 adet α -heliks ile karakterizedir. LH reseptörü sinyal iletimi için ve hormonun intrasellüler aktivitesi için hayati olan G-proteinine bağlıdır. LH hücre reseptörüne bağlanır ve G-proteini aktifleşir bu da GDP den GTP oluşumuna neden olur. Bu da seks steroidlerinin sentez ve sekresyonuna neden olan bir dizi zincirleme reaksiyonu aktifleyecek olan intrasellüler cAMP artışı ile sonuçlanır. G-proteinine bağlı fosforilaz aktivitesi GTP'yi GDP'ye çevirerek LH aktivitesini sonlandırır.

Familyal testotoksikoz Leydig ve germ hücrelerinin prematür matürasyonu ile karakterize familyal bir hastalıktır. Otozomal dominant olarak kalıtılmasına rağmen sadece erkeklerde hastalık tablosu oluşur. Çok yüksek testosteron konsantrasyonları sonucu gelişen virilizasyon ile testisler büyüyerek erken ve hatta mid-pubertal büyüklüklere erişebilir. Bununla beraber penil büyüme evresi ile karşılaştırıldığında testislerin olmaları gerekenden daha küçük oldukları dikkati çeker. Prematür Leydig ve Sertoli hücre matürasyonu ile beraber spermatogenez de mevcuttur [84]. Gonadotropin

konsantrasyonları prepubertal seviyelerde olmakla beraber GnRH uyarılarına da minimal prepubertal cevap alınır. LH'nin pubertal pulsatil paterninde eksiklik mevcuttur. Erişkin dönemde fertilité kazanılır ve erişkin patternde LH sekresyonu ve GnRH cevabı gösterilebilir.

Testotoksikoz bir kaç adet yapısal olarak aktif LH reseptör mutasyonu ile ilişkilidir [85,86]. Bu aktif mutasyonların çoğunluğu reseptörün transmembran bölgesi ile ilişkilidir. Her ikisinde de G proteinin Gs α alt biriminde mutasyonlar gösterilen 2 erkek çocukta testotoksikozla beraber psödohipoparatiroidizm de gösterilmiştir [87]. Mutasyon 366. pozisyondaki alanin ile serin amino asitlerinin yer değiştirmesine neden olur ve bu mutasyon sonucunda LHreseptörüne bağlı adenil siklazda yapısal bir aktivasyon gelişir. Bu mutasyon testisler gibi düşük sıcaklıktaki ortamlarda istikrarlı iken 37 °C'de bozulma göstermektedir. Mutant cAMP bağımlı Paratiroid hormon reseptörlerinin psödohipoparatiroidizm den sorumlu olduğu düşünülmektedir.

McCune–Albright sendromu (MAS) hem kızlarda hemde erkeklerde görülebilen multisitemik bir hastalıktır. Her kemikte tutulum olabilirken sıklıkla kafa kemiklerini tutarak fasiyal asimetri ve kafa tabanında hiperostozlarla giden ve yavaş progresyon gösteren kemik bozuklukları (polyostik fibröz displazi), düzensiz sınırlı sütlü kahve lekeleri ve çoğunlukla kızlarda GBaPP triadı ile bilinir [88]. Pubertede olması beklenen yapısal bütünlük mevcut değildir ve minimal meme gelişimi ile birlikte menstruasyon görülebilir. Otonom endokrin hiperfonksiyon en sık overlerde görülmekle beraber tiroide (nodüler hiperplazi ile tirotoksikoz), adrenal bezlerde (Cushing sendromuna eşlik eden multipl hiperplastik nodüller), pitüiter bez (akromegali, jigantizm veya hiperprolaktinemiye neden olan adenomlar) ve paratiroidlerde (hiperparatiroidizm ile beraber adenom ya da hiperplazi) de patolojiler görülebilir. Bu patolojilerden en az 2 tanesinin bulunması tanı koydurucudur. Sporadik olarak görülen bu durum somatik aktive edici missense (yanlış anlamlı) mutasyon sonucu oluşur. G-proteinin α alt birimi (Gs α) yapısındaki bu mutasyon sonucunda GTP' nin GDP'ye fosforilasyonunda bozulma oluşur [89]. Fenotipteki varyasyonlar somatik olan bu mutasyonun bazı bireylerde kimerik olarak gözlenebilmesindendir.

MAS'lı kız hastalarda seksüel prekositenin temel nedeni otonomi kazanmış ovaryen lüteinize folikül kistleridir. Multipl foliküler kistlerle beraber nadiren büyük soliter kistlerde gözlenebilir. Östrojen yapımı ile beraber prepubertal paternde LH salınımı ve GnRH'ya yetersiz LH yanıtı gözlenir. Geç gelişen GnRH bağımlı puberte ile ovulatuvar

sikluslar görülebilir. MAS'lı erkek çocuklarda seksüel prekosite nadir görülür ve olduğu zaman da seksüel prekositeye ek olarak çoğunlukla asimetrik testis büyümesi de mevcuttur. Seminifer tübüller genişlemiştir ve spermatogenez görülebilir. Leydig hücreleri hiperplastik olabilir.

2.4.4 Gonadotropin salınımının anormal paternleri

2.4.4.1 Prematüre telarş

Telarş unilateral ya da bilateral olabilen ve sıklıkla dalgalı bir gelişim süreciyle beraber olan izole meme gelişimini tanımlar. Pubertenin diğer bulguları olaya eşlik etmez. Kemik yaşında ilerleme olmaz, büyüme hızı normaldir. Premature telarş 4 yaşından sonra nadir olup sıklıkla 2 yaş altı bebeklerde görülür. İnsidansı yılda 20/100.000'dir ve vakaların %60'ı 6 ay ile 2 yaş arasındadır. Vakaların çoğu tanı sonrası 6 ay ile 6 yıl arasında regresyon gösterir. Belirgin meme gelişimi sık görülmez, östrojen ilişkili vajinal değişimler ve uterus büyümesi ise sıra dışı beklenmedik bulgulardır. Boy büyümesi normaldir. Sıklıkla kendi kendini sınırlayan bir durum olmasına rağmen nadiren erken puberteye de ilerleyebilir. Premature telarş tipik olarak FSH sekresyonu, antral foliküler gelişim ve diğer prepubertal çocuklara göre daha belirgin ovaryan fonksiyonların olması ile ilişkilidir. Stimüle edilmemiş ve GnRH ile stimüle edilmiş FSH düzeyleri yüksekken LH düzeyleri prepubertal seviyelerdedir [90].

2.4.4.2 Telarş varyant

Prematür telarş varyantları bir ucu puberte prekoksia ilerleyen bir spektrum içinde yer alırlar. Prematür telarş vakalarının çoğunluğu ilk iki yıl içinde görülür ve çoğunlukla prepubertal regresyon gösterirler. Bazı çocuklarda devam eden meme gelişimi, çoğunlukla büyüme hızı artışı ve kemik yaşı ilerlemesi gözlenir. Bu durum telarş varyant ya da “puberte prekoksun kızlardaki yavaş progresyon gösteren bir varyantı” olarak adlandırılır [91]. Bu durum over hacminin normal prepubertal seviyelerden büyük olmasına neden olan foliküler matürasyon bozuklukları nedeniyle oluşmaktadır. Spontan olarak düzelmeyen siklik meme büyümeleri görülebilir. Bu durum gonadotropin salınımı ile ilişkili olarak heterojenite gösterir. Pulsatil FSH predominat sekresyon prematür telarş ile GBPP arasında bir noktada yer almaktadır [91]. LH sekresyon profili normal pubertal çocuklarda gözlenen gibidir [92]. Bazı kız çocuklarında hızlı gelişen ama geçici bir durum olan GnRH ile supresyona yanıtsız östrojenizasyon atakları olabilir.

2.4.4.3 Primer hipotiroidizm

TSH'un FSH reseptörleri üzerine zayıf agonist etkileri olduğu bilinmektedir [93].

Pirimer hipotiroidizmde artmış TSH nedeniyle gelişen gonad stimülasyon, kızlarda izole meme gelişimiyle, erkeklerde ise başka herhangi bir sekonder seksüel bulgu olmaksızın olan testis gelişimi ile sonuçlanır [94]. Diğer sekonder seksüel karakterler gelişmez. Vakaların çoğunda pubertal gelişim gözlenmez, büyüme hızı düşük kemik yaşı da geridir. Bununla beraber bazı durumlarda tiroksin tedavisinin getirdiği kışkırtmayla GnRH bağımlı pubertenin erken yaşlara kayması görülebilir. Erken tanı alarak tedavi gören hastalarda prognoz mükemmeldir, ancak tanısız gecikmeler durumunda boy kısalıkları görülebilir.

2.5 Adrenal androjenlerle ilişkili seksüel prekosite

2.5.1 Adrenarş

Özellikle prematüre bebeklerde fetal adrenal bezlerden salgılanan DHEA-S pubik kıllanma ve kliteromegaliye sebep olabilir [95]. Böyle bir durumda konjenital adrenal hiperplazi ve virilizan adrenal tümörler mutlaka dışlanmalıdır. Fetal androjen konsantrasyonları fetal adrenal bezin zamanla regrese olması ile normal seviyelere dönmektedir.

Adrenarşın erkeklerde 9 yaş kızlarda ise 8 yaş öncesinde başlaması prematür adrenarş olarak tanımlanır ve sıklıkla Asya, Afrika ve Akdeniz kökenli çocuklarda görülmektedir. Düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [96]. Bazı çalışmalar, özellikle genital büyümenin eşlik ettiği vakalarda adrenal steroidogenezdeki minör anomalilerin prevalansının arttığını göstermektedir [97]. Büyüme hızının artmasına ve kemik yaşının ilerlemesine rağmen final boyda artış olmaz. Bazı çalışmalar prematür pubarşlı hastalarda postpubertal gençlik yıllarında fonksiyonel ovaryen hiperandrojenizm prevalansının artmış olduğunu göstermektedir [98].

2.5.2 Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)

Konjenital adrenal hiperplazinin klasik formu kız çocuklarında kliteromegali ve tuz kaybına bağlı semptomlarla henüz yenidoğan döneminden itibaren tespit edilebilir. Hastalığın tuz kaybetmeyen formlarında erkek çocukları ve ileri derecede virilize olup yanlışlıkla erkek gibi büyütülen kız çocukları uzun boyluluk, artmış büyüme hızı, ileri kemik yaşı ile dikkat çekebilirler. Her iki cinsiyette de pubik ve aksiller kıllanma dikkat çekerken, kızlarda belirgin kliteromegali ve erkeklerde ise testiküler büyümenin eşlik etmediği genital gelişim dikkati çekebilir. CYP 11A eksikliği benzer bulgularla ilerlemekle beraber diğerinden farklı olarak hipertansiyon da kliniğe eşlik etmektedir.

Non-klasik veya geç başlangıçlı KAH çocukluk ya da adolesan dönemde erken pubik kıllanma ve aknelerle dikkati çekerken, erişkinliğin erken dönemlerinde mensturyal

bozukluklar, hirsutismus veya infertilite gibi bulgularla da ortaya çıkabilir. GBPP ve polikistik over sendromu ise sık görülen sekellerdir. Virilizasyon tedavi altındaki çocuklarda bile görülebilen bir durumdur.

Popülasyonun etnik yapısıyla değişebilmekle beraber prematür adrenarş vakalarının %5-10'u geç başlangıçlı KAH vakalarından oluşmaktadır [97]. ACTH uyarı testi geç başlangıçlı KAH ile prematüre adrenarş ayırımında yardımcı olabilir. Prematür adrenarş vakalarında 17 β -hidroksipregnenolon (17PGN), 17PGN:17-OHP oranı, DHEA ve androstenedion seviyeleri hem uyarılmış, hem de uyarılmamış testlerde non-klasik 21 hidroksilaz eksikliği ve normal kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmaktadır.

2.5.3 Adrenal tümörler

Kısa dönemde gelişen virilizasyon, artmış büyüme hızı ve ileri kemik yaşı hikâyesi adrenal tümörler açısından oldukça şüphelidir. Kortizol hipersekresyonunda tabloya eşlik ediyorsa Cushing sendromu da gelişebilir. Üriner steroid profili analizi ile tanı aydınlatılabilir. Adrenal gland görüntülemesi yapılmalıdır. Tedavi adjuvan kemoterapi seçeneği ile beraber cerrahi rezeksiyondur. Prognoz sıklıkla iyi tahmin edilemez ve histolojik bulgular ya da operatif bulgular prognostik değildir. Malign ile benign ayırımında en iyi bilinen faktör lezyonun boyudur ve 5 cm'nin altındaki lezyonlar çok sıklıkla benign karakterdedir. Üriner androjen seviyelerinin hızlı düşüşü umut verici olmakla birlikte adjuvan kemoterapi ya da radyoterapinin uzun dönem prognoza katkısı henüz gösterilememiştir. Adrenal tümörler Li-Fraumeni sendromu gibi artmış kanser riskiyle giden sendromlarla da beraber görülebilir.

2.6 Gonadal seks steroidleri

2.6.1 Gonadal tümörler

Seksüel prekoksité ile ilgili gonadal tümörler nadir görülür. Pubertal bütünlük bozuktur ve seks steroid konsantrasyonları erişkin seviyelerinin üzerindedir. Leydig hücre tümörleri virilizasyonla ilişkili olmakla beraber periferik aromatisasyonla oluşan östriol de jinekomasti nedeni olabilir. Overin granüloza hücreli ve germ hücreli tümörleri hem östradiol hem de androjenleri sentezleyebilmektedir.

2.6.2 Eksojen seks steroidleri

Eksojen alınan seks steroidleri zaman zaman seksüel prekoksitéye sebep olabilir.

Kesin ilişki kanıtlanabilmiş olmasada hormonların tavuk çiftliklerinde kullanılması ile zaman zaman premature telarş epidemileri görülebilmektedir.

2.7 Seksüel prekosite ile ilişkili sorunlar

Pubertenin anormal olarak erkene kayması büyüme atağının da erkene kayması ile sonuçlanır. Büyüme hormonu düzeyleri ve büyüme hızı normal zamanlı puberte ile benzer seviyelerdedir. Bununla beraber erkene kayan büyüme atağı ve yetersiz çocukluk çağı büyümesi sonucu final boyda 30 cm'ye varan kayıplar yaşanabilir. Seks steroidlerine maruziyet kemik yaşı ilerlemesini hızlandırarak potansiyel erişkin boyunu kısıtlayacaktır.

2.7.1 Psikososyal problemler

Seksüel prekosite hastalarında psikolojik sorunlar sık görülür ve oldukça önemli boyutlarda olabilir. Olduğundan daha olgun görülen bu çocuklarda yıkıcı davranış bozukluklarına sık rastlanır [99]. Çoğu çocuk okul sorunları yaşamaktadır ve özellikle arkadaşları ve öğretmenleri tarafından anlaşılama sık bir şikâyettir. Ebeveynlerde ve hastalarda normal pubertal zamana gelindiğinde, özellikle sorunların tekrarlaması korkusuyla supresif tedaviyi bırakma ile ilgili endişeler sıktır. Kız çocuklarında erken yaşlarda olan menstüryal kanamalar ciddi zorluklara neden olmaktadır.

Ayrıca kız çocukları baş edemeyecekleri bu cinsel olgunluk ile ilgili sorunlar yaşarken erkek çocuklarda “utandırıcı” ereksiyonlar görülebilir. Özellikle özel eğitim gerektiren hidrosefali, serebral hasarlı hastalar gibi hasta gruplarında bu sorunlara karşı hassasiyet daha fazladır.

2.8 Seksüel prekositenin klinik ve tanısal değerlendirilmesi.

Hastaların ilk muayenesinde mutlaka dikkatli bir hikâye ve muayene ile beraber boy ve Tanner evrelemesi yapılmalıdır. Kemik yaşı mutlaka değerlendirilmelidir. Büyüme hızı ve pubertal progresyonun izlenmesi, potansiyel olarak benign olan prematür telarş ve prematüre adrenarş gibi durumların GBPP, GBaPP, KAH ve gonadal tümörler gibi progresif durumlardan ayrılmasını sağlar. Cinsel prekosite ile başvuran çoğu hasta ileri araştırma gerektirm

ezken gonadal tümörler gibi ciddi durumlar da mutlaka akla gelmelidir.

2.8.1 Görüntüleme yöntemleri

Sekonder seksüel karakterleri erken gelişen tüm kız çocuklarında abdominal ve pelvik USG yapılmalıdır [100]. GBPP’da overler aktiftir 6’dan fazla olmak üzere en az 4 mm çaplı kistlerle “multikistik” yapıdadır. Büyükçe kistler bazen prematüre telarşlı olgularda da görülebilir ancak kist sayısı 3’ten azdır [101]. Bununla beraber telarş

varyantlarda 3-6 arası kistler görülebilir [102]. Prematür adrenarşlı vakalarda kontrol grubuyla benzer görünümler saptanır.

Östrojenizasyonun ilk belirtisi uterus şeklindeki serviks ve fundusun eşit olduğu tübüler yapıdan, armut benzeri şekle doğru olan değişimdir. GBPP’da uterus değişimleri normal puberte ile benzerdir bununla beraber premature telarş ve telarş varyantlarda uterusda değişiklik gözlenmez. Endometriyal incelmenin görülmesi pubertal östrojen düzeylerine ulaşıldığının göstergesidir. Endometrial kalınlığın 6-8 mm’ye ulaşması menarşın yakın olduğunun gösterir.

Tedavi gören GBPP olgularında uterus tekrar eski prepubertal şekline ve boyutlarına gerilemez ve endometrium da ince yapısını devam ettirebilir. Overler çocuğun yaşına göre büyük olmakla beraber büyük foliküllerin devam etmesi supresyonun yetersiz olduğunu gösterir. Ovaryen tümör şüphesi olan hastalarda pelvik USG çok faydalı sonuçlar verebilmektedir.

Nörolojik bulguların eşlik ettiği hastalarda kraniyal MRG zorunludur. Erkek çocuklarda GBPP olguları mutlaka kraniyal MRG ile taranmalıdır, keza bu çocuklarda idiyopatik vakalar nadir olarak görülür. Kız hastalarda nöroradyolojik görüntüleme çok tartışmalı olmakla beraber 4 yaş altı vakalar için endike olarak görülmektedir.

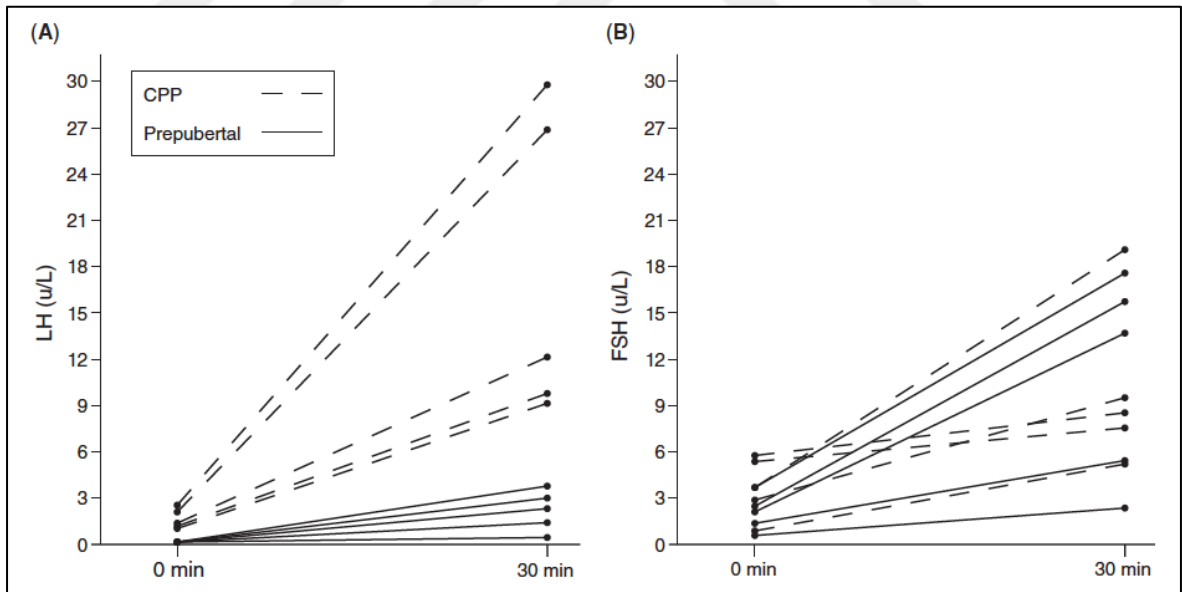
Adrenal tümör şüphesi olan ve virilizasyon ile giden olgular adrenal MRG ya da BT ile taranmalıdır. McCune–Albright sendromu düşünülen hastalardan kemik taraması endikedir.

Tablo 3: Seksüel prekositenin incelenmesi.			
	KIZLAR	HER İKİ CİNS	ERKEKLER

1. PUBERTE PREKOKS	Meme gelişimi Genital matürasyon Artmış lineer büyüme	HİKÂYE: 1. Eksojen hormonlara maruziyet 2. Kraniyal travma, anomali veya enfeksiyon 3. SSS semptomları 4. Ailevi Puberte Başlangıç yaşı hikayesi 5. Büyüme paterni ve hızı	Testiküler büyümenin eşlik ettiği genital gelişim. Seksüel kıllanma Artmış lineer büyüme Artmış kas kitlesi
	1. Tanner pubik ve meme evrelemesi 2. Klitoral büyüklük 3. Rektal-abdominal bimanüel muayene 4. Galaktore ve östrojenize vajinal mukoza açısından gözlem	FİZİK MUAYENE: 1. Tanner evrelemesi 2. Vücut oranları(üst/alt segment oranı) 3. Vücut ve iskelet simetrisi 4. Akne ve cilt pigmentasyonu 5. Görme alanı ve fundoskopik muayene 6. Tiroid fonksiyon testleri 7.Nörolojik muayene	1. Tanner genital ve pubik evrelemesi 2. Penis boyu 3. Testiküler muayene: uzun eksen boyu yada hacmi, simetrisi, yoğunluğu
	1. Östradiol 2. Artmış LH cevabı	LABORATUVAR 1. Serum ya da plazma LH ve FSH düzeyleri 2. Tiroid fonksiyon testleri 3. DHEA veya DHEAS 4. GnRH/GnRHa uyarı testi	1. Testosteron 2. hCG
	1. Abdomino-pelvik USG	RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME 1. İskelet yaşı 2. Periferik nedenler ekarte edildiyse Kraniyal MRG	1. Testiküler USG
	1.Vajinal sitoloji	DİĞER	1.Sabah idrarında sperm taraması
2. PREMATÜRE TELARŞ	Büyüme hızında artış ya da diğer pubertal bulgular olmaksızın meme büyümesi	HİKÂYE: 1. Gonadotropin ya da eksojen steroid maruziyeti 2. Büyüme paterni	
		FİZİK MUAYENE: Puberte prekoksta olduğu gibi(yukarı bakınız)	
		LABORATUVAR Serum LH, FSH, östradiol İskelet yaşı Pelvik USG	
		TAKİP: 2-6 ay arayla büyüme hızını ve pubertal gelişim bulgularını kontrol et. Foliküler kistler için kontrol USG ler	
3. ADRENARŞ PUBARŞ	Büyüme hızlanması veya diğer pubertal bulgular olmaksızın olan pubik ya da aksiller kıllanma	HİKÂYE: 1. Androjen maruziyeti 2. Büyüme paterni	
		FİZİK MUAYENE: Puberte prekoksta olduğu gibi (yukarı bakınız)	
		LABORATUVAR 1. Plasma DHEA veya DHEAS 2. İskelet yaşı	
		TAKİP: 3-6 ay arayla büyüme hızını ve pubertal progresyonu değerlendir.	

2.8.2 Biyokimyasal tetkikler

Serum seks steroid konsantrasyonları ve GnRH uyarı testleri başlangıç için önerilir. LH ve FSH basal düzeyleri GnRH'nin epizodik ve erken pubertal dönemdeki sirkadyen salınımı nedeniyle güvenilir olmamakla beraber LH/FSH oranı çok daha faydalı bilgiler verebilir. LH/FSH oranının 1'den büyük olması pubertal gelişimi düşündürürken 1'in altındaki değerler prepubertal sekresyon paterni olarak değerlendirilir. GnRH uyarı testi 2.5 mcg/kg (25-50 mcg/m² sıklıkla 100 mcg tek doz olarakta uygulanır) i.v. bolus uygulaması sonrasında 0, 20 ve 60. dakikalarda LH ve FSH düzeyleri ölçülerek yapılır. GnRH analogu kullanılması durumunda doz 20 mcg/kg olarak cilt altıdır. Normal prepubertal çocuklarda LH'da 3-4 İU/L, FSH' da ise 2-3 İU/L'lik artış beklenir. Yaş dikkate alınmaksızın, pubertal dönemdeki çocuklarda ise artışlar oldukça fazladır (sıklıkla LH için 10-40 İU/L). GBPP'de pubertal LH dominant yanıt gözlenirken FSH yanıtı oldukça değişkendir (Şekil 6) ve genelde değerlendirmede çok yardımcı olmaz. GBaPP'de otonom salınan seks steroidlerinin supresyonu nedeniyle gonadotropinler oldukça düşük seviyelerde tespit edilebilir. Prematür adrenarşta GnRH stimülasyonuna yanıt prepubertaldir. Prematür telarş da ise FSH predominant bir yanıt gözlenir. Telarş varyantlarında ise FSH predominant yanıt prematüre telarş ile GBPP arasındadır.



Şekil 6: GnRH (löprolid asetat) stimülasyon testi sonrası LH (A) ve FSH (B) yanıtları

Virilizasyon belirtileri görülen bir çocukta stimüle edilmemiş yüksek 17-OHP düzeyleri konjenital adrenal hiperplaziye düşündürür. ACTH analogları ile yapılan stimülasyon sonrası ölçülen 17-OHP veya üriner steroidler tanıyı doğrular. Hızlı başlayan virilizasyon çoğu zaman endokrin neoplazmları düşündürür. Testosteron, dihidrotestosteron, DHEA-S ve androstenedion seviyeleri adrenal virilizan tümörlerde

bütünüyle artmış olarak saptanır. Plasma kortizol düzeyleri normal sirkadyen ritmini kaybetmiş şekilde ve yüksek olarak saptanabilir ve ileride Cushing sendromu gelişebilir. Deksametazon supresyonuna yanıt alınamaz oysa ki KAH ve prematür adrenarşlı olgularda deksametazon adrenal steroidleri baskılar. Üriner steroid profili adrenal tümör düşünülen olgularda tanısal değer taşıyabilir [103].

Yüksek hCG değerleri hCG salgılayan neoplazmları düşündürür ve GnRH cevabı prepubertaldır. Kötü büyüme hızı, kısa boy ve geri kalmış kemik yaşı ile beraber özellikle erkek çocuklarda virilizasyonun eşlik etmediği testis büyüklükleri ve kızlarda prematür telarş olgularında mutlaka tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir.

2.9 Tedavi

2.10 Genel yaklaşım

Adrenarş, telarş ve telarş varyantta prognoz mükemmeldir ve tedavi gerekmez. Hipotiroidizm, temkinli tiroksin dozlarıyla tedaviye başlanıp, dikkatlice arttırılan idame dozlarla dikkatle tedavi edilmelidir. Non-klasik KAH hidrokortizonla ve eğer renin yüksekliği de varsa fludrikortizonla tedavi edilmelidir.

Anormal mekanizmalarla gelişen GBPP ve GBaPP mutlaka tedavi edilmelidir. Puberte prekosta tedavi yaklaşımı, başlangıç yaşı, pubertenin progresyon hızı, erken pubertenin getirdiği duygusal değişimler ve final boya olacak olası etkiler gibi faktörler dikkate alınarak ayarlanmalıdır. Puberte prekokslu her çocuk gonadotropin supresyon tedavisi gerektirmemektedir. Erken pubertenin getirdiği psikososyal sorunların önlenmesi ya da düzeltilmesi, genç kızlarda menarşın olası etkilerinin dikkate alınması, başlangıçtaki uzun boy ve buna bağlı gerçek dışı ebeveyn beklentileri, final erişkin boyda beklenen kısalık ve artmış cinsel kötüye kullanım riski puberte prekoks için tedavi endikasyonlarıdır [104]. Genel olarak final boyda olacak kısalık ve psikososyal problemler çocuklarda korku yaratır ve tedavi gerektirir. Tedavi görmemiş GBPP'li kız çocuklarında final boyun 151-155 cm arasında olması nadir bir durum değilken [105-07], erkek çocuklarındaki sınırlı veriler final boyda önemli gerilik olabileceğini göstermektedir. Yavaş ilerleme gösteren puberte prekoks olgularında yapılan araştırmalar final boyda çok az kayıp olduğu ve bu hastaların genetik hedef boylarına müdahalesiz de ulaşabileceklerini göstermiştir [108].

Tedavi ile pubertal progresyon ve büyüme atağı durmaktaysa da seksüel prekoksitate

bulgularında belirgin bir gerileme olmayabilir. Bununla beraber kız çocuklarında meme büyüklüğünde gerileme ve mensturasyon kesilmesi, erkek çocuklarda testiküler volüm azalması görülebilir. Genel olarak agresif kişilik düzelirken erkek çocuklarındaki ereksiyon sayısı da azalmaktadır. Uterus şeklinde tedavi ile prepubertal forma dönüş olmamaktadır.

2.10.1 Gonadotropin bağımlı puberte Prekoks

Geçmişte progestasyonal ilaçlar puberte prekoks tedavisi için kullanılmıştır. Siproteron asetat bir miktar progestagenik ve glukokortikoid etki ile esasen periferik etkili anti-androjen etkilerle hem gonodotropinleri hem de gonadal steroid sentezini baskılamaktadır. Pubertenin fiziksel belirtilerinin baskılanmasında ve menstrasyonun baskılanmasında oldukça etkili olmasına rağmen final boy üzerine etkisi olmadığı bilinmektedir [109].

Daha etkin bir HPG supresyonu ancak GnRH'nın sürekli uygulanması ile mümkün olabilmektedir. GnRH agonistleri sentetik olarak oluşturulan ve reseptöre tutunma süresi uzun olan analoglardır. Bu uygulama ilk baştaki stimülasyonun ardından downregülasyon ile gonadotropin salgısının inhibisyonu ile sonuçlanır [110]. Tedavinin devamı ile reseptördeki down-regülasyon düzelmekte, ancak desensitizasyon devam etmektedir. Bunun sebebi reseptörlerin intraselüler sinyal yollarıyla bağlantısının yetersiz olmasıdır [111]. Doğal GnRH'dan daha uzun yarılanma ömürleriyle sentetik depo GnRH formları mevcuttur. Depo preparatlar aylık ya da üçer aylık aralarla cilt altı olarak yapılmaktadır.

GnRH analogları ile tedavi gören çocukların çoğunluğunda gonadal supresyon görülür. Bazal seks steroid konsantrasyonu ve GnRH uyarısı sonrasındaki pik LH konsantrasyonu tedavi monitorizasyonu için ideal veriler olarak kabul edilmektedirler [112]. Bununla beraber klinik takipte pubertal evre, büyüme hızı, iskelet matürasyonu ve pelvik USG sıklıkla yeterli olmaktadır. Günde 3 kez uygulama gerektiren nazal formlara oranla depo formlar büyüme hızı ve kemik matürasyonunu baskılamakta çok daha etkili olarak görülmüştür. Başlangıçtaki stimulan etki siproteron asetatın ($50 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$) ilk 4-6 hafta kullanılmasıyla engellenebilir. Eğer endometrial incelleme gelişmişse tedavi ile gelişecek olan östrojen çekilmesi menstüryal kanamayla sonuçlanabilir. Bu kanama sıklıkla (ama her zaman değil) siproteron asetat ile engellenebilir.

GnRH analogları ile tedavinin final erişkin boy üzerine olumlu etkileri olmakla beraber etkinlikte en önemli ölçütün tedavinin başlama yaşı olduğu [113–115] ve daha erken başlanan tedavilerle daha iyi sonuçlar alındığı bilinmektedir. Geç kalırsa dahi GnRH

analoğu ve siproteron asetat ile yapılan tedaviler beklenen final boyu iyileştirmekte ancak kaybedilmiş boy potansiyelini geri kazandıramamaktadır [116,117].

Puberte prekokslu çocuklarda yapılan incelemeler göstermiştir ki GH ve IGF-1 düzeyleri aynı yaştan kontrol gruplarına göre belirgin yüksektir. GnRH analoğu tedavisi ile beraber GH ve IGF-1 düzeylerinde de düşüş görülür ve bununla beraber büyüme hızı da geriler. Bu durum GnRH analoğu tedavisi ile beraber GH tedavisinin kombine edilmesinin öngörülen hedef erişkin boyu arttırabileceğini düşündürmüş olmakla beraber bunu destekleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur [118].

Siproteron asetat GnRH analoğu ile GH tedavilerinin GBPP'lu çocuklarda final erişkin boya etkisi üzerine az sayıda çalışma mevcuttur. GBPP olup tedavi görmüş çocukların tedavi görmemiş benzer özellikteki gruplarla karşılaştırıldığı randomize çift kör çalışmalar tedavinin final boy üzerindeki etkisini en iyi şekilde gösterecek çalışmalar olacaktır. Bir çok çalışma küçük çaplı olup ölçüt olarak final boy/öngörülen boy farkını dikkate almaktadır. Öngörülen boyun çalışmalarda kullanılmasının başka problemler yaratacağı açıktır.

Zachmann ve arkadaşları iyi tedavi görmemiş puberte prekoks gibi anormal büyüme paterni olan olguların beklenen final boya ulaşma oranının düşük olduğunu belirlemişlerdir [120]. Puberte prekokslu hastalarda Bayley–Pinneau yönteminin diğer birçok metoda göre erişkin boy tahmininde daha efektif olduğu düşünülmektedir [121]. Bununla beraber özellikle kemik yaşı kronolojik yaşa göre ileri olan (özellikle kemik yaşı>7 yaş) olgularda Bayley-Pinneau yöntemi erişkin boya için yüksek sınırdaki tahminler yapabilmektedir [114,116].

GnRH agonist tedavisi güvenlidir ve iyi tolere edilir. Bununla beraber uzun dönem kemik sağlığı verileri olmamakla beraber tedavi sonrası gelişen seks steroidlerinin çekilmesi kemikte mineral yoğunluğunun kaybına neden olabilir [122,123]. Seks steroidlerinin çekilmesi çocuklarda sıcak basması, değişken ruh hali gibi “*menapozal*” semptomlar oluşturabilir ve bazen bu semptomlar düşük doz östrojen kullanımını gerektirebilir. Siproteron GBPP vakalarında artık daha az sıklıkta kullanılmakta olup kullanıldığında halsizlik, letarji gibi ACTH ve adrenal süpresyona bağlı belirtilere neden olabilir. Ayrıca hepatoselüler kanser riskinde artış da bildirilmiştir.

2.10.2 Gonadotropin bağımsız puberte prekoks

Etkilenen kişilerde GnRH uyarısına pubertal LH yanıtı veya pubertal patternde pulsatil LH yanıtı olmaz. Bu nedenle bu hastalar GnRH agonist uygulamasına seks steroidlerinin düşmesi şeklinde yanıt vermezler. GBaPP tedavisi zor bir hastalıktır. Tedavide testolakton, spironolakton, ketokonazol, flutamid, siproteron ve medroksiprogesteron asetat gibi ilaçlar kullanılabilir. Testolakton aromataz inhibisyonu ile testosteronun östrojene dönüşümünü engeller [124]. Spironolakton ise anti androjen etkileri için kullanılır [124,125]. Bununla beraber 1-3 yıl içinde tedavide yetersizlikler belirebilir. Ketokonazol sitokrom p450c17 inhibisyonu ile 17 hidroksilasyonu inhibe ederek hem adrenal hem de gonadal steroid biyosentezini kısıtlar [126] ve pubertal progresyonu durdurur. Ketokonazolün bu etkileri anti-fungal dozlardan çok daha yüksek dozlarda mümkün olabilmektedir. Bununla beraber bu dozlarda adrenal yetmezliğe ve ciddi hepatik disfonksiyona neden olabilir. Siproteron halen GBaPP vakalarında en sık kullanılan ilaçtır.

2.10.3 Tedavinin sonlandırılması ve uzun dönem takip

Psikolojik sebeplerle, çocuk puberte için kabul edilebilir yaşlara geldiğinde tedavi durdurulmalıdır. Uzun tedavilerin erişkin boya etkili olduğunu gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır. Hipotalamik matürite tedaviden etkilenmez ve tedavinin kesilmesinden yaklaşık 3 ay sonra pubertal büyüme ve gelişme başlar. Gonadotropin salınımı depo GnRH agonist uygulanmasında yaklaşık 4 ay sonra başlamaktadır ve çoğu kız çocuğu tedavi kesildikten sonra 1 yıl içinde menstruasyon görmektedir. Tedavi gören ya da görmeyen GBPP vakalarında normal fertilité çoğunlukla mevcuttur [127–129].

GBaPP hastalarında normal zamanlı santral puberte görülebilir (MAS'lu hastalarda da) ve bununla beraber anormal gonadal aktivasyon erişkin hayatta da devam edebilir ve irregular menstruasyon ve fertilité problemleri olabilir.

2.11 Gecikmiş Puberte

2.11.1 Değerlendirme

Geçici pubertal gecikme nadir bir durum olmayıp, genelde kısa zamanda düzelen normal bir gelişim sonucunda optimal erişkin boyun yakalanması ve normal fertilité ile beraberdir. Geçiciden kasıt herhangi bir pubertal evre için en fazla 6 aydır çünkü normal pubertal ilerleme ve yeterli final boya ulaşmak için olası organik patolojilerin erken tanınması ve tedavisi gereklidir.

Değerlendirme olası kronik hastalık semptomları, ilaç kullanımı, olası başka hormonal eksiklik belirtileri, cerrahi tedavi hikayesi, yeme bozuklukları ve aile hikayesini içermelidir. Özellikle astım[130] olmak üzere, ekzema [131], kistik fibroz [132] ve enflamatuvar barsak hastalığı [133] gibi kronik hastalıklar pubertal gecikme ile bağlantılı olabilir.

İdiyopatik gecikmiş puberte vakalarının çoğunluğunu erkekler oluşturur. Kızlarda gecikme beklenmedik bir durumdur ve yeme bozuklukları ve sıkı antreman programları sorgulanmalıdır.

Eksiksiz bir değerlendirme mutlaka şu anki ve önceki pubertal evreler ve eşlik eden boy ve tartı bilgilerini içermelidir. Testis büyüklüğü Prader orşidometresi kullanılarak ölçülebilir. Vücut alt/üst oranı gibi vücut orantısızlıklarının dikkatli dökümantasyonu Klinefelter sendromu ile ilgili fikir verebilir. Turner sendromu kısa boyu, düşük saç çizgisi, belirgin kulakları, dar göğsü, renal ve kardiyak anomalileriyle beraber fibröz bant şeklinde gonadları ile tanınır. Bununla beraber Turner sendromunda bulgular belli belirsiz de olabilir. Dismorfik bulguların varlığı hastada CHARGE, Prader-Willi, septo-optik displazi gibi multisistem sendromları düşündürebilir. Dikkatli bir nörolojik değerlendirme önemlidir ve mutlaka görme alanı defisit muayenesi, koku duyusu muayenesi ve fundoskopik muayeneyi içermelidir. Anosmi Kallman sendromu için tipik bir bulgudur.

Başlangıç incelemeleri, iskelet yaşının tahmini için bir el bilek grafisi içermelidir. İskelet yaşı baz alınarak beklenen erişkin boy hesaplanabilir ve genetik potansiyel boyu ile (midparental boy) karşılaştırılabilir. İleri incelemeler iskelet yaşı, boy, semptomlar ve gecikmenin derecesine göre yapılmalıdır. FSH ve LH ölçümleri hipergonadotropik hipogonadizm vakalarında yardımcı olabilir. Prepubertal normal çocuklarda gonadotropin konsantrasyonları düşüktür, ancak 12 yaş altı çocuklarda düşük gonadotropin seviyelerinin çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. GnRH uyarı testleri pubertal gecikme vakalarında sıkça kullanılmakta olmasına rağmen nadiren faydalıdır [134,135]. Gece boyunca yapılan ölçümler gonadotropin pulsatilitesini gösterebilir ancak prognoz için yardımcı değildir. Erken pubertal bir bulgu olan ovaryan multikistik paterni gösterebileceği için kız çocuklarında pelvik USG önemlidir.

2.11.2 Ayırıcı tanı

2.11.2.1 Yapısal puberte gecikmesi

Özellikle erkeklerde gecikmiş pubertenin en sık sebebidir. Genellikle kısa boy ve boy ile uyumlu geri kemik yaşı mevcuttur. Prepubertal döneme göre büyüme hızı normaldir. Kural olarak 12 yaşında yaklaşık ortalama 5 cm/yıl büyüme hızına sahiptirler ancak puberteye girilmemiş her yıl büyüme hızında ortalama 1 cm/yıl düşmeler olur. Yapısal gerilik hemen her zaman aileseldir ve uzun dönem prognozu mükemmeldir. Hastalarda gonadotropin yetersizliği olan hastalarda olduğu gibi düşük gonadotropin seviyeleri mevcuttur.

Büyüme hızı önemlidir ve GH ekseninin gereksiz araştırmalarını engelleyebilir. Seks steroidlerinin olası düzenleyici etkilerinden mahrum kalan hastalarda GH eksiklikleri gösterilebilir ve GH tedavisini düşündürebilir.

Pubertal gecikme beraberinde sosyal zorlukları da getirecektir [136,137]. Bu hastalara verilen zayıf aromatize olmayan bir androjen olan oksandrolon (2.5 mg/gün 3-6 ay) iskelet matürasyonu ya da pubertal progresyona etki etmeden büyüme hızında artış sağlayabilir [138]. Küçük dozlardaki seks steroidlerinin yaklaşık 6 aylık kullanımı ile pubertenin spontan ilerleyişi normal seksüel gelişim ve final boy sağlayacak şekilde tetiklenebilir [139].

2.11.2.2 Hipogonadotropik hipogonadizm

Hipogonadotropik hipogonadizm serum gonadotropinlerinin olmaması ve pubertal gelişimin kalıcı yokluğu ile tanımlanır. Eksiklik izole olabileceği gibi diğer pitüiter hormon eksiklikleri ile beraber konjenital ya da kazanılmış olarak gelişebilir [140]. İzole hipogonadotropik hipogonadizm idiyopatik olabileceği gibi Kallman sendromunun [141] bir parçası ya da X'e bağlı adrenal hipoplazi [142] ya da X'e bağlı iktiyoz [143] ile ilişkili olabilir. *GPR54* gibi başka gen bozuklukları da artarak tanımlanmaktadır [144].

Kazanılmış gonadotropin yetmezlikleri kranial travma, intrakranial tümörler, cerrahi girişimler ve radyoterapi sonrasında gelişebilir. Sık transfüzyonlar sonrasında gelişen hemokromatozis sonucunda da kalıcı gonadotropin eksiklikleri gelişebilir [145].

GnRH ve testiküler testosteron salınımını stimüle eden hCG'nin beraber kullanımıyla [147] erkek hastalarda tanı nadiren atlanmaktadır [146]. Kızlarda FSH ile ovaryan foliküler fonksiyonların değerlendirilmesi gerekmektedir [148]. Gonadotropin

salgılanma potansiyelinin görülebilmesi için tekrarlayan pulsar halinde GnRH uygulamaları yapılabilir [149]. Bazı vakalarda diğer pitüiter hormonların değerlendirilmesi ve hipotalamus ve pitüiter bezin nöroradyolojik değerlendirmeleri gerekli olabilir. Bazı vakalarda GnRH testinin yorumlanabilmesi kolay değildir ve büyümenin tamamlanması ve pubertal döneminin sonlanması beklenerek daha geniş bir endokrin değerlendirme yapıp uzun dönem tedaviye karar verilmelidir.

2.11.2.3 Hipergonadotropik hipogonadizm

Yüksek gonadotropin düzeyleriyle beraber pubertal bulguların mevcut olmaması gonadal yetmezliği gösterir. Radyoterapi, kemoterapi, cerrahi (özellikle yüksek yerleşimli testislerde yapılan orşidopeksi) gibi durumlar gonodal yetmezlikle sonuçlanabilir [150].

Pubertal bulguları göstermeyen kısa boylu kız çocuklarında mutlaka Turner sendromu düşünülmelidir (1/2500). Turner sendromu hastalarında yaklaşık 8-9 yaşlarından itibaren görülebilen ve negatif geribildirim etkisinin olmamasından kaynaklanan belirgin gonadotropin artışı tespit edilebilir. Saf XX ya da XY gonadal disgenezi vakalarında da artmış serum gonadotropin düzeyi ve düşük seks steroidleriyle pubertal gecikme görülebilir. XY gonadal disgenezi grubundaki hastalar kız fenotipiyle büyürler ve gonadal tümörler açısından yüksek riske sahiptirler. Bu sebeple bu vakalarda mutlaka gonadlarının cerrahi olarak çıkarılmaları gerekmektedir. Otoimmün poliendokrinopati [151] ve galaktozemi [152] gibi durumlarla beraber kızlarda gonodal yetmezlik otoimmün ovaryen yetmezlikle ilişkili olabilir.

Erkeklerde uzun boy, pubertal gecikme ve öğrenme zorlukları Klinefelter sendromunun klasik bulgularıdır. Öğrenme güçlükleri hafif olabileceği gibi, boy uzaması da çok uzun olmayabilir [153]. Bazı hastalar puberteye girebilir ancak testis hacmi nadiren 8 ml'yi bulur. Genital yapılar ile pubik kıllanma arasındaki uyumsuzluk ve küçük testisler dikkat çekicidir [154]. Testosteronun erken uygulanması jinekomasti gelişimini engelleyebilir. Anorşi, torsiyon ve enfeksiyonlar erkek çocuklarındaki diğer sebeplerdir.

2.11.3 Tedavi

Tedavi yaşa göre uygulanmalıdır. Pubertenin geciktirilmesinin erişkin boya bir katkısı olmadığı gibi psikososyal problemleri arttırabilir. Yapısal geriliği olan hastalar ile kronik hastalık ve yeme bozukluğu olan hastalarda 4-6 ayı geçmeyecek şekilde ve düşük dozlarda testosteron ya da etinil östradiol tedavileri verilebilir. Bu tedaviler sonucunda

endojen seks steroidi yapımı tetiklenerek sonraki gelişimin sürdürülmesi sağlanabilir. Organik nedenlerle hayat boyu seks steroidi kullanması gereken hastalar uygun doz programlarına uyarak normal hızda bir pubertal gelişim elde edebilirler. Turner sendromlu hastalara bunların haricinde GH ya da oksandrolon tedavileri verilerek kemik gelişimi ve final erişkin boyun arttırılması sağlanabilir.

Anorşik erkek hastalarda psikolojik ve kozmetik açıdan prostetik düzeltmeler gerekli olabilir. Fertilite her iki cinsiyet için de, bulundukları ülkede yasalsa, ancak ovum ve sperm donasyonu mümkün. Turner sendromlu olgularda ovum donasyonu ile gebelik bildirilmiş olup başarıdaki en önemli etkenin yavaş pubertal gelişim sırasındaki yeterli uterin gelişim olduğu düşünülmektedir [155].

Normal pubertal gelişimi taklit edecek şekilde düzenlenen pulsatil cilt altı GnRH uygulamaları pubertenin indüklenmesinde başarı ile kullanılmaktadır [156]. Rekombinant FSH preparatları ile spermatogenez ihtimalini arttıran testiküler büyüme sağlanabilir. Bununla beraber postnatal FSH dalgalanmalarının olmaması hipogonadotropik hipogonadizmin tanımlanmasında anahtar faktör olabilir [157].

Pubertal gecikme sıklıkla okul sorunlarına neden olan boy kısalığı ile birlikte. Erken tedavi uzun dönem boy ve puberte üzerinde değişiklik yapmasa da tedavide geç kalınması ilişkilerde zorluklara ve psikososyal bozukluklara neden olabilir. Tedavi edilmemiş vakalarla normal zamanında puberteye girmiş vakalar arasında anlamlı fark olmamasına rağmen çoğu gönüllü erken müdahaleyi tercih etmektedir [158]. Kemik kırıklarına ve osteoporoza neden olabilecek olan kötü kemik mineralizasyonu yetersiz tedavinin bir sonucu olarak görülebilir. Gecikmiş pubertenin kalıcı kemik kaybı ile sonuçlandığını iddia eden çalışmalar olmakla beraber kanıtlar yetersizdir [159–161].

MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01.01.2011-31.12.2011 tarihleri arasında S.B. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne erken ergenlik ya da hızlı ilerleyen ergenlik şikayeti ile başvuran kız çocukları geriye dönük olarak değerlendirildi.

3.1 Çalışmaya alınma ölçütleri:

- 1- 8 yaşından önce sekonder seks karakterleri (meme gelişimi başlamış ve aksiler ve/veya pubik kıllanması başlamış kız çocukları
- 2- 8 yaşından sonra sekonder seks karakterleri başlamış, ancak hızlı ilerleme gösteren kız çocukları (kemik yaşı>takvim yaşı, meme Tanner evresinin 6 ayda 2 basamaktan fazla atlaması)
- 3- 10.5 yaşından önce mens görmüş kız çocukları

3.2 Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

- 1- 2 yaş altı kız çocukları
- 2- Erkek çocuklar

Erken ergenlik şikayeti ile Çocuk Endokrinoloji Polikliniğimize başvuran hastalarda rutin olarak sorgulanan ve değerlendirilen parametreler şunlardır:

Öykü
1-Doğum kilosu
2-Beslenme öyküsü
3-Anne sütü alım süresi
4-İlk süt dişi ve kalıcı diş çıkarma yaşı
5-Haftalık egzersiz süresi
6-Haftalık TV ve bilgisayar başında geçirilen süre
7-Anne ilk adet görme yaşı
8-Hastanın kimin sevk ettiği (kendisi, öğretmeni, hekim)
Fizik muayene
1-Boy ve kilo (boya göre kilo yüzdesi, boy ve kilo SDS, VKİ ve VKİ SDS)
2-Anne ve baba boyu
3-Vücut yağ analizi (biyoempedans ile)
4-Meme gelişimi ve pubik kıllanma evrelemesi

Laboratuvar ve görüntüleme
1-Tiroid fonksiyonları
2-LH, FSH, östradiol, DHEAS, total testosteron, 17-OH progesteron
3-Sol el bilek grafisi ile kemik yaşı tayini
4-Pelvik USG ile uterus ve over boyutları

Sekiz yaşından önce meme gelişimi başlamış veya sekiz yaşından sonra başlamış, ancak hızlı ilerleme gösteren kız çocuklarında tetkiklerden sonra gerçek puberte prekoks tanısı konduğunda tedaviye başlanılmaktadır. Gerçek puberte prekoks tanısında bazal ve uyarılmış LH ve FSH değerleri, USG’de uterus uzun çapının >35 mm olması, over hacminin ayrı ayrı >1 mL olması, kemik yaşının takvim yaşından >2 yıl ileri olması veya kemik yaşının boy yaşından ileri olması önemlidir. Gerçek puberte prekoks tanısı almayan hastalar prematür telarş kabul edilir ve tedavisiz 3 aylık periyotlarla izleme alınır.

Sekiz yaşından önce aksiler ve/veya pubik kıllanması başlamış çocuklarda geç başlangıçlı adrenal hiperplazi veya virilizan adrenal tümör ayırıcı tanısı için 17-OH progesteron, total testosteron ve DHEAS düzeyleri istenir. Sonuçları normal ya da prepubertal olarak değerlendirilen hastalar prematür adrenarş ya da pubarş olarak değerlendirilir ve ileride PKOS adayı olduklarından menarş gördükten sonra kontrole gelmeleri istenir. 17-OH progesteron düzeyi >2 ng/mL çıkan hastalara ACTH uyarı testi yapılır, uyarı sonrası 17OH-progesteron düzeyi 5-10 mg arası çıkanlar heterozigot non-klasik KAH, 10-40 mg arası çıkanlar non-klasik ya da geç başlangıçlı KAH, >40 mg/dL çıkanlar ise klasik KAH olarak kabul edilirler. DHEAS ve total testosteron düzeyi yaşa göre yüksek çıkanlarda adrenal görüntüleme istenir.

Bu çalışmada erken ergenlik şikayeti ile gelen ve yukarıdaki ölçütleri karşılayan kız çocuklarındaki gerçek puberte prekoks insidansının hesaplanması, erken ergenlik ile ilgili ailelerin bilgi durumunun değerlendirilmesi, fiziksel gelişim ve hayat tarzının erken ergenlik ile ilişkisinin irdelenmesi amaçlandı.

3.3 İstatistiksel Analiz

Ölçümler ortalama, ortanca ve SD olarak hesaplandı. İstatistiksel analizlerin yapılmasında SPSS 13.0 for Windows programı kullanıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p>0.05$ olarak kabul edildi.

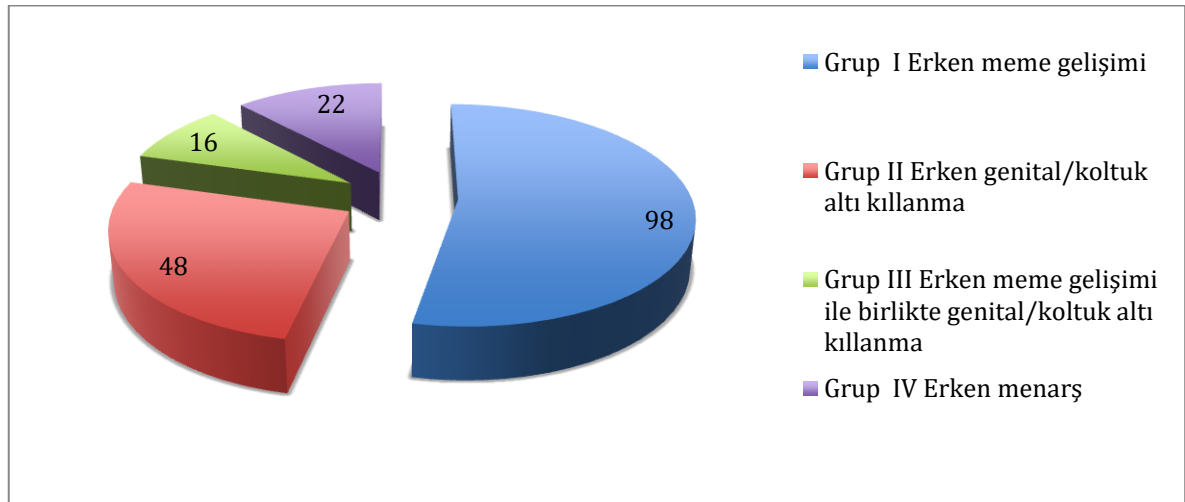
BULGULAR

01.01.2011-31.12.2011 tarihleri arasında S.B. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne erken ergenlik şikayeti ile başvuran 650 kız hasta arasından Materyal ve Yöntem bölümünde bahsedilen ölçütlere uyan 184 hasta çalışmaya dahil edildi. 2 yaş altında ergenlik bulguları olan kız hastalar, bu yaş grubunda gerçek erken ergenlik insidansı çok düşük olduğundan, çalışmaya alınmadı. Bu hastaların geliş şikayetlerine göre dağılımları aşağıdaki tabloda sunulmuştur. Hastaların bulguları bu 4 grupta ayrı ayrı incelendi.

Erken meme gelişimi olarak değerlendirilen yaşları 4.77 ile 8.80 arasında değişen 98 hasta Grup I olarak adlandırılırken; erken genital ve/veya koltuk altı kıllanma şikayeti olan ve yaşları 3.66 ile 8.12 arasında değişen 48 hasta Grup II ; erken meme gelişimi ile beraber genital ve/veya koltuk altı kıllanması olan ve yaşları 6.9-8.25 arasında değişen 16 hasta Grup III ve erken menarş olarak değerlendirilen ve yaşları 9.3 ile 10.5 arasında değişen 22 hasta da Grup IV olarak adlandırıldı.

Tablo 4: Hastaların geliş şikayetlerine göre dağılımı

Grup		n (%)	Yaş (Ort $\pm$ SD) (min-maks)
I	Erken meme gelişimi	98 (%53.2)	7.81 $\pm$ 2.22 (4.77-8.80)
II	Erken genital/koltuk altı kıllanma	48 (%26)	7.22 $\pm$ 2.87 (3.66-8.12)
III	Erken meme gelişimi ile birlikte genital/koltuk altı kıllanma	16 (%8.6)	7.35 $\pm$ 1.22 (6.90-8.25)
IV	Erken menarş	22 (%11)	9.8 $\pm$ 0.3 (9.3-10.5)



Şekil 7 : Grupların grafiksel dağılımı

4.1 Grup I: Erken meme gelişimi

Grup I'deki kız çocuklarının meme gelişimleri %70 oranında (n:69) ailenin kendisi, %15 oranında (n: 15) doktor, %14 oranında ise diğer (öğretmen, komşu, vs) tarafından fark edilmişti. Hastaların meme tomurcuklanma yaşı ortalama 7.2 ± 1.4 olarak hesaplandı. Hastaların meme tomurcuklanmasından bu yana geçen süre 9.6 ± 9.2 ay olarak tespit edildi. Hastaların yapılan ölçümlerinde Boy SDS 0.73 ± 1.0 , Ağırlık SDS 1.02 ± 0.90 , VKİ SDS 0.87 ± 0.97 , Boya göre kilo% 113.4 ± 15.3 ve vücut yağı% 18.1 ± 5.1 olarak ölçüldü. Radyoloji tetkikleri incelendiğinde kemik yaşı ile takvim yaşı farkı 0.38 ± 0.99 , uterus volümü(cm^3) 3.0 ± 6.1 ve toplam over volümü(cm^3) ise 2.2 ± 1.47 olarak hesaplandı. Hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde bazal LH değerleri 0.29 ± 0.79 , bazal FSH değerleri 1.70 ± 1.21 ve bazal E2 değerleri 18.2 ± 14.0 olarak bulundu.

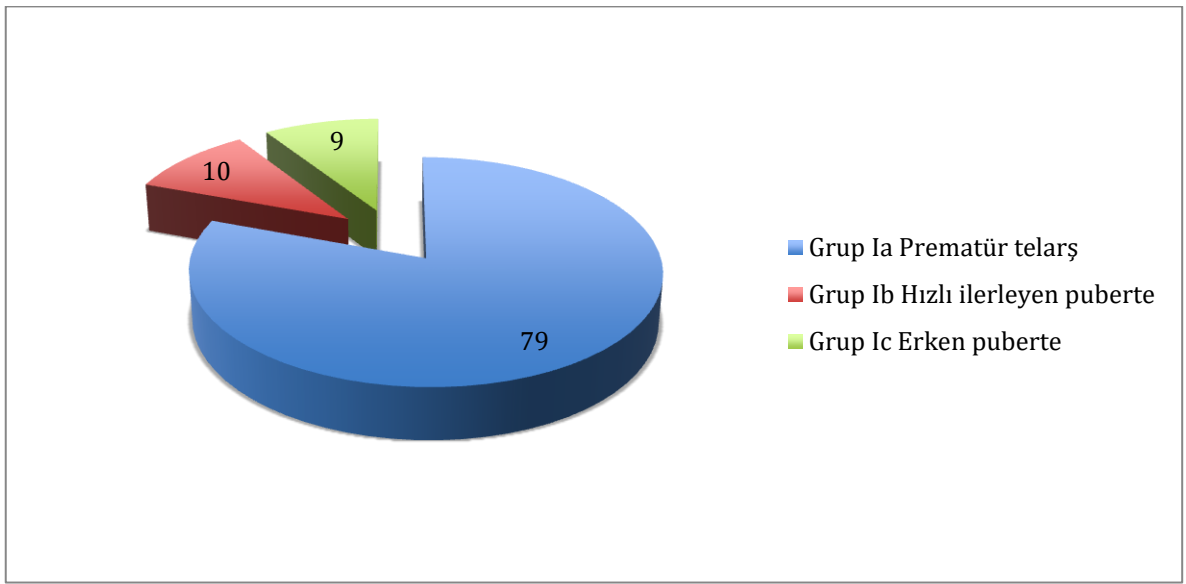
Tablo 5: Grup I 'in demografik özellikleri

	Ort $\pm$ SD (min-maks)
Meme tomurcuklanma yaşı	7.2 ± 1.4 (4.5-8.0)
Meme tomurcuklanmasından bu yana geçen süre (ay)	9.6 ± 9.2 (1-36)
Boy SDS	0.73 ± 1.0 (-2.59-3.04)
Ağırlık SDS	1.02 ± 0.90 (-0.78-2.65)
VKİ SDS	0.87 ± 0.97 (-2.24-2.32)
Boya göre kilo %	113.4 ± 15.3 (84.4-142,3)
Vücut yağ %	18.1 ± 5.1 (10-30)
□Kemik yaşı-Takvim yaşı	0.38 ± 0.99 (-2.1-2.8)
Bazal LH	0.29 ± 0.79 (0.0-4.1)
Bazal FSH	1.70 ± 1.21 (0.2-5.35)
Bazal E2	18.2 ± 14.0 (10-47)
Uterus volümü (cm^3)	3.0 ± 6.1 (0.21-34)
Toplam over volümü (cm^3)	2.2 ± 1.47 (0.3-5.0)

Grup I'deki hastalar klinik, laboratuvar, uyarı testleri, hedef boy-öngörülen boy farkı, radyolojik tetkikleri (kemik yaşı, USG) ve takip sonuçlarına göre 3 alt grupta incelendi. Prematür telarş olarak değerlendirilen 79 hasta Grup Ia; hızlı ilerleyen puberte olarak değerlendirilen 10 hasta Grup Ib; erken puberte olarak değerlendirilen 9 hasta ise Grup Ic olarak tanımlandı.

Tablo 6: Grup I'in alt grupları

Grup	Tanı	n	%	Tedavi alan hasta sayısı
Grup Ia	Prematür telarş	79	80	0
Grup Ib	Hızlı ilerleyen puberte	10	10	2
Grup Ic	Erken puberte	9	9	9

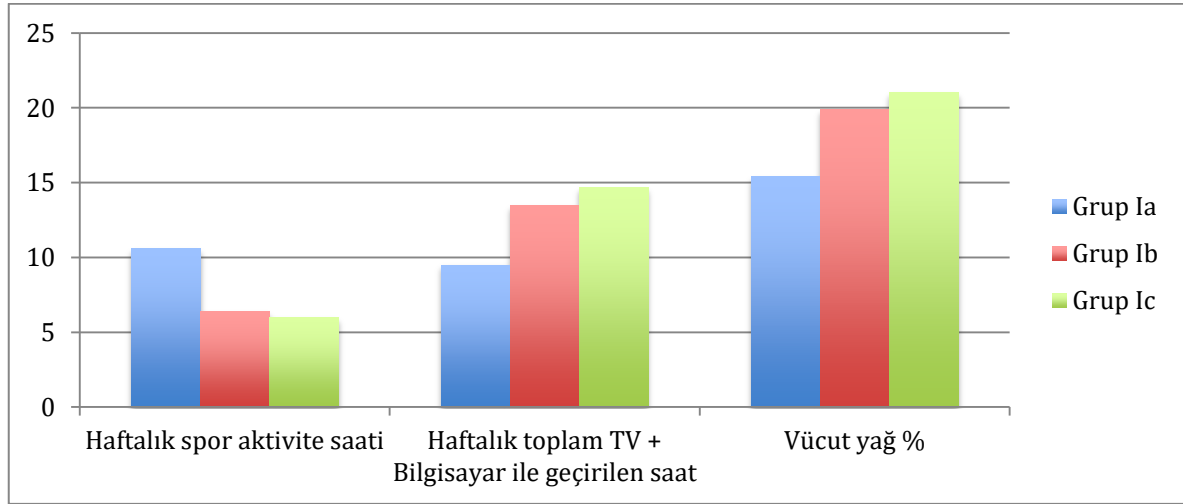


Şekil 8 : Grup I'in alt gruplarının grafiksel gösterimi

Grup I'in alt grupları boy, kilo, VKİ SDS, boya göre kilo yüzdesi, vücut yağ oranı, haftalık egzersiz saati, haftalık TV seyretme ve bilgisayar kullanım süreleri parametrelerine göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup Ia(prematür telarş) da haftalık spor aktivite saati 10.6 ± 4.6 saat , haftalık toplam TV ve bilgisayar ile geçirilen zaman 9.5 ± 4.5 saat ve vücut yağı $\%15.4 \pm 3.4$ olarak belirlenirken Grup Ib(hızlı ilerleyen puberte) de haftalık spor aktivite saati 6.4 ± 4.2 saat , haftalık toplam TV ve bilgisayar ile geçirilen zaman 13.5 ± 6.5 saat ve vücut yağı $\%19.9 \pm 5.7$ olarak belirlendi. Grup Ic(erken puberte) de ise haftalık spor aktivite saati 6 ± 2 saat , haftalık toplam TV ve bilgisayar ile geçirilen zaman 14.7 ± 4.9 saat ve vücut yağı $\%21 \pm 2.9$ olarak belirlendi.

Tablo 7: Grup I'in alt gruplarının karşılaştırmalı gösterimi

Grup	Haftalık spor aktivite saati	Haftalık toplam TV + Bilgisayar ile geçirilen saat	Vücut yağ %	Gruplar arası p değeri
Grup Ia	10.6 ± 4.6 (3-22)	9.5 ± 4.5 (2-20)	15.4 ± 3.4 (9-23)	0.001
Grup Ib	6.4 ± 4.2 (0-15)	13.5 ± 6.5 (5-24)	19.9 ± 5.7 (12-32)	0.001
Grup Ic	6 ± 2 (4-9)	14.7 ± 4.9 (7-21)	21 ± 2.9 (18-26)	0.000

**Şekil 9:** Grup I'in alt gruplarının grafiksel olarak karşılaştırılması**Tablo 8:** Grup I'in alt gruplarının çoklu karşılaştırması

Bağımlı değişken	Grup	Grup	P
Haftalık spor aktivite saati	Ia	Ib	0.005
		Ic	0.004
	Ib	Ia	0.005
		Ic	0.844
	Ic	Ia	0.004
		Ib	0.844
Haftalık toplam TV + Bilgisayar ile geçirilen saat	Ia	Ib	0.016
		Ic	0.003
	Ib	Ia	0.016
		Ic	0.565
	Ic	Ia	0.003
		Ib	0.565
Vücut yağ %	Ia	Ib	0.001
		Ic	0.000
	Ib	Ia	0.001
		Ic	0.479
	Ic	Ia	0.000
		Ib	0.479

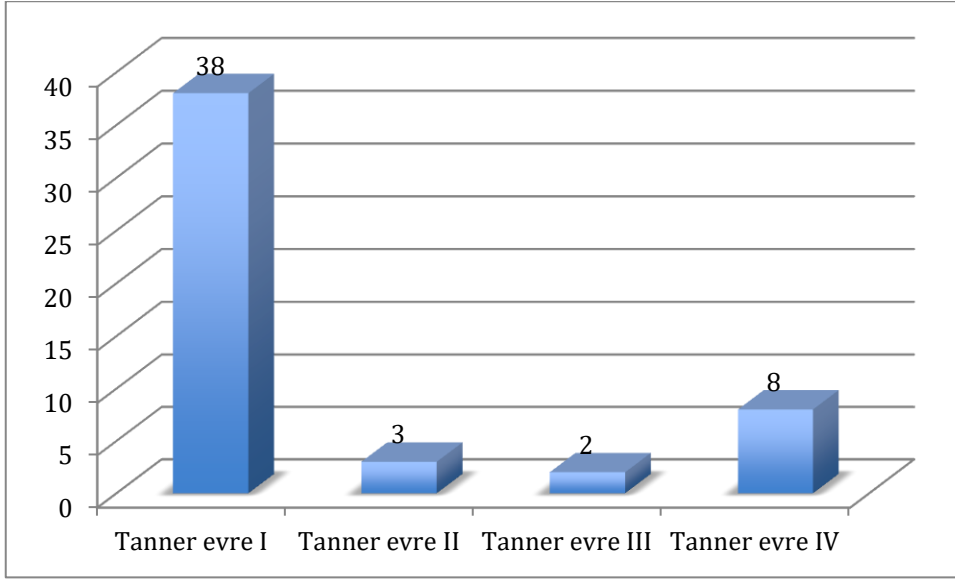
4.2 Grup II: Sadece erken pubik ve/veya koltukaltı kıllanması ile gelen grup

Bu grupta hasta sayısı 48 olarak belirlendi. Ortalama yaş 7.22 ± 2.87 (dağılım: 3.66-8.12) olarak bulundu. 38 hasta Tanner evre I, 5 hasta Tanner evre II, 3 hasta Tanner evre III, 2 hasta Tanner evre IV ile uyumlu idi. İzole olarak 8 yaşından önce pubik ve/veya aksiller kıllanma ile gelen çocuklarda geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi ve virilizan tümörler ekarte edilmesi gerektiğinden, 17-OH progesteron, DHEAS ve total testosteron ile birlikte kemik yaşı bakıldı. Patolojik bulunmayan hastalar prematür adrenarş/pubarş kabul edilip takipten çıkarıldı. Tetkikler sonucunda 2 hastada bazal 17OH progesteron 2 ng/mL'nin üzerinde bulunduğundan ACTH uyarı testi yapıldı ve geç başlangıçlı (non-klasik) KAH tanısı konuldu. Düşük doz hidrokortizon tedavisine alındı. Bir hastada DHEAS düzeyi yaşa göre yüksek bulunduğundan (>400 pmol/L) adrenal görüntüleme sonucu adrenal kitle saptandı ve çocuk cerrahisine gönderildi. Patoloji sonucu adrenal adenoma ile uyumlu geldi.

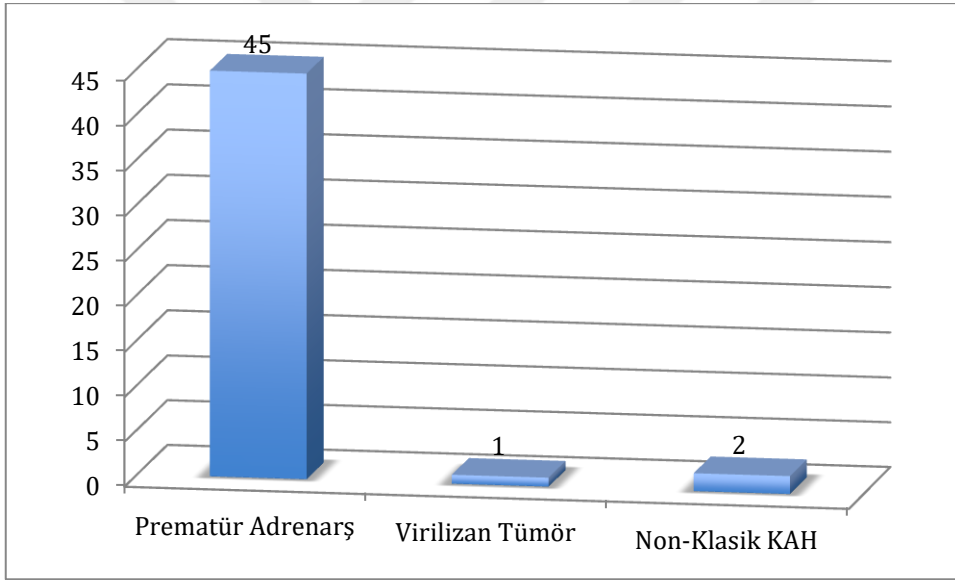
Grup II nin demografik özellikleri değerlendirildiğinde Boy SDS 0.4 ± 0.8 (-2.0-1.7), Kilo SDS 0.6 ± 0.3 (-1.8-2.2) ve VKİ SDS 0.4 ± 0.6 (-1.5-1.7) olarak hesaplanırken laboratuvar değerlerinde 17 OHP 1.2 ± 0.6 (0.2-6.2), DHEAS 44.2 ± 12.0 (15-400) ve Total testosteron 0.4 ± 0.2 (0.0-0.5) olarak tespit edildi. Grup II hastaların radyolojik incelemelerinde kemik yaşı ile takvim yaşı farkı 0.2 ± 0.6 (-2.5-2.2) olarak hesaplandı.

Tablo 9: Grup II'nin Genel Demografik Özellikleri

Yaş	7.22 ± 2.87 (3.66-8.12)
Boy SDS	0.4 ± 0.8 (-2.0-1.7)
Kilo SDS	0.6 ± 0.3 (-1.8-2.2)
VKİ SDS	0.4 ± 0.6 (-1.5-1.7)
17 OHP	1.2 ± 0.6 (0.2-6.2)
DHEAS	44.2 ± 12.0 (15-400)
Total testosteron	0.4 ± 0.2 (0.0-0.5)
□ Kemik yaşı-takvim yaşı	0.2 ± 0.6 (-2.5-2.2)



Şekil 10: Grup II. Vakaların Tanner Evrelerine Göre Dağılımı.



Şekil 11: Grup II. Vakaların tanılarına göre dağılımı.

4.3 Grup III: Hem telarş hem de pubarş/adrenarş ile başvuran grup

Bu gruptaki hasta sayısı 16 olarak belirlendi. Ortalama yaş 7.35 ± 1.22 (6.90-8.25) olarak saptandı. Hastaların 14'ünde önce meme gelişimi, 2'sinde önce kıllanma başlamıştı. Her iki sekonder seks karakterinin de erkenden belirmesi puberte prekoks açısından anlamlı olduğundan, bu grupta öngörülen boyu hedef boyundan geri olan ve uyarılı LH düzeyi pubertal bulunan 10 hastaya GnRH analogu başlandı. Takip edilen 6 hastadan 3'üne öngörülen boyda kayıp olduğundan daha sonra tedavi başlandı. Diğer 3 hastanın pubertesi

hızlı ilerlemediğinden ve öngörülen boyda kayıp olmadığından tedavi başlanmadan izlendi.

Grup III ün dermografik özelliklerine bakıldığı zaman ortalama yaş 7.35 ± 1.22 (6.9-8.25) iken şikayetlerin başlama yaşı 6.9 ± 1.4 , hedef boy ile öngörülen boy farkı ise(cm) - 3.2 ± 1.2 (-9.2 – 5.3) olarak tespit edildi. Hastaların laboratuvar değerleri değerlendirildiğinde LH 0.4 ± 0.3 (0.1-3.2), FSH 2.2 ± 1.3 (1.8-5.3), E2 12.0 ± 3.4 (0-35) olarak tespit edildi. Hastaların radyolojik bulguları değerlendirildiğinde ise kemik yaşı ile takvim yaşı farkı 0.8 ± 0.3 (-1.2-2.2), uterus volümü (cm³) 5.2 ± 2.2 (2.0- 7.7) ve toplam over volümü(cm³) de 3.3 ± 1.8 (1.2 – 6.6) olarak tespit edildi.

Tablo 10: Grup III'ün demografik özellikleri

Ortalama yaş	7.35 ± 1.22 (6.90-8.25)
Başlangıç yaşı	6.9 ± 1.4 (4.8-7.8)
LH	0.4 ± 0.3 (0.1-3.2)
FSH	2.2 ± 1.3 (1.8-5.3)
E2	12.0 ± 3.4 (0-35)
□Kemik yaşı-Takvim yaşı	0.8 ± 0.3 (-1.2-2.2)
Uterus volümü (cm ³)	5.2 ± 2.2 (2.0-7.7)
Toplam over volümü (cm ³)	3.3 ± 1.8 (1.2-6.6)
Hedef boy-Öngörülen boy (cm)	-3.2 ± 1.2 (-9.2-5.3)

4.4 Grup IV: Erken menarş ile gelen grup

Bu gruptaki hasta sayısı 22 olarak belirlendi. Ortalama yaş 9.8 ± 0.3 (9.3-10.5) idi. Kemik yaşı 11'den küçük olan ve öngörülen boyu hedef boyundan geri saptanan 10 olguya GnRH analogu ile tedavi başlandı. Geri kalan olgulardan 6 olgunun kemik yaşı 11'in üzerinde olduğundan tedavi başlanmadı. Diğer 6 olgu ise öngörülen boyda kayıp olmadığından tedavi almadı.

Grup IV ün dermografik özellikleri değerlendirildiğinde ortalama yaş 9.8 ± 0.3 (9.3-10.5) iken şikayetlerin başlama yaşı 9.3 ± 0.8 (8.8 – 10.2) anne adet yaşı ile kendi adet yaşı farkı ise 1.8 ± 1.1 (0 – 3.5) olarak tespit edildi. Hastaların antropometrik ölçümlerinde boy SDS 1.1 ± 1.2 (-1.1 – 3.3) , kilo SDS 1.3 ± 1.4 (0.2 – 3.1) ve VKİ SDS 1.0 ± 0.9 (-0.1 – 2.2) olarak tespit edildi. Hastaların radyolojik tetkikleri dikkate alındığında kemik yaşı ile takvim yaşı farkı 1.8 ± 1.1 (0 – 3.5) olarak tespit edildi.

Tablo 11: Grup IV Demografik Özellikler

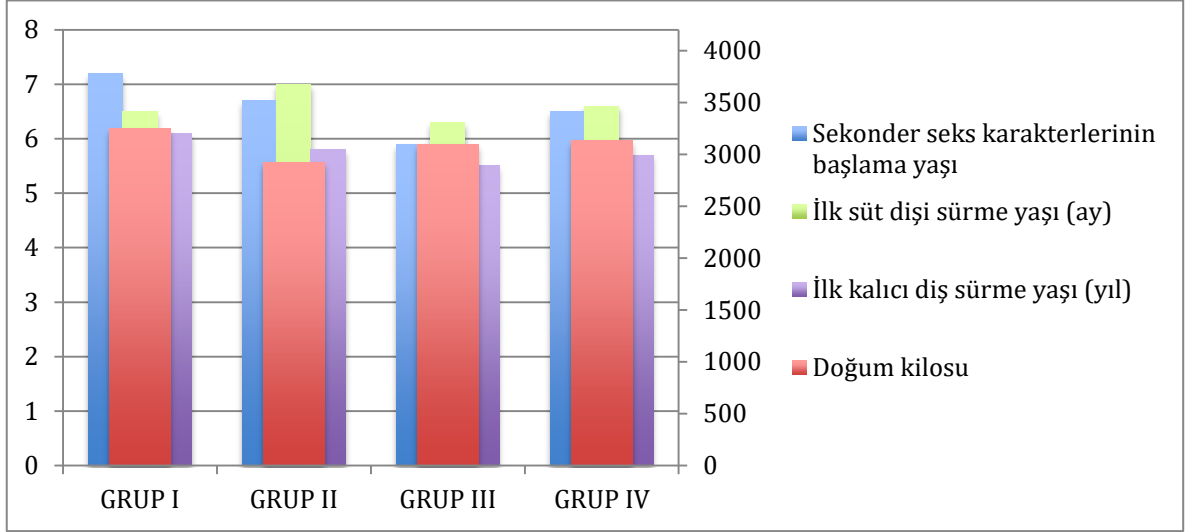
Yaş	9.8 ± 0.3 (9.3-10.5)
Başlangıç yaşı	9.3 ± 0.8 (8.8-10.2)
□ Kemik yaşı-Takvim yaşı	1.8 ± 1.1 (0-3.5)
Anne adet yaşı-kendi adet yaşı	2.2 ± 1.9 (1-5.5)
Boy SDS	1.1 ± 1.2 (-1.1-3.3)
Kilo SDS	1.3 ± 1.4 (0.2-3.1)
VKİ SDS	1.0 ± 0.9 (-0.1-2.2)

4.5 Erken pubertenin belirleyicileri açısından gruplar arası bağıntı analizleri

Doğum kilosunun düşük olması, erken süt dişi ve kalıcı diş sürmesi gibi faktörlerin erken puberteyi öngördürmede anlamlı olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle her bir grup için sekonder seks karakterlerinin başlama yaşı ve yukarıda bildirilen faktörler arasında bağıntı (korelasyon) analizleri yapmayı uygun bulduk.

Tablo 12: Gruplar arasındaki korelasyon analizi.

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	GRUP IV
Sekonder seks karakterlerinin başlama yaşı	7.2 ± 1.4	6.7 ± 0.81	5.9 ± 1.0	6.5 ± 0.7
Doğum kilosu	3253 ± 384	2920 ± 300	3090 ± 298	3.133
r	-0.007	-0.235	-0.306	-0.048
p	0.949	0.108	0.249	0.832
İlk süt dişi sürme yaşı (ay)	6.5 ± 1.2	7.0 ± 1.0	6.3 ± 0.8	6.6 ± 1.1
r	0.239	0.024	0.263	0.403
p	0.018	0.871	0.326	0.043
İlk kalıcı diş sürme yaşı (yıl)	6.1 ± 0.6	5.8 ± 0.5	5.5 ± 0.5	5.7 ± 0.4
r	-0.027	-0.047	-0.054	-0.104
p	0.788	0.752	0.844	0.646



Şekil 12: Grupların karşılıklı grafiksel olarak değerlendirilmesi

Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde sekonder seks karakterlerinin başlama yaşı açısından sadece Grup IV’de ilk süt dişi sürme arasında orta derecede bir korelasyon tespit edildi.

Erken puberteyi öngördürücü faktörler açısından gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arasındaki farklılıklar aşağıdaki tablolarda özet ve ayrıntılı olarak sunulmuştur.

	p
Sekonder seks karakterlerinin başlama yaşı	0.000
Doğum kilosu	0.000
İlk süt dişi sürme yaşı (ay)	0.56
İlk kalıcı diş sürme yaşı (yıl)	0.000

Tablo 13: Gruplar Arası Erken Puberteyi Öngördürücü Faktörlerin Çoklu Karşılaştırması

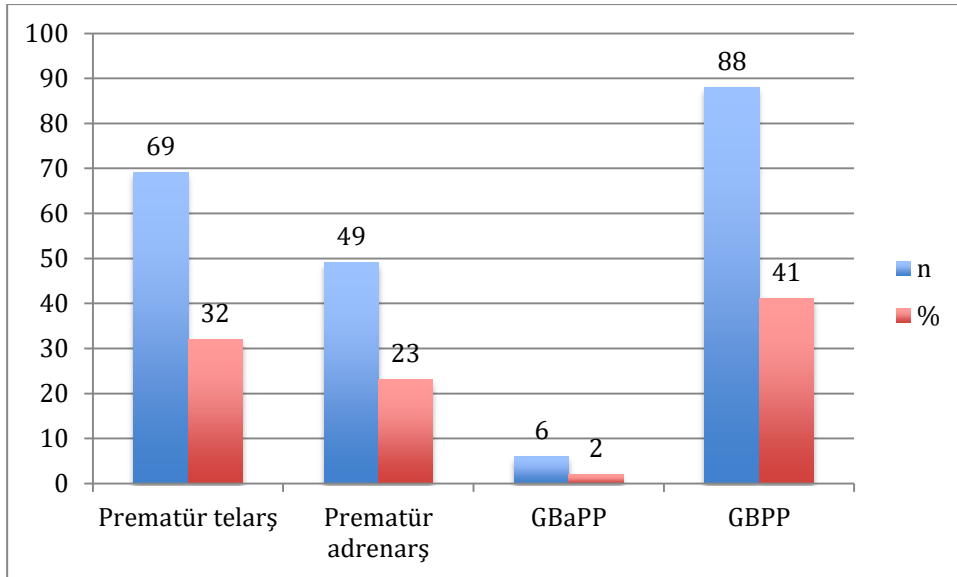
	Grup	Grup	p		Grup	Grup	p		Grup	Grup	p		Grup	Grup	p
Sekonder seks karakterlerinin başlama yaşı	I	II	0.414	İlk süt dişi sürme yaşı (ay)	I	II	0.927	Doğum kilosu	I	II	0.000	İlk kalıcı dişi sürme yaşı (yıl)	I	II	0.006
		III	0.000			III	0.022			III	0.147			III	0.001
		IV	0.077			IV	0.091			IV	0.223			IV	0.005
	II	I	0.414		II	I	0.927		II	I	0.000		II	I	0.006
		III	0.000			III	0.036			III	0.159			III	0.124
		IV	0.286			IV	0.137			IV	0.048			IV	0.498
	III	I	0.000		III	I	0.022		III	I	0.147		III	I	0.001
		II	0.000			II	0.036			II	0.159			II	0.124
		IV	0.014			IV	0.495			IV	0.752			IV	0.410
	IV	I	0.077		IV	I	0.091		IV	I	0.223		IV	I	0.005
		II	0.286			II	0.137			II	0.048			II	0.498
		III	0.014			III	0.495			III	0.752			III	0.410

TARTIŞMA

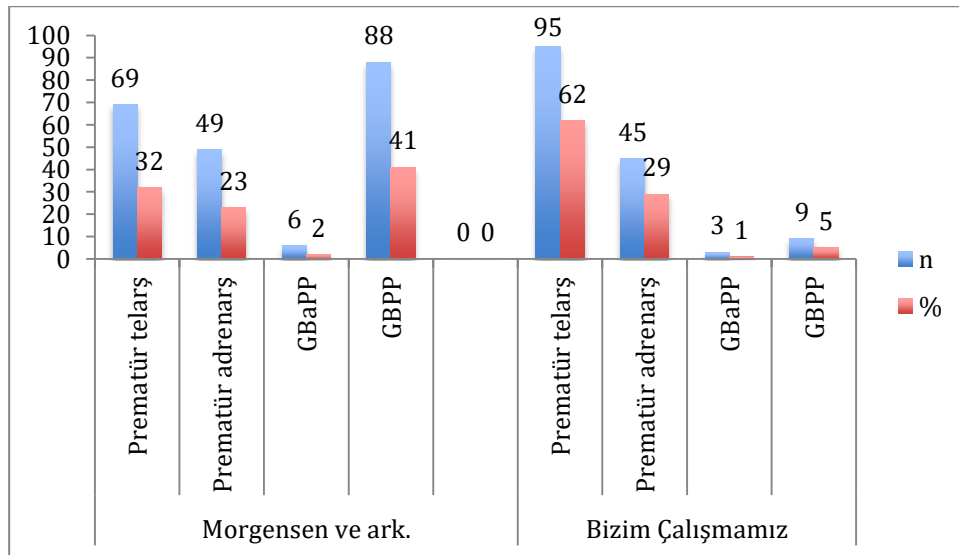
Bu çalışmamızda endokrin polikliniğimize ergen ergenlik endişesi ile başvuran kız çocuklarının ne kadarında patolojik erken ergenlik saptandığını belirlemeyi ve bu ergenliğin yaşam tarzı ve vücudun fiziksel gelişimi ile ne kadar ilişkili olduğunu belirlemeyi amaçladık.

Erken ergenlik, pediatrik endokrin polikliniklerine başvuruların en sık nedenlerinden biridir. Patolojik erken ergenlik ile ergenlik gelişiminin normal varyasyonlarının klinik ve biyokimyasal özellikleri bazen örtüşebilmektedir. Son zamanlarda özellikle kızlarda puberte başlangıç yaşının erkene kaydığına dair yayınlar ve erken ergenlik yaş sınırlarının değiştirilmesi gerektiğini ileri sürenler olmuştur.

Mogensen ve ark. 2011’de yayınlanan çalışmalarında erken ergenlik nedeniyle refere edilmiş 477 hasta incelenmiş. Bu çalışmada 28 hasta yetersiz veri nedeniyle çalışmadan çıkarılırken, 67 hasta prepubertal; 36 hasta normal varyant ve 129 hasta erken normal varyant olarak kabul edilmiş ve çalışmaya dahil edilmemişlerdir [162]. Aynı çalışmada 69 hasta prematür telarş; 49 hasta prematür adrenarş; 6 hasta periferik PP(GBaPP) ; 5 hasta hipotiroidizm ve 88 hasta GBPP olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 95 hasta prematür telarş; 45 hasta prematür adrenarş; 3 hasta GbaPP ve 9 hasta GBPP olarak değerlendirildi.

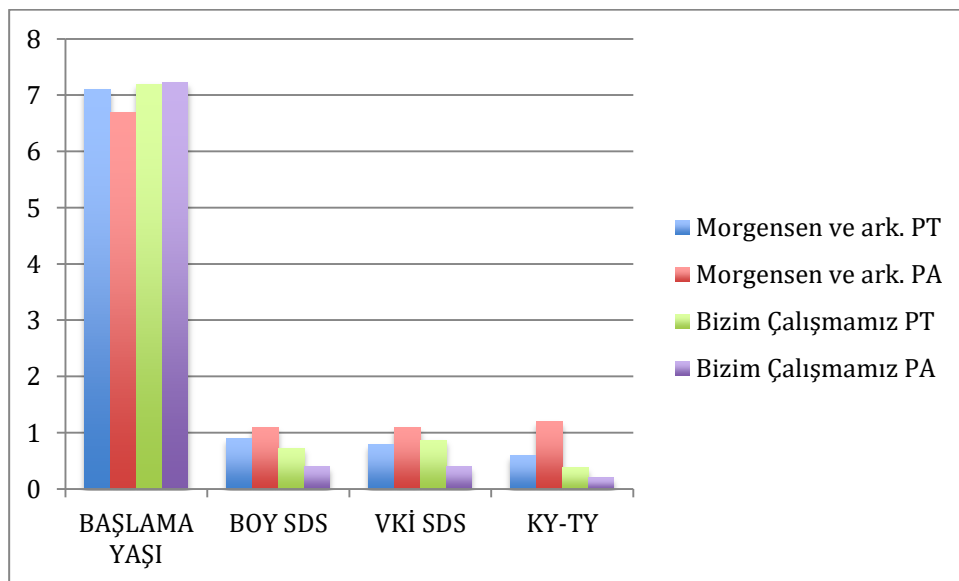


Şekil 13: Mogensen ve ark. 2011 vakaların dağılımı.



Şekil 14: Morgensen ve ark. 2011 ile bizim çalışmamızdaki vaka dağılımının grafiksel karşılaştırılması.

Morgensen ve ark. Yaptığı çalışmada prematür telarş vakalarında ortalama yaş 7,1 ; ortalama Boy SDS 0,9 ; ortalama VKİ SDS 0,8 ve kemik yaşı ile takvim yaşı farkı ortalama 0,6 bulunurken bizim çalışmamızda prematür telarş vakalarında ortalama yaş 7,2 ; ortalama Boy SDS 0,73 ; ortalama VKİ SDS 0,87 ve kemik yaşı ile takvim yaşı farkı ortalama 0,38 olarak hesapladık. Aynı çalışmada prematür adrenarş vakalarında ortalama yaş 6,7 ; Boy SDS 1,1 ; ortalama VKİ SDS 1,1 ve kemik yaşı ile takvim yaşı farkı ortalaması 1,2 olarak bulunurken bizim çalışmamızda prematür adrenarş vakalarında ortalama yaş 7,22 ; ortalama Boy SDS 0,4 ; ortalama VKİ SDS 0,4 ve kemik yaşı ile takvim yaşı farkı ortalama 0,2 olarak hesapladık.



Şekil 15: Morgensen ve ark. 2011 ve çalışmamız arasında Prematür telarş ve prematür adrenarş vakalarının karşılaştırılması.

Menarş yaşının 19.yy'dan 21. yy'a kadar batı toplumlarında 12-13 yaşlarına gerilediği, bunun nedeninin de iyileşen beslenme ve yaşam koşulları olduğu belirtilmektedir. 1990'lı yıllara kadar menarş yaşında her 10 yılda 0.3 yıl erkene kayma olduğu, bu yıllardan sonra erkene kaymanın durduğu gösterilmiştir[163, 164, 165]

ABD' den yapılan PROS çalışmasında beyaz kızlar için menarş yaşı 12.8 yıl olarak bildirilmiştir. Bu sonuç yine ABD'de 25 yıl önce yapılan NHES çalışmasının sonucu ile benzerdir[166, 167]. 2006 yılında Danimarka'dan bildirilen bir çalışmada ortalama telarş yaşının 10.9 yıl olduğu ve bu sonucun 1964'te yine Danimarka'da toplanan verilerle aynı olduğu bildirilmiştir[168]. Benzer şekilde Hollanda'dan bildirilen çalışmalarda da 1980'den bu yana ortalama telarş yaşında bir değişiklik olmadığı (10.7 yıl) gösterilmiştir. Bau ve ark. Almanya'da son 20 yıldır ortanca menarş yaşında değişiklik olmadığını göstermişlerdir [169]. Dünyanın sanayileşmiş toplumlarında menarş yaşındaki yüzyılın eğiliminde son 20-25 yılda duraklama söz konusudur. Bunun sosyoekonomik ve nutrisyonel durumdaki stabilizasyona bağlı olduğu düşünülmektedir.

Gelişmekte olan ülkelerde ise menarş yaşındaki erkene kaymanın halen devam ettiği görülmektedir [170, 171]. Güney Meksika'nın kırsal bölgelerinde ortanca menarş yaşının 1978'de 14.8 yıldan, 2000'de 13 yıla gerilediği bildirilmiştir[171]. Son yıllarda Hindistan'dan bildirilen bir çalışmada yaşam koşulları iyi olan bölgelerde ortalama menarş yaşının 12.1 yıl, koşulların kötü olduğu bölgelerde ise 15.4 yıl olduğu gösterilmiştir[172].

Son yıllarda bildirilen bir çalışmada 5-6 yaş arasında daha fazla hayvansal protein tüketen çocuklarda bitkisel protein tüketenlere göre pubertal gelişimin daha erken olduğu bildirilmiştir. Daha iyi sağlık ve beslenmenin bir belirtisi olan sosyoekonomik düzeyin menarş yaşı üzerine etkisi Hindistan'dan bildirilen bir çalışmada da anlaşılmaktadır. Bu çalışmada zengin bölgede yaşayan kızların, fakir bölgedekilere göre 3 yıl erken menarş olduğu bildirilmiştir[172].

Neyzi ve ark. 1975 yılında yaptığı çalışmada 1955-60 yılları arasında İstanbul'da doğmuş yüksek sosyoekonomik düzeyden kız çocuklarında ortalama püberte başlangıç yaşı (Meme Tanner evre II) $9,8 \pm 1,3$ yaş, menarş yaşı ise $12,4 \pm 0,1$ yaş olarak saptanmıştır [173]. Bundak ve ark. 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında 1975-80 yıllarında doğmuş yüksek sosyoekonmik düzey çocuklarına ilişkin verilerde önceki bulgulardan anlamlı bir farklılık gösterilememiştir [174]. Bu çalışmalar göstermiştir ki olasılıkla yüksek SED Türk çocuklarında püberte başlangıç yaşı ve gelişimi, birçok Avrupa ülkelerine benzer şekilde son 30-40 yıl içinde değişmemiştir ve bu grup çocuklarda yüzyılın eğilimi olayı durmuştur. Buna karşın, Neyzi 1977[175] ve Onat'ın 1973 [176] çalışmalarında İstanbul'da düşük SED çocuklarında menarş yaşı, yüksek gruptan 0.8 – 0.9

yıl ileri bulunmuştur. Ersoy B. ve ark. 2004 yılında yayınlanan çalışmalarında 1017 ergen değerlendirilmiş ve menarş yaşında yüksek ve düşük SED grupları arasında ($12,73 \pm 1,07$ ve $12,87 \pm 1,08$ yaş) anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür[177]. Bundak ve ark. 2008 yılında yayınlanan çalışmalarında, takip edilen 1020 kız çocuğu değerlendirilmiş boy, kilo, puberte başlangıç yaşı, menarş yaşı ve final boy gibi parametreler karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda Türk kız çocuklarında da Avrupa’lı akranlarına benzer şekilde secular trend(yüzyılın eğilimi) in durduğu; vücut ağırlığının puberte yaşını etkilemekle beraber final boya etkisi olmadığı şeklinde sonuçlar alınmıştır[194].

Tablo 14: Farklı toplumlarda sosyo ekonomik düzeye (SED) göre ortalama menarş yaşları.[178]

	Yüksek SED yaş	Düşük SED yaş
Çin (1963)	12,5	13,3
Irak (1971)	13,6	14,9
İran(1971)	12,7	13,6
İtalya (1972)	12,2	13
Hindistan(1972)	13,2	14,6
Türkiye(1974) Onat	12,5	13,4
Türkiye (1975) Neyzi	12,4	13,2

Sosyoekonomik düzeyin puberte üzerine etkisinin VKİ ile ilişkili olması da mümkündür. Ülkemizde son dönemlerde bildirilen bir çalışmada, fazla kiloluluk ve obezitenin yüksek sosyoekonomik düzeyi olan ailelerin çocuklarında daha sık görüldüğü vurgulanmıştır [179]

VKİ-SDS ve menarşın başlangıcı arasında önemli bir ilişki mevcuttur. Obez kızların Japonya’ da 9 ay, Tayland’da 10 ay, Almanya’ da 5.5 ay daha erken menarşa ulaştığı bildirilmiştir[180, 181, 182].

Puberte başlangıcı ile vücut ağırlığı arasındaki ilişki ilk defa Frisch ve Revelle tarafından ortaya konmuştur. Bu hipotezde pubertenin başlaması için kritik miktarda vücut yağına gereksinim olduğu ileri sürülmüştür[183]. VKİ’nin puberte üzerine etkisinin yağ kitlesi ve buna bağlı artan leptin salınımı ile ilişkili olduğu, leptinin de hipotalamik GnRH nöronlarını etkilediği bilinmektedir[184]. Bazı yiyeceklerin tüketiminin erken puberteye yol açtığına dair spekülasyonlar mevcuttur. Biz çalışmamızda beslenme ile ilişkili bir sorgulama yapmamıştık, VKİ ve vücut yağının değerlendirilmesi beslenmenin indirekt bir göstergesi olabilir. Çalışmamızda erken menarş yaşını ortalama 9.8 ± 0.3 olarak tespit ettik. Erken menarş vakalarında boy ve kilo SDS’yi sırası ile ortalama 1.1 ve 1.3, VKİ

SDS'yi ise 1.0 ± 0.9 olarak hesapladık. Grup I (erken meme gelişimi) vakalarımızda ise boy SDS 0.73 ± 1 , kilo SDS 1.02 ± 0.90 ve VKİ SDS' yi ise $0.87 \pm 0.97(-2.24-2-32)$ olarak tespit ettik.

1973 yılında Neyzi ve ark.'larının çalışmasında P2 yaşı 10.8 yıl olarak bildirilmiştir. PROS çalışmasında beyaz ırk için ortalama P2 yaşı 10.5 yıl, siyah ırk için ise 8.7 yıl olarak bildirilmiştir. PROS ve NHANES verilerinin önceki çalışmalarla kıyaslanması Amerikan kızlarında pubik kıllanmanın daha erken olduğunu ortaya[185]. Ancak pubik kıllanma adrenal androjen üretimine bağlı olup, gonadarstan bağımsızdır. Bu nedenle pubik kıllanmanın erken oluşu pubertal zamanlamanın da erkene kaydığının göstergesi değildir.

Çalışmamızda erken pubik ve/veya aksiller kıllanma olan hastaların dahil edildiği Grup II verilerine bakıldığında zaman ortalama yaş 7.22 ± 2.87 arasında; boy SDS 0.4 ± 0.8 ; Kilo SDS 0.6 ± 0.3 ve VKİ SDS ise 0.4 ± 0.6 olarak ölçüldü. Geç başlangıçlı KAH ve adrenal tümör ayırıcı tanısı için istenen 17 OH progesteron, DHEAS ve Total Testosteron sonuçları sırasıyla 1.2 ± 0.6 , 44.2 ± 12.0 ve 0.4 ± 0.2 olarak değerlendirildi. Grup II hastaların Kemik yaşları ile takvim yaşları arasında ki fark 0.2 ± 0.6 olarak tespit edildi. Bir hasta KAH tanısıyla tedavi altına alınırken bir hastada yüksek DHEAS düzeyleri nedeniyle yapılan radyolojik incelemeler sonrasında adrenal adenom tanısı aldı ve cerrahi takibine gönderildi.

Bir çalışmada PT'ı olan kızların % 13'ünde PT'nın erken ergenlikle sonlandığı görülmüştür[186]. Prematür telarş (PT) ve prematür pubarş (PP) oldukça sık rastlanılan endokrin sorunlardandır. PT'nın değerlendirildiği çalışmalarda, meme gelişiminin değerlendirilmesi için sadece inspeksiyon yöntemi kullanıldığında sonuçların güvenilirliği sorgulanabilir. Özellikle obez kızlarda yağ dokusu inspeksiyonda meme dokusu ile karıştırılabilir. Bu nedenle meme dokusunun değerlendirilmesinde inspeksiyon dışında palpasyonla da değerlendirme yapmak gereklidir.

Danimarka' da PT prevalansı %3 olarak bildirilmiştir[187]. İtalya'dan bildirilen PT ve PP prevalansı 7 yaşındaki kızlarda %6, sekiz yaşındaki kızlarda PT için %11, PP için ise %9'dur. Herman-Giddens ve ark. 7 yaşında beyaz kızların % 5'inde, siyah kızların %15.4'ünde meme gelişimi tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada pubik kıllanma 7 yaşındaki beyaz kızların %2.8'inde, siyah kızların da %17.7'sinde gözlenmiştir[167]. Bizim çalışmamızda PT'lı hasta grubu olan Grup I de 98 hasta bulunmaktaydı ve bu hastaların 79 tanesi PT olarak tanı aldı. Çalışmaya dahil edilen vakaların yaklaşık %42.9

PT'lı vakalardan oluşurken PT'lı vakaların polikliniğimize erken ergenlik şikayeti ile başvuruda bulunan toplam 650 hastaya oranı ise %12.1 civarındaydı.

Borges ve ark. 2008 yılında yayınlanan çalışmalarında erken meme gelişim şikayetiyle takip edilmiş 79 hasta çalışmaya alınmış[195]. Hastaların 58'i prematür telarş olarak değerlendirilirken 21 hasta erken ergenlik olarak değerlendirilmiş. Prematür telarş olgularının 40 tanesi 3 yaş altında iken geriye kalan 18 hasta 3 – 8 yaş arası hastalardan oluşmaktaydı. bizim çalışmamızda 2 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmemişti bununla beraber prematür telarş grubunda bulunan 79 hastada ortalama yaş 7.2 ± 1.4 (4.5-8.0) olarak hesaplanmıştı.

Tablo 15: Borges ve ark. 2008 yılındaki çalışma sonuçları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.

	Çalışmamız	Borges ve ark.
Vaka sayısı	79	18
Meme tomurcuklanma yaşı	7.2 (4.5-8.0)	6.6 (4.11-7.5)
Bazal LH	0.29 (0.0-4.1)	0.7 (0.3 – 0.7)
Bazal FSH	1.7 (0.2-5.35)	1.1 (0.2 – 3.5)
Bazal E2	18.2 (10-47)	78.2 (60.2 – 128.1)

Rosenfield ve ark. yaptıkları bir çalışmada VKİ normal olan kızlarda PT prevalansının etnisite ile farklılık gösterdiğini tespit etmişlerdir[188]. Bu çalışmada PT prevalansı, Hispanik olmayan beyaz kızlarda %1.3, Hispanik olmayan siyah kızlarda %12.1 ve Meksikalı-Amerikalı kızlarda %19.2 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada etnisite göz ardı edildiğinde VKİ normal olan kızlarda PT prevalansı %3.2, VKİ 85. persentilin üzerinde olan kızlarda ise %12.3 olarak bildirilmiştir. Çalışmada Hispanik olmayan beyaz kızlarda bildirilen Tanner evre 3 prevalansı %0.01 iken, Hispanik olmayan siyahî kızlarda bu oran %3, Meksikalı Amerikalılarda ise %1.3 olarak bulunmuştur. Etnisite göz ardı edildiğinde Tanner evre 3 pubik kıllanma VKİ normal kızların %0.6'sında, VKİ 85. persentilin üzerindeki kızların %2.1'inde bildirilmiştir. Çalışmamızda PT li hastalarda Boy SDS 0.73 ± 1 ; kilo SDS 1.02 ± 0.90 ve VKİ SDS ise 0.87 ± 0.97 olarak hesapladık. Ayrıca boya göre kilo% 113.4 ± 15.3 ; vücut yağını ise $\%18.1 \pm 5.1$ olarak hesapladık.

İntrauterin büyümenin PT veya PP üzerine etkisi tam olarak netleştirilememiştir. Bir hipoteze göre SGA doğan ve takibinde hızlı büyüme yakalaması yapan çocuklarda ergenlik erken başlayabilir [188]. de Vries ve ark PT' 1 olan kızlarda SGA olma oranının

PT' ı olmayan kızlarla benzer olduğunu göstermiştir[189]. Biz de çalışmamızda benzer şekilde intrauterin gelişme düzeyi ile PT veya PP arasında anlamlı bir ilişki tespit etmedik.

Gestasyonel yaştan PT veya PP üzerine etkisi konusunda da yeterli veri bulunmamaktadır. Bir çalışmada PT'ı olan kızlarda prematürite insidansının daha düşük olduğu bildirilirken[190], bir başka çalışmada da prematüre doğan kızlarda PT 'ın daha yaygın olduğu bildirilmiştir [191]. Bizim çalışmamızda preterm doğum oranımız çok düşük olduğundan, prematüreliliğin erken puberte üzerindeki katkısını değerlendiremedik.

Danimarka'dan Aksgleade ve ark. 1991-1993 ve 2006-2008 yıllarındaki iki ayrı dönemde kızları karşılaştırmışlar ve PT' ın 91-93 kohortunda hiç görülmezken, 2006-2008 kohortunda PT'ın %3 oranında görüldüğünü saptamışlardır[188]. Her iki kohortun VKİ açısından benzer olduğunu bildiren yazarlar, henüz tanımlanmamış endokrin bozucuların erken meme gelişimine neden olabileceği yorumunu yapmışlardır. Aslında, PT'ın etiyolojisinde nütrisyonel faktörler ve endokrin bozucular son yıllarda oldukça sık tartışılan faktörler olarak göze çarpmaktadır. Örneğin, 1970' li yıllarda tavuk çiftliklerinde kullanılan östrojenlere maruziyetin Porto Riko'da PT epidemisine yol açtığı bilinmektedir [189]. Aynı paralelde; kuvvetli delil olmamasına rağmen, soya fasulyesi ürünlerindeki fitoöstrojenlerin ve çevresel östrojen benzeri ajanların (pestisidler, fitalatlar) erken meme gelişimine yol açtığı ileri sürülmektedir [165,190,166]. Buna rağmen deRodriguez [189] ve Giampietro [193] yaptıkları çalışmalarda soya kökenli ürünlerin tüketimi ile PT arasında ilişki tespit edememişlerdir. Jefferson ve ark. çalışmasında da fitalatlar ile erken puberte arasında bağlantı kurulamamıştır[196]. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda süt, yumurta, balık ve tavuk tüketiminin PT ve PP üzerine etkisi araştırılmamıştır. Bu ürünlerin üretiminde illegal olarak endokrin bozucuların kullanıldığı yolundaki spekülasyonlar nedeni ile bu yiyeceklerle ilgili analizler oldukça önem taşımaktadır.

Erken iskelet olgunlaşmasının dolayısıyla muhtemel erken ergenliğin bir göstergesi olabileceğini düşünerek sorguladığımız ilk diş çıkarma yaşı ile PT ve PP arasında da herhangi bir ilişki gözlemedik.

İstanbul, Türkiye nüfusunun %20'sinin yaşadığı, ülkenin değişik yerlerinden göç aldığı için oldukça heterojen bir şehirdir. Bu nedenle elde ettiğimiz sonuçların tüm ülkeyi temsil ettiği kanısını taşımaktayız.

ÖZET

Puberte dönemi hem psikososyal değişimler hemde fizyolojik değişimlerle insan hayatında oldukça önemli bir dönemdir. Adolesanlar için olduğu kadar ebeveynler içinde oldukça karmaşık ve sorunlarla dolu bir dönemdir. Ebeveynlerin kendileride benzer aşamalardan geçmiş olmasına rağmen çocuklarındaki bu değişimleri ‘anormal’ olarak değerlendirip aile hekimi, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı veya bir çocuk endokrinolojisi merkezine başvuruları sıklıkla gözlenmektedir. Pubertal değişimlerle ilgili ebeveynlerin kıstasları 10 yıl öncesine kadar çoğunlukla kendi ergenlik deneyimleri ve yakın çevrelerindeki insanların ergenlik deneyimlerinden ibaretken günümüzde internetin yaygın kullanımı ve bilgiye ulaşmanın kolay ve ‘gizli’ olması ebeveynlerin ve adolesanların ergenlikle ilgili bilgi düzeylerini arttırmış görünmektedir. Artmış bilgiye rağmen sağlık kurumlarına yapılan başvurularda ciddi bir azalma olmamış olup bu durum sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması ve sağlık hizmetlerine ulaşmanın kolaylaşmasıya ilgili olabilmekle birlikte yaygınlaşmış olan medyanın toplum üzerinde oluşturduğu ‘geç kalınırsa’ korkusununda bu durumda ciddi katkısı olabilir.

Puberte kızlarda 8 ile 13 yaş erkeklerde ise 9 ile 14 yaşlar arasında başlayarak 16-18 yaşlarına kadar devam edebilen bir süreçtir. Kızlarda telarş erkeklerde ise testis büyümesi(>4ml) pubertenin başlangıç bulguları olarak kabul edilmektedir. Kızlarda 8 yaş erkeklerde ise 9 yaş öncesi pubertal bulguların gelişmesi erken ergenlik (puberte prekoks) olarak kabul edilmekteyken 8 yaş sonrası ergenlik bulguları geliştiren kız çocuklarında kemik yaşının takvim yaşından büyük olması ve meme Tanner evresinin 6 ayda 2 basamak atlaması hızlı ilerleyen ergenlik olarak değerlendirilir.

Çalışmamızda Bakırköy Dr. Sadi KONUK eğitim ve araştırma hastanesi çocuk endokrinoloji polikliniğine 01.01.2011- 31.12.2011 tarihleri arasında erken ergenlik şikayetiyle başvuran hastalar değerlendirildi. Erken ergenlik şikayetleriyle başvuran 650 hasta aşağıdaki kriterlere göre değerlendirmeye alındı. 2 yaş altı kız çocukları ve erkek çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

1. 8 yaşından önce sekonder seks karakterleri (meme gelişimi başlamış veya aksiller ve/veya pubik kıllanma başlamış kız çocukları)
2. 8 yaşından sonra sekonder seks karakterleri başlamış , ancak hızlı ilerleme gösteren kız çocuklar(kemik yaşı>takvim yaşı, meme tanner evresinin 6 ayda 2 basamak atlaması)
3. 10.5 yalından önce mens görmüş kız çocukları

Yapılan değerlendirmede kriterlere uyan 184 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmadaki hastalar 4 grupta incelendi. Grup I'e erken meme gelişimi tespit edilenler ; Grup II' ye erken genital ve/veya koltuk altı kıllanma şikayeti olan hastalar ; Grup III' e erken meme gelişimi ile beraber genital ve/veya koltuk altı kıllanması olan hastalar ve Grup IV'e ise erken menarş nedeniyle takip edilen hastalar dahil edildi.

Grup I deki hastalarda(erken meme gelişimi) Boy SDS 0.73 ± 1.0 , Ağırlık SDS 1.02 ± 0.90 , VKİ SDS 0.87 ± 0.97 , Boya göre kilo% 113.4 ± 15.3 ve vücut yağı% 18.1 ± 5.1 olarak lld. Radyoloji tetkikleri incelendiğinde kemik yaşı ile takvim yaşı farkı 0.38 ± 0.99 , uterus volümü(cm³) 3.0 ± 6.1 ve toplam over volümü(cm³) ise 2.2 ± 1.47 olarak hesaplandı. Hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde bazal LH değerleri 0.29 ± 0.79 , bazal FSH değerleri 1.70 ± 1.21 ve bazal E2 değerleri 18.2 ± 14.0 olarak bulundu.

Grup II deki hastalarda(erken genital ve/veya koltuk altı kıllanma) Boy SDS $0.4 \pm 0.8(-2.0-1.7)$, Kilo SDS $0.6 \pm 0.3(-1.8-2.2)$ ve VKİ SDS $0.4 \pm 0.6(-1.5-1.7)$ olarak hesaplanırken laboratuvar değerlerinde 17 OHP $1.2 \pm 0.6(0.2-6.2)$, DHEAS $44.2 \pm 12.0(15-400)$ ve Total testosteron $0.4 \pm 0.2(0.0-0.5)$ olarak tespit edildi. Grup II hastaların radyolojik incelemelerinde kemik yaşı ile takvim yaşı farkı $0.2 \pm 0.6 (-2.5-2.2)$ olarak hesaplandı.

Grup III deki hastalarda(erken meme gelişimi ile beraber genital ve/veya koltuk altı kıllanma) ortalama yaş $7.35 \pm 1.22 (6.9-8.25)$ iken şikayetlerin başlama yaşı 6.9 ± 1.4 , hedef boy ile öngörülen boy farkı ise(cm) $-3.2 \pm 1.2 (-9.2 - 5.3)$ olarak tespit edildi. Hastaların laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde LH $0.4 \pm 0.3(0.1-3.2)$, FSH $2.2 \pm 1.3(1.8-5.3)$, E2 $12.0 \pm 3.4 (0-35)$ olarak tespit edildi. Hastaların radyolojik bulguları değerlendirildiğinde ise kemik yaşı ile takvim yaşı farkı $0.8 \pm 0.3 (-1.2-2.2)$, uterus volümü (cm³) $5.2 \pm 2.2 (2.0- 7.7)$ ve toplam over volümü(cm³) de $3.3 \pm 1.8 (1.2 - 6.6)$ olarak tespit edildi.

Grup IV(erken menarş) deki hastalarda ise ortalama yaş $9.8 \pm 0.3 (9.3-10.5)$ iken şikayetlerin başlama yaşı $9.3 \pm 0.8 (8.8 - 10.2)$ anne adet yaşı ile kendi adet yaşı farkı ise $1.8 \pm 1.1 (0 - 3.5)$ olarak tespit edildi. Hastaların antropometrik ölçümlerinde boy SDS $1.1 \pm 1.2 (-1.1 - 3.3)$, kilo SDS $1.3 \pm 1.4 (0.2 - 3.1)$ ve VKİ SDS $1.0 \pm 0.9 (-0.1 - 2.2)$ olarak tespit edildi. Hastaların radyolojik tetkikleri dikkate alındığında kemik yaşı ile takvim yaşı farkı $1.8 \pm 1.1 (0 - 3.5)$ olarak tespit edildi.

REFERANSLAR.

1. Grumbach MM, Styne DM. Puberty, ontogeny, neuro- endocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg MD, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th edn. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1509 – 625.
- 2 Tanner JM. The trend toward earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. *Nature* 1973; 243: 95.
- 3 Parent A-S, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J-P. The timing of normal puberty and the age limits of seksual precocity: variations around the world, secular trends and changes after migration. *Endocr Rev* 2003; 24: 668 – 93.
- 4 Evelith PB. Population differences in growth: environmental and genetic factors. In: Falkner F, Tanner JM, eds. *Human Growth*. New York: Plenum Press, 1979: 373 – 94.
- 5 Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T. Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 852 – 8.
- 6 Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes* 1979; 3: 5773.
- 7 Osler DC, Crawford JD. Examination of the hypothesis of a critical weight at menarche in ambulatory and bedridden mentally retarded girls. *Pediatrics* 1973; 51: 674 – 9.
- 8 Takaishi, M. Secular changes in growth of Japanese children. *J Pediatr Endocrinol* 1994; 7: 163 – 73.
- 9 Mul D, Fredriks M, van Buuren S, Oostdijk W, Verloove- Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal development in the Netherlands 1965 – 1997. *Pediatr Res* 2001; 50: 479 – 86.
- 10 de la Puente ML, Canela J, Alvarez J, Salleras L, Vicens-Calvet E. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). *Ann Hum Biol* 1997; 24: 435 – 52.
- 11 Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291–303.
- 12 Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13 –23.
- 13 Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc London B Biol Sci* 1999; 158: 417–33.
- 14 Ross GT. Follicular development: the life cycle of the follicle and puberty. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert MI, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990: 376 – 86.
- 15 Stanhope R, Adams J, Jacobs H, Setal. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty, and during low dose pulsatile gonadotrophin releasing hormone treatment of hypogonadotrophic hypogonadism. *Arch Dis Child* 1985; 60: 116 –19.
- 16 Salardi S, Orsini LF, Cacciari E *et al.* Pelvic ultrasonography in girls with precocious puberty, congenital adrenal hyperplasia, obesity, or hirsutism. *J Pediatr* 1988; 112: 880 – 7.
- 17 Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 1993; 60: 456 – 60.

- 18 Haber HP, Ranke MB. Pelvic ultrasonography in Turner syndrome: standards for uterine and ovarian volume. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 271–6.
- 19 Gondos B, Kogan SJ. Testicular development during puberty. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert MI, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990: 387–402.
- 20 Nielsen CT, Skakkebaek NE, Richardson DW *et al.* Onset of the release of spermatozoa (spermarche) in boys in relation to age, testicular growth, pubic hair, and height. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 532–5.
- 21 Janczewski Z, Bablok L. Semen characteristics in pubertal boys. II. Semen quality in relation to bone age. *Arch Androl* 1985; 15: 207–11.
- 22 Carlson SE. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1980; 404: 795–9.
- 23 Bachrach LK, Hastie T, Wang M *et al.* Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, black and Caucasian youth: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4702–12.
- 24 Ferrari S, Rizzoli R, Slosman D, Bonjour JP. Familial resemblance for bone mineral mass is expressed before puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 358–61.
- 25 Barr SI, McKay HA. Nutrition, exercise, and bone status in youth. *Int J Sport Nutr* 1998; 8: 124–42.
- 26 Kardinaal AF, Ando S, Charles P *et al.* Dietary calcium and bone density in adolescent girls and young women in Europe. *J Bone Min Res* 1999; 14: 583–92.
- 27 Rico H, Revilla M, Villa LF, Hernandez ER, Alvarez de Buergo M, Villa M. Body composition in children and Tanner's stages: a study with dual-energy x-ray absorptiometry. *Metabolism* 1993; 42: 967–70.
- 28 Cheek DB. Body composition, hormones, nutrition and adolescent growth. In: Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE, eds. *Control of the Onset of Puberty*. New York: John Wiley & Sons, 1974: 424–47.
- 29 Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E, Resele LF. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. *Ann Hum Biol* 1976; 3: 109–26.
- 30 Largo RH, Gasser TH, Prader A. Analysis of the adolescent growth spurt using smoothing spline functions. *Ann Hum Biol* 1978; 5: 421–34.
- 31 Martha PM Jr, Rogol AD, Veldhuis JD. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 563–70.
- 32 Veldhuis JD, Metzger DL, Martha PMJ *et al.* Estrogen and testosterone, but not a nonaromatizable androgen, direct network integration of the hypothalamo-somatotrope (growth hormone)-insulin-like growth factor I axis in the human: evidence from pubertal pathophysiology and sex-steroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3414–20.
- 33 Metzger DL, Kerrigan JR. Estrogen receptor blockade with tamoxifen diminishes growth hormone secretion in boys: evidence for a stimulatory role of endogenous estrogens during male adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 513–18.
- 34 Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biologic markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996; 17: 333–68.
- 35 Ross JL, Cassorla FG, Skerda MC *et al.* A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1984; 309: 1104–6.
- 36 Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implication of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4677–94.

- 37 Cutler GB. The role of estrogen in bone growth and maturation during childhood and adolescence. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 61: 141–4.
- 38 Adelman JP, Mason AJ, Hayflick JS *et al.* Isolation of the gene and hypothalamic cDNA for the common precursor of gonadotropin-releasing hormone and prolactin release-inhibiting factor in human and rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 179 – 83.
- 39 Schwanzel-Fukada M, Jorgensen KL, Bergen HT *et al.* Biology of normal luteinizing hormone-releasing hormone neurons during and after their migration from olfactory placode. *Endocr Rev* 1992; 13: 623 – 34.
- 40 Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WFJ. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 1999; 19: 521– 39.
- 41 Wetsel WC, Valenca MM, Merchenthaler I *et al.* Intrinsic pulsatile secretory activity of immortalized luteinizing hormone-releasing hormone-secreting neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4149 – 53.
- 42 Mitsushima D, Hei DL, Terasawa E. Gamma-aminobutyric acid is an inhibitory neurotransmitter restricting the release of luteinizing hormone-releasing hormone before the onset of puberty. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 395 – 9.
- 43 Hazum E, Conn PM. Molecular mechanism of gonadotropin releasing hormone (GnRH) action. I. The GnRH receptor. *Endocr Rev* 1988; 9: 379 – 86.
- 44 Huckle W, Conn PM. Molecular mechanisms of gonadotropin releasing hormone action. II. The effector system. *Endocr Rev* 1988; 9: 387– 95.
- 45 Huhtaniemi I, Jiang M, Nilsson C, Pettersson K. Mutations and polymorphisms in gonadotropin genes. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 151: 89 – 94.
- 46 Layman LC. Mutations in human gonadotropin genes and their physiologic significance in puberty and reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71: 201–18.
- 47 Reiter EO, Kulin HE, Hamwood SM. The absence of positive feedback between estrogen and luteinizing hormone in sexually immature girls. *Pediatr Res* 1974; 8: 740 – 5.
- 48 Filicori M, Butler JP, Crowley WFJ. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. *J Clin Invest* 1999; 73: 1638 – 47.
- 49 Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 α hydroxylase; two genes/two enzymes. *Annu Rev Med* 1994; 63: 25 – 61.
- 50 Mahendroo MS, Mendelson CR, Simpson ER. Tissue specific and hormonally controlled alternative promoters regulate aromatase cytochrome P450 gene expression in human adipose tissue. *J Biol Chem* 1993; 268: 19463 –70.
- 51 Lubahn DR, Joseph DR, Sar M *et al.* The human androgen receptor: complementary deoxyribonucleic acid cloning, sequence analysis and gene expression in prostate. *Mol Endocrinol* 1988; 2: 1265 – 75.
- 52 Klein KO, Baron J, Colli MJ, McDonnell DP, Cutler GB. Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Clin Invest* 1994; 94: 2475 – 80.
- 53 Vale W, Bilezikjian LM, Rivier C. Reproductive and other roles of inhibins and activins. In: Knobil E, Neil JD, eds. *Physiology of Reproduction*, 2nd edn. New York: Raven Press; 1994: 1861– 78.
- 54 Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM *et al.* Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 675 – 81.
- 55 Hudson PL, Douglas I, Donahoe PK *et al.* An immunoassay to detect human müllerian inhibiting substance in males and females during normal development. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 16 – 22.

- 56 Gluckman PD, Grumbach MM, Kaplan SL. The neuroendocrine regulation and function of growth hormone and prolactin in the mammalian fetus. *Endocr Rev* 1981; 2: 363 – 95.
- 57 Forest MG. Pituitary gonadotropin and seks steroid secretion during the first two years of life. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert AU, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990: 451– 78.
- 58 Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL, Reiter EO. Correlation of luteinizing hormone-releasing factor-induced luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release from infancy to 19 years with the changing pattern of gonadotropin secretion in agonadal patients: relation to the restraint of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 163 – 8.
- 59 Nathwani NC, Hindmarsh PC, Massarano AA, Brook CGD. Gonadotrophin pulsatility in girls with the Turner syndrome: modulation by exogenous seks steroids. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 107–13.
- 60 Bridges NA, Matthews DR, Hindmarsh PC, Brook CGD. Changes in gonadotrophin secretion during childhood and puberty. *J Endocrinol* 1994; 141: 169 –76.
- 61 Dunkel L, Alfthan H, Stenman U *et al*. Gonadal control of puls- atile secretion of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in prepubertal boys evaluated by ultrasensitive time- resolved immunofluorometric assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 107–14.
- 62 Mitamura R, Yano K, Suzuki N, Ito Y, Makita Y, Okuno A. Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone secretion before the onset of male puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 29 – 37.
- 63 Ankarberg C, Norjavaara E. Diurnal rhythm of testosterone secretion before and throughout puberty in healthy girls: cor- relation with 17beta-estradiol and dehydroepiandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 975 – 84.
- 64 Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G *et al*. Brief report: effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879 – 84.
- 65 Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ *et al*. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: seks differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 899 – 905.
- 66 Arslanian S, Suprasongsin C, Kalhan SC, Drash AL, Brna R, Janosky JE. Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure. *Metab Clin Exp* 1998; 47: 309 –12.
- 67 Grumbach MM, Richards GE, Conte FA *et al*. Clinical disorders of adrenal function and puberty: an assessment of the role of the adrenal cortex in normal and abnormal puberty in man and evidence for an ACTH-like pituitary adrenal androgen stimu- lating hormone. In: James VHT, Serio M, Giusti G *et al.*, eds. *The Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex, Sero Symposium*. New York: Academic Press, 1977: 583 – 612.
- 68 Schiebinger RJ, Albertson BD, Cassorla FG *et al*. The develop- mental changes in plasma adrenal androgens during infancy and adrenarche are associated with changing activities of adrenal microsomal 17-hydroxylase and 17,20-desmolase. *J Clin Invest* 1981; 67: 1177– 82.
- 69 Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CGD. Seksual precocity: seks incidence and aetiology. *Arch Dis Child* 1994; 70: 116 –18.
- 70 Lebrethon MC, Bourguignon JP. Management of central iso- seksual precocity: diagnosis, treatment and outcome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 394 – 9.
- 71 Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics* 2003; 111: 47– 51.
- 72 Pescovitz OH, Comite F, Hench K *et al*. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy. *J Paediatr* 1986; 108: 47–54.

- 73 Stanhope R, Brook CGD, Pringle PJ, Adams J, Jacobs HS. Induction of puberty by pulsatile gonadotrophin-releasing hormone. *Lancet* 1987; ii: 552 –5.
- 74 Donaldson MDC, Stanhope R, Lee TJ, Price DA, Brook CGD, Savage DCL. Gonadotrophin responses to GnRH in precocious puberty treated with GnRH analogue. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 499– 503.
- 75 Ng SM, Kumar Y, Cody D, Smith CS, Didi M. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child* 2003; 88: 414 –18.
- 76 Junier MP, Wolff A, Hoffman G, Ma YJ, Ojeda SR. Effect of hypothalamic lesions that induce precocious puberty on the morphological and functional maturation of the luteinizing hormone releasing hormone neuronal system. *Endocrinology* 1992; 131: 787– 98.
- 77 Mahachoklerwattana P, Kaplan SL, Grumbach MM. The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: natural history. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 118 –24.
- 78 Quigley C, Cowell C, Jimenez M *et al.* Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med* 1989; 321: 143 – 51.
- 79 Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1282 – 6.
- 80 Herman ME, Giddens AD, Sandler NE, Freidman NE. Seksual precocity in girls: an association with seksual abuse? *Am J Dis Child* 1988; 142: 431– 3.
- 81 Dacou-Voutetakis C, Karidis N Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: treatment with LHRH agonist analogue. *Ann NY Acad Sci USA* 1993; 687: 250 – 4.
- 82 Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M *et al.* Seksual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 2001; 16: 1020 – 6.
- 83 Boepple PA, Frisch LS, Wierman HE, Hoffman WH, Crowley WF. The natural history of autonomous gonadal function, adrenarche and central puberty in gonadotropin-independent precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1550 – 5.
- 84 Rosenthal SM, Grumbach MM, Kaplan SL. Gonadotrophin-independent familial seksual precocity with premature Leydig and germinal cell maturation (familial testotoxicosis): effects of a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist and medroxyprogesterone acetate therapy in four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 571– 9.
- 85 Latronico AC, Abell AN, Arnhold IJP *et al.* A unique constitutively activating mutation in third transmembrane helix of luteinizing hormone receptor causes sporadic male gonadotrophin-independent precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2435 – 40.
- 86 Kremer H, Martens JWM, Van Reen M *et al.* A limited repertoire of mutations of the luteinizing hormone (LH) receptor gene in familial and sporadic patients with male LH-independent precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1136 – 40.
- 87 Iiri T, Herzmark P, Nakamoto JM, van Dop C, Bourne HR. Rapid GDP release from Gs alpha in patients with gain and loss of endocrine function. *Nature* 1994; 371: 164 – 8.
- 88 Lee PA, Van Dop C, Migeon CJ. McCune–Albright syndrome: long-term follow up. *JAMA* 1986; 256: 2980 – 4.
- 89 Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Freidman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune–Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 1688 – 95.
- 90 Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotrophin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 474 – 9.

- 91 Stanhope R, Brook CGD. Thelarche variant: a new syndrome of precocious seksual maturation? *Acta Endocrinol* (Copenh) 1990; 123: 481– 6.
- 92 Beck W, Stubbe P. Pulsatile secretion of luteinizing hormone and sleep-related gonadotrophin rhythms in girls with premature thelarche. *Pediatrics* 1984; 141: 168 – 70.
- 93 Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 276 – 9.
- 94 Pringle PJ, Stanhope R, Hindmarsh PC, Brook CGD. Abnormal pubertal development in primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 479 – 86.
- 95 Adams DM, Young PC, Copeland KC. Pubic hair in infancy. *Am J Dis Child* 1992; 146: 149 – 51.
- 96 Ibanez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3558 – 62.
- 97 Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A, Morellini M, Toscano V. Isolated precocious pubarche: an approach. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 582 – 9.
- 98 Ibanez L, Potau N, Virdis R *et al.* Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1599 –1603.
- 99 Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HFL. Psychosocial aspects of precocious puberty. *Horm Res* 1994; 4 (Suppl. 2): 30 – 5.
- 100 Bridges NA, Cooke A, Healy MJR, Hindmarsh PC, Brook CGD. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 1993; 60: 456 – 60.
- 101 Freedman SM, Krietzer PM, Elkowitz SS, Leonidas JC. Ovarian microcysts in girls with isolated premature thelarche. *J Pediatr* 1993; 122: 246 – 9.
- 102 Maurus N, Blizzard RM. The McCune–Albright syndrome. *Acta Endocrinol Scand* (Suppl.) 1986; 279: 207–17.
- 103 Honour JW, Price DA, Taylor NF, Marsden HB, Grant DB. Steroid biochemistry of virilising adrenal tumours in childhood. *Eur J Pediatr* 1984; 142: 165 – 9.
- 104 Rosenfeld RL. Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotrophin releasing hormone analogs. *J Pediatr* 1994; 124: 989 – 91.
- 105 Kaplan SL, Grumbach MM. Pathogenesis of seksual precocity. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990: 620 – 62.
- 106 Thamdrup E. *Precocious Seksual Development: a Clinical Study of 100 Children*. Springfield: Thomas; 1961: 44 – 63.
- 107 Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. Precocious puberty. *Am J Dis Child* 1968; 115: 309 – 21.
- 108 Oerter Klein K. Precocious puberty: who has it? who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 411–13.
- 109 Sargo W, Kinaly E, Homoki J *et al.* The effects of cyproterone acetate on skeletal growth in children with precocious puberty. *Acta Endocrinol* (Copenh) 1987; 115: 44 – 56.
- 110 Conn PM. The molecular basis of gonadotrophin-releasing hormone action. *Endocr Rev* 1986; 7: 3 –10.
- 111 Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med* 1994; 45: 391– 405.

- 112 Merke DP, Cutler GB Jr. Evaluation and management of precocious puberty. *Arch Dis Child* 1996; 75: 269–71.
- 113 Kletter GB, Kelch RP. Effects of gonadotrophin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 331–4.
- 114 Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 546–51.
- 115 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: 521–7.
- 116 Kauli R, Kornreich L, Laron Z. Pubertal development, growth and final height in girls with seksual precocity treated with the GnRH analogue D-TRP-6-LHRH. *Horm Res* 1990; 33: 11–17.
- 117 Oerter KE, Manasco P, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler GB. Adult height after long term treatment with deslorelin. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1235–40.
- 118 Walvoord EC, Pescovitz OH. Combined use of growth hormone and gonadotrophin-releasing hormone analogues in precocious puberty: theoretic and practical considerations. *Pediatrics* 1999; 104: 1010–14.
- 119 Werder EA, Murset G, Zachmann M, Brook CGD, Prader A. Treatment of precocious puberty with cyproterone acetate. *Pediatr Res* 1974; 8: 248–56.
- 120 Zachmann M, Sobradillo B, Frank M, Frisch H, Prader A. Bayley–Pinneau, Roche Wainer Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathological conditions. *J Pediatr* 1978; 93: 749–55.
- 121 Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, Di Martino Nardi J. Bayley–Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr* 1995; 126: 955–8.
- 122 Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Battini R, Franchi G. Reduction in bone density: an effect of gonadotrophin releasing hormone treatment in central precocious puberty. *Fertil Steril* 1993; 152: 717–20.
- 123 Boot AM, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Pols HAP, Krenning EP, Drop SLS. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotrophin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 370–3.
- 124 Feuillan PP, Jones J, Cutler GB. Long-term testolactone therapy for precocious puberty in girls with the McCune–Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 647–51.
- 125 Laue L, Kenigsberg D, Pescovitz OH *et al.* Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and testolactone. *N Engl J Med* 1989; 320: 496–502.
- 126 Sonino N. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med* 1987; 317: 812–18.
- 127 Jay N, Mansfield MJ, Blizzard RM *et al.* Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotrophin releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 890–4.
- 128 Cisternino M, Pasquino A, Bozzola M *et al.* Final height attainment and gonadal function in girls with precocious puberty treated with cyproterone acetate. *Horm Res* 1992; 37: 86–90.
- 129 Boepple PA, Frisch LS, Weirman ME, Hoffman WH, Crowley WF. The natural history of autonomous gonadal function, adrenarche and central puberty in gonadotrophin independent precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1550–5.
- 130 Merkus PJ, van Essen Zandvliet EE, Duiverman EJ, van Houwelingen HC, Kerrebijn KF, Quanjier PH. Long-term effect of inhaled

- corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma. *Pediatrics* 1993; 91: 1121–6.
- 131 Patel L, Clayton PE, Addison GM, Price DA, David TJ. Linear growth in prepubertal children with atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1998; 79: 169–72.
- 132 Johansson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. *Pediatrics* 1997; 99:29–34.
- 133 Brain CE, Savage MO. Growth and puberty in chronic inflammatory bowel disease. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1994; 8: 83–100.
- 134 Lanes R, Gunczler P, Osuna JA. Effectiveness and limitations of the use of the gonadotropin-releasing hormone agonist leupro- lide acetate in the diagnosis of delayed puberty in males. *Horm Res* 1997; 48: 1–4.
- 135 Ghai K, Cara KF, Rosenfield RL. Gonadotropin releasing hormone agonist (nafarelin) test to differentiate gonadotropin deficiency from constitutionally delayed puberty in teen-age boys – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2980–6.
- 136 Houchin LD, Rogol AD. Androgen replacement in children with constitutional delay of puberty: the case for aggressive therapy. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 427–40.
- 137 Saenger P, Sandberg DE. Delayed puberty: when to wake the bugler. *J Pediatr* 1998; 13: 724–6.
- 138 Buyukgebiz A, Hindmarsh PC, Brook CGD. Treatment of constitutional growth and puberty with oxandrolone compared with growth hormone. *Arch Dis Child* 1990; 65: 448–52.
- 139 Arrigo T, Cisternino M, Luca De F *et al.* Final height outcome in both untreated and testosterone-treated boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 511–17.
- 140 Dattani MT, Robinson ICAF. The molecular basis for developmental disorders of the pituitary gland in man. *Clin Genet* 2000; 57: 337–46.
- 141 Rugliari EI, Ballabio A. Kallman syndrome: from genetics to neurobiology. *JAMA* 1993; 270: 2713–16.
- 142 Reutens AT, Achermann JC, Ito M *et al.* Clinical and functional effects of mutations in the DAX-1 gene in patients with adrenal hypoplasia congenita. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 504–11.
- 143 Hernandez Martin A, Gonzalez Sarmiento R, De-Unamuno P. X-linked ichthyosis: an update. *Br J Dermatol* 1999; 141: 617–27.
- 144 Semibara SB, Messenger S, Chatzidaki EE *et al.* The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349: 1614–27.
- 145 Oerter KE, Kamp GA, Munson PJ, Nienhaus AW, Cassorla FG, Manasco PK. Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 357–61.
- 146 Hindmarsh PC, Brook CGD. Principles underlying endocrine tests. In: Brook CGD and Hindmarsh PC, eds. *Clinical Paediatric Endocrinology*, 4th edn. Oxford: Blackwell Science, 2001: 45.
- 147 Dunkel L, Perheentupa J, Virtanen M, Maenpaa J. Gonadotropin-releasing hormone test and human chorionic gonadotropin test in the diagnosis of gonadotropin deficiency in prepubertal boys. *J Pediatr* 1985; 107: 388–92.
- 148 Bouloux PM, Handelsman DJ, Jockenhovel F *et al.* First human exposure to FSH-CTP in hypogonadotrophic hypogonadal males. *Hum Reprod* 2001; 16: 1592–7.
- 149 Smals AG, Hermus AR, Boers GH, Pieters GF, Benraad TJ, Kloppenborg PW. Predictive value of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) bolus testing before and after 36-hour pulsatile LHRH administration in the differential diagnosis of constitutional delay of puberty and male hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 602–8.

- 150 Bakker B, Massa GG, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Vossen JM, Wit JM. Pubertal development and growth after total-body irradiation and bone marrow transplantation for hematological malignancies. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 31–7.
- 151 Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997; 18: 107–34.
- 152 Fraser IS, Russell P, Greco S, Robertson DM. Resistant ovary syndrome and premature ovarian failure in young women with galactosaemia. *Clin Reprod Fertil* 1986; 4: 133–8.
- 153 Brook CGD, Gasser T, Werder EA, Prader A, Vanderschueren- Lodewyckx MA. Height correlations between parents and mature offspring in normal subjects and in subjects with Turner's and Klinefelter's and other syndromes. *Ann Hum Biol* 1977; 4: 17–22.
- 154 Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1309–14.
- 155 Davies MC. Management of infertility and the newer reproductive techniques: treatment opportunities and ethical implications. In: Stanhope R, ed. *Adolescent Endocrinology*. Bristol: BioScientifica, 1998: 59–67.
- 156 Stanhope R, Brook CGD, Pringle PJ, Adams J, Jacobs HS. Induction of puberty by pulsatile GnRH. *Lancet* 1987; 2: 522–5.
- 157 Meachem SJ, McLachlan RI, de Kretser DM, Robertson DM, Wreford NG. Neonatal exposure of rats to recombinant follicle stimulating hormone increases adult Sertoli and spermatogenic cell numbers. *Biol Reprod* 1996; 54: 36–44.
- 158 Crowne EC, Shalet SM, Wallace WHB, Eminson DM, Price DA. Final height in girls with untreated constitutional delay of puberty. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 708–12.
- 159 Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM, Crawford JD, Klibanski A. Osteopenia in men with history of delayed puberty. *N Engl J Med* 1992; 326: 600–4.
- 160 Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1152–5.
- 161 Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Perri G, Saggese G. Normal volumetric and bone mineral density and bone turnover in young men with histories of constitutional delay of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4280–3.
- 162 Signe Sloth Mogensen, Lise Aksglaede, Annette Mouritsen, Kaspar Sørensen, Katharina M. Main, Peter Gideon, and Anders Juul Diagnostic Work-Up of 449 Consecutive Girls Who Were Referred to be Evaluated for Precocious Puberty *J Clin Endocrinol Metab* 96: 1393–1401, (2011)
- 163 Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, changes after migration. *Endocr Rev*. 2003; 24 (5): 668-693
- 164 Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Selevan SG, Juul A, Sørensen TI, Dunkel L, Himes JH, Teilmann G, Swan SH. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics*. 2008 ;121 (Suppl 3): S172-191.
- 165 Zacharias L, Wurtman RJ. Age at menarche. Genetic and environmental influences. *N Engl J Med*. 1969; 280 (16): 868-875
- 166 Anderson SE, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influence average age at menarche. Results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. *Pediatrics* 2003; 111 (4): 815-821
- 167 Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menarche in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997; 99 (4): 505-512.
- 168 Juul A, Teilmann G, Scheike T, Hertel NT, Holm K, Laursen EM, Main KM, Skakkebaek NE. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl*. 2009; 29 (1): 247-255

- 169 Bau AM, Ernert A, Schenk L, Wiegand S, Martus P, Grütters A, Krude H. Is there a further acceleration in the age at onset of menarche? A cross-sectional study in 1840 school-children focusing on age and body weight at the onset of menarche. *European J Endocrinol* 2009; 160 (1): 107-113.
- 170 Malina RM, Peña Reyes ME, Tan SK, Little BB. Secular change in age at menarche in rural Oaxaca, southern Mexico: 1968--2000. *Ann Hum Biol*. 2004; 31: 634-646.
- 171 Huen KF, Leung SS, Lau JT, Cheung AY, Leung NK, Chiu MC. Secular trend in the sexual maturation of southern Chinese girls. *Acta Paediatr*. 1997; 86(10) 1121 1124.
- 172 Rao S, Joshi S, Kanade A. Height velocity, body fat and menarcheal age of Indian girls. *Indian Pediatr* 1998; 35: 619-628
- 173 Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual maturation in Turkish girls. *Ann Hum Biol* 1975; 2: 49- 59.
- 174 Bundak R, Neyzi O, Balaban S, et al. Secular trend in sexual maturation in Turkish girls of high socioeconomic class. 8 th International Congress of Auxology. Human Growth and Development. Philadelphia 1997, Abstract. p: 31.
- 175 Neyzi O, Alp H. Ergenlik çağının özellikleri I. (Ergenlik olayının değerlendirilmesi, İstanbul çocuklarında cinsel gelişme) İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 1977; 40: 187- 215.
- 176 Onat T, Ertem B. İstanbul kız çocuklarında menarş, seksüel, kemik gelişmesi ve menarş yaşının fiziksel, seksüel ve kemik gelişimi tempoları ve sosyoekonomik seviye ile ilişkileri. *Cerrahpaşa Tıp Fak. Derg*, 1973; 4: 392- 415.
- 177 Ersoy B, Balkan C, Günay T, et al. Effect of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female student. *Early Human Development*, 2004, 76: 115- 25.
- 178 H. Nurçin Saka, Olcay Neyzi Püberte başlangıç yaşı değişiyor mu ? *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 7- 14
- 179 Turan S, Bereket A, Furman A, Omar A, Berber M, Ozen A, Akbenlioglu C, Haklar G. The effect of economic status on height, insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations in healthy Turkish children. *Eur J Clin Nutr*. 2007 ;61(6): 752-758.
- 180 Bau AM, Ernert A, Schenk L, Wiegand S, Martus P, Grütters A, Krude H. Is there a further acceleration in the age at onset of menarche? A cross-sectional study in 1840 school-children focusing on age and body weight at the onset of menarche. *European J Endocrinol* 2009; 160 (1): 107-113.
- 181 Murata M, Hibi I. Nutrition and the secular trend of growth. *Horm Res*. 1992;38 (Suppl1): 89-96.
- 182 Jaruratanasirikul S, Mo-suwan L, Lebel L. Growth pattern and age at menarche of obese girls in a transitional society. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10 (5): 487-490
- 183 Frisch RE, Revelle R, Cook S. Components of weight at menarche and the initiation of the adolescent growth spurt in girls: estimated total water, lean body weight and fat. *Hum Biol*. 1973; 45(3): 469-483
- 184 Hausman GJ, Barb CR. Adipose Tissue and the Reproductive Axis: Biological Aspects. *Endocr Dev*. 2010;19:31-44.
- 185 Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics*. 2002 ;110(4):752-757
- 186 de Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1794-800.
- 187 Akglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: The copenhagen Puberty Study. *Pediatrics* 2009; 123 (5): e932-e939
- 188 Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics*. 2009; 123(1): 84-88

189 deRodriguez CA, Bongiovanni AM, de Borrego LC. An epidemic of precocious development in Puerto Rican children J Pediatr 1985; 107: 393-396.

190 de Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M. Prematür thelarche: age at presentation affects clinical course but not Clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. J Pediatr 2010; 156(3): 466-71.

191 Nelson KG. Prematür thelarche in children born prematürly. J Pediatr 1983; 103: 756-758

192 Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. N Engl J Med. 1982 ; 306 (17): 1033-1035.

193 Giampietro PG, Bruno G, Furcolo G, Casati A, Brunetti E, Spadoni GL, Galli E. Soy protein formulas in children: no hormonal effects in long-term feeding. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004; 17(2): 191-196. Giampietro PG, Bruno G, Furcolo G, Casati A, Brunetti E, Spadoni GL, Galli E. Soy protein formulas in children: no hormonal effects in long-term feeding. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004; 17(2): 191-196.

194 Rveyde Bundak, Feyza Darendeliler, Hlya Gnz, Firdevs Bas, Nurçin Saka, Olcay Neyzi Puberty and Pubertal Growth in Healthy Turkish Girls: No evidence for secular trend J Clin Res Ped Endo 2008;1(1):8-14

195 Borges ve ark. Premature Thelarche: Clinical and Laboratorial Assessment by Immunochemiluminescent Assay Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/1:93-100)

196 Jefferson P. ve ark. Phthalate Exposure and Precocious Puberty in Females J Pediatr 2010;156:221-5

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Puberte prekoks tanılı kız hastalının değerlendirilmesi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	2012-31		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Teoman AKÇAY,Ast.Dr.Hasan Serdar KIHTIR		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Pediatrik Endokrinoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Diğer ise belirtiniz: Dosya Taraması		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	01.03.2012	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	DİĞER:	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2012/06/04	Tarih: 09.04.2012
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

BEAH KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uz. Dr. Gülsüm Oya HERGÜNSEL

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Uz. Dr. Gülsüm Oya HERGÜNSEL	Anesteziyoloji	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uz. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Hastalıkları	BEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. Ayşe KAVAK	Dermatoloji	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. Fatma Tülin KAYHAN	K.B.B.	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Özlem KAPTANOĞULLARI	İç Hastalıkları	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Osman KARAKAYA	Kardiyoloji	BEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. Ufuk EMEKLİ	Plastik Ve Estetik Cerrahi	I.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr. Gülsüm Nurhan İNCE	Halk Sağlığı	I.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr. Ayşe PALANDÜZ	Çocuk Hastalıkları	I.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uz. Dr. Gülay ÖZGÖN	Farmakolog	I.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Can ÇELİK	Biyomedikal	Dijimed Bil.Çöz.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Hüseyin Hilmi ÖZTÜRK	Elek.Ve Elektr. MÜH.	BEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Rana KONYALIOĞLU	Biyoistatistik	ARK İst. Danış.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Avukat Özkan TÖM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	