



T.C

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİN ÜNİTESİ

**SANTRAL PUBERTE PREKOKSLU KIZLARDA TEDAVİ
SIRASINDA GONADOTROPİN SUPRESYONUNUN
BELİRLENMESİNDE LEUPROLİDE ACETATA
LH YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dr. Hüseyin DEMİRBİLEK

YANDAL UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2010

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİN ÜNİTESİ

**SANTRAL PUBERTE PREKOKSLU KIZLARDA TEDAVİ
SIRASINDA GONADOTROPİN SUPRESYONUNUN
BELİRLENMESİNDE LEUPROLİDE ACETATA
LH YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dr. Hüseyin DEMİRBİLEK

YANDAL UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr ayfer ALİKAŞİFOĞLU**

ANKARA
2010

ÖZET

Uzm. Dr. Hüseyin Demirbilek

Çocuk Endokrinoloji Yandal Uzmanlık Tezi, 2010, Ankara

Santral puberte prekoks kızlarda tedavi sırasında gonadotropin supresyonunun belirlenmesinde leuprolide acetata LH yanıtının değerlendirilmesi

Intravenöz GnRH stimülasyon testi santral puberte prekoks (SPP) tanısında ve GnRH analogları (GnRHa) ile tedavi sırasında tedavi etkinliğinin takibinde sıklıkla kullanılan testtir. Ancak bu test zaman ve maliyet kaybına neden olan, hastalar için konforlu olmayan bir testtir. Bu nedenle tanı ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde klinikte daha kolay uygulanabilen, güvenilir laboratuvar metotlarına ihtiyaç vardır.

Amaç: GnRHa enjeksiyonundan 90 dakika sonra ölçülen LH düzeyinin iv GnRH uyarı testinin yerini tutup tutamayacağını değerlendirmek ve ölçülen LH düzeyi için eşik bir değer belirlemektir.

Hastalar ve metod: 142 santral puberte prekoks kız hastada üçüncü GnRHa enjeksiyonu sonrası ölçülen LH düzeyleri ile kontrol amaçlı yapılan iv GnRH uyarı testi pik LH sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: GnRHa enjeksiyonundan 90 dakika sonra ölçülen LH düzeyi ile iv GnRH testindeki pik LH düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,83$; $p<0,0001$). Pubertal supresyonu en iyi gösteren eşik LH düzeyi 2,5 mIU/ml (sensitivite %100, spesifisite %88) olarak belirlendi. Ancak bu eşik değere göre pubertal baskılanma olmayan 25 hastanın 16'sında iv GnRH testinde pubertal baskılanmanın mevcut olduğu görüldü.

Sonuç: GnRHa enjeksiyonundan 90 dk sonra ölçülen LH düzeyi (eşik değer 2,5 mIU/ml alındığında) pubertal supresyonu yüksek sensitivite ve spesifite ile gösterebilir. Ancak uygun takip ve doz ayarlamasını yapabilmek için bu eşik değere göre pubertal baskılanma olmayan hastaların iv GnRH uyarı testi ile de değerlendirilmeleri gerekir.

Anahtar kelimeler: Santral puberte prekoks, GnRH analog tedavisi, luteinleştirici hormon, pubertal supresyon, iv GnRH uyarı testi

ABSTRACT

Evaluation of luteinizing hormone response to leuprolide acetate administration in assessment of gonadotropin suppression in girls under treatment with the diagnosis of central precocious puberty

Intravenous GnRH stimulation test has been often used in the diagnosis as well as in the monitoring of the efficacy of GnRHa treatment in patients with CPP. However, this test is time consuming, costly and uncomfortable for patients. Therefore, other reliable methods that could be easily performed are needed for diagnosis and evaluating therapy efficacy in clinical practice.

Aim: To determine whether a single LH determination 90 minutes after administration of GnRHa can replace the classical GnRH stimulation test and to determine a cut off level for postinjection LH.

Patient and Method: LH levels obtained from standart iv GnRH stimulation test performed for monitoring therapy in 142 girls with CPP are compared to LH measured at 90th minute after administration of 3rd GnRHa dose.

Results: There was a positive corelation between LH level obtained at 90th minute of GnRHa administration and peak LH level of standart iv GnRH stimulation test ($r=0,83$; $p<0,0001$). Best LH value considered as cut off for pubertal suppression was 2,5 mIU/ml (sensitivity and specificity was 100% and 88% respectively). However, using this cut off leads to suppose inadequate suppression in 16 of 25 patients whose pubertal suppression was showed with standart iv GnRH stimulation test.

Conclusion: Single LH determination 90 minute after GnRHa administration (considering 2,5 mIU/ml as cut off) show pubertal suppression with a high sensitivity and specificity. However, a group of patient suppressed in the iv GnRH test was shown unsupressed according to this cut off value. Therefore, we recommend patients whose are unsupressed according to postinjection LH should be reassessed with standart iv GnRH stimulation test for proper management and optimal dose adjustment.

Keywords: Central precocious puberty, GnRH analogue therapy, luteinizing hormone, pubertal suppression, iv GnRH stimulation test

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER	VIII
TABLolar	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pubertal Fizyoloji.....	3
2.2. Pubertenin Nöroendokrin Özellikleri.....	4
2.3. Kızlarda Pubertede Görülen Fiziksel Değişiklikler.....	6
2.4. Pubertal Zamanlama ve Puberte Prekoks.....	8
2.5. Puberte Prekoks Nedenleri	8
2.6. Gonadotropin Bağımlı Puberte prekoks	10
2.7. Periferik Puberte Prekoks	10
2.8. Kombine Puberte Prekoks	10
2.9. Pubertede Prekoksta Tanı	11
2.10. Santral puberte prekokslu hastaların tedavi ve izlemi	14

3. HASTALAR VE METOD	20
3.1. Çalışma grubu	20
3.2. İstatistiksel analiz.....	22
3.3. Etik kurul izni	22
4. BULGULAR	23
4.1. Demografik veriler ve öykü	23
4.2. Antropometrik ölçümler ve fizik inceleme bulguları	24
4.3. Hormon ölçümleri.....	24
4.4. Radyolojik bulgular	29
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	35
7. KAYNAKLAR	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

PP	: Puberte prekoks
SPP	: Santral puberte prekoks
LH	: Luteinleştirici hormon
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
LA	: Leuprolide acetate
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HHG	: Hipotalamus-Hipofiz-Gonad
GnRHa	: GnRH analogu
GABA	: Gamma amino butirik asit
NE	: Norepinefrin
NPY	: Nöropeptid Y
TGF-α	: “Transforming growth factor- α ”
TGF-β	: “Transforming growth factor- β ”
EGF	: “Epidermal growth factor”
NRGs	: Nöroglinler
RIA	: “Radioimmunoassay”
IRMA	: “Immunoradiometric assay”
ICMA	: “Immunochemiluminometric assay”
IFMA	: “Immunofluorometric assay”
ELISA	: “Enzyme linked immunoassay”
ROC	: “Receiver operating curve”

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa No
Şekil 1. Kız çocuklarında HHG aksının çalışması	3
Şekil 2. Puberte başlamasında nöroendokrin değişiklikler	5
Şekil 3. Pubertenin başlangıcında trans-sinaptik ve astroglial etkileşimin rolü.....	6
Şekil 4. Depo leuprolide asetat enjeksiyonu sonrası serum leuprolide düzeyi	17
Şekil 5. Leuprolide asetat enjeksiyonu sonrası serum LH düzeyleri.....	18
Şekil 6. Leuprolide asetat enjeksiyonu sonrası serum FSH düzeyleri	18
Şekil 7. Hastaların kliniğimize ilk başvuru şikayetleri.....	23
Şekil 8. Üçüncü GnRHa enjeksiyonundan 90 dakika ölçülen LH düzeyi ve kontrol iv GnRH testi pik LH düzeyinin karşılaştırılması	26
Şekil 9. GnRHa enjeksiyonu sonrası ölçülen LH düzeyi ile iv GnRH testinde elde edilen pik LH düzeyleri arasında korelasyon eğrisi	26
Şekil 10. GnRHa enjeksiyonu sonrası 90. dakikada ölçülen LH düzeyi ROC eğrisi	27
Şekil 11. GnRHa enjeksiyonundan 90 dakika sonra ölçülen LH düzeyi ile iv GnRH supresyon testindeki gonadotropin supresyonunun karşılaştırılması	28

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa No
Tablo 1. Puberte prekoks nedenleri	9
Tablo 2. Santral puberte prekoks tanısında iv GnRH testinde ölçülen LH düzeyi için ölçüm metoduna göre belirlenmiş eşik değerler	13
Tablo 3. Santral puberte prekoks hastalarda GnRHa tedavisi sırasında pubertal baskılanmayı gösteren LH düzeyi için ölçüm metoduna göre belirlenmiş eşik değerler	16
Tablo 4. Öyküde sekonder seks karakterlerinin başlama yaşları	23
Tablo 5. Bazal hormonal değerlendirme ile tanı konulan hastalar ile iv GnRH uyarı testi ile tanı konulanların bazal hormon düzeyleri.....	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Puberte prekoks, sekonder seks karakterlerinin kız çocuklarında 8, erkek çocuklarında ise 9 yaşından önce gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. Sekonder seks karakterlerin ortaya çıkması seks steroidlerinin artması ile başlamaktadır. Seks steroidlerinin artışı ise periferik dokulardan, gonadlardan gelen veya egzogen alınan hormonların etkisiyle olabilir. Gonadlardan salgılanan seks steroidlerinin artışı hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) aksının aktivasyonu ile veya akstan bağımsız olabilir. Kızlarda puberte prekoks bu yönden santral ve periferik puberte prekoks olmak üzere ikiye ayrılır. Erken puberte, HHG aksının aktivasyonu sonrası ortaya çıkmışsa santral puberte prekoks (gerçek puberte prekoks veya gonadotropin bağımlı puberte prekoks) olarak tanımlanır. Puberte prekoks tanısı öykü ve fizik incelemenin ardından yapılan kemik yaşı tayini, bazal veya GnRH ile uyarılmış FSH ve LH, estradiol ve pelvik ultrasonografi ile konulur. Tanıda GnRH uyarı testi altın standart olarak kabul edilmektedir (1). Bu testte bazal FSH, LH ve estradiol ile intravenöz GnRH enjeksiyonu sonrasındaki pik FSH, LH düzeyleri değerlendirilir.

Santral puberte prekoks tanısı konulan hastaların tedavisinde uzun etkili GnRH analogları kullanılmaktadır (2-8). Bu ilaçlar kronik kullanımda HHG aksını devamlı uyararak desensitizasyona ve gonadotropin sekresyonunun inhibe olmasına neden olurlar. Hipotalamus hipofiz gonad aksının baskılanması tedaviye başladıktan sonra yaklaşık olarak 2-3 ay içerisinde sağlanmaktadır. Ayrıca bu ilaçlar tedavinin başlangıcında gonadotropin salınımı için kuvvetli uyarıcılardır. Santral puberte prekoks tanısı konularak GnRH analogu tedavisi başlanan hastalarda uygun tedavi dozunun verilmesi hedefe ulaşılması açısından önemlidir (9,10). Yetersiz dozda tedavi verilmesi gonadotropinlerde yetersiz baskılanma, kemik yaşı ve pubertal bulgularda ilerlemeye, tedavide hedeflenen sonuca ulaşılmasına neden olur (11-15). Pubertal baskılanmanın sağlanması için verilmesi gereken dozlar bireysel farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda tedavi dozunun yeterliliği ve etkinliğini gösteren

güvenilir laboratuvar metodlarına ihtiyaç vardır. GnRH analogları ile tedavide kullanılan ilaç dozunun HHG aksını başarılı biçimde inhibe edip etmediğini değerlendirmede iv GnRH uyarı testi kullanılmaktadır. Ancak, GnRH uyarı testi de zaman ve işgücü harcanan, maliyeti olan bir testtir. Ayrıca bu test için kullanılan sentetik GnRH'nın bulunmasında zaman zaman sorunlar yaşanabilmektedir. Bu nedenle son yıllarda iv GnRH testi yerine gonadotropin uyarıcı hormon analogu enjeksiyonu sonrası ölçülen LH düzeyinin kullanılması gündeme gelmiştir (16, 17). Böylece hastaya yeni bir test yapmak yerine sadece kullanmakta olduğu ilaç enjeksiyonundan belirli bir süre sonra alınacak tek kan örneği ile tedavi takibinin yapılabileceği ileri sürülmektedir.

Bu konudaki çalışmaların ilki 2002 yılında Bhatia ve arkadaşlarının(16) yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada gonadotropin uyarıcı hormon analogu enjeksiyonundan sonra serum LH düzeyinin enjeksiyonun 15. ile 30. dakikaları arasında pik yaparak 45. ile 120. dakikalar arası plato çizdiği gösterilmiştir. Ancak çalışmadaki veriler altın standart kabul edilen GnRH testi sonuçları ile karşılaştırılmamıştır. Enjeksiyon sonrası yeterli baskılanma ölçütü olarak kullanılan eşik LH düzeyi klinik bulgulara göre belirlenmiştir.

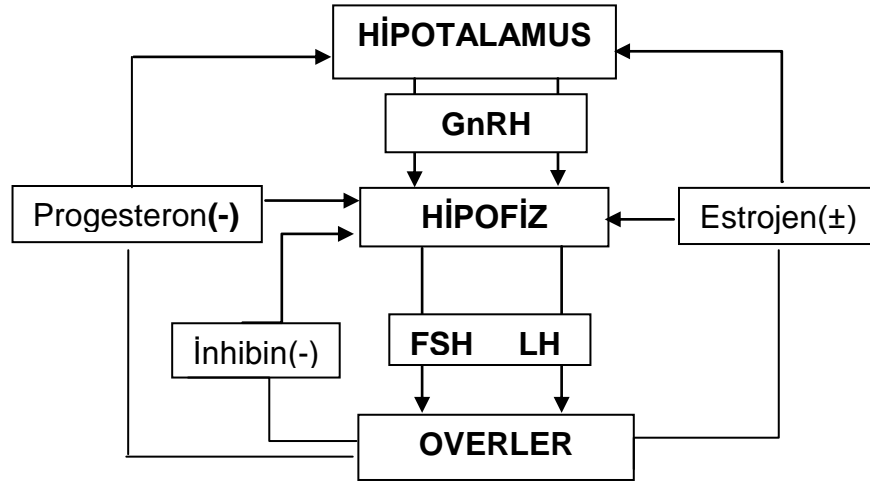
2004 yılında Brito ve arkadaşları (17) 18 olguda gonadotropin uyarıcı hormon analogu enjeksiyonu sonrası 120. dakikada alınan LH düzeyi ile iv GnRH uyarı testindeki LH düzeylerini karşılaştırmış ve enjeksiyon sonrası 120. dakikada alınan LH için eşik değeri 6,6 IU/L olarak belirlemişlerdir. Ancak bu çalışmada olgu sayısı kısıtlıdır. Tüm olgular klinik değerlendirme ile baskılandığı kabul edildikten sonra çalışmaya alınmış ve eşik değer buna göre belirlenmiştir. Pubertal baskılanma olmayan olgular çalışma dışında bırakılmıştır.

Bu çalışmanın amacı, santral puberte prekokslu geniş bir hasta grubunda GnRH analogu enjeksiyonundan sonra alınan LH değerlerini, altın standart kabul edilen iv GnRH uyarı testi ile karşılaştırarak bu dönemdeki LH düzeyi için bir eşik değer belirlemek ve bu testin GnRH uyarı testi yerine kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pubertal fizyoloji

Puberte, çocukluktan yetişkinliğe geçişte meydana gelen nöroendokrin değişiklikler ve bunlara eşlik eden somatik ve cinsel fonksiyonlardaki değişimi temsil eden bir süreçtir (18-24). Her ne kadar bu süreci başlatan nedenler ile ilgili farklı bilgi ve görüşler mevcut ise de, bu sürecin yönetiminde hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) aksının rolü tartışma götürmez bir gerçek olarak kabul edilmektedir. Hipotalamus hipofiz gonad aksındaki hormonal etkileşimler ve negatif geri besleme pubertal bulguların başlaması ile ilgili dengeyi sağlar. (Şekil 1)



Şekil 1: Kız çocuklarında HHG aksının çalışması

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipotalamustan salgılanıp hipofizden gonadotropinlerin salgılanmasını uyararak, 10 aminoasitten oluşan peptid yapısında bir hormondur. Hipotalamo-hipofizer portal sisteme pulsatile olarak salgılanmaktadır (25).

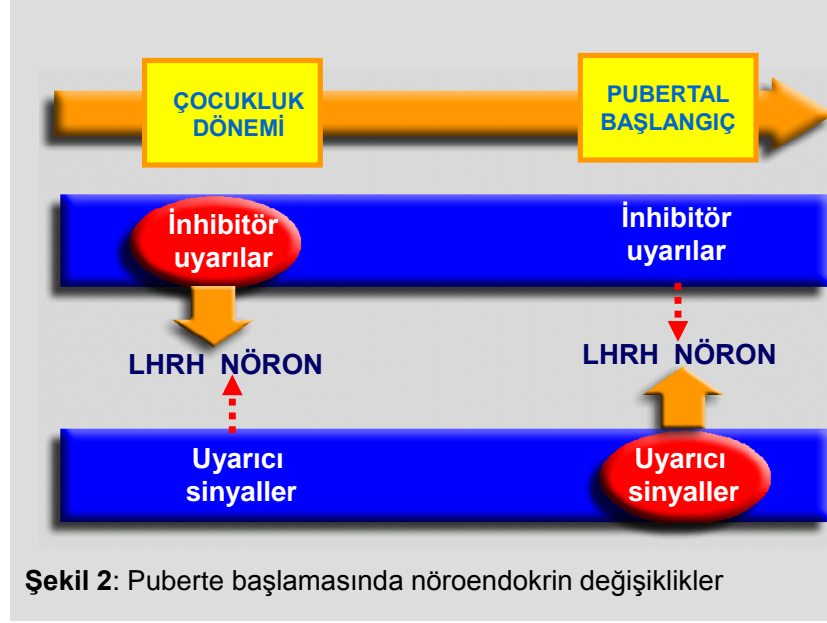
GnRH hipofizer gonadotrop hücrelerden lüteinize hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) yapım ve salınımını düzenlemektedir. Epizodik olarak salınan GnRH gonadotropin salınımını uyarırken, sürekli uyarı hipofizdeki GnRH reseptörlerinde *down* regülasyonla gonadotropin salınımını baskılamaktadır. Aksın bu özelliğinden faydalanılarak,

gonadotropin bağımlı puberte prekoksun tedavisinde uzun etkili GnRH analogları (GnRHa) kullanılmaktadır (2-8).

Lüteinleştirici hormon (LH) ve follikül stimüle edici hormon (FSH) glikoprotein yapısında hormonlardır. Bu hormonların salınımı GnRH ile uyarılır. Gonad hormonları ise negatif veya pozitif geri besleme mekanizmaları ile bu salınımı düzenlemektedir. Overlerden salgılanan inhibin-B, FSH salınımını baskılayarak, progesteron LH salınım sıklığını azaltmakta, estrogen ise düşük düzeylerde LH salınımını baskılayıp, yüksek düzeylerde pozitif geri besleme ile uyarmaktadır. Erkeklerde testosteron ve dihidrotestosteron, kızlarda ise estrogen ve progesteron başlıca seks steroidleridir. Kızlarda estradiol primer etkisini meme dokusu, uterus, vücut yağ dağılımı ve kemik üzerinde göstermektedir.

2.2. Pubertenin nöroendokrin özellikleri

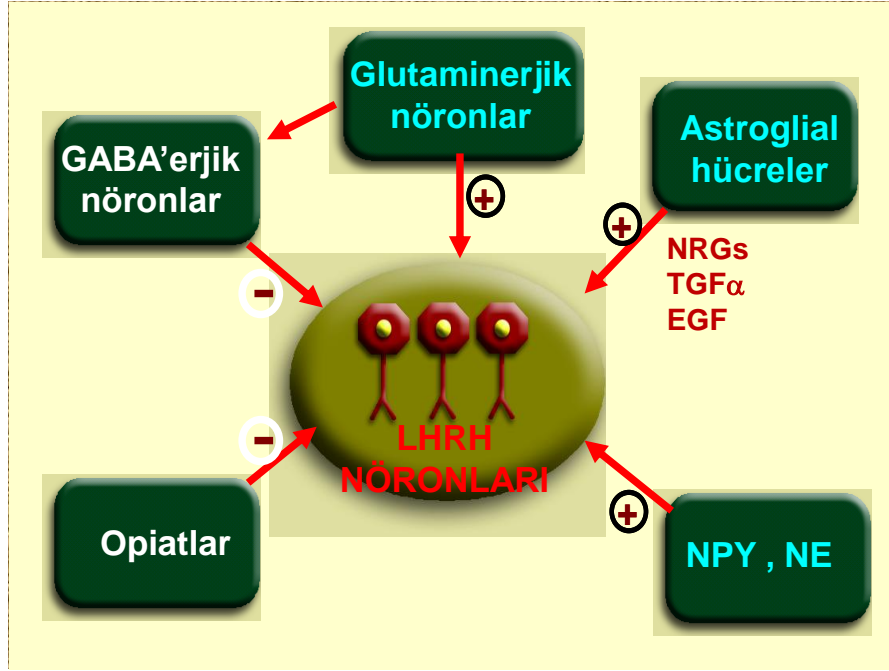
Pubertenin başlaması, ilerlemesi ve tamamlanması kompleks nöroendokrin mekanizmalarla kontrol edilmektedir (26-29). GnRH salınımı inhibitör ve stimülatör nörotransmitterlerin, astroglial büyüme faktörlerinin etkisi altındadır. Yenidoğanda puberte düzeyinde aktif olan HHG eksenini, yaşamın 6. aydan başlayarak çocukluk döneminde inhibitör sistemlerin etkinliğini artırması ile suskun kalmakta, puberte başlangıcında uyarıcı sistemlerin ön plana çıkması ile yeniden aktifleşmektedir (30-32) (Şekil 2).



Prepubertal dönemde GnRH salınımını kontrol altında tutan başlıca inhibitör sistem gammaamino-bütirik asid (GABA) ve GABA reseptörleridir. GABA hipotalamik GnRH nöronları üzerinde bilinen en güçlü etki gösteren inhibitör nörotransmitterdir. GABA sentezinin ya da reseptörleri ile etkileşiminin bloke edilmesi GnRH salınımında artışla sonuçlanmaktadır. Santral opiatların da GnRH nöronları üzerine zayıf inhibitör etkileri vardır. GnRH salgılanmasını etkileyen başlıca uyarıcı aminoasit ise glutamattır (32, 33,34). Norepinefrin (NE), nöropeptid Y (NPY) ve pineal bezden salgılanan melatonin, pubertede zayıf uyarıcı etki gösterirler. Trans-sinaptik uyarıcı ve inhibe edici mediatörler kendi içlerinde de bir denge oluştururlar (31). Örneğin, GnRH salınımını uyarıcı başlıca aminoasit olan glutamat aynı zamanda inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın da ön maddesidir.

Pubertenin başlamasında transsinaptik inhibitör ve stimulatör etkileşimler kadar astroglial etkileşim de önemlidir (31). Astroglial yapılar nöroaktif maddeler üretebilmekte (kalsiyum, glutamat, büyüme faktörleri) ve nörotransmitter reseptörler içermektedir. GnRH nöronları astrositik etkilenmeye açıktır. “*Transforming growth factor- α (TGF- α)*” ve “*transforming growth factor- β (TGF- β)*”, “*epidermal growth factor (EGF)*” ve nörogliginler (NRGs) astrositlerde oluşan GnRH nöronlarını etkileyen büyüme faktörleri olup hücreden hücreye sinyal iletiminde görev üstlenmektedir.

Sonuç olarak, pubertenin başlaması bir yandan uyarıcı ve inhibitör özellikteki aminoasitleri, diğer yandan hücreden hücreye sinyal iletim moleküllerini kapsayan trans-sinaptik ve astroglial nöronal etkileşimleri gerektirmektedir (Şekil 3).



Şekil 3: Pubertenin başlangıcında trans-sinaptik ve astroglial etkileşimin rolü

Pubertenin başlangıcında hipotalamustan GnRH'nın gece artan pulsatil salgılamasına yanıt olarak hipofizer gonadotropinlerin, özellikle LH'nın uykuda pulsatil salgılaması dikkati çeker. Gece gonadotropin uyarısının sonucu sabah erken saatlerde seks hormonlarının düzeyi yükselir.

2.3. Kızlarda Pubertede Görülen Fiziksel Değişiklikler

Kızlarda pubertal değişiklikler genellikle meme tomurcuklanması ile başlamakta, bunu pubik ve aksiller kıllanma ve menarş izlemektedir. Daha nadir olarak pubertenin ilk bulgusu pubik ve/veya aksiller kıllanma olabilmektedir. Meme gelişimi overden östrojen salgılaması ile, pubik kıllanma ise sürrenal androjenlerle kontrol edilmektedir. Kızlarda meme gelişimi başladıktan sonra pubertenin tamamlanması yaklaşık 4 yıl içinde olmaktadır.

Pubertede ayrıca vücut yağ dağılımı değişir, yağ kütlesi artar. Mons ve labialar belirginleşir. Vulva ve vajina nemli bir özellik kazanır. Vajinal derinlik artmaya başlar ve bu artış menarşın başlangıcına ya da daha sonraya dek devam eder.

Menarştan yaklaşık 1 yıl önce vajinal florada oluşan laktobasillerin etkisi ile ortamın pH'sı asidleşir. Dökülen epitel hücreleri ve servikal mukusun oluşturduğu fizyolojik beyaz renkli bir akıntı oluşur. Periyodik vaginal kanama olan menarş genellikle meme tomurcuklanmasından yaklaşık iki yıl sonra ve boy uzamasındaki sıçramayı takiben görülür. Ortalama menarş yaşı 12,5-13 yaş arasındadır. Menarşın 10,5 yaşından önce görülmesi erken, 16 yaşından sonra görülmesi geç olarak yorumlanır. Başlangıçtan itibaren 1-1,5 yıl süresince menstrüel periyodların anovulatuvar özellik göstermesi ve düzensiz oluşu sık rastlanan bir durumdur.

Kızlarda bu pubertal değişiklikler gözlenirken uterus ve gonadlarda pelvik ultrasonografi ile belirlenebilen önemli morfolojik değişiklikler oluşur (23,24). Çocukluk döneminde göz yaşı şeklinde olan prepubertal uterus armut şeklini alır. Prepubertal uterusun yüksekliği 3,5 cm'in altında iken, pubertal uterus yüksekliği 5-8 cm'e ulaşır. Benzer şekilde pubertal bulgu olarak over boyutları da artar ve iki yaşında yaklaşık 1 ml olan over volümü, 12 yaşındaki bir kızda 2-2,5 ml'ye ulaşır.

Yaşamın ilk 4 yılından sonra büyüme hızı her iki cinsten yılda 5-7 cm arası seyrederek ve adrenarşın başladığı 6-8 yaşları arasında boy eğrisinde mini bir boy sıçraması dikkati çeker. Puberte ile birlikte boy uzaması hızlanır ve bu hızlanmanın en yüksek kısmı kızlarda erken pubertede (Tanner Evre 2) erkeklerde ise orta pubertede (Tanner Evre 3) gözlenir. Boy uzamasındaki hızlanma kızlarda 1,5-2 yıl kadar daha erken olmakla beraber, erkeklere göre daha önce sonlanmaktadır. Ergenlik başlangıcında erişkin boyun yaklaşık % 80'i olan boy uzunluğu 2-4 yıl içinde artarak epifizlerin kapanmasıyla birlikte hedef boyun % 99'una ulaşır. Pubertal boy sıçramasında seks hormonları ve onların uyardığı büyüme hormonu (BH) önem taşımaktadır.

Gonadal seks hormonları bir yandan büyüme plağını doğrudan etkilemekte, öte yandan hipofizer büyüme hormonu salınımını uyarmaktadırlar.

2.4. Pubertal Zamanlama ve Puberte Prekoks

Pubertenin başlama yaşı irksal farklılıklar göstermekle beraber kabul edilen ortak görüş, sekonder seks karakterlerinin normal popülasyonda başladığı yaştan 2,5 SD'den daha erken (kız çocuklarında 8 yaş, erkeklerde ise 9 yaştan önce) görülmesinin erken pubertal gelişim olarak değerlendirilmesi gerektiği şeklindedir (35-45). Ancak, son zamanlarda özellikle siyah ırkta puberte başlama yaşının erkene kaydığı düşünülmektedir. Nitekim Hermann-Gidden'in 1997 yılında ABD'de 17 binin üzerinde Amerikalı kız çocuğu üzerinde yaptıkları araştırmada beyaz ırkta evre 2 puberteye ulaşma yaşı ortalaması ($9,96 \pm 1,82$), siyah ırkta ($8,87 \pm 1,93$) göre 1 yıldan daha fazla geç olarak saptanmıştır (46). İki ırk arasında ilk menarş yaşı arasında da 1 yıla yakın fark olduğu gösterilmiştir (beyaz ırkta 12,88 yaş, siyah ırkta 12,16 yaş).

Genetik ve etnik özellikler, coğrafi koşullar, sosyoekonomik koşullar, beslenme ve kişinin genel sağlık durumu pubertenin başlama zamanını önemli ölçüde etkilemektedir. Kronik sistemik hastalıklar, ağır malnütrisyon, ağır fiziksel aktiviteler, ağır psikososyal stres pubertenin gecikmesinde rol oynar.

2.5. Puberte Prekoks Nedenleri

Puberte prekoks, HHG aksının erken aktivasyonu sonucu ortaya çıkmışsa gonadotropin bağımlı (gerçek, santral) puberte prekoks olarak adlandırılırken, HHG aksı aktifleşmeden, gonadlardan veya gonad dışından seks steroidlerinin salgılanması sonucu ortaya çıkmışsa gonadotropin bağımlı olmayan (yalancı , periferik) puberte prekoks olarak adlandırılır. Tablo 1'de puberte prekoks nedenleri görülmektedir (47).

Tablo 1: Puberte prekoks nedenleri (47)

1. Gonadotropin bağımlı (gerçek , santral) puberte prekoks
 - a. İdiyopatik (sporadik veya ailevi) PP
 - b. Organik nedenli PP
 - i. Santral sinir sistemine ait sellar ve suprasellar yerleşimli tümörler
 - ii. Hipoksik iskemik ensefalopati
 - iii. Postenfeksiyöz nedenler (menejit ve ensefalit sekeli)
 - iv. Granüloamatöz lezyonlar
 - v. Santral sinir sisteminin yapısal bozuklukları (septooptik displazi, hidrosefali, meningomyelose)
 - vi. Nörokutanöz sendromlar (Tuberoskleroz ve nörofibromatozis)
 - vii. Posttravmatik
 - viii. Hipotiroidi
 - ix. Kranial radyasyon
 - x. Dismorfik sendromlar (Kabuki make up, Silver-Russel ve Williams sendromu)
 - xi. Non ketotik hiperglisinemi
 2. Gonadotropin bağımlı olmayan (yalancı , periferik) puberte prekoks
 - i. Over kistleri
 - ii. Estrojen salgılayan over ve adrenal bez tümörleri
 - iii. Peutz-Jeghers sendromu
 - iv. McCune-Albright sendromu
 - v. Konjenital adrenal hiperplazi
 - vi. İyatrojenik nedenler (estrojen içeren gıda, ilaç veya kozmetik maddelere maruziyet)
 3. Kombine puberte prekoks
 4. Normal varyant puberte (prematür telarş, prematür adrenarş, prematür menarş)
-

2.6. Gonadotropin bağımlı puberte prekoks

Hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) aksının fonksiyonel olarak ya da organik bir patoloji nedeniyle erken aktivasyonudur. Santral (gerçek, komplet) puberte prekoks (SPP), hipotalamik pulse jeneratörün erken reaktivasyonu sonucu oluşan, fizyolojik olarak normal, kronolojik olarak erken pubertedir (36, 42, 43, 44, 45). GnRH nöronları üzerindeki santral baskılayıcı sistemlerin, etkinliğini yitirerek, uyarıcı sistemlerin baskın hale gelmesi sonucu oluşmaktadır (48) (Şekil 2).

Santral puberte prekoks, kafa içi organik lezyonlara ve yapısal bozukluklara bağlı olabileceği gibi tamamen fonksiyonel bir disregülasyon sonucu da olabilir (idiyopatik SPP). İdiyopatik SPP'de GnRH nöronal şebekede intrinsek bir defekt sonucu, trans-sinaptik veya astroglial kontrol kaybı söz konusudur (48). İdiyopatik SPP kızlarda erkeklere göre daha sık görülür. Sporadik veya ailevi olabilir. Sonuç olarak gerek organik nedenlerle gerekse fonksiyonel olarak HHG aksı üzerindeki inhibitör baskının kalkması ile GnRH nöronlarından epizodik GnRH salgılanır. Hipofiz bezinden LH dominant pulsatil gonadotropin salınımı olur. Gonadotropinlerin uyardığı gonadlardan salınan seks steroidleri pubertal bulguların ortaya çıkmasına neden olur.

2.7. Gonadotropin bağımlı olmayan puberte prekoks

HHG aks aktivasyonu olmadan cinse özgü seks steroidlerinin artması ve seksüel karakterlerin beklenenden erken ortaya çıkması ile karakterizedir. Ekzojen alınan seks steroidleri, over kistlerinden veya tümörlerinden salgılanan estrojene, McCune-Albright sendromu gibi genetik nedenlere bağlı olabilir (49-56). Artmış serum estradiol düzeyine karşın gonadotropinler baskılanmıştır. Bu yönüyle santral puberte prekoks tanırılmaktadır.

2.8. Kombine puberte prekoks

HHG aksının aktivasyonu olmaksızın periferik puberte prekoks neden olan durumlarda (konjenital adrenal hiperplazi, seks steroid salgılayan tümörler vs.) altta yatan hastalığın tedavisinde gecikme olursa puberte bulguları ve

kemik yaşı belli bir maturasyona ($KY \geq 10$ yıl) ulaşır. Bundan sonra tedavi başlandığında gonadotropinler üzerinde negatif geri besleme ile baskı oluşturan seks steroidlerinin bu etkisi ortadan kalkınca GnRH pulse jeneratörü aktive olabilmektedir. Böylece periferik puberteyi izleyen santral puberte tablosu ile karakterize kombine puberte prekoks ortaya çıkar (57-58).

2.9. Pubertede prekoks tanısı

Puberte prekoks tanısı öykü, klinik bulgular, hormonal ve radyolojik değerlendirme ile konulur.

Öykü

İlk pubertal bulguların başlama yaşı (kız çocuklarında 8 yaş, erkeklerde 9 yaşından önce), bulguların ilerleme hızı, büyüme hızının artması, cinse özgü seks karakterleri dışında pubertal yaş grubunda görülen, yüzde sivilcelenme, yağlı cilt, vajinal akıntı, davranışlarda değişiklikler puberte prekoks için uyarıcı bulgular olabilir. Aile öyküsünde puberte prekoks olması, annenin menarş yaşı, pubertal zamanlamanın ailevi karakteristiklerini gösterebileceği gibi ailevi santral puberte prekoks olguları için ipucu özelliği taşıyabilir. Bunların yanında pubertenin etiyojisine yönelik santral sinir sistemi bulguları da sorgulanarak etiyojiye yönelik bilgiler elde edilebilir.

Fizik inceleme

Tanner (59,60) evrelemesine göre kızlarda meme gelişiminin evre 2 olması, erkeklerde ise testislerin 4 ml'ye ulaşması puberte başlangıcı kabul edilir. Antropometrik ölçümler (boy, kilo), pubertal bulgular ve bu ölçümlere göre hesaplanan büyüme hızının artması (>75 P) puberte başlangıcı lehine değerlendirilmelidir. Ayrıca fizik incelemede puberte etiyojisine ait bulgular periferik-santral, idiyopatik-patolojik ayırımı yapılmasına yardımcı olabilir.

Kemik yaşı değerlendirmesi

Ön-arka sol el bilek grafisi çekilerek, Greulich&Pyle (61) metoduyla kemik yaşının yaşa ve cinse göre 2 SD ileri olması pubertal başlangıç lehine değerlendirilmektedir. Klinik olarak pubertesi izlenen hastalarda kemik

yaşındaki ilerlemenin takvim yaşına göre daha hızlı olması (>1,2 kat), puberte lehine değerlendirilmelidir (62,63).

Hormonal değerlendirme

Cinse özgü seks steroidleri ve gonadotropin düzeylerinin bazal ve/veya uyarılmış ölçümü hormonal değerlendirmenin temelini oluşturur. Gonadotropin (FSH ve LH) düzeyleri, tanıda en çok kullanılan parametrelerdir. Radioimmunoassay (RIA) ve Immunoradiometric assay (IRMA) ile yapılan bazal ölçümlerin SPP tanısı için tanısal değerinin düşük olduğu bildirilirken, üçüncü jenerasyon ölçüm metodları (ICMA ve IFMA) ile yapılan ölçümlerin tanısal olabileceği bildirilmektedir (1,17). Bazal LH düzeyi immunochemiluminometric assay (ICMA) ile $\geq 0,3$ mIU/ml ve immunofluorometric assay (IFMA) ile $\geq 0,6$ mIU/ml ölçülmesi pubertal kabul edilmektedir (64, 65). Ancak gonadotropinlerin pulsatil salınımı nedeniyle bazal ölçümlerin tanısal değeri kısıtlıdır. GnRH uyarı testindeki ölçümler tanı açısından daha değerlidir.

Standart GnRH uyarı testi

İntravenöz GnRH uyarı testi puberte prekoks tanısında altın standart test kabul edilmektedir (1). Sentetik GnRH (gonadorelin acetate) enjeksiyonu sonrası seri FSH ve LH ölçümleri ve bu ölçümlerin değerlendirilmesi ile tanı konulmaktadır. Test için farklı protokoller uygulanmaktadır. Testin ilk yıllarında 120. dakikaya kadar 6-8 kez ölçüm yapılırken, son zamanlarda erken dönemde yapılan ölçümlerin tanı için yeterli olduğu dolayısıyla testin kısaltılabileceği ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır (66,67). Kliniğimizde yakın zamana kadar bu testte 0, 20, 40, 60 ve 90. dakikalarda FSH ve LH ölçümü yapılırken, son dönemlerde FSH ölçümünün tanısal değerinin olmadığı ile ilgili yayınlar ve kliniğimizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada FSH düzeyinin tanısal değerinin düşük olduğunun gösterilmesinden sonra test sırasında FSH ölçümü yapılmamaktadır (68). Yine çalışmamızda 40. dakikada alınan LH düzeyinin puberte prekoks tanısındaki yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle 40. dakikadan sonraki LH ölçümü yapılmamakta, test 40. dakikada sonlandırılmaktadır (68). SPP tanısında LH ölçümünün tanı için yeterli olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (64-68).

Günümüzde SPP tanısında en sık kullanılan yöntem iv GnRH uyarı testindeki pik LH değeridir. GnRH uyarı testinde LH predominant yanıt alınması gerçek PP için anlamlı kabul edilmektedir. Ancak GnRH uyarı testinde ölçülen LH düzeyi ölçüm metodu göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Radyoimmünoassay (RIA) ile ölçüldüğünde uyarılmış LH eşik değeri 15 IU/L alınırken, ICMA da bu değer 5 IU/L, IFMA'da ise 6,9 IU/L olarak kabul edilmektedir (1, 65, 69, 70). Tablo 2'de puberte prekoks tanısında gonadotropin düzeylerinin ölçüm metotları ve test edilme şekli göz önüne alınarak bildirilen eşik değerleri görülmektedir. Bazı çalışmalarda ise LH/FSH oranının tanısız olduğunu bildirmektedir (71-74). LH/FSH oranları değerlendirildiğinde pik LH/FSH>1 olması puberte başlangıcı için anlamlı kabul edilmektedir (73, 74). Kimi araştırmacılar ise bazal LH/FSH>0,2 olmasını tanısız kabul etmektedir (75).

Diğer uyarı testleri

Son yıllarda özellikle bazı ülkelerde sentetik GnRH'nın temin edilmesindeki sorunlar, araştırmacıları bu testi GnRH analogları ile yapmaya yönlendirmiştir. Bu testlerle ilgili çalışmalarda farklı test protokolleri ve farklı eşik değerler bildirilmiştir. Ne var ki, bu testler de yaygın kullanım için yeterince standardize edilememiştir (75-78).

Tablo 2: Santral puberte prekoks tanısında iv GnRH testinde ölçülen LH düzeyi için ölçüm metoduna göre belirlenmiş eşik değerler.

Test protokolü	LH pik zamanı	Metod	Eşik LH	Kaynak
İV GnRH uyarı testi	30. dk	ICMA	>5 U/L	Neely ve ark. ¹
İV GnRH uyarı testi	30-45	IFMA	>6,9 U/L	Brito ve ark. ⁵¹
İV GnRH uyarı testi	30, 45, 60. dk	IRMA	>15U/L	Cavallo ve ark. ⁵²
İV GnRH uyarı testi	30-45	ICMA	>3,3 U/L	Resende ve ark. ⁵³
İV GnRH uyarı testi	30-45	IFMA	>4,2 U/L	Resende ve ark. ⁵³
İV GnRH uyarı testi	-	RIA	>15 U/L	Oerter ve ark. ⁷⁹
İV GnRH uyarı testi	40. dk	ICMA	>8 U/L	Eckert ve ark. ⁸⁰

Radyolojik değerlendirme

Puberte prekoks hastaların tanısında ve etiyolojinin aydınlatılmasında radyolojik değerlendirmenin önemli bir yeri vardır. Tanının desteklenmesi ve takip amaçlı pelvik ultrasonografi, etiyolojiyi araştırmada hipofizer MRG kullanılmaktadır.

Suprapubik pelvik ultrasonografide hastaların iç genital yapılarında pubertede meydana gelebilecek değişikliklerin gösterilmesi, tanıda yardımcı olabildiği gibi, tedavi başlanan hastalarda bu bulgularda gerileme, duraklama veya ilerleme olduğunun gösterilmesi takip açısından da kolaylık sağlamaktadır. Ayrıca gonadotropin bağımlı olmayan puberte prekoks overlerde estrojen sekresyonu yapan kistlerin gösterilmesi ayırıcı tanıda önemlidir. Pelvik ultrasonografide uterus boyutları, şekli, korpus/serviks oranı, endometriyal kalınlık, over hacimleri, overlerin follikül yapısı ve büyüklüğü değerlendirilmelidir. Ultrasonografide uterusun tübüler yapısını kaybetmesi, korpus/serviks oranının ≥ 1 olması, uterus uzun aksının ≥ 35 mm olması, endometriyal kavitenin ölçülebilir kalınlığa gelmesi, over hacimlerinin 2 ml'yi geçmesi ve overlerde dominant folikül varlığı puberte lehine değerlendirilmektedir (79-81).

Santral puberte prekoks tanısı konulan hastalarda, sellar bölgeyi içeren ve dışarıdan hipofizer veya hipotalamik yapılara bası yapan kitlelerin mevcut olup olmadığı, hipofizin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ile değerlendirilir (82, 83).

2.10. Santral puberte prekoks hastaların tedavi ve izlemi

Puberte prekoks tedavisinde amaç, pulsatil gonadotropin salınımını baskılamak, hızlanmış cinsel maturasyonun hedeflenen yaşa gelinceye kadar kontrol altında tutulması, epifizlerin erken kapanmasının önlenmesi ve erişkin hedef boya ulaşılmasının sağlanması, çocuğun psikososyal problemler yaşamamasıdır (84-88). Günümüzde santral puberte prekoksun tedavisinde kabul gören standart ilaç tedavisi GnRH analoglarıdır. Bu ilaçlar, GnRH reseptörlerinde down regülasyonla hipofizer desensitizasyon ve gonadotropin düzeyinde baskılanmaya neden olmaktadır. Tedavinin ilk dozlarında hipofizer

desensitizasyon sağlanıncaya kadar gonadotropinler üzerinde uyarıcı etkileri devam eder. Gonadotropinlerdeki bu artışın 15 ile 30. dakikalar arasında pik yaparak 45. dakikadan 120. dakikaya kadar bir plato çizdiği belirtilmektedir (16).

GnRH analogu olan leuprolide asetatın (LA) başlama dozu ile ilgili olarak klinikler arasında büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Özellikle ABD'de oldukça yüksek dozlar (200-300 µ/kg/28 gün) tercih edilirken, Avrupa'da daha düşük dozlar (80 -120 µ/kg/28 gün) kullanılmaktadır (11-17). Ünitimizde leuprolide asetat depo formu (Lucrin depot 3,75 mg) 28 günde bir 3,75 mg başlanmakta klinik ve laboratuvar parametrelerle doz titrasyonu yapılmaktadır.

Santral puberte prekoks tanısı konularak GnRH analogu tedavisi başlanan hastalarda uygun tedavi dozunun verilmesi hedefe ulaşılması açısından önemlidir. Pubertal baskılanmanın sağlanması için verilmesi gereken dozlar bireysel farklılıklar gösterebilmektedir. Bunun için de bu hastalarda tedavi dozunun yeterliliği ve etkinliğini gösteren güvenilir laboratuvar metodlarına ihtiyaç vardır. Yetersiz dozda tedavi verilmesi gonadotropinlerde yetersiz baskılanma, kemik yaşı ve pubertal bulgularda ilerlemeye, tedavide hedeflenen sonuca ulaşamamasına neden olur (11-15). Yüksek dozda ilaç kullanılması ise tedavi maliyetinde artışa ve hastaların gereksiz olarak yüksek doz ilaca maruz kalmalarına neden olur. Güvenilir ve uygun bir izlem metodu klinisyenlerin yetersiz tedavi vermelerini önlemeye ve yeterli doz ile puberteyi baskılamalarına olanak sağlar. Sekonder seks karakterlerinin gelişiminde duraklama veya gerileme, artmış olan büyüme hızının prepubertal düzeye inmesi, kemik yaşındaki hızlı ilerlemenin yavaşlaması klinik olarak tedaviye cevap göstergeleridir. Ancak, HHG aksının baskılandığının laboratuvar bulguları ile de gösterilmesi gerekir. Pubertal baskılanmayı, standart olarak değerlendirmek için klinik skorlama denenmiş ancak, burada bulgular subjektif verilere dayandırılmıştır. Oysa bu konuda doğru ve objektif verilerle karar vermek önemlidir. Tedavi sırasında HHG aksının baskılanıp baskılanmadığını değerlendirmek için bazal ve uyarılmış gonadotropin düzeyleri kullanılmaktadır. Bu ölçümler için kullanılan ölçüm

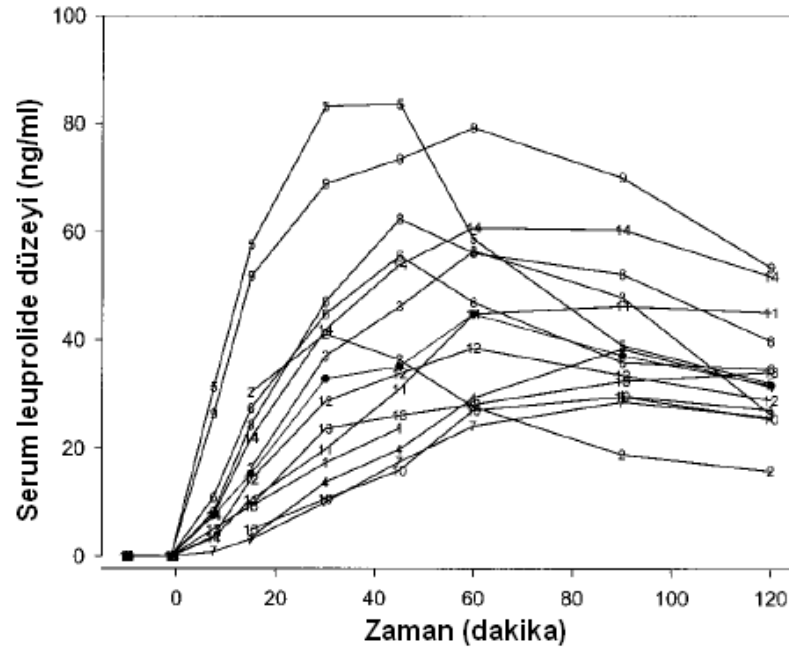
metotlarına göre farklı eşik değerler bildirilmiştir (Tablo 3). Bazal gonadotropin düzeylerinin prepubertal düzeye inmesi yeterli görülmekte ise de gonadotropin salınımının pulsatil özelliğinden dolayı bazal ölçümlerle karar vermek güçtür. Brito ve arkadaşları IFMA ile ölçülen LH düzeyinin <0,6 U/L olmasını HHG aksının baskılanması için eşik değer kabul edilebileceğini bildirmişlerdir (17). Ancak puberte prekoks tanısında olduğu gibi tedaviye cevabın değerlendirilmesinde de GnRH uyarı testi altın standart test kabul edilmektedir. Brito ve arkadaşları GnRH uyarı testi ile uyarılmış LH düzeyinin 2,3 U/L'nin altında olmasını pubertal baskılanma için kriter kabul etmişlerdir (17). Lawson ve arkadaşları GnRH uyarı testinde ICMA ile ölçülen LH düzeyinin 2 U/L'den düşük olmasını pubertal baskılanma için eşik değer kabul etmişlerdir (85). Ancak bu ilacın bazı ülkelerde bulunmasında yaşanan sıkıntılar, ek maliyetler getirmesi, testte harcanan zaman ve işgücü kaybı gibi sorunlar testin yapılmasını güçleştirmektedir. Bu sorunlar nedeniyle GnRH tedavisi alan hastalarda HHG aksının baskılı olup olmadığının değerlendirilmesinde standart doz iv GnRH stimülasyon testi dışında farklı metotlar da araştırılmıştır. Geceyarısı seri LH ölçümlerine dayanan LH profilinin çıkarılması, leuprolide asetat enjeksiyonundan sonra idrar gonadotropinleri ve seks steroidi ölçümü, GnRH enjeksiyonu sonrası 12. saatte estradiol ölçümü gibi pratik olmayan ve standardizasyonu güç metotlar kabul görmemiştir (87-91).

Tablo 3: Santral puberte prekoks hastalarda GnRH tedavisi sırasında pubertal baskılanmayı gösteren LH düzeyi için ölçüm metoduna göre belirlenmiş eşik değerler

Test protokolü	LH pik	ölçüm metodu	Eşik LH	Kaynak
7,5 mg leuprolide enj.	40-60. dk	ICMA	<3 U/L	Bhatia ve ark ¹⁶
3,75 mg leuprolide enj.	120. dk	IFMA	<6,6 U/L	Brito ve ark ¹⁷
İv GnRH uyarı testi	30-45. dk	IFMA	<2,3 U/L	Brito ve ark ¹⁷
İv GnRH uyarı testi	40. dk	ICMA	<2 U/L	Lawson ve ark ⁸⁶
İv GnRH uyarı testi	20-40. dk	IRMA	<1,75 U/L	Parker ve ark ⁸⁷
Nokturnal LH ölçümü	-	RIA	<4 U/L	Cook ve ark ⁸⁸
İv GnRH uyarı testi	-	DELFI A	<1,75 U/L	Witchel ve ark ⁸⁹
7,5 mg leuprolide enj.	40. dk	ICMA	<4,5 U/L	Badaru ve ark ⁹⁰

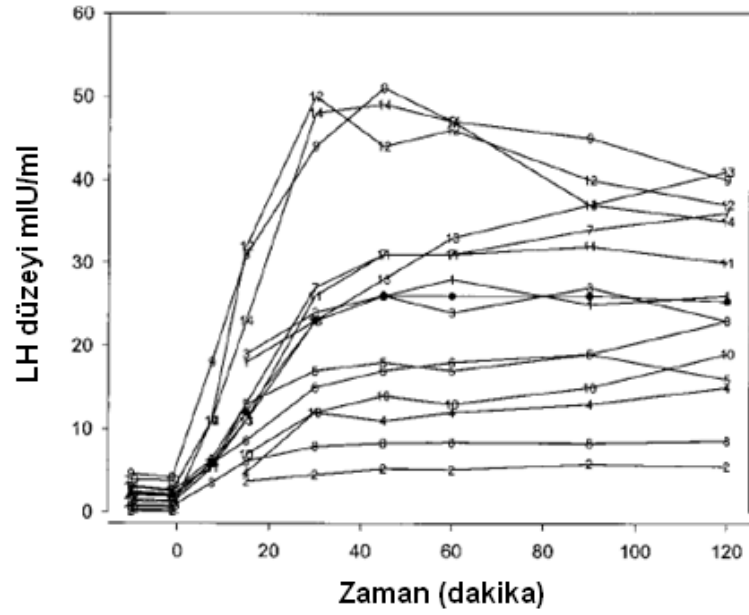
Bhatia ve arkadaşlarının (16) 2002 yılında yayımladığı çalışmada leuprolide acetatın depo formunda bulunan serbest leuprolidin gonadotropinleri uyardığı ilaç enjeksiyonundan sonra 30. ile 120. dakikalar arasında ölçülen LH düzeyi ile gonadotropinlerin baskılanmasının değerlendirilebileceği bildirilmiştir. Santral puberte prekoks nedeniyle GnRH analogu tedavisi başlanan 14 hastada yapılan bu çalışmada;

- 1) Serum leuprolide konsantrasyonu depo leuprolidin im enjeksiyonundan sonra hızla artarak 7,5. dakikada ölçülebilir düzeye, 60. dakikada ise pik düzeye ulaştıktan sonra düşmeye başlamıştır (Şekil 4).



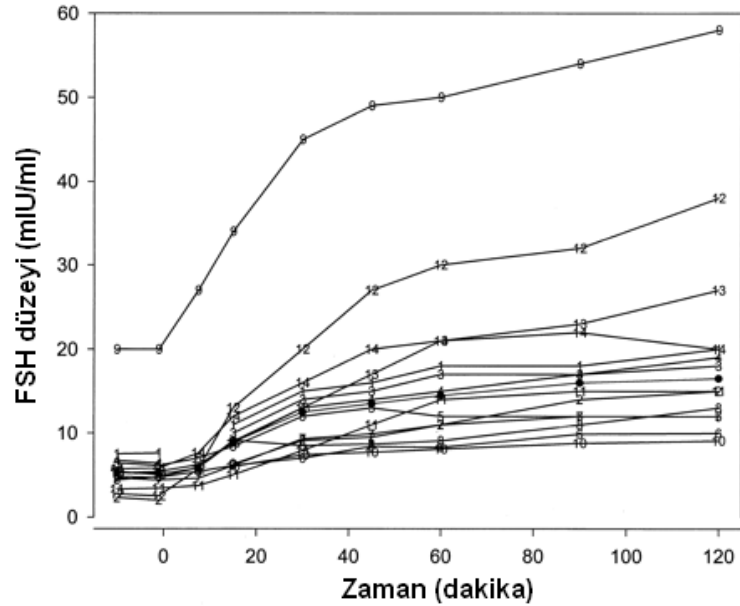
Şekil 4. Leuprolide asetate enjeksiyonu sonrası serum leuprolide düzeyi (16)

- 2) Serum LH düzeyi depo leuprolide enjeksiyonu sonrası hızla yükselerek 15 ile 30. dakikalar arasında pik değere ulaşmış, 45 ile 120. dakikalar arasında ise plato yapmıştır (Şekil 5). Pik leuprolide düzeyi ile pik LH düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır.



Şekil 5: Leuprolide asetate enjeksiyonu sonrası serum LH düzeyleri (16)

- 3) FSH düzeyi LH düzeyine göre daha geç yükselmeye başlamış ve 45 ile 120. dakikalar arasındaki plato yapmaksızın 120. dakikaya kadar dereceli olarak artmaya devam etmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. Leuprolide asetate enjeksiyonu sonrası serum FSH düzeyleri (16)

Bu çalışmada GnRHa enjeksiyonundan 45-60 dakika sonra ölçülen LH düzeyi ile gonadotropin supresyonu değerlendirilmiş, ancak bu sonuçlar,

standart iv GnRH testi ile karşılaştırılmamıştır. Leuprolide asetat enjeksiyonu sonrası gonadotropin supresyonunu gösteren eşik LH değeri 3 mIU/ml olarak bildirilmiştir. Bhatia ve arkadaşlarının bu çalışması, klinisyenleri bu konuda daha çok veri elde etmek üzere benzer çalışmalar yapmaya yönlendirse de geniş hasta serilerini içeren, enjeksiyon sonrası LH düzeyini standart iv GnRH uyarı testi sonuçlarıyla karşılaştırarak hangi eşik değerlerin kullanılabileceğini gösteren yeterli sayıda çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmalardan birisinde Brito ve arkadaşları (17) GnRHa enjeksiyonundan 120 dakika sonra ölçülen LH düzeyinin tedavi cevabını değerlendirmede kullanılabileceğini belirtmiştir. LH düzeyinin IFMA ile ölçüldüğü bu çalışmada enjeksiyon sonrası 120. dakikada ölçülen LH değerinin 6,6 IU/L'nin altında olması pubertal baskılanma için eşik değer kabul edilmiştir. Ne var ki bu çalışmadaki olgu sayısı, test için standart bir eşik değer belirlemek için yeterli değildir. Ayrıca hastaların tamamı klinik olarak zaten baskılanmış hastalardır. Burada elde edilen 6,6 IU/L değeri hem IFMA ile ölçülmüş, hem de Bhatia ve arkadaşlarının bildirdiği eşik değere göre oldukça yüksek bir değerdir.

Sonuç olarak, halen literatürde GnRHa enjeksiyonundan sonra geniş hasta serilerini içeren çalışmalardan elde edilmiş, objektif kriterlere göre belirlenmiş, istatistiksel olarak doğruluğu ve gücü gösterilmiş, üzerinde görüş birliğine varılmış bir eşik LH değerinden bahsetmek mümkün değildir.

3. HASTALAR VE METOD

3.1. Çalışma grubu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi'nde puberte prekoks tanısı olarak GnRH analogu (leuprolide acetate) tedavisi başlanan 142 kız hasta çalışmaya alındı. Kliniğimize başvuran hastalarda pubertal bulguların başlangıcı ve seyri ile aile öyküsü (akrabalık, erken puberte öyküsü ve annenin ilk menarş yaşı) sorgulandı.

Puberte prekoks tanı kriterleri;

- Sekonder seks karakterlerinin 8 yaşından önce başlaması veya 8 yaşından sonra başlayanlarda puberte bulgularında hızlı ilerleme olması
- Büyüme hızının yaşa ve cinse göre beklenenden yüksek olması
- Kemik yaşının takvim yaşına göre beklenenden 2 SD ileri olması
- Gonadotropin düzeylerinin pubertal kabul edilen düzeyde artmış olması

Antropometrik ölçümler ve fizik inceleme

Hastaların vücut ağırlığı, Seca® marka dijital tartı cihazı ile boyları Harpenden stadiometresi ile ölçülerek kaydedildi. Sistemik muayeneleri yapıldı. Puberte bulguları Tanner evrelemesi ile değerlendirildi (44, 45). Sol el bilek grafisi çekilerek Greulich&Pyle metoduna göre kemik yaşları değerlendirildi (46).

Hormonal değerlendirme

Folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH), estradiol ve sensitif estradiol düzeylerini bazal olarak değerlendirmek üzere sabah saat 8.00-8.30 arasında kan örnekleri alındı.

Bazal hormon (FSH, LH ve estradiol) düzeyleri yüksek olmayan hastalara, intravenöz GnRH uyarı testi yapıldı. İntravenöz GnRH uyarı testi sabah saat 8.00-10.00 arasında yapıldı. Hastalara damaryolu açılarak kan

örneklerinin alınması için kateter takıldı. Teste başlarken bazal FSH, LH ve estradiol ölçümleri için kan örneği alındıktan sonra hastalara 0,1 mg GnRH (Gonadorelin acetate, Ferring®) intravenöz yolla verildi. Bundan sonra 20., 40., 60., ve 90., dakikalarda kan örnekleri alınarak FSH ve LH ölçümleri tekrarlandı.

FSH ve LH ölçümü “*immunochemilluminometric assay (ICMA)*” metodu ile hazır kitler (ARCHITECH System, Abbott Laboratory Diagnostics, USA) kullanılarak ölçüldü. Ölçülebilen en düşük FSH ve LH düzeyi 0,07 mIU/ml idi. Test sırasında alınan kan örneklerinde pik LH düzeyinin 5 mIU/ml ve üzerinde olması pubertal yanıt olarak kabul edildi (1). Estradiol “enzyme linked immunoassay (ELISA)”, sensitif estradiol ise “radioimmunoassay (RIA)” metodu ile çalışıldı.

Pelvik Ultrasonografi

Hastaların iç genital bulguları (uterus boyutları, endometriyal kalınlık, korpus/serviks oranı, over boyutları, overlerdeki foliküller ve boyutları) suprapubik pelvik ultrasonografi ile değerlendirildi. Ultrasonografide uterus uzun aksının ≥ 35 olması, uterusun tübüler yapısını kaybetmesi, korpus/serviks oranının ≥ 1 olması, over hacminin ≥ 2 ml olması ve overlerde ≥ 10 mm çaplı foliküllerin varlığı puberte başlangıcı lehine değerlendirildi (67-69).

Kraniyal görüntüleme

Santral puberte prekoks tanısı konulan tüm hastalara etiyolojiye yönelik hipofiz MRG yapıldı.

Tedavi ve izlem

Kliniğimizde santral puberte prekoks tanısı konulan hastalara GnRH analogu (leuprolide acetate, Lucrin®) başlanmaktadır. Başlangıç dozu hastanın vücut ağırlığı ve klinik bulguları değerlendirilerek 28 günde bir 3,75 mg veya 7,5 mg olarak belirlenmektedir. Tedavi başlanan hastalardan izlemde;

- Pubertal baskılanmayı değerlendirmek üzere, 3. doz GnRHa enjeksiyonundan 90 dakika sonra LH düzeyleri ölçüldü.
- Tüm hastalara 3. GnRHa dozundan 3 hafta sonra iv GnRH uyarı testi tekrarlandı.
- Pubertal baskılanmayı değerlendirmek üzere yapılan iv GnRH uyarı testinde pik LH düzeyinin 2 mIU/ml'nin altında olması gonadotropin sekresyonunun baskılanması için kriter alındı (86).
- Hastalarda 3. GnRHa enjeksiyonundan 90 dakika sonra ölçülen LH düzeyleri hastalara kontrol amaçlı yapılan iv GnRH uyarı testindeki pik LH düzeyi ile karşılaştırıldı.

3.2. İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 11.0 for Windows istatistiksel paket programı ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile, ortalamalar arasındaki farklılıklar normal dağılım gösteren parametrelerde student t testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile, gruplar arası korelasyon Pearson metodu kullanılarak değerlendirildi. GnRHa enjeksiyonu sonrası 90. dakikada ölçülen LH için eşik değer belirlemek üzere ROC (Receiver operating curve) analizi yapıldı. Pubertal baskılanmayı en iyi gösteren LH eşik değerini belirlemek için "receiver operating curve (ROC) analizi" yapıldı. İstatistiksel analizlerde p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

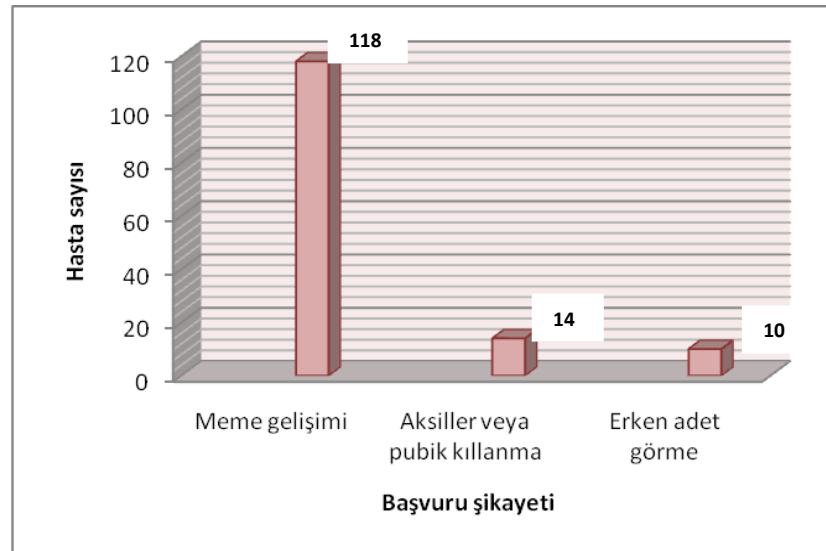
3.3. Etik kurul izni

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik veriler ve öykü

Çalışmaya alınan santral puberte prekokslu 142 kız hastanın başvuru sırasında ortalama yaşları $8,6\pm 1$ (3,6-10,1) yıl idi. Hastaların öyküsünde ilk pubertal bulgunun görülme yaşı $7,6\pm 1,03$ (3-9,5) yıl idi. En sık başvuru şikayeti 118 hastada (%83,1) erken meme gelişimi idi. Bunu 14 hastada (%9,8) aksiller veya pubik kıllanma nedeniyle başvuru izlemekteydi. On hasta (%7,1) ise erken adet görme şikayetiyle başvurdu (Şekil 7). Erken adet görme şikayeti ile başvuran 10 hastanın ortalama menarş yaşları $9,4\pm 0,56$, kemik yaşları ise $11,9\pm 0,7$ idi. Hastaların sekonder seks karakterlerinin başlama yaşları Tablo 4'te görülmektedir.



Şekil 7: Hastaların kliniğimize ilk başvuru şikayetleri

Tablo 4. Öyküde pubertal bulguların başlama yaşları (Ortalama \pm SD)

Bulgu	Yaş (yıl)	Yaş aralığı (yıl)
Meme gelişimi	$7,6\pm 1,1$	3-9,5
Aksiller kıllanma	$8,2\pm 0,8$	6,25-9,5
Pubik kıllanma	$7,9\pm 1,05$	3,33-9,5
Menarş	$9,4\pm 0,56$	8,5-10,0

Hastaların aile öyküsünden sözel olarak öğrenilen ilk menarş yaşına göre 15 hastanın (%10,6) ailesinde puberte prekoks öyküsü mevcut idi. Öyküden annelerin ilk menarş yaşı ortalaması $12,3 \pm 1,4$ (9-17 yıl arası) yıl olarak saptandı.

4.2. Antropometrik ölçümler ve fizik inceleme bulguları

Hastaların tanı anında ortalama takvim yaşı $8,6 \pm 1$ (3,6-10) yıl, boy yaşı $9,6 \pm 1,3$ (5,5-11,75) yıl ve kemik yaşı $10,6 \pm 1,2$ (5,75-13,5) yıl idi. Hastaların tanı anında ortalama vücut ağırlıkları $35,0 \pm 7,6$ (21-56,6) kg, ortalama boyları $136,2 \pm 7,9$ (110,8-153,5) cm, boy SD skorları $1,34 \pm 1,1$ (-1,28 ile +3,86 arası) olarak saptandı. Tanner meme evrelemesine göre yapılan değerlendirmede hastaların % 12,1'inde evre 2, % 63,6'sında evre 3 ve % 24,3'ünde evre 4 puberte mevcuttu.

4.3. Hormon ölçümleri

Tanı amaçlı ölçümler

Klinik bulgularla birlikte bazal gonadotropin ve estradiol düzeyi ölçümü ile 72 hastaya puberte prekoks tanısı konuldu. Bazal hormon ölçümleri düşük olan 70 hastaya iv GnRH uyarı testindeki pik LH yanıtının (≥ 5 mIU/ml) değerlendirilmesi ile puberte prekoks tanısı konuldu. Bazal LH düzeyi ile tanı konulan hastaların ortalama bazal LH, FSH, estradiol, sensitif estradiol düzeyleri ve tanı esnasındaki kemik yaşları GnRH uyarı testi yapılarak tanı alan hastalara göre yüksek bulunmuştur (Tablo 5). Ayrıca bazal LH düzeyi ile tanı konulan hastaların tanıdaki puberte evreleri de (%97,3'ü evre 3 ve üzerinde), iv GnRH uyarı testi yapılarak tanı konulandıktan (%80'inde evre 3 ve üzerinde) daha ileri idi ($p < 0,0001$).

Tablo 5. Bazal hormonal değerlendirme ve iv GnRH uyarı testi ile tanı alan hastaların bazal hormon düzeyleri ve kemik yaşları (ortalama±SD)

Tanı metodu	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	Estradiol (pg/ml)
Bazal ölçüm (n=72)	2,2±1,8	4,8±1,5	44,0±33,7
İV GnRH testi (n=70)	0,44±0,4	2,7±1,1	18,7±12,2
P değeri	<0,0001	<0,0001	<0,0001

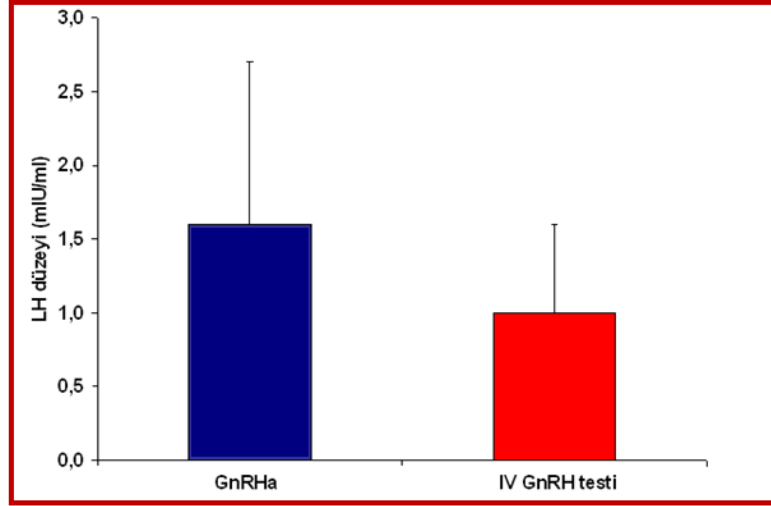
Tedavi ve tedavi başladıktan sonraki hormonal değerlendirmeler

Hastaların vücut ağırlığı ve pubertal bulguları göz önüne alınarak 135 hastaya 3,75 mg/28 günde bir leuprolide asetat (Lucrin® depot) başlanırken, 7 hastanın başlangıç dozu 7,5 mg/28 günde bir olarak belirlendi. Vücut ağırlığına göre ortalama LA dozu 115±20 (69-179) µg/kg/28 gün idi.

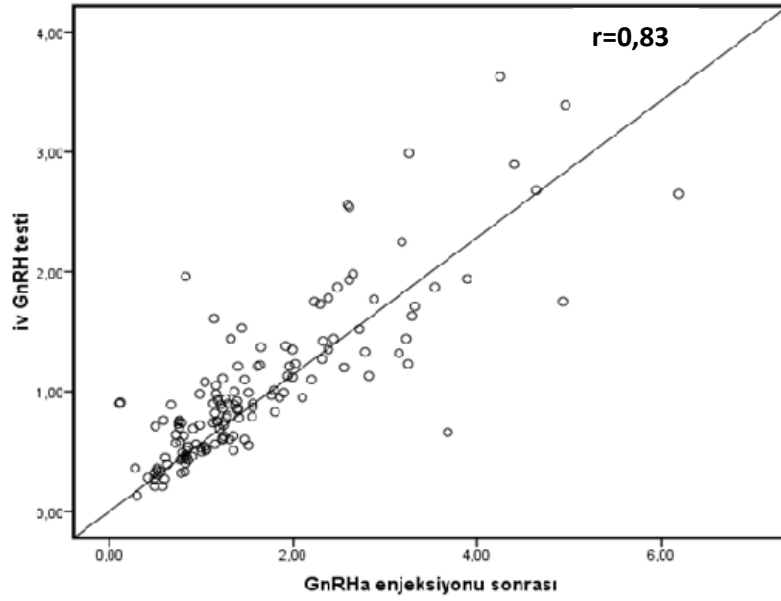
Kontrol amaçlı GnRH uyarı testleri ve GnRHa enjeksiyonu sonrası yapılan ölçümler

Hastalardan GnRHa tedavisinin 3. dozundan 90 dakika sonra ölçülen LH düzeyi (1,6±1,07 mIU/ml), kontrol amaçlı yapılan iv GnRH uyarı testindeki pik LH düzeyinden (1,02±0,65 mIU/ml) yüksek idi (p<0,0001) (Şekil 8). Ayrıca her iki ölçüm arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı (r=0,83, p<0,0001) (Şekil 9).

Kontrol amaçlı yapılan iv GnRH uyarı testinde pik LH düzeyi 2 mIU/ml'nin altında olan 133 hastanın ilaç dozunda değişiklik yapılmazken, yeterli supresyon olmadığı saptanan 9 hastanın ilaç dozu artırıldı.



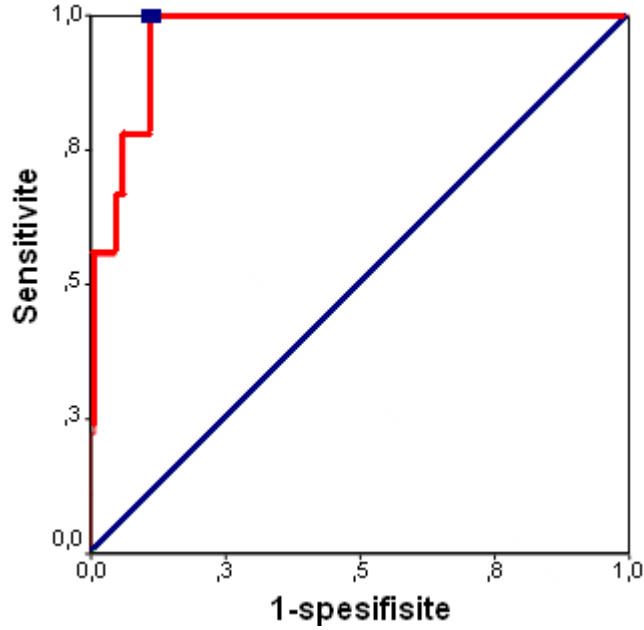
Şekil 8. GnRHa tedavisinin 3. dozundan 90 dakika sonra ölçülen LH düzeyi, iv GnRH uyarı testindeki pik LH düzeyine göre daha yüksekti.



Şekil 9. GnRHa 3. enjeksiyonundan 90 dakika sonra ölçülen LH düzeyi ile iv GnRH uyarı testindeki pik LH düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı.

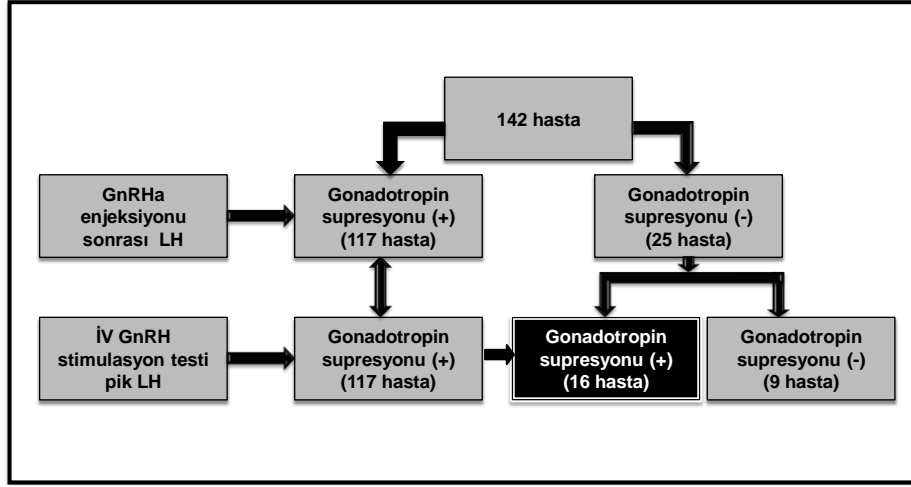
Üçüncü GnRHa enjeksiyonundan 90 dakika sonra ölçülen LH düzeyinin pubertal baskılamayı göstermedeki yerini değerlendirmek için, bu sonuçlarla birlikte hastalara standart olarak yapılan iv GnRH stimülasyon testi sonuçları (cut off noktası 2 mIU/ml) ROC analizi ile değerlendirildi. Buna göre GnRHa enjeksiyonundan 90 dakika sonra ölçülen LH düzeyleri için

pubertal baskılanmayı en iyi gösteren eşik değeri 2,5 mIU/ml olarak saptandı (sensitivite %100 ve spesifisite %88) (Şekil 10).



Şekil 10. GnRHa enjeksiyonu sonrası 90. dakikada ölçülen LH düzeyi ROC eğrisi

GnRHa enjeksiyonu sonrası elde edilen eşik değeri (2,5 mIU/ml) baz alınarak hastalarımızın gonadotropin supresyon durumu iv GnRH testi sonuçları ile karşılaştırıldığında; GnRHa enjeksiyonu sonrası ölçüme göre baskılı ($LH < 2,5$ mIU/ml) olan hastaların tamamı iv GnRH uyarı testinde de baskılı ($LH < 2$ mIU/ml) çıkmıştır. Ancak GnRHa enjeksiyonu sonrası ölçülen LH değerine göre gonadotropin supresyonu olmayan ($LH \geq 2,5$ mIU/ml) 25 hastanın sadece 9'unda iv GnRH uyarı testinde de supresyon görülmezken, 16'sında aslında iv GnRH testinde supresyon mevcuttu (Şekil 11).



Şekil 11. GnRHa enjeksiyonundan 90 dakika sonra ölçülen LH düzeyi (eşik değer 2,5 IU/L alındığında) ile iv GnRH uyarı testindeki gonadotropin supresyonunun karşılaştırılması

Tedavi, ilaç dozları ve pubertal baskılanma ile ilişkileri

Birinci kontrol testi sonrası pubertal baskılanma olan (115 ± 21 $\mu\text{g}/\text{kg}/28$ gün) ve olmayan (113 ± 31 $\mu\text{g}/\text{kg}/28$ gün) hastaların kilogram başına GnRHa dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,795$). İlk 3 doz sonrası iv GnRH uyarı testi ile yapılan değerlendirmede pik LH düzeyi 2 mIU/ml ve üzerinde olan 9 hastanın (%7,7) ilaç dozunun pubertal baskılanma için yetersiz olduğu saptanarak dozları 7,5 mg/ 28 gün olarak artırılmıştır. Bu hastalardan 7'sinde doz artırılması sonrası yapılan iv GnRH uyarı testinde pubertal baskılanmanın gerçekleştiği saptanırken 2 hastada doz artırılmasına rağmen yeterli pubertal baskılanma sağlanamamış ve bu hastalara verilen ilaç dozu (7,5 mg) değiştirilmeden doz aralıkları 21 güne düşürülerek pubertal baskılanma sağlanmıştır. Ayrıca iki hastanın birinci kontrol GnRH uyarı testi baskılı çıkmasına rağmen izlemde klinik olarak yetersiz baskılanma şüphesi nedeniyle yapılan ikinci GnRH uyarı testinde pubertal baskılanmanın yetersiz olduğu saptanmıştır. Bu iki hastanın ilaç dozu 3,75 mg/28 gün'den 7,5 mg/28 güne çıkarılarak pubertal baskılanma sağlanmıştır. Hormonal olarak pubertal baskılanma sağlanan tüm hastalarda klinik olarak da pubertal bulgulara ilerlemenin durduğu, bir kısmında ise gerilediği saptandı.

4.4. Radyolojik bulgular

Hastalara tanı sırasında yapılan pelvik ultrasonografide uterus uzun çapı, korpus/serviks oranı, endometriyal kalınlık ve over boyutları pubertal düzeylerde idi.

Santral puberte prekoks tanısı konulan tüm hastalara hipofizer görüntüleme (hipofiz MRG) yapıldı. Hipofiz MRG sonucu 134 hastada normal iken, 6 hastada hipofiz bezi yaşa göre ince bulundu, bir hastada pars intermedia kisti ve bir hastada ise daha önce saptanmış olan yüksek gradeli astrositom mevcuttu.

5. TARTIŞMA

Santral puberte prekoks tedavisinde uzun etkili GnRH analogları kullanılmaktadır (2-8). Tedavi başlanan hastalarda uygun tedavi dozunun verilmesi tedavide hedefe ulaşılması açısından önemlidir (9,10). Pubertal baskılanmanın sağlanması için verilmesi gereken dozlar bireysel farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda kullanılan tedavinin etkinliği denetlenmelidir. Bunun için de kolay uygulanabilir, pratik ve güvenilir laboratuvar metodlarına ihtiyaç vardır. Yetersiz dozda tedavi verilmesi gonadotropinlerde yetersiz baskılanma, kemik yaşı ve pubertal bulgularda ilerlemeye, tedavide hedeflenen sonuca ulaşılamamasına neden olur (11-15).

Santral puberte prekoks hastalara tedavi olarak uygulanacak GnRH dozu ile ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. Özellikle Amerikan ekolü daha yüksek dozlarda tedavi önerirken Avrupa'da daha düşük dozlar kullanılmaktadır (92-95). ABD'de başlangıç dozu genellikle 300 µ/kg/gün veya 28 günde bir 7,5 mg olarak belirlenirken, Avrupa'da en çok kabul gören başlangıç dozu 28 günde bir im veya sc uygulanan 3,75 mg'dır (91-94). Brito ve arkadaşlarının (17) çalışmasında hastaların sadece %4'ünde 28 günde bir verilen 3,75 mg leuprolide acetate ile pubertal baskılanma sağlanamayarak doz 28 günde bir 7,5 mg olarak arttırılmıştır. Benzer şekilde bizim hastalarımızda da tedavi dozu 28 günde bir 3,75 mg olan 135 olgunun %6,7'sinde doz yetersiz bulunarak doz artışına gidilmiştir. Hastalarımızda vücut ağırlığına göre ilaç dozu da 115 µg/kg/28 gün ile düşük düzeyde idi. Ayrıca pubertal baskılanma sağlanan gruba baskılanmayan grubun vücut ağırlığına göre ilaç dozları arasında fark bulunmaması da bu hastalara doğrudan yüksek dozda tedavi başlamanın gerekli olmadığını göstermektedir. Başlangıç dozu olarak 7,5 mg/28 günde olan 7 hastanın tamamında bu doz ile pubertal baskılanma sağlanırken, tedavi dozu 28 günde bir 3,75 mg olup yeterli pubertal baskılanma sağlanamayan 9 hastanın ikisinde doz arttırılmasına rağmen yeterli baskılanma olmaması ve doz aralıklarının düşürülmesi ile baskılanabilmesi, iki hastada ise ilk değerlendirmede yeterli baskılanma olmasına rağmen izlemde yapılan

testlerle ilaç dozunun artırılması doz konusunda bireysel farklılıklar olabileceğini, bunun için de tedavi başladıktan sonra doz yeterliliğinin denetlenmesi gerektiğini göstermektedir. Bu durum ise tedavi amacıyla verilen leuprolide acetat enjeksiyonundan 90 dakika sonra ölçülen LH düzeyi ile karar vermenin ekonomik, hasta konforu, işgücü kaybının önlenmesi, pratik ve standart bir izlem açısından önemini göstermektedir.

GnRHa ile tedavi alan SPP'li hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ile ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. Bazı otörler klinik bulguların değerlendirilmesini önerirken, bazıları da biyokimyasal olarak hormonal değerlendirmeyi ön planda önermektedir (86,88). Ancak her iki konuda da yapılan çalışmalar hasta sayısı açısından kısıtlı serileri içermektedir. Ayrıca, her iki durumda da savunulan metodun ne ile karşılaştırılacağı tartışma konusu olmuştur.

Genel olarak, klinik bulgulara göre pubertal baskılanma değerlendirilirken meme gelişiminin duraklaması veya gerilemesi, büyüme hızının prepubertal düzeye inmesi, kemik yaşındaki hızlı ilerlemenin yavaşlaması kriterleri kullanılmaktadır (86, 88).

Cook ve arkadaşları (88), 6 puberte prekokslu hastada pubertal baskılanmayı değerlendirmek için klinik bulgular, iv GnRH uyarı testi noktürnal LH profili sonuçlarını 11 prepubertal hasta ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada meme gelişimi veya testis hacimlerinin gerilemesi, kemik yaşı maturasyon indeksinin (kemik yaşındaki ilerleme/takvim yaşındaki ilerleme) < 1 olması klinik olarak pubertal baskılanma kriteri kabul edilmiştir. Bu bulgular iv GnRH testi ve noktürnal LH ölçümü ile karşılaştırıldığında noktürnal LH'nın klinik bulgular ile daha iyi korele olduğu, klinik olarak baskılanma görülen hastaların noktürnal LH profilinin prepubertal grupla benzer olduğu, baskılanmayan grupta ise pubertal yaş grubu ile uyumlu noktürnal LH sonuçları elde edildiği bildirilmiştir. Oysa ki iv GnRH testinde elde edilen pik LH değerlerinin pubertal baskılanma görülen grupla pubertal baskılanma olmayan grupta benzer bulunmuş, tek başına iv GnRH uyarı testine göre karar verilmemesi gerektiği bildirilmiştir. Ancak, noktürnal LH profili pratik bir

metot olmadığından noktürnal LH ile iyi korelasyon gösterdiği için klinik bulgulara (meme dokusunda gerileme, kemik yaşının takvim yaşına göre değişim oranının <1 olması) göre karar verilmesinin daha doğru olacağını belirtmişlerdir.

Lawson ve arkadaşları (86) ise SPP'li kızlarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde biyokimyasal değerlendirmenin klinik değerlendirmeye göre daha pratik bir metot olduğunu bildirmişlerdir. Klinik bulgulara (özellikle kemik yaşına) göre karar vermenin zaman kaybına neden olacağını, çünkü klinik değerlendirmenin yapılması için belli bir sürenin geçmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada iv veya sc GnRH ile uyarı testinin pubertal baskılanmayı göstermede güvenilir bir metot olduğu pubertal baskılanmayı gösteren eşik değer olarak 2 mIU/ml'yi önerdiklerini bildirmişlerdir.

GnRH analoglarının gonadotropin salınımı üzerindeki uyarıcı etkisi olduğu bilinmektedir (16). Bhathia ve arkadaşlarının çalışmasında (16) depo leuprolidin farmakokinetiği ile ilgili kısmında leuprolide acetatın içinde bulunan serbest leuprolidin 7,5. dakikadan itibaren LH salınımını uyardığı, LH'nın 15 ile 30. dakikalar arasında pik değere ulaştığı 45 ile 120. dakikalar arasında plato yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca serum leuprolide düzeyi ile enjeksiyon sonrası LH düzeyi arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da GnRHa tedavisi başlanan hastalarda 3. GnRHa enjeksiyonundan 90 dakika sonra alınan LH düzeylerinin kontrol amaçlı iv GnRH uyarı testi pik LH düzeyine göre yüksek bulunması da GnRHa'nın LH'yi iyi uyardığını göstermekteydi. Gonadotropin supresyonunu gösteren eşik LH değerini belirlemek için yapılan ROC analizinde GnRHa enjeksiyonundan 90 dakika sonra ölçülen pubertal baskılanmayı en iyi gösteren LH eşik değeri 2,5 mIU/ml olarak saptanmıştır. Gerek sensitivite (%100) ve spesifitesinin (%88) yüksek olması, gerekse GnRHa enjeksiyonu sonrası ölçülen LH ile iv GnRH uyarı testi pik LH düzeyi arasında güçlü pozitif korelasyon olması gonadotropin supresyonunun değerlendirilmesinde GnRHa enjeksiyonu sonrası ölçümün kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak bu eşik değere göre değerlendirildiğinde pubertal

baskılanma olan tüm olgular saptanmasına rağmen, bu şekilde yeterince baskılanmamış gibi görünen 16 olgunun aslında iv GnRH testinde baskılandığı görülmüştür. Benzer şekilde, Van der Kaay ve ark (98) GnRHa ile beraber büyüme hormonu tedavisi alan pubertal yaş grubunda 21 düşük doğum ağırlıklı kızda GnRHa ile yapılan uyarı testinde eşik LH değerini 3 IU/L olarak alıp, bu sonuçları hastalara yapılan gece LH profili sonuçları ile karşılaştırdıklarında, hastaların %33'nün aslında gece LH profiline göre gonadotropin supresyonu sağlanmış olmasına rağmen GnRHa testinde supresyon yokmuş gibi görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu nedenle GnRHa enjeksiyonu sonrası ölçülen LH düzeyi ile gonadotropin süpresyonu değerlendirilirken baskılanma olmayan olguların iv GnRH uyarı testi ile de değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda elde edilen eşik değer, gonadotropin düzeylerinin ICMA ile ölçüldüğü Bhatia ve arkadaşlarının (16) çalışmasında bildirilen eşik değere (3 mIU/ml) yakın bir değerdir. Ancak Bhatia ve arkadaşlarının çalışmasında bu eşik değer belirlenirken hastalara ayrıca iv GnRH uyarı testi yapılmamıştır. Pubertal baskılanma için klinik bulgulara göre karar verilmiştir. Brito ve arkadaşları (17) ise tümünde klinik olarak pubertal baskılanma olduğu kabul edilen 16 SPP'lu kız olguda GnRH analogu enjeksiyonu sonrası 120. dakikada ölçülen LH düzeyi için eşik değeri 6,6 IU/L olarak bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada da olgu sayısı az ve sadece klinik olarak baskılanmış olgular alınmış, klinik olarak baskılanmadığı düşünülen olgular çalışma dışında bırakılmıştır. Eşik değer olarak leuprolide acetate enjeksiyonu sonrası ölçülen en yüksek LH düzeyi alınmıştır. LH ölçümü IFMA ile yapılmış olmakla birlikte bizim bulduğumuz eşik değer ile arasındaki farkın asıl nedeninin bu çalışmada eşik değer belirlenirken standart iv GnRH uyarı testi yapılmadan sadece klinik bulgulara göre karar verilmesi olduğu düşünüldü.

İntravenöz GnRH uyarı testi uygulanmadan gonadotropin supresyonunun değerlendirilmesi ile ilgili başka farklı yaklaşımlar da mevcuttur (96-98). Salerno ve arkadaşları (96) GnRHa enjeksiyonundan 12

saat sonra estradiol düzeyinin ölçülmesini önermektedir. Ancak bu yöntem hem pratik olmadığı, hem de estradiol ölçümü için kullanılan ölçüm metotları istenen hassasiyette olmadığı için kabul görmemiştir. Shrikrishna ve arkadaşları (97) 7 SPP'lu olguda GnRHa enjeksiyonundan 3 saat sonra ICMA ile ölçülen LH değerinin 3,3 IU/L altında olmasını pubertal baskılanma için eşik değer olarak öne sürmüşlerdir. Ancak bu çalışmada da olgu sayısı kısıtlı ve yine tüm hastalar klinik olarak baskılı kabul edilmiştir. Ayrıca hastalara tanisal ve kontrol amaçlı uyarı testi olarak subkütan leuprolide uyarı testi kullanılmıştır. Witchel ve arkadaşları (80) GnRHa enjeksiyonu sonrası 24 saatlik idrarda gonadotropin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Ancak 24 saatlik idrarda gonadotropin ölçümü sensitivite ve spesifitesinin düşük olması ve pratik olmaması nedeniyle önerilmemektedir. Van der Kaay ve arkadaşları (98) gece LH profili çıkarmış, ancak tüm ölçümler prepubertal çıktığı için eşik değer belirleyemediklerini bildirmişlerdir. Ayrıca bu yöntem rutin kullanım için pratik bir yöntem değildir.

Sonuç olarak bu çalışmada, geniş bir hasta kitlesinde, GnRHa enjeksiyonu sonrası ölçülen LH düzeyinin pubertal baskılanma kriteri olarak kullanılabileceği, standart iv GnRH testi sonuçları ile karşılaştırılarak ve istatistiksel metotlar kullanılarak gösterilmiştir. GnRHa enjeksiyonundan 90 dakika sonra pubertal baskılanmayı en iyi gösteren eşik LH değeri 2,5 mIU/ml olarak saptanmıştır. GnRHa enjeksiyonu sonrası ölçülen LH düzeyinin yüksek sensitivite ve spesifitesine rağmen bu eşik değere göre pubertal baskılanma olmadığı saptanan bir grup hastada aslında iv GnRH testinde pubertal baskılanmanın olduğu saptanmıştır. Bu nedenle GnRHa enjeksiyonu sonrası 90. dakikada ölçülen LH değeri ile pubertal baskılanma değerlendirilirken pubertal baskılanmanın olmadığı olguların iv GnRH uyarı testi ile değerlendirilmeleri gerekir.

6. SONUÇLAR

- 1) Santral puberte prekoks tedavisinde kullanılan GnRH analogları LH salınımını en az iv GnRH kadar iyi uyarmaktadır.
- 2) GnRHa kullanan SPP'lu kızlarda ilaç enjeksiyonundan 90 dakika sonra ölçülen LH düzeyi iv GnRH stimülasyon testi pik LH düzeyi ile güçlü pozitif korelasyon göstermektedir.
- 3) GnRHa kullanan SPP'lu kızlarda ilaç enjeksiyonundan 90 dakika sonra ölçülen LH düzeyi ile gonadotropin supresyonu değerlendirilebilir.
- 4) GnRHa enjeksiyonundan 90 dakika sonra ölçülen gonadotropin supresyonunu en iyi gösteren eşik LH düzeyi 2,5 mIU/ml olup, bu eşik değere göre gonadotropin supresyonu %100 sensitivite ve %88 spesifisite ile gösterilebilir.
- 5) GnRHa enjeksiyonu sonrası LH düzeyi için eşik değer 2,5 mIU/ml'nin üzerinde olan hastaların bir kısmında iv GnRH testinde gonadotropin supresyonu olduğu gösterildiğinden, bu hastalarda ilaç dozu değişikliği yapmadan önce iv GnRH testi ile değerlendirilmeleri gerekmektedir.
- 6) Santral puberte prekoks tedavisinde kullanılan GnRHa dozu bireysel farklılıklar göstermekle beraber, 28 günde bir 3,75 mg leuprolide acetate çoğunlukla yeterli olmaktadır. Tedavi başlangıcında yüksek dozlarla başlamak yerine bu dozla başlayıp izlemdeki hormonal ve klinik bulgulara göre doz titrasyonu yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr.* 1995;127(1):47–52.
- 2) Conn P, Crowley W. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med.* 1991;324:93-103.
- 3) Boepple P, Mansfield J, Wierman M, Rudlin CR, Bode HH, Crigler JF Jr, Crawford JD, Crowley WF. Use of a potent, long acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev.* 1986;7:24-33.
- 4) Manasco P, Pescovitz O, Hill S, Jones JM, Barnes KM, Hench KD, Loriaux DL, Cutler GB. Six-year results of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist treatment in children with LHRH-dependent precocious puberty. *J Pediatr.* 1989;115:105-8.
- 5) Styne D, Harris D, Egli CA, Conte FA, Kaplan SL, Rivier J, Vale W, Grumbach MM. Treatment of true precocious puberty with a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist: effect on growth, sexual maturation, pelvic sonography, and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61:142-51.
- 6) Manasco P, Pescovitz O, Feuillan PP, Hench KD, Barnes KM, Jones J, Hill SC, Loriaux DL, Cutler GB. Resumption of puberty after long-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;67:368-72.
- 7) Lee P, Page J. The Leuprolide Study Group. Effects of leuprolide in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr.* 1989;115:321-4.
- 8) Kappy M, Stuart T, Perelman A. Efficacy of leuprolide therapy in children with central precocious puberty. *Am J Dis Child.* 1988;142:1061-4.
- 9) Parker KL, Baas-Bailon RG, Lee PA. Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 71:50-52.

- 10) Wheeler MD, Styne DM. Diagnosis and management of precocious puberty. *Pediatr Clin North Am.* 1990; 37:1255-1271.
- 11) Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M, Chaussain JL. Treatment of central precocious puberty with depot leuprorelin. *Eur J Endocrinol.* 1995 ;132(6): 699-704.
- 12) Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008; 52(1):18-31.
- 13) Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol.* 2002; 56 (2): 129-48.
- 14) Kaplowitz PB. Treatment of central precocious puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16 (1): 31-36.
- 15) Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008; 29; 358 (22): 2366-77.
- 16) Bhatia S, Neely EK, Wilson DM. Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implication for monitoring therapy. *Pediatrics.* 2002 Feb;109(2):E30.
- 17) Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4338-42.
- 18) Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970 Feb;45 (239): 13-23.
- 19) Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969 Jun;44(235):291-303
- 20) Sizonenko PC. Physiology of puberty. *J Endocrinol Invest.* 1989;12(8 Suppl 3):59-63.
- 21) Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991; 20(1):1-14.
- 22) Prader A. Pubertal growth. *Acta Paediatr Jpn.*1992;34(2): 222-235

- 23) Styne D.M. The Physiology of puberty. In: Brook CG, Hindmarsh P.C (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. London Blackwell Science Ltd. 2001, p140-164.
- 24) Rosenfeld RL. Puberty in female and its disorders. In: Sperling MA (ed). Pediatric Endocrinology. Saunders cong Philadelphia. 2002, p455-518.
- 25) Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin pulsations across development. Horm Res. 1998;49(3-4):163-8.
- 26) Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. Horm Res. 2002;57 Suppl 2:2-14.
- 27) Reyes-Fuentes A, Veldhuis JD. Neuroendocrine physiology of the normal male gonadal axis. Endocrinol Metab Clin North Am. 1993 Mar;22(1):93-124.
- 28) South SA, Yankov VI, Evans WS. Normal reproductive neuroendocrinology in the female. Endocrinol Metab Clin North Am. 1993 Mar; 22 (1): 1-28.
- 29) Reiter EO. Neuroendocrine control processes. Pubertal onset and progression. J Adolesc Health Care. 1987; 8(6): 479-91.
- 30) Veldhuis JD. Neuroendocrine mechanisms mediating awakening of the human gonadotropic axis in puberty. Pediatr Nephrol.1996 Jun;10 (3): 304-17.
- 31) Ojeda SR, Heger S. J. New thoughts on female precocious puberty. Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14 (3): 245-56.
- 32) Bourguignon JP, Gérard A, Alvarez Gonzalez ML, Franchimont P. Neuroendocrine mechanism of onset of puberty. Sequential reduction in activity of inhibitory and facilitatory N-methyl-D-aspartate receptors. J Clin Invest. 1992;90 (5): 1736-44
- 33) Zamorano PL, Mahesh VB, De Sevilla L, Brann DW. Excitatory amino acid receptors and puberty. Steroids. 1998;63(5-6): 268-70.
- 34) Terasawa E, Luchansky LL, Kasuya E, Nyberg CL. An increase in glutamate release follows a decrease in gamma aminobutyric acid and the pubertal increase in luteinizing hormone releasing hormone

release in the female rhesus monkeys. *J Neuroendocrinol.* 1999;11(4): 275-82.

- 35) Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics.* 1999;104(4 Pt 1): 936-41.
- 36) Lee PA, Kulin HE, Guo SS. Age of puberty among girls and the diagnosis of precocious puberty. *Pediatrics.* 2001 Jun;107(6):1493.
- 37) Rosenfield RL, Bachrach LK, Chernausek SD, Gertner JM, Gottschalk M, Hardin DS, Pescovitz OH, Saenger P. Current age of onset of puberty. *Pediatrics.* 2000 Sep;106(3):622-3.
- 38) Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics.* 1997 Apr;99(4):505-12.
- 39) Herman-Giddens ME, Bourdony C, Slora E, Wasserman R. Early puberty: a cautionary tale. *Pediatrics.* 2001 Mar;107(3):609-10.
- 40) Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, Bindi G, Borrelli P, De Sanctis V, Farello G, Galluzzi F, Gargantini L, Lo Presti D, Sposito M, Tatò L. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000 Jul;13 Suppl 1:695-701.
- 41) Tatò L, Savage MO, Antoniazzi F, Buzi F, Di Maio S, Oostdijk W, Pasquino AM, Raiola G, Saenger P, Tonini G, Voorhoeve PG. Optimal therapy of pubertal disorders in precocious/early puberty. International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001 Jul;14 Suppl 2:985-95.
- 42) Rosenfield RL. Puberty and its disorders in girls. *Endocr Metab North Am.* 1991;20:15-42.

- 43) Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Feb;56(2):129-48.
- 44) Lee PA. Central precocious puberty. An overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999 Dec;28(4): 901-18.
- 45) Rosenfield RL. Puberty and its disorders in female. In: Sperling MA editors. *Pediatric Endocrinology*. 3rd ed. Saunders&Elsevier Inc. Philadelphia, USA; 2008.
- 46) Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997 Apr;99(4):505-12.
- 47) Kronenberg HM. Sexual precocity. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, and Larsen PR editors. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Saunders&Elsevier Inc. Philadelphia, USA; 2008.
- 48) Ojeda SR, Heger S. J. New thoughts on female precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Metab*. 2001 Mar;14(3): 245-56.
- 49) Wierman ME, Beardsworth DE, Mansfield MJ, Badger TM, Crawford JD, Crigler JF Jr, Bode HH, Loughlin JS, Kushner DC, Scully RE, et al. Puberty without gonadotropins. A unique mechanism of sexual development. *N Engl J Med*. 1985 Jan 10;312(2): 65-72.
- 50) Eberlein WR, Bongiovanni AM, Jones IT, Yacovac YC. Ovarian tumors and cysts associated with sexual precocity. Report of 3 cases and review of the literature. *J Pediatr*. 1960; 57:484-97.
- 51) Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 2:2-14.
- 52) Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Ovaries in sexual precocity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 42 (2):135-40.

- 53) Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. Hum Reprod Update. 2001; 7(3): 292-302.
- 54) Plesner KB, Jacobsen BB, Kock KE, Rix M, Rosthøj S. Granulosa cell tumors in children. Ugeskr Laeger. 2000 ; 162 (26): 3731-3.
- 55) Boepple PA, Frisch LS, Wierman ME, Hoffman WH, Crowley WF Jr. The natural history of autonomous gonadal function, adrenarche, and central puberty in gonadotropin-independent precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1992 75 (6):1550-5.
- 56) Frisch LS, Copeland KC, Boepple PA. Pediatrics. Recurrent ovarian cysts in childhood: diagnosis of McCune-Albright syndrome by bone scan. 1992; 90 (1): 102-4.
- 57) Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, Dwyer AJ, Poth MA, Sperling MA, Hench K, McNemar A, Skerda M, Loriaux DL, et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. J Clin Endocrinol Metab. 1984; 58 (5): 857-61.
- 58) Bertelloni S, Baroncelli GI, Lala R, Cappa M, Matarazzo P, De Sanctis C, Saggese G. Long-term outcome of male-limited gonadotropin-independent precocious puberty. Horm Res. 1997; 48 (5): 235-9.
- 59) Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969; 44 (235): 291-303.
- 60) Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970; 45 (239):13-23.
- 61) Greulich WW and Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd Ed. 1959 Stanford: Stanford University Press.
- 62) Galluzzi F, Salti R, Bindi G, Pasquini E, La Cauza C. Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy. Acta Paediatr. 1998; 87 (5): 521-7.

- 63) Partsch CJ, Dreyer G, Gosch A, Winter M, Schneppenheim R, Wessel A, Pankau R. Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome. *J Pediatr.* 1999; 134(1): 82-9.
- 64) Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr.* 1995;127(1):47–52.
- 65) Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, Jorge BH, Arnhold IJ, Mendonca BB. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (10): 3539-44.
- 66) Cavallo A, Richards GE, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotrophin-releasing hormone test for precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Jun;42(6):641-6.
- 67) Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1424–1429.
- 68) Kandemir N, Demirbilek H, Ozon A, Gonc N, Alikasifoglu A. GnRH stimulation test in precocious puberty; single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. *Horm Res.*2009;72(sup 3): 336
- 69) Lee PA. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148: 369-376.
- 70) Iughetti L, Predieri B, Ferrari M, Gallo C, Livio L, Milioli S, Forese S, Bernasconi S. Diagnosis of central precocious puberty: endocrine assessment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 (Suppl 1):709-15.
- 71) Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB Jr. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Nov;71(5):1251-8.

- 72) Eckert KL, Wilson DM, Bachrach LK, et al. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics*. 1996;97(4):517–519.
- 73) Partsch CJ, Hümmelink R, Lorenzen F, Sippell WG. The significance and characteristics of the LHRH test in diagnosing precocious puberty development in girls: the stimulated LH/FSH quotient differentiates between central precocious puberty and premature thelarche]. *Monatsschr Kinderheilkd*.1989;137(5):284-8.
- 74) Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Sep;67(3):474-9.
- 75) Supornsilchai V, Hiranrat P, Wacharasindhu S, Srivuthana S, Aroonparkmongkol S. Basal luteinizing hormone/follicle stimulating hormone ratio in diagnosis of central precocious puberty. *J Med Assoc Thai*. 2003;86 Suppl 2:S145-51.
- 76) Wacharasindhu S, Srivuthana S, Aroonparkmongkol S, Shotelersuk V. A cost-benefit of GnRH stimulation test in diagnosis of central precocious puberty (CPP). *J Med Assoc Thai*. 2000; 83(9) :1105-1
- 77) Garibaldi LR, Picco P, Magier S, Chevli R, Aceto T Jr. Serum luteinizing hormone concentrations, as measured by a sensitive immunoradiometric assay, in children with normal, precocious or delayed pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 888-898.
- 78) Houk CP, Kunselman AR, Lee PA The diagnostic value of a brief GnRH analogue stimulation test in girls with central precocious puberty: a single 30-minute post-stimulation LH sample is adequate. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008; 21(12):1113-8.
- 79) Ibanez L, Potau N, Zampolli M, et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders:

- comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(1):30–35.
- 80) Poomthavorn P, Khlairit P, Mahachoklertwattana P. Subcutaneous gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) test for diagnosing precocious puberty. *Horm Res.* 2009;72(2):114-9.
- 81) Haber HP, Wollmann HA & Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *European Journal of Pediatrics* 1995;154:182-6.
- 82) de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):89-8.
- 83) Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Lughetti L, Venturoli S & Flamingi C. Pelvic sonography and uterine artery color doppler analysis in the diagnosis of female precocious puberty. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2002; 19: 386-391.
- 84) Chemaitilly, W., Trivin, C., Adan, L., Gall, V., Sainte-Rose, C. & Brauner, R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clinical Endocrinology.* 2001; 54: 289–294.
- 85) Cisternino, M., Arrigo, T., Pasquino, A.M., Tinelli, C., Antoniazzi, F., Beduschi, L., Bindi, G., Borrelli, P., De Sanctis, V., Farello, G., Galluzzi, F., Gargantini, L., Lo Presti, D., Sposito, M. & Tato, L. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2000; 13 (Suppl. 1): 695–701.
- 86) Lawson ML, Cohen N. A single sample subcutaneous luteinizing hormone (LH)-releasing hormone (LHRH) stimulation test for monitoring LH suppression in children with central precocious puberty receiving LHRH agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(12): 4536-40.
- 87) Parker KL, Baens-Bailon RG, Lee PA. Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(1):50-2.

- 88) Cook JS, Doty KL, Conn PM, Hansen JR. Assessment of depot leuprolide acetate dose-adequacy for central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74(5):1206-9.
- 89) Witchel SF, Baens-Bailon RG, Lee PA. Treatment of central precocious puberty: comparison of urinary gonadotropin excretion and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation tests in monitoring GnRH analog therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(4):1353-6.
- 90) Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, Wintergerst K, Chi C, Klein KO, Neely EK. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(5):1862-7.
- 91) Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M, Chaussain JL. Treatment of central precocious puberty with depot leuprorelin. French Leuprorelin Trial Group. *Eur J Endocrinol.* 1995; 132(6):699-704.
- 92) Nield LS, Cakan N, Kamat D. A practical approach to precocious puberty. *Clin Pediatr (Phila).* 2007; 46 (4):299-306.
- 93) Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev.* 2005; 8:94-125.
- 94) Foster CM. Editorial: does lupron dosage make a difference in outcome when treating children with precocious puberty? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(5):1667-8.
- 95) Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009; 123(4):e752-62.
- 96) Salerno M, Di Maio S, Gasparini N, Mariano A, Macchia V, Tenore A. Central precocious puberty: a single blood sample after

gonadotropin-releasing hormone agonist administration in monitoring treatment. *Horm Res.* 1998; 50 (4): 205-11.

97) Acharya SV, Gopal RA, George J, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Utility of single luteinizing hormone determination 3 h after depot leuprolide in monitoring therapy of gonadotropin-dependent precocious puberty. *Pituitary.* 2009;12 (4): 335-8.

98) van der Kaay DC, de Jong FH, Laven JS, Hokken-Koelega AC. Overnight luteinizing and follicle stimulating hormone profiles during GnRHa treatment in short girls born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 Feb;22(2):161-9.