

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ERKEN ERGENLİK BELİRTİLERİ İLE BAŞVURAN
ÇOCUKLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Enes BÖÇKÜN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İhsan ESEN

ELAZIĞ 2024

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İhsan ESEN _____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez boyunca yanımda olup yardımcı olan, insanlara olan yaklaşımı ve sabrı ile örnek aldığım başta değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İhsan ESEN'e, uzmanlık eğitimimdeki değerli katkılarından dolayı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a, eğitimim süresince hekimlik bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, yaşamımın her anında yanımda olan ilgi ve sabırla desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Emine BÖÇKÜN'e, canım oğlum Eren BÖÇKÜN'e çok sevdiğim ve üzerimde çok emeği olan babama, anneme, kardeşlerime uzmanlığım boyunca yardımcı olan üzerimde çok emeği olan kayınvalideme, kayınbabama, değerli bacanaklarıma ve baldızlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada erken ergenlik şüphesi ile değerlendirilmiş çocukların klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma kapsamında bir üçüncü basamak sağlık merkezine 01.01.2014-31.12.2020 tarihleri arasında erken ergenlik şüphesi ile getirilen 48'i (%5,7) erkek 839 çocuğun klinik özellikleri hastane dosyalarından geriye dönük olarak incelendi.

Kız ve erkek çocuklar ayrı ayrı değerlendirildiğinde erken ergenlik kaygısı ile getirilen kız çocuklarının 442/791'nin (%55,9) ve erkek çocuklarının 22/48'inin (%45,8) normal ergenlik özelliklerine sahip oldukları gözlemlendi. Kız çocuklarının 188'i santral erken ergenlik 15'i periferik erken ergenlik olmak üzere 203/791'inin (%25,7) erken ergenlik tanısı aldığı saptandı. Erkek çocuklarında periferik erken ergenlik tanısı alan çocuk yokken, 7/48'i (%14,6) santral erken ergenlik tanısı almıştı. Kız çocuklarında daha sık olma eğilimi olmasına karşın cinsiyet grupları arasında erken ergenlik kaygısı ile getirilerek erken ergenlik tanısı alma sıklığı açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0,085$). Santral erken ergenlik tanılı kız ve erkek çocuklar arasında yakınma süresi, doğum ağırlıkları, ağırlık, boy, VKİ SDS'leri açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Santral erken ergenlik tanılı çocukların büyük çoğunluğunda kranial görüntülemeler normal olarak değerlendirilmiş. Az sayıda olguda (%14,3) erken ergenlik ile ilişkili olmadığı düşünülen anormallikler saptanmıştı.

Prematür pubarşlı 32 çocuğun non-klasik konjenital adrenal hiperplazi tanısı almış 2'si (%6,3) hariç geri kalanlar prematür adrenarş tanısı almıştı.

Bu çalışma verileri bölgemizde ve muhtemelen ülkemizin genelinde birinci ve ikinci basamak sağlık kurumlarında çocukların ergenlik gelişimlerinin değerlendirilmesinde bir yetersizlik söz konusu olduğunu göstermektedir. Ayrıca santral erken ergenlik tanısı alan çocuklarda klinik ile ilişkili santral sinir sistemi anormalliklerinin sık olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: erken ergenlik, prematür pubarş, çocuk

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the clinical characteristics of children evaluated with complaints of suspected precocious puberty.

The clinical characteristics of 839 children, 48 (5.7%) of whom were boys, who were brought to a tertiary health center with suspicion of precocious puberty between 01.01.2014 and 31.12.2020, were retrospectively examined from hospital files.

When girls and boys were evaluated separately, it was observed that 442/791 (55.9%) of the girls and 22/48 (45.8%) of the boys brought with concerns about early puberty had normal puberty characteristics. It was determined that 203/791 (25.7%) of the girls were diagnosed with precocious puberty, 188 of whom had central precocious puberty (CPP) and 15 of whom had peripheral precocious puberty. While there were no boys diagnosed with peripheral precocious puberty, 7/48 (14.6%) were diagnosed with CPP. Although it tends to be more common in girls, no difference was found between gender groups in terms of the frequency of being diagnosed with precocious puberty ($p=0.085$). No difference was detected between girls and boys diagnosed with CPP in terms of duration of complaints, birth weights, weight, height, and BMI SDS ($p>0.05$). Cranial imaging was evaluated as normal in the majority of children diagnosed with CPP. Abnormalities that were not thought to be related to precocious puberty were detected in a small number of cases (14.3%).

Except for 2 (6.3%) of 32 children with premature pubarche who were diagnosed with non-classical congenital adrenal hyperplasia, the rest were diagnosed with premature adrenarche.

The data of this study show that there is an inadequacy in the evaluation of children's pubertal development in primary and secondary healthcare institutions in our region and probably throughout our country. Additionally, it has been determined that clinically related central nervous system abnormalities are not common in children diagnosed with CPP.

Key words: precocious puberty, premature pubarche, child

İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
DEKAN	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Normal Ergenlik	2
2.1.1. Ergenlik Fizyolojisi	7
2.1.2. Ergenlikte Fiziksel Değişiklikler	17
2.1.2.1. Kız Çocuklarında Fiziksel Değişiklikler	17
2.1.2.2. Erkek Çocuklarında Fiziksel Değişiklikler	20
2.1.3. Ergenlik Yaşını Etkileyen Faktörler	22
2.1.3.1.Genetik Faktörler	22
2.1.3.2. Beslenme	23
2.1.3.3.Endokrin Bozucular	25
2.2. Erken Ergenlik ve Nedenleri	26
2.2.1. Gonadotropin Bağımlı (Santral, Gerçek) Erken Ergenlik	27
2.2.2. Gonadotropin Bağımsız (Periferik, Yalancı) Erken Ergenlik	31
2.2.4. Erken Ergenlikte Tanı	34
2.2.4.1.Klinik Değerlendirme	34
2.2.4.2. Laboratuvar	35
2.2.4.3. Görüntüleme Yöntemleri	37
2.2.5. Tedavi	38
2.2.5.1. Santral Erken Ergenlikte Tedavi ve Hedefleri	38
2.2.5.2. Periferik Erken Ergenlikte Tedavi ve Hedefleri	39
3. GEREÇ ve YÖNTEM	41

3.1. Çalışma Grubu	41
3.2. Dosyaların İncelenmesi ve Verilerin Toplanması	41
3.2.1. İlk Başvuru Sırasındaki Değerlendirme	41
3.2.1.1. Öykü ve Fizik Muayene	41
3.2.1.2. Özgeçmiş ve Soy Geçmiş Bilgileri	42
3.2.1.3. Antropometrik Ölçüm Bilgileri	42
3.2.1.4. Laboratuvar Tetkikleri	43
3.2.1.5. Görüntüleme Yöntemleri	43
3.2.1.6. Tanı Tanımlamaları	43
3.2.2. Poliklinik Kontrolleri Sırasındaki Değerlendirme	45
3.2.3. Tedavi ile İlgili Bilgilerin Değerlendirilmesi	45
3.3. İstatistiksel analiz	45
3.4. Etik kurul izni	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR	67
8.EKLER	88
9.ÖZGEÇMİŞ	91

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Doğum öncesi, çocukluk ve ergenlik büyüme hızını etkileyen faktörler..	4
Tablo 2.	Endokrin bozucular ve etki mekanizmaları.....	26
Tablo 3.	Çocuklarda erken ergenliğin değişik formlarında klinik ve laboratuvar özellikleri.....	36
Tablo 4.	Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri.....	41
Tablo 5.	Kız çocukların tanı dağılımı (n:791).....	48
Tablo 6.	Erkek çocukların tanı dağılımı (n:48).....	48
Tablo 7.	Santral erken ergenlik tanısı almış çocukların başvuru klinik özellikleri	49
Tablo 8.	Santral erken ergenlik tanısı almış çocukların laboratuvar özellikleri....	49
Tablo 9.	Santral erken ergenlik tanısı almış kız çocukların pelvik ultrason görüntüleme verileri.....	50
Tablo 10.	Santral erken ergenlik tanısı almış çocukların hipofiz MR görüntüleme özellikleri.....	50
Tablo 11.	Santral erken ergenlik tanılı çocukların tedavi ve izlem verileri.....	51
Tablo 12.	Santral erken ergenlik (SEE) ve prematür telarş (PT) tanılı kız çocuklarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 13.	Santral erken ergenlik (SEE) ve periferik erken ergenlik (PEE) tanılı kız çocuklarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 14.	Akselere ergenlik tanısı almış çocukların klinik özellikleri.....	53
Tablo 15.	Prematür pubarş tanısı almış çocukların klinik özellikleri.....	54

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Kızlarda Hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini ve feedback şemasını (4). 3
- Şekil 2.** Ergenlik gelişiminin evresini değerlendirmek için kullanılan Tanner evreleme sistemi şemasını (3)..... 17
- Şekil 3.** Kadınlarda memenin ve pubik kılların gelişim evreleri 19
- Şekil 4.** Erkeklerde pubik kıllar ve dış genital organların gelişimi 21
- Şekil 5.** Çocukların cinsiyet dağılımını..... 46
- Şekil 6.** Kız çocukların başvuru şikayetlerinin dağılımını..... 46
- Şekil 7.** Erkek çocukların başvuru şikayetlerinin dağılımını 47



KISALTMALAR LİSTESİ

AMH	:Anti Müllerian Hormon
BH	:Büyüme hormonu
cAMP	:Siklik adenzin monofosfat
DHEA	:Dehidroepiandrosteron
DHEAS	:Dehidroepiandrosteron sulfat
DHT	:Dihidrotestosteron
E2	:Östradiol
EB	:Endokrin bozucu
EÇDK	:Endometrial çift duvar kalınlığı
FB	:Final Boy
FSH	:Folikül stimulan hormon
GABA	:Gama-aminobutirik asid
Gn	:Gonadotropin
GnIH	:Gonadotropinin inhibe edici hormon
GnRH	:Gonadotropin salgılatıcı hormon
GnRH_a	:Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti
hCG	:Human koryonik gonadotropin
HHG	:Hipotalamus-hipofiz-gonad
ICMA	:Immuno chemiluminescent microparticle assay
IGF-I	:Insülin benzeri büyüme faktörü
LH	:Lüteinizan hormon
LHRH	:Luteinizan hormon salgılatıcı hormon
MAS	:McCune-Albright sendromu
MR	:Manyetik rezonans
MSS	:Merkezi sinir sistemi
NPY	:Nöropeptit Y
ÖHB	:Öngörülen Hedef Boy
PA	:Prematür adrenarş
PEE	:Periferik erken ergenlik
PT	:Prematür telarş

SD	:Standart deviasyon
SDS	:Standart deviasyon skoru
SEE	:Santral erken ergenlik
SHBG	:Seks hormon bağlayıcı globülin
SPSS	:Statistical Package for Social Science
TGF-β	:Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
TSH	:Tiroid uyarıcı hormon
VKİ	:Vücut kitle indeksi



1.GİRİŞ

Ergenlik, bireyin çocukluktan yetişkinliğe geçiş dönemi olup, ikincil cinsiyet özelliklerin gelişimi, cinsel olgunlaşma ve üreme yeteneklerinin elde edilmesi sürecidir. Hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini aktivasyonu, cinsiyet hormonlarına duyarlı organların gelişimi ve ikincil cinsiyet özelliklerinin belirmesi ile ilişkilidir.

Ergenlik sürecinin başlangıcında, kızlarda meme tomurcuklarının ve erkeklerde testislerin büyümesi ilk belirtilerdir. Ergenlik süreci boyunca, diğer fiziksel değişiklikler arasında pubik ve aksiller kıllanma, vücut yağının ve kas kütlesinin dağılımındaki değişiklikler, iskelet gelişiminde hızlanma ve boyun uzaması yer alır (1, 2).

Ergenlik belirtilerinin, kızlarda sekiz ve erkeklerde ise dokuz yaşından önce ortaya çıkması erken ergenlik olarak tanımlanır. Erken ergenlik iki çeşittir: gonadotropine bağımlı [santral (gerçek) erken ergenlik] ve gonadotropinden bağımsız [periferik (yalancı) erken ergenlik]. Ergenliğin başlama zamanı, genetik, beslenme, çevresel ve sosyo-ekonomik kültür faktörleri gibi birçok etkene bağlıdır.

Fizyolojik ve santral erken ergenlik durumlarında, hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini aktifken, erken periferik ergenlikte bu eksen inaktif haldedir ve cinsiyet steroidleri endojen veya ekzojen olarak üretilir. Erkek ve kız çocuklarında erken ergenliğin nedenleri farklı etiyojilere sahip olabilir. İdiyopatik santral erken ergenlik, kız çocuklarında tüm vakaların yaklaşık %90'ını oluştururken, erkek çocuklarında santral erken ergenlik daha sıklıkla organik beyin lezyonları ile ilişkilidir. Periferik erken ergenlik çoğunlukla hormonal veya adrenal bozukluklardan kaynaklanır (3).

Bu çalışmada hastanemizde erken ergenlik belirtileri ile başvuran çocukların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ve tedavi sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

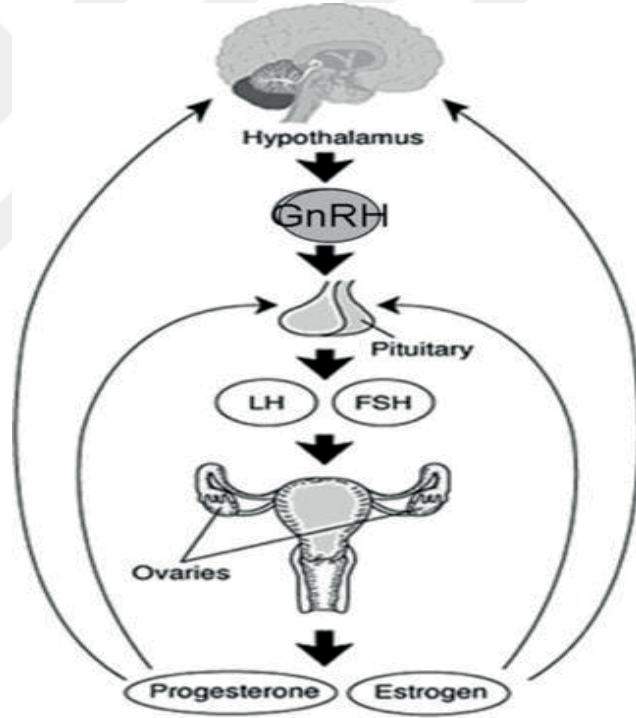
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Normal Ergenlik

Ergenlik, üreme yeteneği ve cinsel gelişim ile birlikte biyolojik ve fiziksel değişimlerin gerçekleştiği dönemdir. Bu süreçte, gonadlar ve genital organlar olgunlaşırken, kızlarda cinsel kıllar uzar, memeler büyür, erkeklerde ses tonu kalınlaşır, vücut yağ dağılımı değişir, iskelet gelişimi hızlanır ve boy uzaması yaşanır. Kız çocuklarında normal ergenlik başlangıcı 8 ila 13 yaş arasında gerçekleşirken, her iki cinsiyet için ergenliğin başlama yaşı ortalama olarak 10,5'tir. Kız çocuklarında ergenlik sürecinin ilk işareti meme tomurcuklanmasıdır (telarş) ve bunu yaklaşık 6-12 ay sonra pubik kılların çıkışı izler. Bir kadının menstruasyonunun başlaması ise, telarştan 2-3 yıl sonrasına kadar sürebilir ve bu süreç 6 yıla kadar uzayabilir. Ergenlik, erkek çocuklarında testis hacminin 4 mL veya 2,5 cm çapına ulaşmasıyla (11-12 yaş civarında) başlar ve bunu skrotum derisinin incilmesi, pigmentasyon, penis büyümesi, aksiller ve pubik kılların çıkışı takip eder. Her iki cinsiyette de pubarş, adrenal androjen üretiminin artmasıyla meydana gelir (1, 2).

Ergenlik, bireylerin cinsel olgunluğa ulaştığı ve üreme kabiliyetlerinin geliştiği fizyolojik bir süreçtir. Bu geçişin altında yatan temel mekanizma, hipofiz bezinden pulsatil olarak salgılanan gonadotropin (Gn) seviyeleri ile gonadal stimülasyonu içerir. Merkezi sinir sistemi (MSS) ve özellikle hipotalamo-hipofiz eksenindeki değişiklikler, Gn (luteinize edici hormon, LH ve folikül uyarıcı hormon, FSH) salgılanma sürecini destekler (1). Gn stimülasyonunu takiben, gonadal cinsiyet steroidleri üretimindeki artış, genital organlar, deri, meme, beyin, kas ve kemik gibi birçok dokuda değişikliklere neden olur. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), gonadotropinlerin salgılanmasını uyarırken, gonadal hormonlar negatif veya negatif/pozitif (östrojen) geri kontrol mekanizmalarıyla bu salgılanmayı düzenler. Overler ve testislerden salgılanan inhibin, FSH (folikül uyarıcı hormon) salgılanmasını baskılar. Progesteron, LH (luteinize edici hormon) darbelerinin sıklığını azaltır. Östrojen, negatif geri bildirim ile düşük seviyelerde gonadotropin salınımını baskımlarken; yüksek seviyelerde, olumlu geribildirim ile onu uyarır. Ergenliğin başlangıcına yakın, hipotalamik pulsatil üreticinde östrojen geri bildirim kontrolünün hassasiyetinde azalma olduğu gözlemlenmiştir.

Ergenlik döneminde, cinsel gelişim ve üreme yeteneği ile birlikte biyolojik ve fiziksel değişiklikler yaşanır. Bu süreçte gonadlar ve genital organlar olgunlaşır, kızlarda cinsel kılların uzaması ve memelerin büyümesi, erkeklerde ise ses kalınlaşması, vücut yağ dağılımının değişmesi, iskelet gelişimi ve boy uzaması gibi önemli değişiklikler meydana gelir. Ergenlik döneminde, hipofiz bezinden pulsatil olarak salgılanan gonadotropinler ile gonadal stimülasyon gerçekleşir ve bu sürecin altında yatan temel mekanizma, merkezi sinir sistemi ve özellikle hipotalamo-hipofiz eksenini üzerindeki değişikliklerdir. GnRH, gonadotropinlerin salgılanmasını uyarırken, gonadal hormonlar bu salgılanmayı negatif veya negatif/pozitif geri kontrol mekanizmalarıyla düzenler. Ergenliğin başlangıcına yakın, östrojen geri bildirim kontrolünün hassasiyetinde azalma olduğu gözlemlenmiştir (3). Şekil 1 hipotalamo-hipofizer-gonad yolağının kızlardaki aks ve feedback şeması gösterilmektedir.



Şekil 1. Kızlarda Hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini ve feedback şeması (4).

Ergenlik Öncesi Çocukluk Gelişiminin Aşamaları

Büyüme ve gelişme süreci, prenatal dönemden başlayarak, bebeklik, çocukluk ve ergenlik evrelerine kadar devam eder. Bu dönemler, bireyin yaşamının farklı aşamalarında kendine özgü özellikler ve büyüme hızları sergiler.

Bebeklik dönemi, doğumdan itibaren başlar ve yaklaşık olarak iki yaşına kadar sürer. Bu evrede, bebekler hızlı bir büyüme ve gelişme gösterir. Bebeklik döneminde,

başlangıçtaki hızlı büyüme hızı zamanla yavaşlar ve çocukluk döneminde daha düşük bir hızda devam eder.

Çocukluk dönemi, yaklaşık olarak iki yaşından ergenliğin başlangıcına kadar süren bir evredir. Bu dönemde, çocukların büyüme hızı daha istikrarlı ve yavaştır. Fiziksel, zihinsel ve sosyal beceriler gelişirken, çocuklar aynı zamanda bağımsızlık ve öz bakım becerilerini de kazanırlar.

Ergenlik öncesi çocukluk döneminde, büyüme hormonu (BH) ve tiroid hormonları gibi endokrin faktörler büyüme sürecinde önemli roller oynar. Bu hormonlar, çocukların büyüme hızını düzenler ve uygun büyüme ve gelişme için gerekli olan enerji ve besin maddelerinin kullanılmasına katkıda bulunur.

Büyüme süreci iki temel evrede gerçekleşir: Birincisi fetal dönemde, ikincisi ise doğum sonrası yaşamda meydana gelir. Fetal dönemde büyüyen bebekler, bu büyüme hızını sürdürdüklerinde iki yaşlarında yetişkin boyutlarına erişebilecek bir hızda gelişirler. Çocukluk çağında lineer büyüme daha yavaş bir seyir izler ve 'pubertal büyüme sıçraması' sırasında lineer büyüme hızı artar. Ergenlik öncesi fizyolojik büyüme paterni, bireyin yaşam süreci boyunca belirli ve öngörülebilir bir modele göre ilerler; prenatal, infant ve çocukluk dönemleri olarak sıralanır. Ergenlik sonrasında, primer ossifikasyon merkezi sekonder ossifikasyon merkezi ile birleştiğinde, büyüme plağı yerini kemiğe bırakır ve epifizyal füzyon meydana gelir. Primer ve sekonder ossifikasyon merkezlerinin birleşmesi sonucunda büyüme tamamlanır (Tablo 1).

Tablo 1. Doğum öncesi, çocukluk ve ergenlik büyüme hızını etkileyen faktörler.

Büyüme aşaması	Baskın faktörler		Hormon düzenleyiciler				
	Beslenme	Genetik	BH	IGF-1	IGF-2	insülin	Cinsiyet TH steroidi
<i>Doğum öncesi</i>	+++	+	+	+	++	++	+
<i>Bebeklik</i>	+++	++	++	++	+	++	++
<i>Çocukluk</i>	++	+++	++	++	+	+	+
<i>Ergenlik</i>	++	+++	+	++	+	+	++

BH: büyüme hormonu, IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü 1, IGF-2: insülin benzeri büyüme faktörü 2, TH: tiroid hormonu, +/++/+++ : artan etki düzeyi.

Normal çocukluk doğrusal büyüme modelinin anlaşılması, ergenliğin ne zaman normal veya anormal olduğuna karar vermek için bir temel sağlar. Ergenlik öncesi büyüme dönemi sona erdiğinde, ergenlik başlar ve büyüme sürecinin son aşamasına girilir. Bu dönemde, hipotalamo-hipofiz-gonad ekseninin aktivasyonu ve cinsiyet hormonlarının salınması ile ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi ve üreme yeteneğinin kazanılması gerçekleşir. Ergen büyüme sıçraması, bu evredeki büyümenin hızlanmasıyla karakterizedir ve büyüme plakalarının kapanmasıyla sonuçlanır. Bu süreç, bireyin yetişkin boyutlarına ulaşması ve cinsel olgunluğa erişmesi ile tamamlanır.

Büyüme modelleri ve ergenlik zamanlaması

Bir çocuğun ergenliğin başlangıcından önceki yıllardaki büyüme modelinin bilinmesi, ergenlik zamanlamasını tahmin etmeye yardımcı olabilir. Kısa boylu çocukların daha uzun boylu akranlarına göre daha yavaş büyüdüğünü gösterilmiştir. Bununla birlikte, bir çocuğun ergenlikten önceki büyüme yüzdesi, nihai yetişkin boyundaki yüzdelerle yakından ilişkili değildir ve bazı daha kısa çocuklar akranlarını geçebilir ve sonunda daha uzun yetişkinler olabilir. Bu bireylerin "daha genç" veya nispeten olgunlaşmamış bir iskelete sahip olma olasılığı daha yüksektir, bu da kemik yaşı gecikmesiyle yansıtılır; bir bilek radyografisi, radyolojik standartlarla karşılaştırıldığında kronolojik yaş ile iskelet yaşı arasında bir tutarsızlık görülecektir (1). Çocuğun kemik yaşı büyümesi geciktiğinde, iskelet yaşı kronolojik yaşına karşılık gelen bir çocuğa göre daha büyük bir büyüme potansiyeline sahip olacaktır ve ergenlik zamanlaması iskelet yaşıyla daha yakından bağlantılı olduğundan geç ergenliğe ilerleme olasılığı daha yüksek olur (5). Bu nedenle, kemik yaşı gecikmesi olan daha kısa çocukların, daha uzun akranlarına kıyasla daha uzun bir prepubertal büyüme dönemine sahip olma eğilimi vardır; bu, daha kısa olsalar bile, benzer ergenlik büyüme hızlarına rağmen ileride neden daha uzun akranlarını geride bırakabileceklerini açıklar (6). Büyümenin ve ergenliğin yapısal gecikmesi terimi, genellikle fizyolojik faktörler nedeniyle nispeten yavaş büyüme ile karakterize edilen, kemikleri henüz gelişmemiş ve ergenliğe nispeten geç ilerleyen kişilerin büyüme modelini tanımlamak için sıklıkla kullanılan bir terimdir. Bu tanıma göre, birçok kısa boylu çocuk, nispeten yavaş büyüme hızları nedeniyle yavaş büyüme ve nispeten geç ergenlik başlangıcı ile ilişkilidir. Bu tür büyüme modeline sahip çocuklara sıklıkla, ergenliğe geç ilerleme ile

benzer bir büyüme modeline sahip bir aile öyküsü olduğu görülmektedir. (7, 8). Tersine, doğumdan sonra nispeten hızlı büyüyen, 2-4 yaşlarında daha yüksek bir persantil değerine ulaşan ve ileri bir kemik yaşına sahip olan çocukların ergenliğe daha erken bir aşamada ilerlemesi olası görülmüştür (9, 10).

Ergenliğin başlangıcını ne kontrol eder?

Ergenliği başlatan kilit bir faktör olup olmadığı hep araştırma konusu olmuş, ancak bugüne kadar ergenliği başlatan ana ve tek bir mekanizmayı belirlemek mümkün olamamıştır. Aslında, tek bir tetikleyici olması pek olası değildir ve bunun yerine, bir dizi genetik sinyalin hipotalamik Gn-salgılatıcı hormon (GnRH) üretimini ve hipofiz FSH/LH salgısını başlatmak için sırayla ve uyum içinde hareket ettiği görülmektedir. Kisspeptinin ergenlik indüksiyonda önemli bir oyuncu olduğu bilinmektedir ve bir dizi aşağı yönlü olayı başlatmak için G-protein eşli reseptöre (KISS1R) bağlanır. Kisspeptin salınımı için uyarıcı şu anda bilinmemektedir ve diğer yollar da katkıda bulunur; örneğin nörokinin B sinyali, GnRH aktivasyonu için de önemlidir (3, 11, 12).

Genetik ve çevresel faktörler ergenliğin zamanlamasını etkiler. Bir tahmine göre, ergenlik zamanlamasındaki değişkenliğin %50 ila %80'i genetikdir ve ergenliğe geç giren bireylerin genellikle benzer kalıpları izleyen ebeveynleri vardır. Bununla birlikte, önemli olan başka faktörler de vardır. Araştırmalar, örneğin, Hintli, Bangladeşli ve Pakistanlı çocukların ergenliğe nispeten erken ulaştığını göstermiştir (13). Bunun genetik faktörlerden mi yoksa sosyoekonomik durum ve beslenme durumu gibi karıştırıcı faktörlerden mi kaynaklandığı açık değildir. Son araştırmalar, yoksulluk ile artan BMI ve obezite arasındaki ilişkinin, büyüme hızını artırarak nüfus düzeyinde ergenlik zamanlamasını etkilemiş olabileceğini göstermektedir. Diğer çalışmalar, ergenliği geciktiren akut stres ve erken ergenlik ile ilişkili daha kronik sıkıntı ile davranışsal ve duygusal koşulların ergenlik başlangıcı üzerindeki rolünü tanımlamıştır (11, 14). Endokrin bozucu olarak kabul edilen bir bileşik, endokrin sistem tarafından oluşturulan endojen kimyasalların etkilerini taklit eder, bloke eder veya değiştirir. İdrar ve üreme sistemleri de dahil çok sayıda organ bunlardan etkilenir. Endojen hormonların agonistleri veya antagonistleri olarak, endokrin bozucu kimyasallar östrojen ve androjen reseptörleri ile etkileşime girebilir (15, 16). Endokrin bozucu bileşikler, ağırlıklı olarak hormonal aktiviteye müdahale edebilen ve ergenlik

zamanlamasını değiştirdiği gösterilen kimyasallardır. Örneğin, poliklorlu bifenillerin (PCB'ler) erkeklerde gecikmiş ergenliğe, kadınlarda ise daha erken menarşa neden olduğu gösterilmiştir (12). Yirminci yüzyılda, ergenliğin ortalama başlama yaşı muhtemelen iyileşen sosyoekonomik koşullar ve hijyenin bir sonucu olarak kademeli olarak düştüğü görülmektedir (17). Buckler/Tanner'ın 1995 verilerine göre, Birleşik Krallık'ta kızlarda (Tanner evre B2 tarafından tanımlanan) ortalama ergenlik başlangıç yaşı 11 ile 11,5 arasındadır ve 9 yıl (+2SD) ile 14,0 yaş (-2SS) arasında değişmektedir (3, 18). Birleşik Krallık'ta erkek çocuklarda ortalama ergenlik başlangıç yaşı (4 ml testis hacmine ulaşılmasıyla tanımlanır) yaklaşık 12.0'dir ve 10.0 (+2SD) ile 14.0 (-2SD) yaş arasında değişmektedir (5).

Ergenlik başlangıcı etkileyen birçok değişkenin klinik faktörlerin bilinmesi önemlidir. Örneğin kronik inflamasyon, Gn salınımının güçlü bir baskılayıcısıdır: gecikmiş ergenliğin kayda değer bir nedeni olan inflamatuvar barsak hastalığı gibi hastalıklarla görüldüğü gibi (19, 20). Anoreksiya nervozada görülen gecikmiş ergenlik, ergenlik başlangıcının beslenme ile olan ilişkisini ortaya koymaktadır. Dolaşımdaki leptin konsantrasyon düşüklüğü, ergenlik gecikmesine bağlı anoreksiya nervozadaki düşük leptin konsantrasyonları ile ilişkilendirilebilir (21). Beslenmenin ergenlik başlangıç zamanına olan etkisi Kisspeptin alışmaları ile de gösterilmiştir. Kisspeptin, insanlarda ve diğer memelilerde GnRH salgılanmasının düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. Kisspeptin sisteminin hem aşırı hem de yetersiz beslenmeden etkilendiği gösterilmiştir (22).

2.1.1. Ergenlik Fiziyojisi

Ergenlik başlangıcının fiziyojisi

Mekanizma olarak ergenliği başlatan olaylardan biri hipotalamustan pulsatil GnRH hormonunun salgılanması olayıdır. Başlangıçta GnRH sekresyonundaki artışı neyin tetiklediği bilinmemektedir, ancak muhtemelen GnRH sekresyonu etkileyen çeşitli aktivatörlerinin ortaya çıkması ve GnRH sekresyonu inhibe eden faktörlerin baskılanması ile gelişmektedir.

•GnRH sekresyonunun aktivatörleri

Ergenlikte GnRH sekresyonunun potansiyel aktivatörleri arasında Kisspeptin, nörokinin B yer alır:

Kisspeptinin İnsanlarda ergenliği başlatmada kisspeptinin önemli bir rol oynadığı gözlemlenmiştir (24, 25). Kisspeptin, hipotalamik GnRH salgılanmasını kuvvetli bir şekilde uyarmaktadır. İnsanlarda, *KISS1* genindeki Kisspeptin preprohormonunu veya *KISS1R* genindeki Kisspeptin reseptörünü (daha önce GPR54 olarak bilinir) kodlayan fonksiyon kaybı mutasyonları, idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmle ilişkili ergenlik gelişimin gecikmesine veya aksamalarına yol açmaktadır (26, 27). Hayvan modellerinde, hipotalamik *KISS1* mRNA ve kisspeptin peptidinin ekspresyonlarının ergenlik geçiş sırasında arttığı görülmekte olup, bu durum kisspeptinin ergenliğin başlangıcında önemli bir sinyal olabileceğini düşündürmektedir (28).

Nörokinin B sinyalinin de ergenlik başlangıç için önemli bir etken olduğu tespit edilmiştir (25). İnsanlarda, nörokinin B preprohormonunu kodlayan *TAC3* genindeki ve birincil nörokinin B reseptörünü kodlayan *TACR3* genindeki mutasyonlar, idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizme neden olmaktadır (27). *TAC3* veya *TACR3* mutasyonlarına sahip hastaların dikkate değer bir özelliği, hipogonadotropik hipogonadizminin "tersine çevirme" eğilimleri yani yetişkinlikte üreme endokrin fonksiyonunun iyileşme sürecidir (29). Ergenliği gecikmiş hastalarda *TAC3* ve *TACR3* mutasyonları bulunmuş ve *TACR3'e* yakın yaygın genetik varyantların normal ergenliğin zamanlamasını etkilediği belirlenmiştir (31). Bu bulgular, nörokinin B sinyalinin, ergenlik döneminde üreme endokrin sisteminin aktivasyonunda özel bir rol oynayabileceğini, ancak yetişkinlikte üreme endokrin fonksiyonunun sürdürülmesinde daha az önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

•GnRH sekresyonunun inhibitörleri

Erken ergenlik nedenlerinin araştırılması GnRH sekresyonunun potansiyel inhibitörleri hakkında detaylı bilgilerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Merkezi sinir sistemi lezyonlarının erken ergenliğe neden olabileceği uzun zamandır bilinmektedir. Merkezi sinir sisteminde gelişen çeşitli hasarlar hormonal yolları bozarak erken çocukluk döneminde GnRH nöronal aktivitesini baskılanmasına neden olabilmektedir, öyle ki bu yolların bozulması erken ergenliğe neden olur. GnRH sekresyonu üzerinde inhibe edici etkiye sahip mediatörler arasında:

•**Gama-aminobütirik asit (GABA)**, inhibitör yolaklarda önemli rol oynadığı görülen bir nörotransmitterdir. Rhesus maymunlarında, ergenlik geçiş boyunca hipotalamusta GABA(gamaaminobütirik asit) salgılanması azalır (23) ve GABA-A reseptörü aracılığıyla sinyal iletiminin farmakolojik olarak bozulması erken ergenliğe neden olur (24).

• **MKRN3 (Makorin halka parmak protein 3)** geninde meydana gelen işlev kaybı mutasyonlarının, merkezi (GnRH bağlantılı) erken ergenliğin genetik temelini oluşturduğu tespit edilmiştir (26). Eğer *MKRN3* genindeki mutasyonlar sadece babadan geçerse, erken ergenlik meydana gelir. Farelerde, cinsel olgunluğun gerçekleşmesiyle birlikte *MKRN3* ekspresyonunun düşüş gösterdiği görülmüştür; bu bulgu, bu genin ergenlik öncesinde üreme endokrin fonksiyonlarını baskılamakla görevli olduğunu düşündürmektedir. İnsanlarda ise, *MKRN3* mutasyonlarının ailesel erken ergenlik vakalarının yaklaşık üçte birinde ve sporadik vakaların yaklaşık %3'ünde ortaya çıktığı belirlenmiştir (26, 27).

• **DLKI (Protein delta homolog 1)** genindeki mutasyonların da erken ergenliğin bir nedeni olduğu ileri sürülmüştür. Bir ailede, erken ergenliğe sahip beş aile üyesinde *DLKI*'i bozan bir delesyon bulunmuştur (25).

GnRH Nöronal Sistemin Gelişmesi

Embriyonik ve fetal dönem

Hipotalamus-Hipofiz-Gonad aksı (HHG) fetal dönemde oluşmaya başlar ve fetal dönemden ergenliğe kadar aktif-inaktif fazlardan oluşur. GnRH üreten nöronlar, gestasyonun 6-6,5. haftasında primitif olfaktör plaktan köken alır. Daha sonra bu nöronlar mediobazal hipotalamusa (MBH) göç eder. Gestasyonun 10. Haftasında fetal hipotalamusta gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) nöronları bulunur. Gestasyonun 12. haftasında ise fetal hipofiz bezi LH ve FSH içerir. Gestasyonun 20. haftasında hipotalamo-hipofizer portal sistemi gelişir. Hipotalamik GnRH 'nın hipofizdeki gonadotroplara ulaştırarak çalışmaya başlar ve gestasyonun sonuna kadar aktif kalır. Fetal ve neonatal dönemde pulsatil gonadotropin hormonu salgılanır. Gestasyonun 20. haftasındaki fetusta ergenlikteki endokrin aktiviteye benzer değişimler görülür. Gestasyonun ortasında FSH ve LH seviyeleri en yüksek düzeyine ulaşır ve ardından negatif feedback etkisi ile geç gestasyon dönemine kadar

azalmaya başlar. Gestasyon ortasında erkek fetuslarda testosteron, dişi fetuslarda ise östrojen seviyeleri yüksektir (26-28).

Postnatal dönem

Gonadotropin ve cinsiyet hormonlarının geç gebelik döneminde azaldıktan sonra, doğum sonrası 1-3. aylar arasında tekrar yükselmeye başladığı görülür ve bu döneme "yenidoğanın mini ergenliği" adı verilir. Bu evrede, cinsiyet steroidleri ve gonadotropinlerin ortalama serum değerleri fetal ve ergenlik dönemlerine kıyasla daha düşük, ancak 4-9 yaş arasındaki durgunluk dönemine göre daha yüksektir. Bu süreç, yaklaşık 2-3 yaşına kadar devam eder ve gonadotropinlerde episodik zirveler gözlenebilir. 4-9 yaş aralığında, gonad hormonlarından kaynaklanan negatif geri bildirim ve merkezi baskılayıcı mekanizmalar nedeniyle, juvenil durgunluk olarak adlandırılan dönemde GnRH nöronal sistemi büyük ölçüde inhibe edilir ve ergenlik öncesine kadar etkin olmaz. HHG ekseninin yeniden aktivasyonu ile ergenlik başlar (30, 31).

Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Eksenindeki Hormonal Etkileşim

Hipotalamik Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH)

GnRH, hipotalamusta bulunan GnRH nöronları tarafından salgılanan peptid yapıda 10 aminoasitten oluşan bir hormondur. GnRH'yi kodlayan gen 8. kromozomda yer almaktadır. Yarılanma ömrü 2-4 dakikadır ve epizodik olarak salgılanır. GnRH nöronlarında embriyolojik dönemde doğru yöne göçlerini yapmayı sağlayan çok sayıda hareket ve yönlendirme sinyalinin alan 20 farklı nörotransmitter reseptörü vardır. Bu sinyaller olfaktör akson uzantısı üzerinden etki eder.

GnRH nöronlarının gelişim evreleri sırasıyla GnRH nöronlarının oluşması, sayısal olarak artması, göç etmesi, yanıt veren, salgı yapan ve koordine eden bir ağa dönüşmesi, iç ve dış geri bildirimlerle GnRH salınımının düzenlenmesinin kontrol mekanizmalarıdır (29-31).

Ergenlik gelişimi için gerekli olan GnRH nöron sayısı tam olarak bilinmemektedir. GnRH nöronlarının %12' si pulsatil gonadotropin salgısı ve ergenlik başlangıcı için yeterlidir. GnRH'yi üreten nöronlar ilk olarak primitif olfaktör plaktan köken alır ve daha sonra mediyal bazal hipotalamusa (MBH) göç ederler. Yetişkinlerde hipokampus, singulat korteks ve olfaktör bulbusta da bulunur (31).

GnRH nöronlarının göçünde fibroblast büyüme faktörü 8 (*FGF8*), kromodomain helikaz DNA bağlayıcı protein 7 (*CHD7*), cinsiyet belirleme bölgesi Y-kutusu 10 (*SOX10*), *ANOS1* (*KALI* geni), Prokinetikin 2 (*PROK2*), Prokinetikin reseptörü 2 (*PROKR2*), WD tekrar bölgesi (*WD11*), semaorin-3A (*SEMA3A*), FEZ ailesi çinko parmak 1 (*FEZF1*), Nazal Embriyonik GnRH Faktör (*NELF*), *DAX1*, *LEP*, *LEPR*, *KISS1*, *KISS1R*, *TAC3*, *TACR3* ve *GNRH1* görev alır.

ANOS1 (*KAL-1*) geni X kromozunun psödootozomal bölgesinde Xp22.3 üzerinde bulunur. Bu gende meydana gelen mutasyon sonucu Kallmann sendromu oluşur. Kallmann sendromunda görülen hipogonadotropik hipogonadizm'e (HH) anosmi veya hiposmi eşlik etmesi koku duyusu ile üreme işlevleri arasındaki ilişkiyi de göstermektedir.

GnRH hipotalamustan pulsatil olarak salgılanır ve hipofizer FSH ve LH salınımını uyarır. FSH ve LH salgılanmasıyla matür gamet üretimi ve gonadal steroid sekresyonu yapılır. GnRH'nın devamlı salınımı ise hipofizdeki GnRH reseptörlerinde 'down regülasyona' neden olarak FSH ve LH salgılanmasını baskılar. Bu özellik sayesinde GnRH analogları erken ergenlik tedavisinde kullanılır.

LH salınımı öncesi GnRH nöronlarında eş zamanlı olarak oluşan tetiklemeler nedeniyle oluşan etki "GnRH Puls Jeneratörü" olarak adlandırılmıştır. GnRH puls jeneratörü, MBH'ta yerleşim gösterir ve nöron ateşlemelerinin sadece orada olduğu gösterilmiştir. GnRH nöronları çeşitli nörotransmitterler, peptiderjik nöromodülatörler, nöroeksituar aminoasitler ve nöral yollar tarafından aktive veya inhibe edilir. Ergenliğe kadar inhibitör sinyaller (GABA, β -endorfin) daha güçlü, aktivatör sinyaller (kisspeptin, astroglial hücrelerden salınan; büyüme faktörleri, nörokinin B, glutamat, nöropeptid Y, prostoglandin E2, Dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β)) daha zayıftır. İnhibitör sistemlerin etkinliği azalır, aktivatör sinyallerin etkisi artarak pulsatil GnRH salınımı uyarılarak ergenlik başlar.

İnsan ve farelerde kisspeptin reseptöründe oluşan mutasyon sonucu ergenliğin oluşmaması ve bunun sonucunda infertilite görülmesi ile kisspeptinlerin ergenliğin başlamasındaki önemi anlaşılmıştır (32, 33). Kisspeptin ergenliğin en erken belirlenebilen nöroendokrin belirteçidir. Kisspeptin ve *KISS1R* (kisspeptin reseptörü) GnRH salgısını artırır (18). Cinsiyet steroidleri ise hipotalamusta *KISS1* mRNA ekspresyonunu MBH'da bulunan arkuat nükleus (ARC) üzerinden inhibe eder. Daha

sonra yapılan çalışmalarda erkek sıçanlarda testosteronun kisspeptin salınımını ARC'nin inhibe ettiğini, anteroventral periventriküler nükleusun (AVPV) ise uyardığını göstermiştir (34, 35).

Hipotalamik astrositlerden TGF- α (dönüştürücü büyüme faktörü- α), TGF- β (dönüştürücü büyüme faktörü- β), FGF (fibroblast büyüme faktörü) ve EGF (epidermal büyüme faktörü) gibi büyüme faktörleri salgılanır. Bu büyüme faktörleri nöronal büyüme ve farklılaşma yapar. Glial hücreler sinyal iletimdeki rolleri ile GnRH nöronlarını uyararak fonksiyonlarını etkiler. (28). Nöroglial hücrelerden oluşan hipotalamik hamartomlar ektopik pulsatil GnRH salgılanması ve nöroglial hücrelerin GnRH nöronlarına etkilerinden dolayı erken erkenliğe sebep olabileceği düşünülmektedir (34).

Glutamat, GnRH nöronlarının uyarılabilirliğini kontrol ederek GnRH salgılanmasını etkileyen başlıca uyarıcı bir aminoasittir. N-metil D-aspartat (NMDA) da glutamat reseptörlerini etkilemektedir (36). Noradrenalin (NA) ergenliği başlatmaktan ziyade maturasyonun devam ettirilmesinde etkili zayıf uyarıcı etki gösterir.

NPVF (nöropeptid VF öncüsü) geni tarafından kodlanan Gonadotropinin inhibe edici hormon (GnIH) peptid yapıda olup GnRH salınımını inhibe eder. GnRH nöronları üzerinde bilinen en güçlü etki gösteren inhibitörler ise GABA ve GABA reseptörleridir (29). GABA GnRH nöronlarının uyarılabilirliğini etkiler. GABA sentezinin azalması ya da reseptörleri ile etkileşiminin engellenmesi GnRH salınımını arttırır (23,35). Dopamin, serotonin ve opioidler de GnRH nöronları üzerine inhibitör etki gösterir (36-38). İntrakraniyal basınç artışında ya da merkezi sinir sistemi (MSS) hasarında inhibitor yolakların etkilenmesinden dolayı erken ergenlik bulguları görülebilir (39, 40). Ergenlik döneminin başlangıcında cinsiyet hormonlarının artmasıyla GnRH nöronlarındaki inhibitör etki azalır. Ancak ergenliğin ilerlemesiyle aktive edici özelliği azalır inhibe edici özelliği artar. Sonuç olarak ergenliğin başlaması ve ilerlemesi aktive-inhibe edici çok sayıda mediatör, kompleks transsinaptik-astroglial nöronal etkileşimleri gerektirmektedir (2, 6, 41-44).

Hipofizer Gonadotropinler

Gonadotropinler (FSH, LH) iki alt birimden (α , β) oluşan glikoprotein yapıda hormonlardır. α alt birimi (α GSU) tüm gonadotropinlerde ortaktır ve

gonadotropinlerin biyolojik özgülüğünü belirler. β alt birimi ise hormona spesifiktir. FSH; FSH β ve LH, LH β alt birimlerini içerirler. LH ile yapısal olarak benzer yapıda olan human koryonik gonadotropin (hCG) plasentadan salgılanır ve LH'nın tüm etkilerini gösterir.

GnRH uyarısıyla ön hipofizde bulunan gonadotrop hücrelerden FSH ve LH salgılanır. GnRH pulsatil olarak salgılandığı için gonadotropin salgılanması da pulsatildir. Cinsiyet hormonlarının negatif ya da pozitif geri bildirim mekanizmaları ile gonadotropin salgılanması denetlenmektedir. Östradiol (E2) düzeyi düşükken gonadotropin salgılanmasını baskılayıp yüksekken uyarmaktadır (4).

LH kızlarda ovulasyon, overdeki teka hücrelerinden androjen üretimi ve korpus luteum gelişimi için gereklidir. FSH ise foliküllerin gelişimi ve granüloza hücrelerini uyararak androjenlerden östrojen üretimi için gereklidir. Erkeklerde LH Leydig hücrelerinden testosteron üretimini uyarırken FSH ise Sertoli hücrelerini uyararak seminifer tübüllerin olgunlaşması ve spermatogenezi başlatır (32).

Ergenlik öncesi dönemin baskın hormonu FSH'tır. Ancak ergenlik başlamadan yaklaşık 1 yıl önce LH amplitüdü FSH' tan baskın olur. FSH ve LH ilk olarak geceleri artar daha sonra sıklıkları ve amplitüdüleri gün içinde de artmaya başlar. Ergenlik ortasında gün içinde 90-120 dakikalık epizotlarla salgılanmaya başlarlar. Ergenlik ile LH düzeyindeki artıştan daha az olmak üzere inhibin A, inhibin B ve FSH düzeyinde de artış meydana gelir (1). GnRH yarılanma ömrü kısa olduğu için ergenliği değerlendirmede kullanımı uygun değildir onun yerine serum LH düzeyi ile değerlendirilir. GnRH veya GnRH (leuprolide) ile stimülasyon sonrası 30. ve 60. dakikalarda bakılan LH seviyesinde baskın bir yanıt alınması ya da LH/FSH oranının <1 olması prepubertal yanıtı, >1 olması ise pubertal yanıtı düşündürür (1,19).

Cinsiyet Steroidleri

Cinsiyet hormonları erkeklerde testislerde üretilen testosteron ve aktif formu dihidrotestosteron (DHT), kızlarda ise overde üretilen östrojen ve progesteron olup steroid yapıdadır. Adrenal korteksten de androjenik özellikte cinsiyet hormonları üretilir. Testislerde üretilen ana androjen testosterondur. LH, leydig hücre zarındaki LH reseptörüyle etkileşerek siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini artırır ve bir dizi enzimatik basamak ile kolesterolden testosteron hormonunu üretilmesini sağlar (19). LH reseptörlerinin ve post reseptör yollarının LH ile uyarılmasından sonra LH

yanıtı 24 saat süresince azalır. Bundan dolayı eksojen LH ve hCG 2-3 gün aralıklı uygulanması önerilmektedir.

Dolaşıma verilen testosteronun büyük bir kısmı seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) bağlanır. SHBG'ye bağlanmayan serbest testesteron aktif formudur. Hedef hücrelere gelen testesteron SHBG'den ayrıldıktan sonra hücre içine girer ve 5 α -redüktaz tip 2 enzimiyle DHT'ye dönüşür. Hücreye giren testosteronun bir kısmı ise aromataz enzimiyle östrojene dönüşür. Androjen reseptörlerinin DHT'ye afinitesi, testosterona göre daha fazladır. Androjen reseptörlerinin DHT'ye afinitesi testosterondan fazladır (16). Testosteron ve DHT etkileri farklılık gösterir. Testosteronun negatif geri bildirim ile LH salgısını baskılama, wolf kanallarını geliştirme, erkek tipi vücut gelişmesini sağlama, kas kitlesinde ve hemoglobinde artış sağlama gibi etkileri vardır. Aynı zamanda östrojene dönüştüğü için epifizyal plakta kemiklerin maturasyonunu da yapar. DHT ise dış genital organların virilizasyonunu, fallik büyümeyi ve prostat büyümesini sağlar. Androjen artışına bağlı saç dökülmesi ve sakal gelişimi gibi ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşmasından da DHT sorumludur.

Östrojenin büyük bir kısmı granüloza hücrelerinde üretilir. Östrojen testosteron ile aynı sentez basamaklarından geçer ve son basamakta aromatzasyona uğrayıp sentezlenir. Testosteron gibi dolaşımda büyük oranda SHBG'ye bağlı olarak taşınır. İnsanlarda aktif formu östradioldür. Östrojen memenin glandüler ve duktal doku proliferasyonunu ile alveolar büyümesini uyarır. Dişi genital organlarda düz kas büyümesi, uterus ve vajinanın epitelyal yüzeyinin gelişimini uyarır. Trigliseritlerin sentezini arttırır ve vücut yağ dağılımının dişi tipte gelişmesinden sorumludur. Menopoz öncesi kadınlarda adet döngüsünün düzenlenmesinde yer alır. Östrojen büyüme hormonu salgısını arttırır. Cinsiyet steroidleri ve BH'nun etkisi ile ergenlikte büyüme hızında artış gerçekleşir. Diğer taraftan östrojen epifizyal plakta kemiklerin maturasyonunu sağlarken uzun dönemde epifizlerin kapanmasından ve büyümenin durmasından da sorumludur.

İnhibin

İnhibin erkeklerde sertoli hücrelerinden, kızlarda overdeki granuloza hücrelerinden ve gebelikte plasentadan salgılanan TGF- β ailesinden heterodimerik bir glikoproteindir. İnhibin A ve inhibin B olmak üzere iki formu vardır. FSH ile inhibin

salınımı artar ve artan inhibin hipofizden FSH salınımını inhibe eder. Prepubertal kızlarda inhibin düzeyi erkeklere göre daha azdır. Bundan dolayı kızlarda hipofiz bezinde daha büyük FSH havuzu bulunur. Bu durum kızlarda daha sık idiyopatik santral erken ergenlik görülmesini açıklayabilir. İnhibinin bir subünitini olan aktivin ise hipofize etki ederek FSH sekresyonunu artırır (45, 46). İnhibin düzeyi yenidoğan döneminde yüksek olup 1 yaş civarında düşmeye başlar ve her iki cinsiyette de ergenlikle tekrar artıp ergenlik sonrası giderek düşmektedir (47).

Anti-Müllerian Hormon (AMH)

Anti müllerian hormon (AMH) TGF- β ailesinden homodimerik bir glikoproteindir. Erkeklerde AMH intrauterin 7. haftadan itibaren üretilmeye başlar ve postnatal 1-2 ayda en yüksek düzeye ulaşır. Bir yaşından sonra azalmaya başlayan AMH testosteron negatif etkisinden dolayı ergenlikte en düşük seviyesine geriler. AMH erkeklerde fetal testisin Sertoli hücrelerinden üretilir ve Mülleryan yapıların gerilemesini sağlar. AMH düşüklüğü saptanan erkeklerde müllerian yapılar ve abdominal yerleşimli testis görülür. Erkeklerde sertoli hücreli tümörlerde AMH düzeyi artar bundan dolayı tümör belirteci olarak kullanılır (48, 49).

Kızlarda ise ilk olarak intrauterin 36. haftada fetal over granuloza hücreleri tarafından üretilir. Erkeklerde olduğu gibi postnatal 1-2 yaşlarında artıp 25 yaş civarında hızla düşer. AMH overden folikül alımını engelleyerek dominant folikülün gelişimine yardımcı olur. Polikistik over sendromu, oligomenoreli kızlarda ve granüloza hücreli tümörlerde AMH düzeyi yüksektir (50, 51).

Leptin

Leptin yağ dokusunda üretilen protein yapıda bir hormon olup iştahı azaltır ve enerji kullanımını artırır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte leptinin ergenliği başlatan faktör olmasından ziyade kolaylaştırıcı bir sinyal olduğu düşünülmektedir. Leptin ya da leptin reseptöründe mutasyon olan kişilerde hipogonadotropik hipogonadizmle ilişkili gecikmiş ergenlik bulguları göstermektedirler.

Enerji metabolizması ile ilgili Ghrelin ise kisspeptin gibi salınımını baskıladığı düşünülmektedir. Enerji metabolizması ile ilgili olan diğer hormonlar nöropeptit Y (NPY) ve proopiometonokortin kisspeptin salınımını etkiler ancak ergenlikteki etkileri tam olarak bilinmemektedir (52, 53).

Büyüme hormonları ve insülin benzeri büyüme faktörleri

Cinsiyet steroidleri somatik büyümeyi direkt olarak artırır. Ayrıca östrojen büyüme hormonunun amplitüdünü artırır hem etkisini hem de insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-I düzeylerini artırır dolaylı olarak somatik büyümeyi artırır. Ergenlik yaşı geciken çocuklarda BH düzeylerinin BH yetmezliği olanlarla benzer olduğu görülmüştür. IGF-1 konsantrasyonu doğumda düşüktür. Daha sonra ergenlik dönemine kadar yükselmeye başlar. Ayrıca cinsiyet steroidlerinin kıkırdağı uyarması sonucunda büyüme hormonundan bağımsız olarak IGF-1 üretimi de olur (54-56).

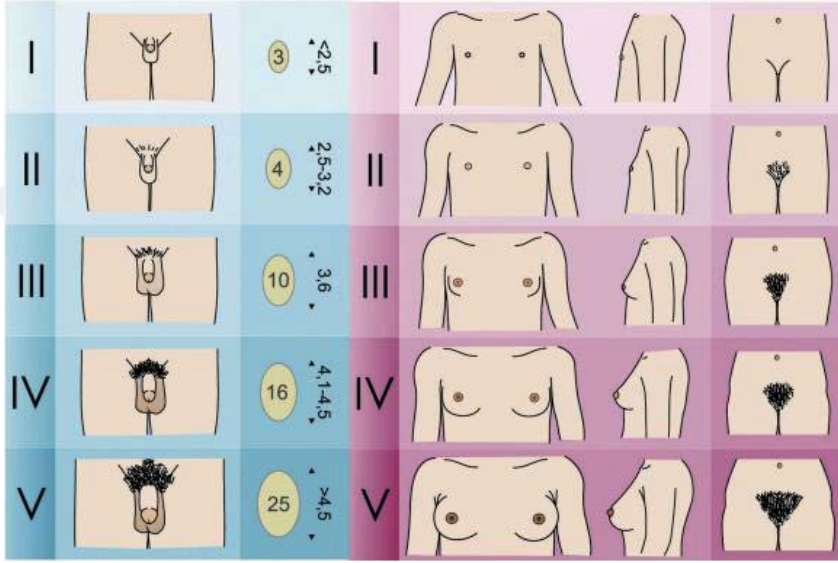
Ergenlik gelişiminde Tanner Evreleme Sistemi

Ergenlik gelişimi genellikle öngörülebilir bir başlangıç, sıra ve hız modelini takip eder. Bununla birlikte, klinisyenlerin hangi ergenlerin ortalamasının iki standart sapmasının dışında kaldığını ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyduğunu belirlemesine yardımcı olmak için popülasyon normları yayınlanır. En sık kullanılan evreleme sistemi, cinsel olgunluk dereceleridir. Bunlar, ilk olarak Marshall ve Tanner tarafından yayınlandıkları için "Tanner aşamaları" olarak da bilinirler (57, 58). Bunlar, kadınlarda meme değişiklikleri, erkeklerde genital değişiklikler ile kadın ve erkeklerde pubik kıllanma değişikliklerinden oluşan ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişiminin sistematik tanımlarından oluşur. Pubik kıllanma, meme ve cinsel organ için cinsel olgunluk derecelendirmelerinin beş aşaması vardır; 1. aşama ergenlik öncesi dönemi ve 5. aşama tam gelişimi temsil eder.

Erken ergenlik, Tanner 2 sekonder cinsel özelliklerinin kadınlarda 8 yaşından önce veya ergenlik gelişiminin devam eden ilerlemesi kısa süre sonra ortaya çıkarsa erkeklerde 9 yaşından önce başlaması olarak tanımlanır. Kadınlarda 13 yaşında Tanner 2 telarşa veya erkeklerde 14 yaşında Tanner 2 gonadarşa ulaşmamışsa gecikmiş ergenlik düşünülmelidir. Primer amenore, Tanner Evre 2'den (telarş) sonraki 3 yıl içinde veya 15 yaşına kadar adet görmeme olarak tanımlanır. Bazı erkeklerin genital bronzaştırıcı evre 3 ve 4 arasında geçici olarak glandüler meme dokusu (ergenlik jinekomasti) geliştireceğini unutmamak önemlidir, bu durum duygusal ve psikolojik olarak rahatsız edici bir durum olabilir ancak fiziksel olarak zararlı olmayabilir. Ergenlik olgunlaşmanın zamanlaması benlik saygısı, davranış, büyüme ve kilo üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Örneğin, erken olgunlaşma, biraz daha kısa

yetişkin boyu (42, 59) ve daha büyük VKİ (vücut kitle indeksi) ve adipozitesi (42, 60) ile ilişkilidir.

Ergenlik evresini değerlendirme, ergen fiziksel gelişiminin normal ilerlemesini anlamak adına önemlidir. Tanner evreleme sistemi ergenlik gelişimini değerlendirmek için referans bir araçtır. Tanner evreleme sistemi, erkeklerde testisler büyüdükçe genital ve pubik kılların gelişimini ve overler genişledikçe kızlarda meme ve pubik kılların gelişimini tanımlar (Şekil 4).



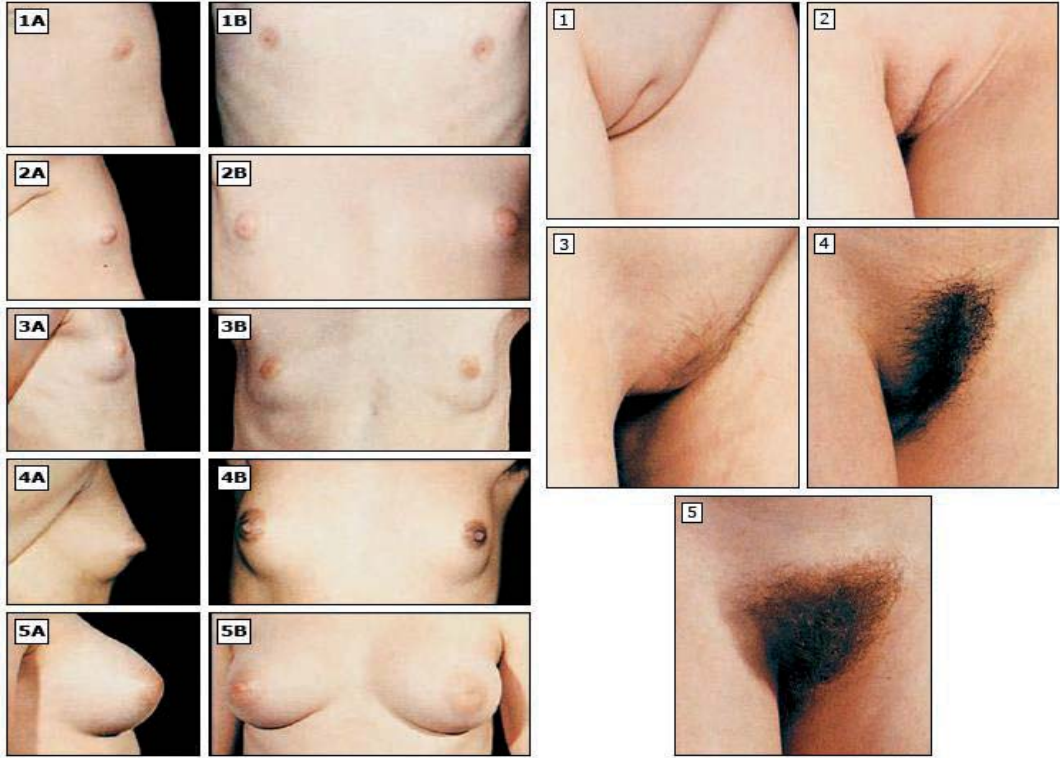
Şekil 2. Ergenlik gelişiminin evresini değerlendirmek için kullanılan Tanner evreleme sistemi şeması (3)

2.1.2. Ergenlikte Fiziksel Değişiklikler

2.1.2.1. Kız Çocuklarında Fiziksel Değişiklikler

Ergenlik döneminin başlamasıyla FSH, LH, E2, inhibin A ve inhibin B seviyelerinde artış görülür ve bu süreç fiziksel değişimlere de yol açar. Kız çocuklarında ergenlik, meme dokusunun gelişimiyle belirginleşir. Estradiol düzeylerindeki artış, telarşın başlamasını tetikler. İlk aşamada meme gelişimi tek taraflı olabilir. Artan estradiol nedeniyle ortaya çıkan diğer değişiklikler arasında labium minusun büyümesi, vajinal mukoza değişiklikleri, endometriumun kalınlaşması, uterusun genişlemesi ve vücut yağ dağılımının kadınsılaşması vardır. Östradioldeki artış, epifiz büyümesini destekler ve kız çocuklarında daha fazla uzama gözlenir (6, 42).

Telarşın ardından, pubik ve aksiller bölgelerinde kıl uzaması meydana gelir. Adrenal androjenler olan dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve androstenedion seviyelerindeki artış, pubik ve aksiller kıllarının büyümesine neden olur. Adrenarş adı verilen adrenal bezden adrenal androjenlerin ergenlik dönemindeki artışı, gonadların ergenlik sürecinden bağımsız olarak gerçekleşir. Adrenarşın başlangıcı hızlı değil, ilerleyicidir. Gonadların olgunlaşmasından 1-2 yıl önce başlar, ancak klinik tablonun ortaya çıkma yaşı değişir. Zona reticularis olgunlaştıkça artan adrenal androjenler de akne ve vücut kokusu gelişimi ile ilişkilidir. Ergenlik kızlarda en sık meme gelişimi ile başlar, ancak %20 oranında pubik kıllanma ergenliğin ilk belirtisi olabilir. Tanner evrelemesi, telarş ve pubarş evrelemesi için kullanılır. Kız çocuklarında ilk menstrüasyon (menarş), gonadlardaki estradiolün daha da artmasıyla gerçekleşir. Ergenliğin başlangıcı ile menarş arasındaki süre, cinsiyet steroidlerine maruz kalmanın geliştirdiği duyarlılıkla ilişkilidir. Menarş genellikle meme gelişiminin 4. evresinde olur ama bu meme gelişiminin dörtte biri 3. evrede de görülebilir. Menarş ile ergenlik atakları arasında yakın bir ilişki vardır. Menarş, büyüme hızının en hızlı olduğu dönemden sonra ortaya çıkar ve büyüme hızı düşmeye başlar. Evre 2 meme gelişimi ile menarş arasındaki ortalama süre 2 yıldır (43, 61, 62). Şekil 3'te kız çocuklarında fizyolojik ergenlikte ortaya çıkan fiziksel değişiklikler gösterilmiştir.



Şekil 3. Kadınlarda memenin ve pubik kılların gelişim evreleri
(Graphic 72038 Version 10.0 © 2023 UpToDate, Inc. and/or its affiliates.)

Kadınlarda meme gelişiminin aşamaları.

- Evre 1 – Prepubertal, elle tutulur meme dokusu yok.
- Evre 2- Meme tomurcuğunun gelişimi, papillanın yükselmesi ve areola çapının genişlemesi.
- Evre 3 – Göğüs çevresi konturu memeden ayrılmadan memenin büyümesi.
- Aşama 4 – Areola ve papilla memenin üzerinde çıkıntı yaparak ikincil bir höyük oluşturur.
- Aşama 5- Areolanın meme konturuna uyması için geri çekilmesi; papilla, areola ve meme konturunun ötesine uzanır.

Kadınlarda pubik kıllanma gelişim evreleri.

- Evre 1- Pubik kılsız prepubertal.
- Evre 2- Yan vulva boyunca seyrek, düz saç.
- Evre 3- Saçlar daha koyu, daha kaba ve daha kıvrımlıdır ve pubisin ortasına kadar uzanır.
- Evre 4- Saçlar yetişkin görünümündedir ancak uyluklara kadar uzanmaz.
- Evre 5 – Saç, uyluktan uyluğa uzanan yetişkin bir görünüme sahiptir.

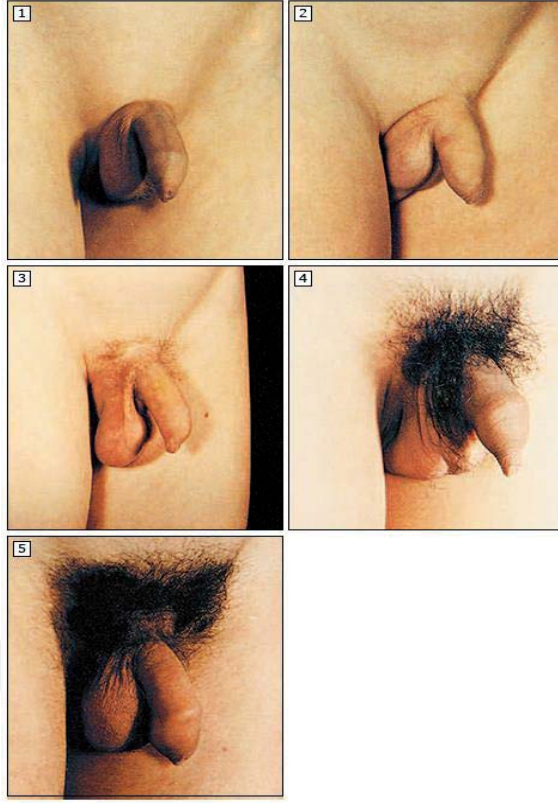
2.1.2.2. Erkek Çocuklarında Fiziksel Değişiklikler

Ergenliğe giriş sürecinde erkeklerde, testis derisinin incilmesi ve testis hacminde görülen artış öne çıkan değişikliklerdir. Bu aşamayı, pubik bölgesinde kıl gelişiminin başlaması takip eder. Prepubertal dönemde testis hacmi 2 ml veya daha düşük seviyededir. Gonadotropinlerin uyarısı sonucunda artan testosteron düzeyleri, testis hacminin 3 ml veya daha fazla olmasını ve uzun eksende 2.2 cm veya daha fazla bir büyümeyi sağlar. Ergenlik muayenelerinde testis hacminin ölçümü önemli bir parametredir ve bu amaçla Prader Orşidometresi kullanılır. Hacmi artan testislerde sperm üretimi, yani spermarş, başlar. Ortalama spermarş yaşı 14.0 olarak belirtilir. Spermarşın başlangıcından birkaç yıl sonrasında, sperm içeriği yetişkin düzeyine ulaşır (63, 64).

Ergenlik döneminin ortalarında, erkeklerde aksiller ve androjen duyarlı bölgelerde, yüz, göğüs, karın ve sırtın üst kısmı gibi alanlarda kıllanma görülür. Erkeklerdeki ergenlik evrelemesi de Tanner evrelemesi ile gerçekleştirilir. Erkeklerde ergenlikte yaşanan diğer önemli değişiklik ise sesin kalınlaşmasıdır. Bu durum, ses tellerinin uzaması, krikoid kıkırdak gelişimi ve gırtlak kaslarının etkisiyle gerçekleşir. Ses kalınlaşması, büyüme hızındaki artış ve koltuk altı kıllarının uzaması, yükselen testosteron düzeylerinin bir sonucudur.

İskelet gelişimi açısından, erkeklerde östradiol hormonunun etkisi kızlarla benzer bir şekilde önemli bir rol oynar. Ergenliğin başlangıç aşamalarında, erkeklerde tek taraflı veya çift taraflı olarak glandüler meme dokusunda gelişme görülebilir. Bu durum, pubertal jinekomasti olarak adlandırılır ve erkeklerin yaklaşık %75'inde meydana gelir. Çoğunlukla bu durum, 2 yıl içerisinde gerileme gösterir (4, 65).

Şekil 4'te erkek çocuklarında fizyolojik ergenlikte ortaya çıkan fiziksel değişiklikler gösterilmiştir.



Şekil 4. Erkeklerde pubik kıllar ve dış genital organların gelişimi (Graphic 80005 Version 8.0 © 2023 UpToDate, Inc. and/or its affiliates.)

Erkeklerde pubik kılların gelişim aşamaları

Aşama 1 – Prepubertal, pubik kıllar yok.

Aşama 2 – Penis tabanı boyunca seyrek, düz pubik kıllar.

Aşama 3- Saçlar daha koyu, daha kaba ve daha kıvrımlıdır ve pubisin ortasına kadar uzanır.

Aşama 4 – Saçlar yetişkin görünümündedir ancak uyluklara kadar uzanmaz.

Evre 5 – Saç, uyluktan uyluğa uzanan yetişkin bir görünüme sahiptir.

Erkeklerde dış genital gelişim aşamaları

Aşama 1 – Prepubertal.

Aşama 2 – Testislerin ve skrotumun büyümesi; skrotal cilt kızarır ve dokusu değişir.

Aşama 3- Penisin büyümesi (ilk başta uzunluk); testislerin daha fazla büyümesi.

Aşama 4 – Penis başının genişliği ve gelişimi ile artan penis boyutu; testisler ve skrotum daha büyük ve skrotal cilt daha koyu.

Aşama 5 – Yetişkin cinsel organ.

2.1.3. Ergenlik Yaşını Etkileyen Faktörler

Ergenlik başlangıcının zamanlaması, bireyler arasında büyük değişkenlik gösterir ve aile geçmişi, vücut ağırlığı ve ırk veya etnik köken gibi faktörlerle kısmen öngörülebilir. Son 15-20 yıl içinde yapılan demografik çalışmalar, kızların erkeklerden daha erken ergenliğe giriş yaptıklarını ortaya koymuştur. Ergenliğin başlama yaşını belirleyen birçok faktör bilinmesine karşın, kesin fizyolojik nedenler henüz tam olarak anlaşılammıştır. Gelişmiş ülkelerde ergenlik, daha erken yaşlarda başlamakta olup, bu durumu etkileyen iç ve dış pek çok faktör mevcuttur.

Ergenlik başlangıcının zamanlamasındaki en önemli belirleyicilerden biri genetik faktörlerdir ve bu faktörler, gelişmiş ülkelerdeki ergenlik başlangıcındaki değişkenliğin büyük bir bölümünü açıklamaktadır. Bir kız çocuğunun ergenlik ve menarş zamanlaması, en doğru şekilde annesinin menarş yaşına bakarak tahmin edilebilir. Ergenliğin başlama zamanını etkileyen birçok içsel ve dışsal faktör bulunmakta olup, bunlar arasında genel sağlık durumu (kötü sağlık durumu, gecikmiş ergenlik başlangıcı ile ilişkilendirilir) ve sosyal çevre (ailevi stres ve evde biyolojik olarak akraba olmayan bir erişkin erkeğin varlığı gibi) faktörler yer alır.

Epigenetik değişimler üzerine çalışan araştırmacılar, genetik ve çevresel faktörler arasında bir etkileşim olduğunu düşünmektedirler. Endokrin bozucu maddeler de dahil olmak üzere çevresel faktörlerin, ergenlik olgunlaşmasının zamanlaması üzerindeki etkileri aktif bir araştırma alanıdır. Bu konudaki çalışmalar, ergenlik sürecini etkileyen faktörlerin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamak ve ileride daha etkili müdahaleler için bilgi sunmaktadır. (66-68).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Ergenlik yaşının üzerinde genetik etkiler hâlâ incelenmektedir ve erken ergenlikle ilişkili olarak birkaç gen tespit edilmiştir. Bu genlerden biri kisspeptin 1 (*KISS1*) genidir (69). *KISS1* ve reseptörü *KISS1R'nin*, gonadotropin salgılanması ve ergenliğin başlangıcıyla ilgili olduğu belirlenmiştir. Erken ergenlikle ilişkili olan başka bir gen ise, makorin halka parmak proteini kodlayan *MKRN3* genidir (70). *MKRN3*, Prader-Willi Sendromu için kritik 15q11-q13 bölgesinde yer alan intronsuz bir gen olarak bulunur. Prader-Willi Sendromlu olguların büyük çoğunluğunda hipogonadotropik hipogonadizm görülürken, bazı vakalarda erken ergenlik rapor

edilmiştir. *MKRN3* geninin hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) eksenindeki etkileşim mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da, GnRH salınımını düzenleyen nöronal yolu baskıladığı düşünülmektedir. Yakın zamanda, *DLK-1* (Delta-like 1 homolog) genindeki bir mutasyonun erken ergenliğe yol açtığı öne sürülmüştür. (71, 72). *DLK-1* genindeki mutasyon, *DLK-1* proteininin oluşumunu engeller. Ailesel SEE (santral erken ergenlik) olgularında yapılan çalışmada *DLK1* geninde mutasyon saptanmış ve bu kişilerde serum *DLK1* düzeyi belirlenememiştir (73). Ergenlik gelişimindeki bu mutasyonun mekanizması henüz bulunamamıştır. *MKRN3* ve *DLK1* genlerinin babadan kalıtıldığı bilinmektedir (33, 69, 74).

2.1.3.2. Beslenme

Ergenliğin başlangıcında beslenmenin rolü ile ilgili birçok çalışma vardır. Özellikle bebeklik döneminde hızlı kilo alan çocuklarda aşırı beslenme ve obezitenin ergenliği tetiklediği, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyesini artırdığı, bu çocuklarda insülin direnci ve erken adrenarş sıklığının arttığı bildirilmiştir. İnfant dönemindeki beslenme paterni bile ergenlik başlama yaşını etkilediğine dair kanıtlar mevcut (75). Emzirme, erken ergenlik riski taşıyan kızlarda ergenlik gelişimini geciktirmede kritik ve bağımsız bir faktördür. 3.331 anne-kız çift üzerinde yapılan bir araştırma, emzirmeyen kızların, altı ay emzirilen kızlardan daha erken telarş geçirme olasılığının daha yüksek olduğunu belgelemiştir (76). 219 Koreli çocukla yapılan başka bir çalışmada, altı aydan uzun süre emzirilen bebeklerin, altı aydan kısa süre emzirilenlere göre 2 kat daha yavaş ergenlik ilerlemesine sahip olduğunu buldu (77). Emzirme süresinin her ay artmasıyla erken menarş riskinde %6'lık bir azalma da gösterilmiştir. Bu nedenlerle erken ergenlik başlangıcına karşı emzirmenin koruyucu olduğunu varsayabiliriz (78).

Bebeklik döneminde aşırı beslenme, her iki cinsiyette de ergenliğin erken başlamasına neden olabilir. Bulgular, düşük doğum ağırlıklı doğan, bebeklik döneminde aşırı beslenen ve hızlı büyüyen, akranlarına erken yetişen çocukların vücut yağlarında ve leptin direncinde artış yaşadıklarını ve ergenliği etkilediklerini göstermiştir (79).

Beslenme değişiklikleri ve VKİ, özellikle kızlarda ergenliğin başlama yaşında önemli rol oynamaktadır. Yüksek VKİ, erken menarş yaşı ile ilişkilendirilebilir. Obez

kızlarda ise yetersiz beslenme, malabsorpsiyon, kronik hastalıklar, herhangi bir spora özel ilgi, anoreksiya nervoza, yorucu fiziksel yaşam koşulları ergenliğin gecikmesine veya amenoreye neden olabilir (75).

Çocukların makrobesin alımı ergenlik zamanlamasını etkiler. Protein hipotezi, aşırı protein alımının ergenlikten önce adipoziteyi arttırdığını ileri sürer. Ergenlik gelişimi ile et ve süt ürünleri de dahil olmak üzere yüksek kaliteli protein içeren hayvansal kaynaklar arasındaki ilişki üzerine araştırmalar yapılmıştır (80). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2.057 kız çocuğu üzerinde yapılan bir araştırma ve Nutrition Examination Research verileri, 5 ila 12 yaşlarındaki süt tüketiminin daha erken menarş yaşı ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir(81). Süt ürünleri yoluyla aşırı protein alımı, daha küçük örneklem boyutlarıyla yapılan benzer çalışmalarda erken ergenlik gelişimle de ilişkilendirilmiştir (82).

Ek olarak, çocukluk dönemindeki mikro besinlerin alımı ergenlik zamanını ve mikro besinlerin ergenlik dönemine girişi etkiler. Demir, çinko ve kalsiyumun büyüme ve ergenlik gelişimi için gerekli mikro besinler olduğunu bilinmektedir (83). Yüksek demir alımının menarşın erken başlangıcı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak, Bogota Okul Çocukları Grubundaki 3202 kız çocuğu üzerinde yapılan bir araştırmada, yüksek ferritinin menarşla ilişkili olduğunu bildirilmiştir (84).

D vitamininin ergenlik gelişimdeki rolü de araştırılmış, over, uterus, plasenta, testisler ve hipofiz bezlerindeki D vitamini reseptörleri üremede önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (85, 86). Bununla birlikte, literatüre göre, D ve A vitaminlerinin erken ergenlikte önemli bir rol oynadığına dair sağlam bir bilimsel kanıt yoktur. Mikrobeseinlerden lif tüketiminin, kandaki östrojen seviyelerini düşürerek ergenlik başlangıç yaşının etkileyebileceği gösterilmiştir (87).

Mevcut prospektif çalışmalar, sosyo-ekonomik çevrenin, bireysel özelliklerin, davranışların, ergenlik oluşumu süresinde gıda alımı değişikliklerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (88). Bununla birlikte, mevcut literatür azdır ve bu alandaki bilgiler hala sınırlıdır. Her iki cinsiyetten ve farklı popülasyon segmentlerinden deneklerin beslenme davranışlarındaki farklılıkları değerlendiren geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

2.1.3.3.Endokrin Bozucular

Son yıllarda yapılan araştırmalar ergenliğe başlama yaşının yaklaşık 1-2 yaş daha genç yaşlara kaydığını, bunun yanında menarş yaşında ise herhangi bir değişiklik kaydedilmediğini göstermiştir (89). Ergenliğin daha erken başlamasını tetikleyen mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik, hormonal ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşim nedeniyle ortaya çıktığı düşünölmektedir. Endokrin bozucu (EB) kimyasallar, potansiyel olarak tehlikeli çevresel faktörler olmakla suçlanmaktadır. Endokrin bozucular doğal veya sentetik olabilen çevresel kimyasallardır. Endokrin bozucular uzun vadede çevrede birikir; insan vücuduna su, hava, gıda maddeleri, ofiste veya evde kullanılan ekipman yoluyla verilir. Ek olarak, Endokrin bozucuların anneden plasenta yoluyla fetüseye veya anne sütü yoluyla bebeğe gecebileceği gösterilmiştir (44, 90).

Hormon benzeri özelliklerinden dolayı, endokrin bozucular çoğunlukla endokrin sistemi agonist veya antagoniste özgü bir şekilde etkiler ve etki mekanizmalarına göre sınıflandırılabilir. Ergenliği östrojenik, antiöstrojenik, androjenik ve antiandrojenik etkileriyle veya gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) üzerindeki doğrudan etkileriyle etkilerler. Bu kimyasallar östrojenik etkilerini ya doğrudan östrojen reseptörlerine bağlanarak aromataz aktivitesini ve östrojen duyarlılığını artırarak ya da dolaylı olarak GnRH üzerindeki etkileriyle endojen östrojen üretiminde bir artışa yol ağarak gösterebilirler. Tüm bu etkiler erken ergenliğe neden olabilir. Endokrin bozucular aromataz enzim aktivitesinin ve steroidojenik enzim üretiminin inhibisyonu yoluyla antiöstrojenik ve androjenik etkiler üretir. Testiküler steroidogenezin baskılanması ve androjen-reseptör blokajı yoluyla antiandrojenik etkiler gösterirler. Bu nedenle, etki mekanizmalarına bağlı olarak, endokrin bozucular erken ergenliğe, gecikmiş ergenliğe veya cinsel farklılaşma bozukluklarına yol açabilir (91, 92). Bazı Endokrin bozucuların etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması Tablo 2'de sunulmuştur (93-95).

Tablo 2. Endokrin bozucular ve etki mekanizmaları.

Kimyasal	Bulaş yolu	Etki mekanizması	Neden olduğu hasar
BPA*	Kirlenmiş yiyecek, su doğum öncesi maruz kalma	Anti- androjenik	Azalan sperm kalitesi Sperm DNA hasarı
DDT	İthal yemek / deniz ürünleri Su, hava, toz doğum öncesi maruz kalma	Östrojenik	Meme kanseri riskinde olası artış
DES	Dış maruziyet doğum öncesi maruz kalma	Östrojenik	Kısırlık, genitouriner anormalliler, kanser
Dioksin	Kirlenmiş yiyecek, su soluma yolu ile	Bağlama bağlı östrojenik, androjen agonisti/ aktivite	Diyabet, gastrointestinal ve lenfatik artış kanserler
Genistein	Gıda (soya, baklagiller, tahıllar, fındık)	Östrojenik	Kanser: pro- veya antiproliferatif bağlı olarak doz ve doku üzerinde yazın; memede koruyucu kanser
Ftalatlar	Gıda ambalajı, kozmetik, ev ürünler doğum öncesi maruz kalma	Anti- androjenik	Neonatal androjenlerdeki ve Leydig hücre fonksiyonundaki değişiklikler
PCB'ler	Kirlenmiş yiyecek Mesleki maruziyet, endüstriyel ve inşaat yoluyla, soluma ve cilt	Anti- androjenik Zayıf Östrojeni	Prostat kanser Dermal lezyonlar

BPA: bisfenol A; DDT: diklorodifeniltriokloroetan; DES: dietilstilbestrol; PCB'ler: poliklorlu bifeniller.

2.2. Erken Ergenlik ve Nedenleri

Erken ergenlik

Sekonder seks karakterlerinin kız ve erkek çocuklarında ortalama beklenen başlama zamanından 2,5 standart deviasyon daha erken başlaması veya kız çocuklarında sekiz, erkek çocuklarında dokuz yaşından önce oluşmaya başlaması olarak tanımlanır. Güncel verilere göre, beyaz kız çocuklarında 8 yaşından önce ve siyah kız çocuklarında 7 yaşına kadar ortaya çıkan ikincil cinsel özellikler, erken gelişim olarak kabul edilmektedir. Kız çocuklarında erken ergenlik prevalansı, başlangıç yaşına bağlı olarak değişkenlik gösterse de, 10.000 çocukta yaklaşık 0,5 ila 8 arasında olduğu belirtilmektedir (22, 43).

Erken ergenliğe yol açan rahatsızlıklar, cinsiyet steroidlerinin aşırı salgılanması nedeniyle hipofiz gonadotropinlerinin uyarılmasına bağlı olanlar ve cinsiyet steroidlerinin fazlalığının bu hormonların salgılanmasıyla ilişkili olmadığı durumlar olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir. Erken ergenlik, kadınsal tip (izoseksüel) ve erkekse tip (heteroseksüel) şeklinde iki farklı biçimde ortaya çıkabilir.

Erken ergenliğin nedenleri ve tedavisi üzerine yapılan kapsamlı literatür incelemeleri, bu durumun teşhis ve yönetiminde daha etkili yöntemler geliştirilmesine yardımcı olmaktadır. Özellikle, genetik ve çevresel faktörlerin erken ergenlik üzerindeki etkileri konusundaki araştırmalar, bireylerin sağlık ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik önemli bilgiler sunmaktadır. Erken ergenlik durumlarının, özellikle ilerleyen yaşlarda ortaya çıkabilecek cinsiyetle ilişkili sağlık sorunlarının önceden belirlenmesi ve önlenmesi açısından dikkate alınması gerekmektedir. Bu nedenle, erken ergenlikle ilgili araştırmaların ve bilgilerin sürekli güncellenmesi, bu konudaki politika ve uygulamaların etkinliği açısından büyük önem taşımaktadır.

Erken ergenlik tanımı için klinik pratikte aşağıdaki sınıflandırma kabul edilmektedir:

1. Gonadotropin bağımlı form (santral, gerçek) erken ergenlik

- a) Yapısal veya idiyopatik form
- b) Serebral oluşumun erken cinsel gelişimi
- c) Russell-Silver sendromu

2. Gonadotropinden bağımsız form (periferik, yalancı) erken ergenlik

- a) Over kaynaklı
- b) Adrenal kaynaklı
- c) Ekzojen cinsiyet steroidi maruziyeti
- d) McCune-Albright sendromu

3. İnkomplet Erken Ergenlik (Normal-Varyant Ergenlik)

- a) İzole meme büyümesi (telarş)
- b) İzole menarş
- c) İzole pubik veya aksiller kıllanma (adrenarş).

2.2.1. Gonadotropin Bağımlı (Santral, Gerçek) Erken Ergenlik

Erken ergenliğinin gonadotropin bağımlı formu (izoseksüel gerçek erken cinsel gelişim) Santral erken ergenlik, hipotalamik uyarı üretici olan LHR'nin erken

reaktivasyonundan kaynaklanan artan gonadotropik hormon üretimi ile oluşan tüm formları içerir. Bu nedenle, bu duruma bazen de LHR'ye bağlı erken ergenlik denir. Gerçek erken cinsel gelişim her zaman izoseksüeldir. Erken ergenliğin idiyopatik formu oldukça nadirdir; sağlıklı kızların %0,6'sında ergenlik belirtileri 7 yaşından önce ortaya çıkar. Bununla birlikte, santral erken ergenlik ile bu form en yaygın olanıdır ve %90'a ulaşır (96).

Nedenleri ve patogenezi- Gonadotropin bağımlı erken ergenlik formu bazen ailesel faktörler (ebeveynlerde erken ergenlik) ile ilişkilidir. Erken ergenliğin idiyopatik formu, kızlarda erkeklere göre 7,5 kat daha sık görülür ve bebeklik döneminde bile kendini gösterebilir. Patogenez temelinde gonadotropik hormonların erken salgılanması vardır, beraberinde nörolojik, serebral veya başka bir patolojiyi yoktur. Bireyin fiziksel gelişimi, gelişim hızı ve cinsel gelişim bozulmadan adeta daha erken bir yaşa kaydırılmış tablosu oluşturur (97, 98).

Klinik tablo- İlk ve erken semptom, iskeletin büyümesinin ve farklılaşmasının belirgin bir şekilde hızlanmasıdır. İlk başta, akranlarına kıyasla önemli bir büyüme fazlalığı var. Ancak epifiz fissürlerinin östrojen etkisiyle erken kapanması nedeniyle büyüme daha erken sona erer. Büyümenin hızlanması sırasında, bu kızlar akranlarını geride bırakırlar, ancak yetişkin olduklarında akranlarından ortalama 14-20 cm daha kısa kalırlar ve nispeten kısa kol ve bacaklar ile uzun gövde görünümü ile karakterize spesifik bir fiziksel görünüşleri vardır (99).

Ayrıca, bu çocukların hızlandırılmış fiziksel gelişimi, ciddi kas gücü artışı, akranlarına kıyasla daha belirgin kas gelişimi ve gövdenin erken dişileşmesi de karakteristiktir. Zihinsel gelişim kronolojik yaşı ile uyumlu ilerler. İkincil cinsiyet özellikleri, normal cinsel gelişim sırasında olduğundan daha hızlı ilerler, ancak bunların ortaya çıkma sırası, normal olarak akan döneme benzer. Önce meme bezleri büyür, ardından pubik kılları ortaya çıkar. Menstrüasyon düzenli olabilir ve hızlı düzene girebilir. Kızlarda gonadotropik hormonlar ve östrojen seviyeleri, cinsel gelişim derecelerine karşılık gelir. Dış genital organlardaki değişiklikler normal ergenlik dönemindekilere benzer, ancak daha erken ve daha hızlı gerçekleşir. Genellikle bu yaştaki kızlarda ovulasyon mümkündür ve doğurganlık başlayabilir. Erken ergenlik, erken menopoza yol açmaz ancak çocukluk çağında meme kanseri gelişme riski artar (100).

Serebral erken cinsel gelişimi (tam erken ergenlik)- Santral erken ergenlik, hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenin erken aktivasyonundan kaynaklanır. Kronolojik olarak uygun olmayan bir yaşta olmasına rağmen (kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce) fizyolojik ergenlik gelişimi tam olarak taklit eder (101). Doğuştan serebral malformasyonlara veya edinilmiş hasarlara birlikteliği yüksektir, ancak kızlarda çoğu vakanın nedeni bilinmemektedir. Merkezi sinir sisteminde bozukluklar ve hasar durumunda, hipotalamusun hipofiz yapıları, lüteinizan salgılatıcı hormon (LHRH) salgılayan, hipofiz bezi tarafından gonadotropik hormonların oluşumunu ve salınmasını uyarır (71). Foliküllerin büyümesi ve olgunlaşması, overlerde östrojen salgılanmasının artması, dolayısıyla üreme sisteminin tüm düzeylerinin çalışmasına neden olur (102).

Nedenleri ve patogenezi- Erken ergenliğin serebral formuna iki tip MSS patolojisi neden olabilir: Organik ve fonksiyonel.

Serebral oluşumun erken ergenliğin patogenezi, ya gonadoliberin (hipotalamus tümörleri, gri tuber-hamartom tümörleri) ve gonadotropinlerin (tümörler) salgılanmasındaki doğrudan bir artışla veya inhibitör merkezlerin hipotalamik-hipofiz aktivitesi üzerindeki etkisinde bir azalma ile (epifiz tümörü, kraniofarenjiyom, enflamatuvar, granülomatöz ve travmatik beyin hasarı) ilişkilidir. Epifiz bezi tümörleri, sadece antigonadotropik maddelerin üretimindeki azalmadan dolayı değil, aynı zamanda gonadotropin benzeri polipeptit salgılanmasındaki artıştan dolayı da erken cinsel gelişime neden olabilir (71, 103).

Erken ergenliğin serebral formuna enfeksiyöz bir süreç, ameliyattan sonrası oluşan araknoid kistler, tüberküloz menenjit, hipotalamusun sarkoidal veya tüberküloz granülomları neden olabilir (71, 103). Fonksiyonel nitelikteki MSS bozukluklarının nedenleri arasında en yaygın olanları çocuğun yaşamın ilk yıllarında (2-4 yaş) ve annenin gebelik sırasına maruz kaldığı bulaşıcı hastalıklar, zehirlenmeler ve komplikasyonlu gebelik sürecidir (97, 101, 104).

Klinik tablo- Ergenlik izoseksüel tipe göre ilerler, etiyolojiye bağlı olarak merkezi sinir sisteminde hasar belirtileri açıkça bulgu verir. Kızlarda aşağıdaki bozukluklar ortaya çıkabilir: III, VIII, XII kranial çift sinirlerin fonksiyonlarındaki motor ve duysal değişiklikler, azalmış kas tonusu ve mikrokonvülsiyonlar, hipotalamik-hipofiz bölgesi hasar belirtileri (polidipsi, poliüri, bulimia, obezite,

bozulmuş termoregülasyon), azalmış görme keskinliği, sınırlı görüş alanı, optik sinir bölgesinde bası bulguları, entelektüel düşüş ve baş ağrısı. Bu çocuklarda saldırganlık, agresiflik, ruh halinde keskin değişiklikler ve histerik kahkaha nöbetleri gibi duygusal denge bozuklukları ortaya çıkabilir (97, 101).

Merkezi sinir sistemine organik hasar verildiğinde, ikincil cinsiyet özellikler her zaman nörolojik semptomlardan sonra veya arka planında ortaya çıkar. Bu durumda karakteristik semptomlardan biri de bazı hastalarda baş çevresinde önemli bir artış ve hidrosefali ile kendini gösteren intrakraniyal hipertansiyondur (97).

Merkezi kökenli erken ergenliğinin tam formu, ikincil cinsel özelliklerin hızlı gelişimi ve kemiklerin hızlandırılmış olgunlaşması ile karakterizedir. Kemik yaşı genellikle kimlik yaşının ilerisindedir ve yıllık artışı 2-4 yıla tekabül edebilir. Tedavi olmadan, büyüme plakları 9-14 yaşında kapanır ve orantısız bir vücut yapısı oluşur (kısa uzuvlar, uzun gövde, geniş pelvis, dar omuzlar) ve kızların boyu sadece 133-150 cm'ye ulaşır.

Kandaki cinsiyet hormonlarının içeriği ve idrarla atılımı, cinsel gelişimin ciddiyetine göre değişkenlik göstermektedir (101).

Erken ergenliğinin geliştiği diğer merkezi sinir sistemi bozuklukları arasında epilepsi, zeka geriliği, travma sonrası durumlar yer almaktadır (67).

Russell-Silver Sendromu

Kesin nedeni bilinmemekle birlikte, hastalığın gelişiminin, kromozom 7 ve 11'deki maternal genlerle ilişkili genetik bozukluklardan kaynaklandığı varsayılmaktadır (105).

Teşhisin konulduğu aşağıdaki semptomlarla karakterize edilir:

- İntrauterin gelişimsel gecikme,
- Termde yetersiz boy ve doğum ağırlığı (genellikle 2.000 g'dan az),
- Erken çocukluk döneminde kafatası ve iskelet kemiklerinin deformiteleri (sindaktili, klinodaktili, gotik damak, proksimal uzuvların kısılması),
- Tuhaf üçgen yüz (küçük yüz kafatası, nispeten büyük serebral kafatası) ve gövde ve uzuvlarda belirgin asimetri,
- Ağızın köşeleri alçaltılmıştır – “sazan ağzı”,
- Hayatın her aşamasında büyümede akranlarının gerisinde kalır (boy cüce kalır),
- Kemik ve takvim yaşı çakışmaktadır,

- 5-6 yaşlarında (bazen) tam bir erken ergenlik formunun ortaya çıkması,
- Kızların çoğunun zekası normal gelişmiştir,
- Gonadotropinlerin orta derecede aşırı üretimi.

Teşhis için, *BSCL2* genindeki mutasyonlar çalışmasının ve Netchin Harbison klinik puanlama sisteminin kullanılması da önerilir. Bu sendromun spesifik bir tedavisi yoktur, çoğunlukla semptomatiktir, yaşam kalitesini ve çocuğun görünümünü iyileştirmeyi amaçlar (106).

2.2.2. Gonadotropin Bağımsız (Periferik, Yalancı) Erken Ergenlik

Periferik erken ergenlik gonadlardan, adrenal bezlerden ya da eksojen kaynaklardan kaynaklanan cinsiyet hormonlarının (östrojenler ve/veya androjenler) aşırı salgılanmasından kaynaklanır (107). Diğer özellikleri ve tanımlaması, ergenlik özelliklerin çocuğun cinsiyeti ile uyumlu (izoseksüel) veya uyumsuz olup olmadığına, kız çocuklarının virilizasyonu ve erkeklerin feminizasyonuna (kontraseksüel) bağlıdır (108). FSH ve LH seviyeleri tipik olarak baskılanır ve GnRH uyarımı ile önemli ölçüde artmadığı görülmektedir (44).

Kız çocuklarında Periferik Erken Ergenlik (PEE) durumları

Fonksiyonel foliküler kistler: Bu kistler, kız çocuklarında PEE'nin en sık rastlanan nedeni olarak kabul edilir. Hastalar genellikle meme büyümesi ve daha sonra östrojen azalması sebebiyle vajinal kanama yaşarlar. Bu kistler spontan olarak ortaya çıkıp kaybolabileceği için, genellikle konservatif tedavi ve izlem uygulanır. Büyük kistlerin varlığında over torsiyonu riski bulunmaktadır (109, 110).

Over tümörleri: Kız çocuklarında PEE'nin nadir bir nedeni olan over tümörleri, en yaygın olarak granüloza hücreli tümörler şeklinde görülür ve tipik olarak izoseksüel ergenlik ile ilişkilidir (114). Sertoli/Leydig hücreli tümörler, saf Leydig hücreli tümörler ve gonadoblastomalar gibi diğer tümör tipleri androjen üretebilir ve kontraseksüel ergenliğe yol açabilir (111-113).

Erkek çocuklarında Periferik Erken Ergenlik (PEE) durumları

Leydig hücreli tümörler: Asimetrik testis büyümesi gözlemlenen erkek çocuklarında Leydig hücreli tümörler düşünülmelidir. Belirgin bir kitle elle muayenede tespit edilemese ve ultrasonografide net olmasa bile, takipte testisin büyüdüğü belirlendiğinde, daha büyük olan testisten biyopsi yapılmalıdır. Testosteron

salgılayan bu tümörler genellikle benignidir ve cerrahi müdahale ile kolayca tedavi edilebilirler [56]. Radikal orşiektomi en yaygın uygulanan prosedürdür; ancak, testisin geri kalan kısmını koruyarak tümörün direkt olarak çıkarılması ile başarılı tedaviler de gerçekleştirilmiştir (114, 115).

İnsan koryonik gonadotropin (hCG) salgılayan germ hücreli tümörler: Bu tümörler, erkeklerde LH reseptörlerini aktive ederek Leydig hücrelerinin testosteron üretimini artırır (119). Germ hücreli tümörler, gonadlar, beyin (çoğunlukla pineal bölgede), karaciğer, retroperiton ve anterior mediastende ortaya çıkar ve embriyonik germ hücrelerinin gonadal sırtta birleşmeden önceki bölgelerini yansıtır (120, 121). hCG salgılayan tümörlerin histolojisi, daha agresif embriyonik hücreli karsarsinomlar ve koriokarsinomlara kadar uzanırken, daha kolay tedaviye yanıt veren disgerminomları da içerir. Anterior mediastinal germinoma bulunan tüm erkek çocuklarında karyotip taraması yapılmalıdır, çünkü bu tümörler sıklıkla Klinefelter sendromu ile ilişkilendirilir (116, 117).

Ailesel erkek özgü erken ergenlik: Bu nadir rastlanan durum (testotoksikoz olarak da adlandırılır), LH reseptör genindeki aktivasyonu artıran bir mutasyon nedeniyle erken Leydig hücre olgunlaşması ve testosteron salgılanmasıyla sonuçlanır. Otozomal dominant kalıtım gösteren bu hastalık, kız çocuklarını klinik olarak etkilemez, çünkü östrojen biyosentezi için LH ve FSH reseptörlerinin her ikisinin de aktivasyonu gereklidir. Etkilenen erkekler genellikle bir ila dört yaş arasında teşhis edilir (118).

Hem Kız Çocuklarında hem Erkek Çocuklarda Periferik Erken Ergenlik Ortak Nedenleri

Bu kategoride, PEE nedenleri arasında primer hipotiroidizm, eksojen cinsiyet steroidleri ve endokrin bozucu kimyasallar, adrenal patolojiler ve McCune-Albright sendromu yer almaktadır (44, 103, 107, 108, 119-122):

1. Primer hipotiroidizm: Hem kızlarda hem de erkeklerde periferik erken ergenliğe neden olabilecek önemli bir durumdur. Hipotiroidizm, tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyelerinde artışa neden olarak gonadotropinlerin düzeylerini yükseltebilir ve bu da erken ergenliğe yol açabilir (127, 128).

2. Eksojen cinsiyet steroidleri ve endokrin bozucu kimyasallar: Hem kızlarda hem de erkeklerde periferik erken ergenliğe neden olabilecek başka bir

faktördür. Kozmetik ürünler, gıda ambalajı, tarım ilaçları ve plastikler gibi çevresel kaynaklardan alınan kimyasallar, hormonal dengesizliğe ve dolayısıyla erken ergenliğe neden olabilir (129, 130).

3. Adrenal patolojiler: Adrenal bezlerde meydana gelen patolojiler hem kızlarda hem de erkeklerde periferik erken ergenliğe yol açabilir. Kızlarda, adrenal hiperplazi ve adrenal tümörler erken ergenliğe neden olabilecek önemli faktörlerdendir (131). Erkeklerde ise, adrenal patolojilerin neden olduğu erken ergenlik daha nadirdir, ancak adrenal tümörler ve konjenital adrenal hiperplazi benzer şekilde erken ergenliğe yol açabilir (132, 133).

4. McCune-Albright sendromu: Hem kız çocuklarında hem de erkek çocuklarında periferik erken ergenliğe neden olabilen genetik bir hastalıktır. Bu sendrom, ciltte kafe-au-lait lekeleri, poliostotik fibroz displazi ve endokrin disfonksiyon belirtileri ile karakterize edilir. Erken ergenlik, sendromun endokrin anormallikleri nedeniyle ortaya çıkmaktadır (134, 135).

Hem kız hem de erkek çocuklarda erken ergenliğe yol açan nedenler aşağıda daha detaylı sıralanmıştır:

Santral Erken Ergenlik (SEE)

- Kafa travması

nedenleri

- Perinatal durumlar

1-İdiopatik Santral Erken Ergenlik

2-Santral Sinir Sistemi Lezyonları

-Hipotalamik hamartom

-Diğer hipotalamik tümörler (Gliom,

Astrositom, Ependimom, Pinealom,

Germ hücreli tümörler)

-Kranial malformasyonlar

- Subrasellar araknoid kist

- Hidrosefali

- Septaoptik displazi

- Myelomeningosel

- Ektopik nörohipofiz

-Kranial hasarlar

- Enfeksiyonlar

Periferik Erken Ergenlik (PEE) nedenleri

1-Otonom gonadal aktivasyon

- McCune-Albright sendromu ve tekrarlayan over kistleri
- Ailevi erkek-sınırlı erken ergenlik

2-Tümörler

- Germ hücreli over tümörleri
- Androjen üreten over tümörleri
- Leyding hücreli testis tümör
- hCG üreten tümör

3-Adrenal hastalıklar

- Konjenital adrenal hiperplazi
- Adrenal tümörler
- Generalize glukokortikoid direnci

4-Çevresel nedenler

- Eksojen steroid ve steroid benzeri ajanlara maruziyet
- Evlatlık durumu

5-Tedavi edilmemiş primer hipotiroidi

2.2.4. Erken Ergenlikte Tanı

2.2.4.1.Klinik Değerlendirme

Erken ergenlik olduğundan şüphelenilen bir hastanın değerlendirilmesi öykü ve fizik muayene ile başlar. Çoğu durumda, epifiz olgunlaşmasına karşılık gelen bir artış olup olmadığını belirlemek için kemik yaşının radyografik ölçümü yapılır. Ergenliğin ilk belirtileri fark edildiğinde büyüme hızlanması, karın ağrısı, davranış ve görsel değişiklikler, baş ağrısı, nöbet öyküsü, geçirilmiş santral sinir sistemi hastalığı, travma öyküsü değerlendirilmelidir. Ayrıca medikal veya kozmetik ürünlere maruziyet sorgulanmalıdır (102). Annenin adet görme yaşı ile baba ve kardeşlerin ergenlik yaşları kaydedilmelidir. Boy ve kilo ölçülmeli, vücut kitle indeksi hesaplanmalıdır. Büyüme oranları kontrol edilmelidir. Erken ergenliğe sahip kızların büyüme hızı daha yüksektir, bu durum ayırıcı tanıda yardımcı olur. Görme alanı muayenesi MSS lezyonları için esastır ve cafe au lait lekeleri nörofibromatozis veya McCune-Albright sendromu için çok önemlidir (122). Meme gelişimi, pubik ve

aksiller kıllanmaları, testis hacmi Tanner'in evrelemesine göre değerlendirilmelidir. Penil büyüme ergenliğin erken evrelerinde olmadığı için penis boyutu ergenlik izlem için nadiren kullanılır (123).

2.2.4.2. Laboratuvar

Çocuklarda, ikincil cinsel özelliklerin ilerleyici gelişimine dair bulgular ortaya çıktığında, bunun sebebini, tedaviye gerek olup olmadığını ve gerekiyorsa hangi tedavinin uygun olduğunu belirlemek adına ileri tetkiklerle değerlendirme gerekmektedir. Bu yolda ilk adım, bazal LH, FSH ve östradiol ve/veya testosteron konsantrasyonlarını ölçmek ile başlamalıdır. Elde edilen sonuçlar ile santral ve periferik erken ergenlik arasında ayırım yapılır ve bulgular sonraki basamakta bakılması gereken tetkikler için yol göstermektedir (102, 123). Erken ergenliğin değişik formlarında görülebilen laboratuvar özellikleri Tablo 3'te detaylı olarak verilmiştir (85, 102, 124-126).

Tablo 3. Çocuklarda erken ergenliğin değişik formlarında klinik ve laboratuvar özellikleri

	Progresif olmayan Erken Ergenlik	Santral Erken Ergenlik	Periferik Erken Ergenlik
Fizik muayene: Ergenlik aşamalarının değerlendirilemsi (Tanner)	Tanner ölçeğinde 3 ila 6 aylık gözlem sırasında ilerlemenin	3 ila 6 aylık gözlem sırasında bir sonraki ergenlik dönemine ilerleme	İlerleme
Büyüme hızı	Kemik yaşına göre normal	Hızlanmış (>6 cm / yıl) *	Hızlanmış *
Kemik yaşı	Normal ila hafif gelişmiş	Yaşa göre ileri	Yaşa göre ileri
Serum estradiol konsantrasyonu (kız) ¶	Prepubertal ^Δ	Prepubertal-pubertal	Over patolojileri ile ilgili olaylarda ve ekzojen Östrojen maruziyeti vakalarında artmıştır
Serum testosteron konsantrasyonu (erkek veya virilizasyonlu kızlar) ¶	Prepubertal ^Δ	Prepubertal-pubertal	Artmış ve Prepubertal
Bazal (uyarılmamış) serum LH konsantrasyonu ¶	Prepubertal ^Δ [◇]	Prepubertal [◇]	Baskılanmış veya Prepubertal [◇]
GnRH (veya GnRH agonisti) stimülasyon testi ¶	Prepubertal aralıkta LH piki ^Δ [§] Düşük uyarılmış	LH piki yükselmiş (ergenlik dönemi seviyesinde) [§] Yüksek	LH pikinde (prepubertal sınırlarda) değişiklik yok

LH: lüteinizan hormon; GnRH: gonadotropin salgılatıcı hormon; FSH: folikül uyarıcı hormon.

* Hastada eşlik eden büyüme hormonu eksikliği yoksa veya değerlendirme sırasında en yüksek büyüme hızını çoktan geçmişse, bu durumda büyüme hızı normal olabilir veya kronolojik yaşa göre azalmış olabilir.

¶ Ticari olarak temin edilebilen immünolojik testlerin çoğu kullanılarak, gonadal steroidlerin serum konsantrasyonları, prepubertal ve erken pubertal konsantrasyonları ayırt etmede zayıf duyarlılığa sahiptir.

Δ Çoğu durumda, bu seviyeler prepubertal olacaktır; ancak aralıklı olarak ilerleyen SEE'li çocuklarda, bu seviyeler aktif gelişim zamanlarında pubertal konsantrasyonlara ulaşabilir.

◇ LH <0,1 mIU/L saptama limiti ile ultrasensitif testler kullanıldığında, prepubertal bazal LH konsantrasyonları <0,2 ila 0,3 mIU/L'dir.

§ Çoğu laboratuvarında, GnRH stimülasyonundan sonra LH için normalin üst sınırı 3,3 ila 5,0 mIU/mL'dir. Bu normal aralığın üzerindeki uyarılmış LH konsantrasyonları, SEE'yi düşündürür.

¥ En yüksek uyarılmış LH: FSH oranı <0,66 genellikle ilerleyici olmayan erken ergenliği gösterirken, >0,66 oranı tipik olarak SEE ile görülür.

2.2.4.3. Görüntüleme Yöntemleri

Santral Erken Ergenlikte Görüntüleme

Beyin MR – Kontrastlı beyin MR çekim endikasyonları hastaya göre değişmektedir:

Erkek çocuklarda – SEE’li erkekler için (yani başlangıç yaşı <9 yıl olan bireylerde), nispeten yüksek MSS anormallikleri görülme oranları nedeni ile tüm bireylerde yapılması önerilmektedir (127).

Kız çocuklarında – SEE’li kadınlar için MR çekim endikasyonları ergenlik başlama yaşına göre değişmektedir

- Başlangıç yaşı <6 yaş – Bu yaş grubunda nispeten yüksek MSS anomalileri görülme oranları nedeniyle MR önerilmektedir (127).
- Başlangıç yaşı 6-7 yaş arasında olanlar – Bu yaş grubu hastalarda MR çekim endikasyonları değişkenlik göstermektedir.
- 2018 meta-analizinde, altı yaşından sonra SEE ile başvuran kadınlarda intrakraniyal lezyonların prevalansı %3 iken, altı yaşından önce başvuranlarda %25 olarak tespit edilmiştir (122). Buna karşılık, bu meta-analizde yer almayan bazı araştırmalar, altı yaşından sonra başlayan SEE’li kız çocukları için % 59’a varan daha yüksek MR beyin anormallikleri oranları bildirmiştir (104).
- Başlangıç yaşı 7-8 yaş arası olanlar- Bu hasta grubunda ergenlik gelişim normal fizyolojiyi taklit ediyorsa ve ailede erken ergenlik öyküsü varsa rutin olarak MR çekimi önerilmemektedir (128).

Pelvik ultrasonografi- özellikle değerlendirme şüphe varlığında, SEE ile diğer ergenlik varyantları ayırt etmeye yardımcı olabilir. SEE’li kız çocuklarında prepubertal veya erken telarşlı kadınlara kıyasla daha büyük uterus ve over hacimleri bildirilmiştir (129-131). Uterus ve over hacimleri için teşhis eşikleri ölçüm değerleri önerilmiştir ancak bunlar değişkendir ve bazı çalışmalar SEE’si olan ve olmayan hastalar arasında önemli ölçüde örtüşme olduğunu öne sürmüştür. Tanısal değerleri tek başına yüksek değildir (129, 130, 132).

Periferik Erken Ergenlikte Görüntüleme

Periferik erken ergenlik bulguları olan kız çocuklarında, over kisti veya tümörünün varlığını belirlemeye yardımcı olmak için pelvik ultrason çekimi önerilmektedir (133, 134).

Periferik erken ergenlik bulguları olan erkek çocuklarında, özellikle de testis boyutlarında asimetri gözleniyorsa, Leydig hücre tümörü olasılığını değerlendirmek için testislerin ultrason çekimi önerilmektedir (135).

2.2.5. Tedavi

2.2.5.1. Santral Erken Ergenlikte Tedavi ve Hedefleri

SEE tedavisinin birincil amacı, bir çocuğun normal bir yetişkin boyuna ulaşmasını sağlamaktır. Bu nedenle, yukarıda belirtildiği gibi, tedavi kararı, tedaviden tahmini boy faydasının analizini içermelidir.

Santral erken ergenlikte birincil amaç gonadotropinleri baskılamak, erken epifiz kapanmasını geciktirmek ve boy kısalığını önlemektir. Beraberinde psikososyal yönden olumsuz etkileri önlemek ve erken menstrüasyonu önlemek, böylece normal ergenliğe ulaşılan kadar hızlanan cinsel olgunlaşma kontrol altında tutmaktır. Terapinin birincil hedeflerinden biri de, kızları erken yaşta yüksek östrojene maruz kalmanın yaratacağı geç komplikasyonlarından korumaktır (101).

Santral erken ergenliğin medikal tedavisi GnRH analoglarının kullanımını içerir. HHG eksenini, GnRH pulsatil olarak serbest bırakıldığında etkinleştirilir. Hipofiz sürekli olarak GnRH analogları ile uyarılarak eksen baskılanır ve gonadotropin seviyeleri düşer. SEE tedavisi birçok GnRH analogunun kullanımını içerir. Bu ilaçların veriliş yolları, dozları ve uygulama aralıkları benzerdir. Santral erken ergenlikte kullanılan ajanlar arasında Histrelin asetat, Leuprolide asetat (leuprorelin), Triptorelin asetat (triptorelin), Goserelin asetat ve Buserelin yer almaktadır (103, 136, 137).

Terapinin bir diğer amacı da psikososyal stresi azaltmaktır. Ebeveynler genellikle genç bir kız için üzücü olabilecek erken adet görme ihtimalinden endişe duyarlar. Bununla birlikte, SEE'nin psikososyal etkisine ilişkin veriler sınırlıdır. Tedavi başlangıcından önce SEE'si olan 19 kadınla yapılan bir çalışma, normal ergenliğe sahip kadınlarla karşılaştırıldığında psikolojik sıkıntıda bir fark

bulamamıştır (138). SEE'li 10 kadın üzerinde yapılan bir çalışma, bir yıllık GnRHa tedavisinin ardından stres düzeylerinde azalma olduğunu göstermiştir (124). Bununla birlikte, SEE'li 36 kadın üzerinde yapılan başka bir çalışma, GnRHa tedavisinden bağımsız olarak psikolojik skorlarda iyileşme olduğunu göstermiştir (139). Bu alandaki yetersiz veriler nedeniyle, öncelikle erken ergenliğin algılanan psikososyal sonuçlarına yönelik tedaviye dikkatle yaklaşılmalıdır. Bu uyarı, özellikle ergenlik başlangıcı normal aralığın sınırında olan kadınlar için geçerlidir, oysa çok küçük bir çocuğun tedavisi, güçlü veriler olmasa bile garanti edilebilir. Tedavi hedefinin boyunu korumaktan çok adetleri bastırmak olduğu gelişimsel yetersizliği olan kadınlarda kas içi medroksiprogesteron, sürekli oral kontraseptif haplar veya intrauterin cihazlar gibi alternatif tedavi yaklaşımları düşünülebilir (123, 140). Bakım verenlerin tedavinin artıları ve eksileri hakkında tam olarak bilgilendirilmesini sağlayarak SEE tedavisine başlama kararına aile merkezli bir yaklaşım benimsemek önemlidir.

2.2.5.2. Periferik Erken Ergenlikte Tedavi ve Hedefleri

Periferik erken ergenlik, GnRH agonist tedavisiyle düzelmez. Bunun yerine, tedavi yöntemi, nedenine bağlı olarak cinsiyet steroidlerinin üretiminin ve/veya bunlara verilen yanıtın engellenmesine odaklanır:

- Testis, adrenal bez veya over tümörleri- Bu tümörler cerrahi yolla tedavi edilir. hCG salgılayan tümörler, bölgeye ve histolojik tipe bağlı olarak, radyasyon tedavisi ve kemoterapi de gerektirebilir (101, 115).
- Fonksiyonel over foliküler kistleri- Bunlar kendiliğinden gelişir ve geriler, bu nedenle ameliyatsız konservatif tedavi genellikle yeterlidir. Erken ergenliğin klinik belirtilerindeki gerilemeyi belgelemek için hastalar klinik olarak takip edilmelidir. Ergenlik gerilemesine dair klinik kanıt yoksa overlerin ultrasonografisi yapılmalıdır (119, 141, 142).
- Ekzojen cinsiyet steroidlerine maruz kalma – Kaynak tanımlanmalı ve ortadan kaldırılmalıdır. Çıkarıldıktan sonra ergenlik değişikliklerin gerilemesi muhtemeldir (102).
- Klasik konjenital adrenal hiperplazi gibi adrenal steroidogenezdaki kusurlar - Bunlar glukokortikoidlerle tedavi edilmelidir (108).

- McCune-Albright sendromu ve ailesel erkeklerle sınırlı erken ergenlik – Bu bozukluklar, cinsiyet steroidleri üreten dokuların aşırı uyarılmasıyla sonuçlanan mutasyonlardan kaynaklandığı için farklı bir yaklaşım gerektirir (118, 143, 144).

Yüksek serum cinsiyet steroid seviyelerine maruz kalan periferik erken gelişmişliği olan çocuklar, periferik erken ergenliğin nedeni tedavi edildikten sonra sekonder santral erken ergenlik gelişimi için risk altındadır. Periferik erken ergenlik olan bir çocuğu tedavi ettikten sonra ilerleyici meme veya testis gelişimi belirtileri için klinik izleme önemlidir. Beraberinde SEE geliştirse bir GnRH agonistinin eklenmesi tedaviyi garanti edilebilir (141, 142, 144).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine 01.01.2014-31.12.2020 tarihleri arasında erken ergenlik şüphesi şikâyetiyle getirilen 48'i (%5,7) erkek 791'i (%94,3) kız 839 çocuğun klinik özellikleri analiz edildi. Çalışma verileri hastane dosyalarından geriye dönük olarak incelendi.

Tablo 4. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri	Çalışmadan dışlanma kriterleri
Ergenlik bulguları 8 yaşından önce başlayan kızlar	Muayene ve laboratuvar bulguları eksik olan çocuklar
Ergenlik bulguları 9 yaşından önce başlayan erkekler	Başka bir sağlık merkezinde tanı almış ve sonrasında kliniğimizde izlenmiş çocuklar
Ergenlik bulguları 8 yaşından sonra başlayıp hızlı ilerleyen kızlar	
Ergenlik bulguları 9 yaşından sonra başlayıp hızlı ilerleyen erkekler	
Erken ergenlik şüphesi ile başvuran şikayetleri; meme büyümesi, erişkin tipi terleme, memede ağrı, adet kanaması, sivilcelenme, vb olan tüm kızlar	
Erken ergenlik şüphesi ile başvuran şikayetleri; meme büyümesi, erişkin tipi terleme, memede ağrı, sivilcelenme, vb olan tüm erkekler	

3.2. Dosyaların İncelenmesi ve Verilerin Toplanması

3.2.1. İlk Başvuru Sırasındaki Değerlendirme

3.2.1.1. Öykü ve Fizik Muayene

Hastaların cinsiyeti ve doğum tarihi kaydedildi. İlk poliklinik başvuruları sırasındaki yaşları yıl olarak hesaplandı ve başvuru şikayetlerinin süresi kaydedildi. Çocukların poliklinik değerlendirmelerinde ergenlik gelişimi Tanner ve Marshall kriterleri kullanılarak evrenlenmektedir (57, 58). Testis boyutu “Prader orşidometresi” ile ölçülerek kaydedilmektedir (1). Ek olarak çocukların anormal muayene bulguları (cafe-au-lait lekeleri, kemik deformiteleri, vb.) göz önünde bulunduruldu.

3.2.1.2. Özgeçmiş ve Soy Geçmiş Bilgileri

Doğum bilgileri (doğum ağırlığı ve gestasyonel haftası), mevcut olan kronik hastalıkları kaydedildi. Hastaların doğum ağırlıkları; haftasına göre uygun doğum ağırlığında doğanlar (AGA), düşük doğum ağırlığında doğanlar (SGA) ve fazla doğum ağırlığında doğanlar (LGA) belirlendi. Gebelik haftası ≥ 37 hafta olanlar term olarak tanımlandı. Anne menarş yaşı, anne ve baba boyları kaydedildi.

3.2.1.3. Antropometrik Ölçüm Bilgileri

Çocuk endokrinoloji poliklinik başvurusu olan çocukların antropometrik ölçümleri görevli çocuk endokrin hemşiresi tarafından ilk 2 yaşta boy ölçümü sırt üstü yatar pozisyonda bir kenarında mezür bulunan, ayak kısmı hareketli özel boy ölçüm masasında ölçülmektedir. İki yaş üzerinde boy ölçümü ise ayakkabıları çıkartılarak, topukları birleşik, kalça ve omuzları duvara dayalı olarak 1 mm aralıklı SECA 216 model stadiyometre ile yapılmaktadır. Vücut ağırlığı iki yaşından küçük çocuklarda 5 grama duyarlı Freely marka standart elektronik tartı, iki yaşından büyük çocuklarda ise 5 grama duyarlı Desis marka standart elektronik tartı kullanılarak tek kat giysi ile ölçülmektedir.

Çocukların başvuru sırasındaki boy, ağırlık ve vücut kütle indeksi (VKİ) standart sapma skorları (SDS) ulusal veriler kullanılarak hesaplandı (145).

$$\text{SDS (z skoru)} = \frac{\text{Çocuğun ölçüm değeri} - \text{Cinsiyete göre ortalama değer}}{\text{Cinsiyete göre standart sapma}}$$

Hastalar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerileri temel alınarak (146) VKİ SDS'lerine göre;

Zayıf : < -2 SDS; Normal : -2 ile +1 SDS arası; Fazla kilolu : +1 ile +2 SDS arası;

Obez : > 2 SDS olarak sınıflandırıldı.

Anne ve baba boyları kullanılarak hedef boyları aşağıdaki formül ile hesaplandı (146).

$$\text{Kız çocuklar için hedef boy} = [\text{Anne boy(cm)} + \text{baba boy (cm)} - 13] / 2$$

$$\text{Erkek çocuklar için hedef boy} = [\text{Anne boy(cm)} + \text{baba boy (cm)} + 13] / 2$$

Hastaların kemik yaşları Radiographic Atlas Of Skeletal Development Of The Hand Wrist kitabı (Greulich ve Pyle atlası) referans alınarak tayin edilmiştir. Öngörülen Hedef Boy (ÖHB) kemik yaşı kullanılarak, Bayley-Pinneau metoduna göre ortalama referans tabloları kullanılarak hesaplandı (147). Büyümenin %99'unun

tamamlandığı kız çocukları için kemik yaşı ≥ 15 erkeklerde kemik yaşının ≥ 17 olması çocuğun Final Boya (FB) ulaşmış olduğu şekilde değerlendirildi (148).

3.2.1.4. Laboratuvar Tetkikleri

Çocukların ilk başvuru sırasındaki etiyojiye yönelik temel tetkikleri dosyalarından kaydedildi. Bu tetkikler kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde testiküler büyüme olan hastalarda serum folikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve estradiol (E2)/Testosteron düzeyleri; pubarş ile başvuran hastalarda ek olarak serum Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve 17-OH Progesteron düzeyi çalışılmıştır. Serum hormon düzeyleri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda aynı gün içinde Siemens marka Advia Centaur Xpt model cihaz kullanılarak kemilüminesans immünyöntem ("*immuno chemiluminescent microparticle assay*" - ICMA) ile ölçülmektedir.

3.2.1.5. Görüntüleme Yöntemleri

Kızlarda suprapubik pelvik ultrasonografi çekilerek endometrium çift duvar kalınlığı (EÇDK), uterus ve over boyutları değerlendirilmiştir. Pelvik ultrasonografi'de uterusun tübüler yapısını kaybetmesi, uterus uzun aksının >34 mm olması, endometriyal duvarın ölçülebilir kalınlığa gelmesi (endometrium çizgisel görünümdeyse 0 mm kabul edilmektedir), over uzun çapı 18 mm'yi geçmesi ergenlik lehine değerlendirilmiştir (149, 150). Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi pelvik ultrasonografi incelemesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'nda, Epiq 5G UPP-110 Series cihazı ile yapılmaktadır. Santral erken ergenlik tanısı konulan hastalara, merkezi sinir sistemi ile ilgili patolojileri dışlamak için kontrastlı hipofiz manyetik rezonans görüntülenmesi ile yapılmaktadır.

3.2.1.6. Tanı Tanımlamaları

a) Prematür pubarş: Kız çocuklarında 8 yaşından önce, erkek çocuklarda 9 yaşından önce ergenliğin diğer bulguları olmadan, pubik ve/veya aksiller kıllanma prematür pubarş olarak değerlendirildi.

b) Prematür adrenaş: Prematür pubarşı olan çocuklarda konjenital adrenal hiperplazinin dışlanması sonrası tipik olarak DHEAS düzeyi >40 mcg/dl olan olgular

olarak şeklinde tanımlandı. Bu kriteri sağlamayanlar **idiyopatik pramatüre pubarş** olarak tanımlandı.

c) İzole prematür telarş: Diğer ergenlik bulguları olmadan kız çocuklarında 8 yaşından önce izole meme gelişiminin olmasıdır. Bu çocukların kemik yaşları ileri değildir (<2SD), over ve uterus hacimleri artmamıştır, GnRH testiyle FSH baskın yanıt alınmaktadır.

İki yaşından küçük kızlarda, progresif meme büyümesi olmayan, meme gelişimi Tanner evre ≤ 3 olan kız çocukları prematür telarşın bir alt grubu olarak **infantil mamoplazi** şeklinde tanımlandı ve çalışma dışı bırakıldı.

d) İzole prematür menarş: Diğer ergenlik bulguları olmadan erken yaşta meydana gelen vajinal kanama olarak tanımlandı.

e) Santral erken ergenlik:

Kızlarda 8 yaşından önce meme büyümesi (Tanner evre ≥ 2) sonrası yapılan tetkiklerinde ileri kemik yaşı, östradiol >20 pg/mL, bazal LH ≥ 0.3 mIU/mL, artmış uterus uzunluğu (≥ 3.6 cm) ve artmış over hacmi ≥ 1 ml gibi ergenlik lehine bulguları olan çocuklarda LHRH testinde pik LH değeri $>3,5-5$ mIU/ml ve LH/FSH oranı $>0,66$ olan çocuklar santral erken ergenlik olarak değerlendirildi.

Erkeklerde 9 yaşından önce testis büyümesi sonrası yapılan tetkiklerinde ileri kemik yaşı, total testosteron >10 ng/dl, bazal LH ≥ 0.3 mIU/mL, gibi ergenlik lehine bulguları olan çocuklarda LHRH testinde pik LH değeri $>3,5-5$ mIU/ml ve LH/FSH oranı $>0,66$ olan çocuklar santral erken ergenlik olarak değerlendirildi.

Akselere ergenlik: Meme büyümesinin 8 yaşından sonra olduğu fakat ergenlik temposunun klinik olarak yavaş ve öngörülen menarş yaşının $>10,5$ yaş olan kız çocuklar ve ergenlik bulguları 9 yaşından sonra başlamış fakat ergenlik temposu klinik olarak hızlı olan erkek çocuklar erkenimsi ergenlik olarak tanımlandı.

Erkenimsi ergenlik: Meme büyümesi 7,5-8 yaş arasında başlayan fakat ergenlik temposunun klinik olarak hızlı ve öngörülen menarş yaşının $<10,5$ yaş olan kız çocuklar ve ergenlik bulguları 9 yaşından önce başlamış fakat ergenlik temposu klinik olarak yavaş olan erkek çocuklar erkenimsi ergenlik olarak tanımlandı.

f) Periferik erken ergenlik: LHRH testine LH ve FSH cevabının baskılı olması ile gösterilen GnRH salınımindan bağımsız cinsiyet steroidlerinin artması sonucu ortaya çıkan ergenlik özellikleri periferik erken ergenlik olarak değerlendirildi.

3.2.2. Poliklinik Kontrolleri Sırasındaki Değerlendirme

Erken ergenlik tanısı ile takipli hastalar 3 ay aralar ile takip edilmektedir. Çalışmaya alınan hastaların tüm poliklinik kontrollerindeki; yaşları (yıl olarak), Tanner sınıflamasına göre yapılan ergenlik evreleri, antropometrik ölçümleri (boy, boy SDS, ağırlık SDS, VKİ ve VKİ SDS değerleri) kaydedildi. Yıllık kemik yaşı bilgileri kaydedildi.

Poliklinik kontrolleri sırasında eğer bakılmış ise serum LH, FSH, E2, total testosteron, DHEAS ve 17-OH Progesteron düzeyi sonuçları kaydedildi. Pelvik ultrasonografi ile endometriyal çift duvar kalınlığı (EÇDK), uterus ve over boyutları kaydedildi. Hastaların; menarş yaşı, final boy ve SDS, bilgisi, kaydedildi.

3.2.3. Tedavi ile İlgili Bilgilerin Değerlendirilmesi

Tedavi başlanma yaşı, başlanan preparatın adı, tedavinin değiştirilip değiştirilmediği ve tedavinin sonlandırıldığı yaş bilgileri kaydedildi.

3.3. İstatistiksel analiz

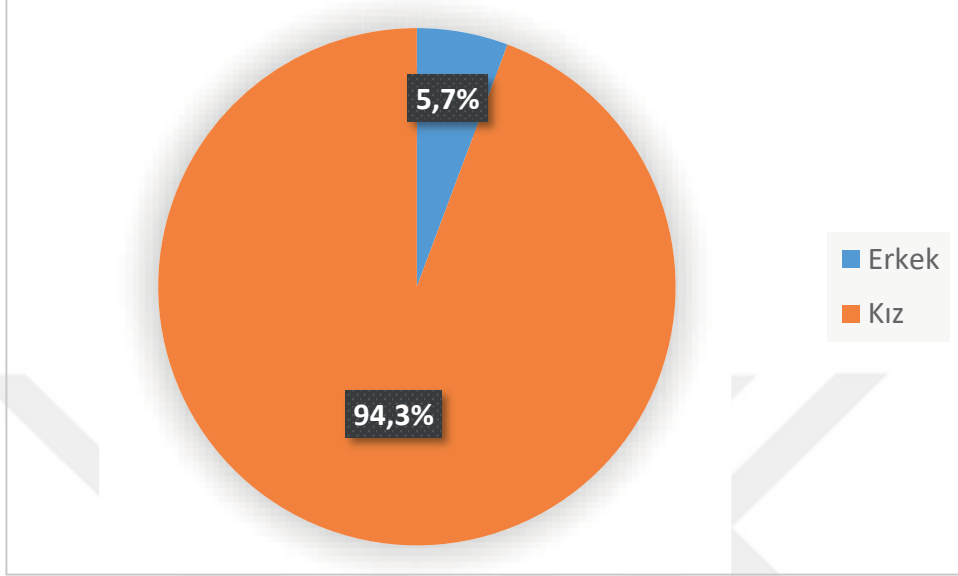
Veri analizi için bilgisayar ortamında “SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows” istatistik programının 22.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren verilerde, ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerde ortanca (en düşük-en yüksek) değerler ve nominal değişkenler ise vaka sayısı (%) şeklinde gösterildi. Ortalamaların karşılaştırmasında Student's t test, ortancaların karşılaştırmasında Mann-Whitney U test ve yüzdelerin karşılaştırmasındaki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi.

3.4. Etik kurul izni

Çalışmaya başlamadan önce Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.10.2022 tarihinde onay alındı. (Evrak sayısı: 11353)
Oturum Sayısı: 2022/11-04

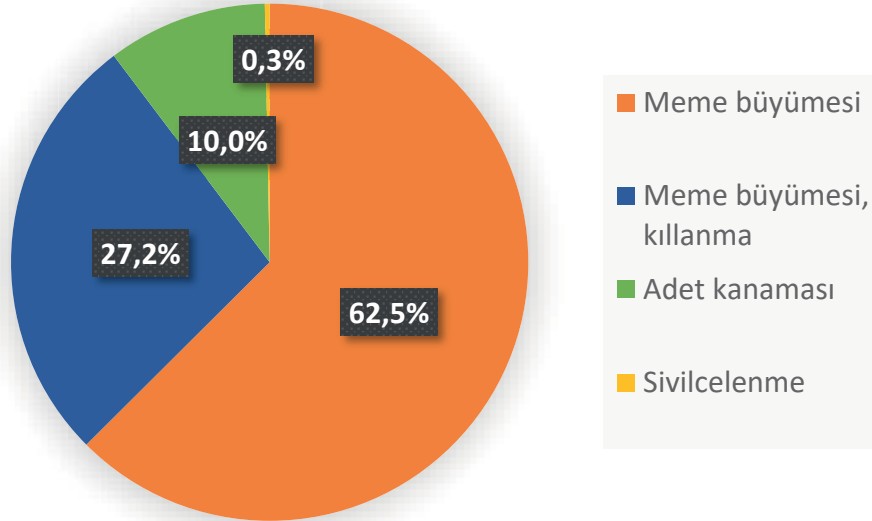
4. BULGULAR

İnfantil mamoplazi olguları dışlandıktan sonra 48'i (%5,7) erkek 791'i (%94,3) kız olmak üzere 839 çocuğun klinik özellikleri analiz edildi. (Şekil 5).



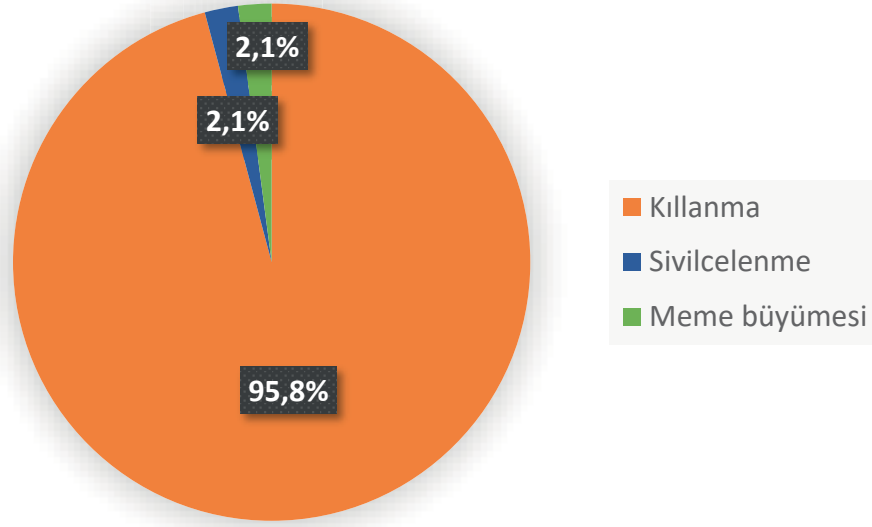
Şekil 5. Çocukların cinsiyet dağılımı

Kız çocukların başvuru yakınmalarının dağılımı şekil 6'da verilmiş. En sık başvuru yakınması meme büyümesi idi.



Şekil 6. Kız çocukların başvuru şikayetlerinin dağılımı

Erkek çocukların başvuru yakınmalarının dağılımı şekil 7'de verilmiş. En sık başvuru yakınması kılınma idi.



Şekil 7. Erkek çocukların başvuru şikayetlerinin dağılımı

Kız ve erkek çocuklar ayrı ayrı değerlendirildiğinde erken ergenlik kaygısı ile getirilen kız çocuklarının 442/791'un (%55,9) ve erkek çocuklarının 22/48'inin (%45,8) normal ergenlik özelliklerine sahip oldukları gözlemlendi. Kız çocuklarının tanı dağılımı tablo 1'de erkek çocuklarının tanı dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir. Kız çocuklarının 188'si santral erken ergenlik 15'i periferik erken ergenlik olmak üzere 203/791'inde (%25,7) erken ergenlik tanısı aldığı saptandı. Erkek çocuklarında periferik erken ergenlik tanısı alan çocuk yokken, 7/48'si (%14,6) santral erken ergenlik tanısı almıştı. Kız çocuklarında daha sık olma eğilimi olmasına karşın cinsiyet grupları arasında erken ergenlik kaygısı ile başvurarak erken ergenlik tanısı alma sıklığı açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0,085$).

Anormal ergenlik özelliği gösteren kız çocuklar arasında en sık tanı santral erken ergenlik iken, bu tanıyı prematür telarş, akselere ergenlik, periferik erken ergenlik ve prematür pubarş takip etmekteydi.(Tablo 5)

Tablo 5. Kız çocukların tanı dağılımı (n:791)

Tanı	n	%
Normal ergenlik	442	55,9
Erken ergenlik	203	25,7
• Santral erken ergenlik	188	23,8
• Periferik erken ergenlik	15	1,9
Akselere ergenlik	42	5,3
Prematür telarş	78	9,9
Prematür menarş	3	0,4
Erkenimsi ergenlik	8	1,0
Prematür pubarş	15	1,9
• Prematür adrenarş	14	1,8
• Non klasik konjenital adrenal hiperplazi	1	0,1

Anormal ergenlik özelliği gösteren erkek çocuklar arasında en sık tanı prematür pubarş ve sonrasında santral erken ergenlik idi. Santral erken ergenlik tanısı konulan çocuklar arasında kız çocuklarının sıklığı %94,6 olduğu görüldü.(Tablo 6)

Tablo 6. Erkek çocukların tanı dağılımı (n:48)

Tanı	n	%
Normal ergenlik	22	45,8
Erken ergenlik	7	14,6
• Santral erken ergenlik	7	14,6
• Periferik erken ergenlik	0	0
Akselere ergenlik	1	2,1
Erkenimsi ergenlik	1	2,1
Prematür pubarş	17	35,4
• Prematür adrenarş	16	33,3
• Non klasik konjenital adrenal hiperplazi	1	2,1

Santral erken ergenlik tanılı kız ve erkek çocuklar arasında yakınma süresi, doğum ağırlıkları, ağırlık, boy, VKİ SDS'leri açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7)

Tablo 7. Santral erken ergenlik tanısı almış çocukların başvuru klinik özellikleri

	Kız n:188	Erkek n:7	p
Başvuru yaşı (yıl)	7,9 (3,5-10,7)	8,9 (7,9-9,7)	
Yakınma süresi (hafta)	18,9 (1-44,8)	15 (1,0-52,0)	0,903
Doğum ağırlığı (g)	3040±673	3158±702	0,682
Doğum ağırlığı <2500g	20 (%10,6)	1 (%14,3)	
Prematürite n(%)	6 (%3,2)	1 (%14,3)	
Ağırlık SDS	0,8±1,1	0,7±0,9	0,856
Boy SDS	0,8±1,2	0,9±0,9	0,824
VKİ SDS	0,6±0,9	0,3±1,0	0,355
Telaş n(%)			
Evre 2	94 (%50,0)		
Evre 3	47 (%25,0)		
Evre 4	43 (%22,9)		
Evre 5	4 (%2,1)		
Gonadarş n(%)			
Evre 2 (4-9 ml)		5 (%71,3)	
Evre 3 (10-14 ml)		1 (%14,3)	
Evre 4 (15-19 ml)		1 (%14,3)	
Pubarş n(%)			
Evre 1	98 (%52,1)	1 (%14,3)	
Evre 2	63 (%33,5)	5 (%71,4)	
Evre 3	18 (%9,6)	0 (%0)	
Evre 4	8 (%4,3)	1 (%14,3)	
Evre 5	1 (%0,5)	0 (%0)	
Menarş n(%)	16 (%8,5)		

Santral erken ergenlik tanısı almış kız çocukların laboratuvar verileri tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Santral erken ergenlik tanısı almış çocukların laboratuvar özellikleri

	Kız n:188	Erkek n:7
FSH mIU/mL	3,6±2,2	1,8±1,5
LH mIU/mL	1,0±1,7	0,7±0,6
Östrojen pg/mL	21,6 (<11,8-167)	
Testosteron ng/mL		<20 (<20-157)
LHRH testi		
Pik LH mIU/mL	10,1±7,6	11,5±9,9
Pik FSH mIU/mL	15,3±6,48	5,0±4,0
Pik LH/FSH	0,7±0,5	2,3±1,4

Santral erken ergenlik tanısı almış kız çocukların pelvik ultrason görüntüleme verileri tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Santral erken ergenlik tanısı almış kız çocukların pelvik ultrason görüntüleme verileri

	Ortalama±SS	Minimum - maksimum
Uterus uzun aksı (mm)	31,6±11,3	10-65
Sağ over (ml)	2,8±2,0	0,4-13,6
Sol over (ml)	2,4±1,6	0,2-8,7

Santral erken ergenlik tanısı almış ve hipofiz MR görüntülemesi yapılmış kız ve erkek çocukların görüntüleme verileri tablo 10’da özetlenmiştir. Olguların büyük çoğunluğunun hipofiz MR incelemeleri normal olarak değerlendirilmiş. Az sayıda olguda erken ergenlik ile ilişkili olmadığı düşünülen anormallikler saptanmıştır.

Tablo 10. Santral erken ergenlik tanısı almış çocukların hipofiz MR görüntüleme özellikleri

	Kız n:139	Erkek n:7
Normal	119 (%85,6)	6 (%85,7)
Ratke kleft kisti	7 (%5,0)	
Mikroadenom (2-4 mm)	7 (%5,0)	1 (%14,3)
Heterojen kontrastlanma	5 (%3,6)	
Boş sella	1 (%0,7)	

Santral erken ergenlik tanılı çocukların tedavi ve izlem verileri tablo 11’de verilmiştir. Tedavi başlanmış kız çocukların yaklaşık beşte birinin tedaviye uyum sağlamadığı gözlemlendi.

Tablo 11. Santral erken ergenlik tanılı çocukların tedavi ve izlem verileri

	Kız n:188	Erkek n:7
Tedavi		
Evet	172 (%91,5)	7 (%100)
Hayır	16 (%8,5)	0 (%0,0)
Tedavi başlananlarda uyumu		
Evet	136 (%79,1)	5 (%71,4)
Hayır*	36 (%20,9)	2 (%28,6)

*Tedavi izleminde takipten çıkanlar – takipsiz çocuklar

Santral erken ergenlik ve prematür telarş tanılı kız çocuklarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 12’de verilmiştir. Santral erken ergenlik tanısı almış kız çocuklarında prematür telarş ile karşılaştırıldığında telarş ve pubarş için ileri Tanner evrelerinin daha sık olduğu gözlemlendi ($p<0,001$).

Tablo 12. Santral erken ergenlik (SEE) ve prematür telarş (PT) tanılı kız çocuklarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	SEE n:188	PT n:78	p
Başvuru yaşı (yıl)	7,9 (3,5-10,7)	7,2 (2,3-7,9)	
Yakınma süresi (hafta)	18,9 (1-44,8)	78 (1,5-33,8)	0,105
Doğum ağırlığı (g)	3040±673	3044±574	1,000
Prematürite n(%)	6 (%3,2)	2 (%2,6)	
Ağırlık SDS	0,8±1,1	0,6±1,2	1,000
Boy SDS	0,8±1,2	0,5±1,1	1,000
VKİ SDS	0,6±0,9	0,4±1,1	1,000
Telarş n(%)			<0,001
Evre 2	94 (%50,0)	57 (%73,1)	
Evre 3	47 (%25,0)	20 (%25,6)	
Evre 4	43 (%22,9)	1 (%1,3)	
Evre 5	4 (%2,1)		
Pubarş n(%)			<0,001
Evre 1	98 (%52,1)	63 (%80,8)	
Evre 2	63 (%33,5)	15 (%19,2)	
Evre 3	18 (%9,6)		
Evre 4	8 (%4,3)		
Evre 5	1 (%0,5)		
Menarş n(%)	16 (%8,5)	0 (%0,0)	

Santral erken ergenlik ve periferik erken ergenlik tanılı kız çocuklarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 13'ta verilmiştir. Grupların başvuru özellikleri, oksolojik verileri ve muayene bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Periferik erken ergenlik tanısı konulmuş çocukların 2'sinde McCune Albright sendrom tanısı konulmuştu, geriye kalanlar fonksiyonel over kistleri ile ilişkili bulunmuştu.

Tablo 13. Santral erken ergenlik (SEE) ve periferik erken ergenlik (PEE) tanılı kız çocuklarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	SEE n:188	PEE n:15	p
Başvuru yaşı (yıl)	7,9 (3,5-10,7)	6,5 (4,9-8,9)	
Yakınma süresi (hafta)	18,9 (1-44,8)	25,9 (1-34)	0,196
Doğum ağırlığı (g)	3040±673	3125±487	0,965
Prematürite n(%)	6 (%3,2)	13 (%87)	
Ağırlık SDS	0,8±1,1	0,5±1,1	0,055
Boy SDS	0,8±1,2	0,6±1,3	0,042
VKİ SDS	0,6±0,9	0,2±1,1	0,069
Telaş n(%)			0,269
Evre 2	94 (%50,0)	12 (%80,0)	
Evre 3	47 (%25,0)	2 (%13,3)	
Evre 4	43 (%22,9)	1 (%6,7)	
Evre 5	4 (%2,1)		
Pubarş n(%)			0,256
Evre 1	98 (%52,1)	12 (%80,0)	
Evre 2	63 (%33,5)	3 (%20,0)	
Evre 3	18 (%9,6)		
Evre 4	8 (%4,3)		
Evre 5	1 (%0,5)		
Menarş n(%)	16 (%8,5)	0 (%0,0)	

Akselere ergenlik tanısı almış çocukların klinik özellikleri tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Akselere ergenlik tanısı almış çocukların klinik özellikleri

	Kız n: 42	Erkek n:1	p*
Başvuru yaşı (yıl)	8,5 (6,3-10,2)	10,7	
Yakınma süresi (hafta)	22,8 (1-128)	4	
Doğum ağırlığı (g)	3111±564	3000	
Prematürite n(%)	2 (%4,8)	1 (%100)	
Ağırlık SDS	1,0±0,9	1,6	
Boy SDS	0,9±1,0	2,2	
VKİ SDS	0,8±0,9	0,9	
Telaş n(%)			
Evre 2	18 (%42,8)		
Evre 3	16 (%38,1)		
Evre 4	7 (%16,7)		
Evre 5	1 (%2,4)		
Pubarş n(%)			
Evre 1	17 (%40,5)		
Evre 2	16 (%38,1)		
Evre 3	7 (%16,7)		
Evre 4	1 (%2,4)		
Evre 5	1 (%2,4)	1 (%100,0)	
Menarş n(%)	1 (%2,4)		

*Akselere ergenlik tanısı konulmuş sadece bir çocuk olduğundan gruplar arasında istatistiksel analiz yapılmadı.

Prematür pubarş tanısı almış çocukların klinik özellikleri tablo 15'te özetlenmiştir. Bu çocuklardan 7,4 yaşında 1'i kız ve 8,1 yaşında 1'i erkek non-klasik konjenital adrenal hiperplazi (tüm prematür pubarş olgularının %6,3'ü) tanısı almış. Bu çocukların DHEAS düzeyleri 79,2 ve 169 mcg/dl ve 17-OH progesteron düzeyleri 3,85 ve 8,94 ng/ml saptanmış. Kemik yaşlarında belirgin bir ilerleme gözlenmemiş.

Tablo 15. Prematür pubarş tanısı almış çocukların klinik özellikleri

	Kız n: 15	Erkek n:17	p
Başvuru yaşı (yıl)	6,9 (4,4-8,2)	8,4 (5,3-9,2)	<0,001
Yakınma süresi (hafta)	4 (1-52)	6 (1-52)	0,440
Doğum ağırlığı (g)	2965±397	3225±464	
Prematürite n(%)	1 (%6,7)	0 (%0,0)	
Ağırlık SDS	2,1±0,8	1,3±0,9	0,036
Boy SDS	1,2±1,0	1,3±1,1	0,777
VKİ SDS	1,9±0,7	0,8±0,9	0,002
Pubarş n(%)			0,070
Evre 1*	6 (%40,0)	2 (%11,8)	
Evre 2	9 (%60,0)	12 (%70,6)	
Evre 3		3 (%17,6)	
Evre 4			
Evre 5			

*Tanner evre 1 pubik kıllanması olanlar aksiller kıllanma ile başvurmuştu.

5. TARTIŞMA

Erken ergenlik, çocukların beklenenden daha erken yaşta ikincil cinsel özelliklerini geliştirmesi olarak tanımlanır. Bu durum sadece idiyopatik nedenlerle değil, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden santral sinir sistemi tümörleri veya travmaya ikincil olarak karşımıza çıkabilir. Erken ergenlik ile ilişkili olarak büyüme plaklarının erken füzyonu çocuğun büyümesini olumsuz etkileyebilir. Bunun yanı sıra ergenlik ilişkili psikososyal etkilerinin de olması muhtemeldir. Bu araştırmada, bir üçüncü basamak sağlık merkezine erken ergenlik kaygısı ile getirilen çocukların klinik özellikleri incelenmiştir.

Erken ergenlik santral erken ergenlik ve periferik erken ergenlik olarak gruplandırılır. Santral erken ergenlik, HHG aksının aktivasyonuna bağlı gelişirken periferik erken ergenlikte aks aktif değildir. Prematür telarş ise normal ergenlik varyantıdır. Çalışmamızdaki kız çocukların tanı dağılımına bakıldığında olguların % 23,8'i (188 olgu) santral erken ergenlik, % 1,9'u (15 olgu) periferik erken ergenlik, % 5,3'ü (42 olgu) akselere ergenlik, % 9,9'u (78 olgu) prematür telarş, % 0,4'ü (3 olgu) prematür menarş, % 1,9'u (15 olgu) erkenimsi ergenlik, % 1,8'i (14 olgu) prematür adrenarş ve % 0,1'i (1 olgu) non klasik konjenital adrenal hiperplazi tanısı ile takip edilmekteydi. Çalışmamızdaki erkek çocukların tanı dağılımına bakıldığında ise olguların % 14,6'sı (7 olgu) santral erken ergenlik, % 2,1'i (1 olgu) akselere ergenlik, % 2,1'i (1 olgu) erkenimsi ergenlik, % 33,3'si (16 olgu) prematür adrenaş ve % 2,1'ü (1 olgu) non klasik konjenital adrenal hiperplazi tanısı ile takip edilmekteydi. Kaplowitz ve ark. çalışmalarında erken ergenlik şikayeti ile başvuran ya da gönderilen olgular sınıflandırıldığında %46'sı prematür adrenarş, %18'i prematür telarş, %9'u santral erken ergenlik, %9 u erken meme gelişimi, %8'i süt çocuğundaki pubik kıllanma, %5'i prematür adrenarş olarak tanı alırken, olguların %6'sında ergenlik saptanmamıştır (123, 151). Vries ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların % 78,6'sı (81 olgu) santral erken ergenlik, % 21,3'ü (22 olgu) prematür telarş tanısı almıştı (152). Bridge ve arkadaşlarının çalışmalarında tanı dağılımını cinsiyete göre yaparak kızların % 45'i santral erken ergenlik, % 42'si prematür telarş, % 10'u prematür adrenarş, % 3'ünü periferik erken ergenlik olarak saptamıştır. Cisterno ve arkadaşlarının çalışmasında ise % 97,7 santral erken ergenlik, % 2,3'ü periferik erken ergenlik tanısı almıştır (153). Bu çalışma grubunda diğer çalışmalarda olduğu gibi

santral erken ergenlik sıklığının prematür telarş ve periferik erken ergenliğe göre fazla olduğu görüldü.

Çalışmada yer alan 839 çocuğun büyük çoğunluğunu kız çocukları oluşturmaktaydı. Değerlendirilen hem kız hem erkek çocukların yaklaşık yarısında ergenlik gelişimlerinin normal olduğu tespit edildi. Bu durum bölgemizde ve muhtemelen ülkemizin genelinde birinci ve ikinci basamak sağlık kurumlarında çocukların ergenlik gelişimlerinin değerlendirilmesinde bir yetersizlik söz konusu olduğunu göstermektedir. Bu durum sağlık çalışanlarının bu konu hakkında yetersizliklerinden kaynaklanmış olabileceği gibi ailelerin daha ileri sağlık kurumlarına direkt başvuru eğilimlerinden de kaynaklanmış olabilir.

Bulgularımız kız çocuklarında erken ergenlik sıklığının erkeklere nazaran daha fazla olduğunu gösterdi. Literatürde birçok gözlemsel çalışma ile erken ergenliğin kız çocuklarında erkek çocuklarından daha sık rastlanan bir durum olduğu gösterilmiştir. Kızlarda gerçekleşen erken ergenlik vakaları, yapılan araştırmalarda genellikle %86-92 arasında değişmektedir (41). Bizim çalışmamızda bu oran %94,3 olarak literatüre ile benzerlik göstermektedir. Ulusal hasta kayıt sistemlerini baz alan çok az sayıdaki çalışmadan birinde Danimarka'da 1993-2001 yılları arasında erken ergenlik sıklığının kızlarda %0,2 (5-9 yaş grubu için %0,8) ve erkeklerde %0,05'ten az olduğunu hesaplamıştır (154). Bu cinsiyet farkının nedeni tam olarak ortaya konulmamış olmasına rağmen istikrarlı iyileşmiş yaşam koşulları (beslenme, daha az infeksiyöz hastalıklar) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Gebelik süresine bağlı olarak düşük doğum ağırlığına sahip çocukların, erken yaşlarda hızla kilo ve boy kazanmaları durumunda erken ergenlik riskinin arttığı belirtilmektedir (155-158). Bu çalışma grubunda santral erken ergenliği olan kız çocuklarında düşük doğum ağırlığı sıklığının %10,6 ile normal toplumdaki sıklığına göre fazla olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte bu verinin santral erken ergenlik ile ilişkisini değerlendirmek mümkün değildir. Prematürite, çocuklarda ergenlik sürecinin başlangıç ve ilerleyişini etkileyebilecek önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (159). Buna karşın bu araştırmaya konu santral erken ergenliği olan çocuklarda prematürite sıklığında dikkati çeken bir farklılık yoktur. Bir kısım hastada ergenlik gelişiminde perinatal faktörler rol oynamış olabilir.

Kız çocuklarında erken ergenliğin aşikar belirtisi genellikle meme büyümesi olmaktadır. Pubik ve aksiller kıllanma meme gelişiminden önce olabileceği gibi aynı zamanlarda ve sonrasında da olabilir. Erişkin tip ter kokusu genellikle pubik kıllanma ile aynı zamanda olmaktadır (110). Bu nedenle kız çocukların erken ergenlik kaygısı ile getirilmeleri genellikle tek başına meme büyümesinin varlığı veya meme büyümesi ile beraber pubik ve/veya aksiller kıllanma varlığı ile olmaktadır. Bu çalışma verileri de en sık yakınmanın kız çocuklarında meme büyümesi veya meme büyümesi ile beraber pubik ve/veya aksiller kıllanma (%90) olduğunu göstermiştir. İstanbul medipol üniversitesinde yapılan yapılan bir çalışmada erken ergenlik şikayeti ile başvuran kız çocuklarının başvuru şikayetlerinin dağılımı %53.2'si meme büyümesi, %26'sı genital/koltuk altı kıllanma, %8.6'sı meme gelişimi ile birlikte genital/koltuk altı kıllanma ve %11'i adet kanaması olduğu tespit edilmiş (160). Eklioğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erken ergenlik şikayeti ile başvuran kız çocuklarının %14,6'sında meme büyümesi, %4,2'sinde pubik/aksiller kıllanma, %3,1'inde adet kanaması ve %21,9'u ise ergenlik gelişimin normal varyantlarıydı (161). Karadeniz teknik üniversitesinde yapılan bir çalışmada ise kız çocuklarının %37'i sadece meme büyümesi, %11'i sadece kıllanma, %27'si meme büyümesi ve kıllanma, %10'u sadece adet kanaması ve %12'si meme büyümesi, kıllanma ve adet kanaması ve %3'ü boy uzaması, iştah artışı ve akne şikayetleri ile başvurduğu tespit edilmiş (162).

Erkek çocuklarda erken ergenliğin kanıtı testis büyümesidir. Fakat bu bulgu hemen göze çarpmayan bir durum olduğundan çocuk ve ebeveynler tarafından fark edilemez. Erken ergenliği olan erkek çocuklar sıklıkla pubik ve/veya aksiller kıllanma nedeni ile getirildiklerinde tanı almaktadırlar. Bu çalışma verileri de en sık yakınmanın erkek çocuklarında pubik ve/veya aksiller kıllanma (%95) olduğunu saptamıştır. Karadeniz teknik üniversitesinde yapılan bir çalışmada erkek çocuklarının %58'i kıllanma, %26'sı testis ve peniste büyüme, %16'sı seste kalınlaşma, ter kokusu, boy uzamasında hızlanma ve aknelerin görülmesi şikayetleri ile başvurduğu tespit edilmiş (162).

Normal ergenlik süreci anatomik değişikliklere öncülük eden hormonal değişiklikler ile karakterizedir. Bu hormonal değişikliklerin mutad ergenlik yaşından önce tanımlanması erken ergenlik tanısının laboratuvar özelliklerini oluşturmaktadır.

Kızlarda iç genital yapının tanımlanması erken ergenlik tanısının görüntüleme özelliklerini oluşturmaktadır. Bu neden ile erken ergenlik kaygısı ile değerlendirilen çocuklarda laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri kullanılmaktadır. Ergenlik sürecinin temposu çocuklar arasında farklılık gösterebildiğinden çocukların bir dönem izlenmesi tanı için önem arz etmektedir. Bu nedeni ile erken ergenlik tanısı bazı çocuklar için normal ergenlik yaş sınırları içine sarkabilmektedir.

Bu çalışmada SEE olan kız çocuklarında başvuru ortanca yaşı 7,9 yıl iken erkek çocuklarda 8,9 yıl olarak bulundu. Türkiye yapılan santral erken ergenlik vakalarını değerlendiren önceki çalışmalardan Yıldırım ve ark. tanı anındaki ortalama yaşı 7,3 yıl olarak bildirmişler (163), Vuralı ve ark. ise yaş ortalaması 6,1 olarak bildirmişlerdir (164). Kim ve ark. 2017 yılında yaptığı çalışmada santral erken ergenlik tanılı olguların tanı yaşı $7,62 \pm 0,46$ yıl olarak bulunmuştur (165). Ying ve ark.'nın çalışmasında ise $7,1 \pm 0,75$ yıl olarak bulunmuştur (166). Yurt dışında yapılmış farklı iki çalışmada ortalama tanı yaşı 6,0 ve 8,5 yaş olarak bildirilmiştir (150, 151). Başvuru anındaki tanı yaşlarında gözlenen farklılıklar sağlık hizmetlerine ulaşım süreçlerini etkileyen faktörlerdeki değişkenliklerden kaynaklanabilir.

Kızlarda santral erken ergenliğin en sık sebebi idiyopatik erkeklerde ise en sık sebep organik beyin lezyonlarıdır. Organik nedenli santral erken ergenlik görülme sıklığı kız çocuklarında (%8-33) iken erkek çocuklarda (%40-90) olarak bulunmuştur. Bu nedenle, kılavuzlar santral erken ergenlik tanısı alan çocuklara rutin kranial görüntüleme yapılmasını önermektedir (167). Erkeklerde organik sebepli santral erken ergenlik görülme sıklığı 2000 yılı öncesinde yapılan çalışmada %73- %94 olarak bulunmuş, ancak sonrasında yapılan çalışmalarda bu sıklığın geniş bir aralığı olduğu (%25-%83) görülmüştür. Türkiye'de Alikasifoğlu ve arkadaşlarının 2015 yılında santral erken ergenlik tanılı 100 erkek çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların %26'sının organik, %74'ünün idiyopatik santral erken ergenlik tespit etmiştir (168). J. Lee ve arkadaşlarının 2017'de 71 erkek hasta incelemesinde 44 olgu (%62) idiyopatik santral erken ergenlik tanısı alırken, 27 olguda (%38) organik etioloji saptanmıştır. Daha önceki çalışmaların ve endokrin referansların aksine, son çalışmalarda erkek çocuklarda idiyopatik santral erken ergenlik, organik sebepli santral erken ergenliğe göre daha sık saptanmıştır (169). Benzer başka çalışmalarda erkek çocuklarda idiyopatik santral erken ergenlik prevalansının daha fazla olduğunu

gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda santral erken ergenlik tanısı olan kısıtlı sayıda erkek çocuktan sadece birinde (1/7) anormal MR bulgusu (mikroadenom görünümü) tespit edilmişti.

Santral erken ergenlik tanısı almış kız çocuklarda Ng ve ark. anormal MR bulgusu oranını % 10 olarak tespit etmişler (170) ve erken ergenlik kliniğindeki tüm kızlarda kraniyal MRI taramalarının endike olduğunu vurgulamıştır. Ters olarak Cantaş Özdemir ve ark. yaptıkları sistemik derleme ve metaanalizlerinde ise herhangi bir nörolojik endişesi olmayan 6 yaş üstü santral erken ergenlik şikayeti olan kızlarda rutin MR'ın faydasının kesin olmadığını rapor etmişlerdir (171). Bu hasta serisinde kız çocuklarının büyük çoğunluğunda (%85,6) kraniyal görüntülemeleri normal olarak raporlandığı, anormal görüntüleme bulguları saptanan kızlarda saptanmış olan anormalliklerin santral erken ergenlik ile ilişkili olmadığı gözlemlendi. Bu veriler özellikle 6 yaşından büyük, nörolojik anormallik varlığı lehine muayene bulgusu olmayan çocuklarda kraniyal görüntüleme yapılmayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tümü geç başvuru yaşı nedeni ile tedavi almayan çocukların oranı (%8,5) nispeten düşükken, tedavi gören çocuklar ülkemizde santral erken ergenlik tanısı ile kullanımında olan leuprolid asetat veya triptorelin tedavisi almıştı. Bu iki preparat santral erken ergenlik tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. En az üç dekat başarılı olarak kullanılan ve çalışma sonuçları literatürde sıkça yayımlanan GnRH agonisti triptorelin günümüzde hala güvenilir tedavi seçenekleri arasındadır (172). Klinik kullanım geçmişi benzer olan bir LHRH analogu olan leuprolid asetat tedavisi de benzeri şekilde başarılı sonuçlara sahiptir (173). Ayda bir cilt altı enjeksiyonlar şeklinde uygulanan tedavi çocukların kemik yaşı kızlarda 11 yaş erkeklerde 12 yaş oluncaya kadar devam etmektedir. Aile ve çocuklarda tedavi ve sürekli hastane takipleri stres oluşturmakta ve bazı çocuklar tedavileri erken bırakabilmektedir. Bu hasta serisinde izlemde takipten çıkan çocukların oranı (%20,9) olduğu gözlemlendi. Bu durum tanı anında ailelere tedavi süreci hakkında daha ayrıntılı bilgi verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Santral erken ergenlik teşhisinde, ultrason ile uterus hacminin > 1,8 ml veya uzun aksının >34 mm olması ergenlik lehine değerlendirilmektedir. Ayrıca 1,2 ml eşik değeri ile over hacminin %82 hassasiyet ve %95 özgüllük sunduğu bildirilmiştir. Ek olarak LHRH testinde luteinize edici hormonun folikül uyarıcı hormona oranının 1,0

eşik değeri hassasiyet ve %100 özgüllük göstermektedir. Bu çalışmaya konu santral erken ergenlik tanılı çocukların ultrasonografi verileri uterus uzun aksının ortalama 31,6 mm, sağ ve sol over hacimlerinin ortalama 2,8 ve 2,4 ml olduğunu gösterdi. Sonuç olarak, uterus ve over hacminin ultrasonografik ölçümü, izole prematür telarş ile santral erken ergenlik ayırt etmede kullanılmaktadır (174). Bununla birlikte klinik olarak prematür telarş tanısı almış çocukların klinik izlemleri önem arz etmektedir. Özellikle santral erken ergenlik olgularının erken dönemleri klinik ve laboratuvar olarak prematür telarş ile örtüşebilmektedir.

Prematür telarş, sekonder cinsiyet özelliklerinin diğer bulguları olmaksızın sekiz yaşından önce kızlarda izole meme gelişimi olarak tanımlanmaktadır (175). Türkiye'de sekiz yaşın altında prematür telarş prevalansının %8,9 olduğu tahmin edilmektedir (176). Prematür telarş vakalarının %9-14'ünün erken ergenliğe ilerleyebileceği bildirilmiştir (177). Prematür telarşın gelişimi için endokrin bozucu çevresel faktörler, obezite ve prematürite sıkça suçlanmakta fakat kesin faktörler belirlenememiştir (178). Selver Eklioglu ve ark. tarafından sunulan 2016 yılında yapılmış bir çalışmada, erken ergenlik semptomları için takip edilen 96 kızdan 14'ünün prematür telarş tanısı aldığı belirtilmiştir (179). Bu vakaların yaş dağılımı ortalama $5,9 \pm 2,2$ yıl olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda vakaların ortanca yaşı 7,2 yıl olarak belirlenmiştir. Atay ve ark. (176). çalışmasında, İstanbul'da prematür telarş prevalansının %8,3 olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda, prematür telarşlı çocukların başvuru yaşının ortanca olarak yaklaşık 7 yıl civarında olduğu saptandı. Yakınma süresinin bazı çocuklarda bir hafta gibi kısa iken bazılarında çok daha uzun olduğu görülmektedir. Santral erken ergenliği olan çocuklar ile karşılaştırıldığında yakınma süresi, doğum ağırlığı, prematürite sıklığı, ağırlık, boy ve VKİ SDS'leri açısından bir fark saptanmadı. Bununla birlikte başvuruda klinik bulgular (telarş ve pubarş) santral erken ergenliği olan çocuklarda Tanner evrelemesine göre ileri evrelerde olduğu gözlemlendi. Verilerimiz ışığında özellikle meme Tanner evre 3 ve sonrası meme gelişimi olan çocuklarda öncelikle santral erken ergenlik varlığı düşünülmesi gerektiğini söyleyebiliriz. Prematür telarşın gelişimi için en önemli risk faktörünün VKİ SDS olduğu gösterilmiştir. Prematür telarş vakalarının %56'sının VKİ SDS >1 , %46'sının 1 ile -1 arasında olduğu ve sadece %1,4'ünün < -1 olduğu belirtilmiştir. Bizim verilerimize göre prematür telarşlı

çocukların ortalama VKİ SDS düzeyleri 0,4 SDS ile sağlıklı çocuklara oldukça benzer çıktı.

Bu çalışmada prematür telarş tanısı konulmuş çocukların yaklaşık 2/3'ü düzenli olarak takiplerine gelmedikleri gözlemlendi. Prematür telarş olgularının önemli bir kısmında meme büyümesinin spontan olarak gerileyebildiği bilinmektedir. Muhtemelen bu takipsiz çocukların bir kısmında klinik gerilemiş olduğundan aileleri tarafından tekrar kontrol muayenelerine getirmemişlerdir.

Prematür pubarş, pubik veya koltuk altı kıllarının kızlarda 8 yaşından, erkeklerde ise 9 yaşından önce ortaya çıkması olarak tanımlanır. Yetişkin ter kokusu, hafif sivilce, ciltte ve saçta yağlanmada artış oluşabilir. Prematür adrenarş, erken pubarşa ek olarak adrenarşın göstergesi olan adrenal C19 steroid paterninin (tipik olarak 40 mcg/dL'nin üzerinde bir dehidroepiandrosteron sülfat [DHEAS] konsantrasyonu olarak tanımlanır) biyokimyasal olarak gösterilmesi olarak tanımlanan idiyopatik bir durumdur. Kılınmaya ek olarak, yağlı cilt veya saç, akne (tipik olarak mikro komedonal) ve/veya yetişkin ter kokusu, erken adrenarşın klinik belirtileri olarak ortaya çıkabilir. Erken adrenarşın genel olarak normal olgunlaşmadaki bir varyasyon olduğu düşünülse de tanı için adrenal steroid yüksekliğine neden olan diğer nedenlerin dışlanmasını gerektirir. Adrenarşal steroidler ağırlıklı olarak DHEAS ve dehidroepiandrosteron (DHEA), bunların öncüleri, metabolitleri ve daha az ölçüde diğer androjenik steroidlerdir. Bu steroidlere "C19 steroidleri" adı verilir (180).

Pubik kılların gelişiminin tipik zamanlaması ve hızı birçok büyük çalışmada rapor edilmiştir (12, 57, 58, 181, 182). Bu veriler, popülasyonlar arasındaki zamanlamadaki farklılıkları ve incelenen her popülasyon içindeki varyansı göstermektedir. Örnek olarak, Danimarka'da yapılan bir çalışmada (154), Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çalışmalarla karşılaştırıldığında pubik kılların çok daha geç geliştiği rapor edilmiştir (183). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki araştırmalar ayrıca pubik kıllarının gelişiminin başlangıcında ve diğer ergenlik dönüm noktalarında ırk ve etnik kökene bağlı farklılıklar olduğunu bildirmektedir. Ergenlik zamanlamasındaki bu farklılıkların, popülasyondaki bireyler arasındaki genel farklılıklardan daha küçük olduğunu belirtmek önemlidir. Klinik kararlar, bireysel hastanın özelliklerine ve aile geçmişiyle dayanmalı ve daha az olarak ırksal veya etnik kökene dayanmalıdır. Prematür pubarş kızlarda erkeklere göre daha yaygındır ve görülme sıklığı kızların

erkeklerle oranı 4:1 veya daha yüksektir (176, 184, 185). Prematür pubarş pediatrik pratikte sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. The Pediatric Research in Office Settings (PROS) çalışması, Amerika Birleşik Devletleri ve Porto Riko'da 17.000'den fazla sağlıklı kız çocuğunun ergenlik gelişimini bir pediatrik muayenehane ortamında değerlendirilmiş (186). Bu kesitsel çalışma, sekiz yaşın altındaki Siyah kızların yaklaşık yüzde 17'sinde ve Beyaz kızların yaklaşık yüzde 3'ünde pubik kıllanma gelişiminin mevcut olduğunu bildirmiştir (187). PROS çalışmasındaki 4131 erkek çocukta dokuz yaşın altındakilerin yüzde 5'inden azında pubik kıllanma gelişimi görülmüştür (186, 187). Bu veriler, ofis uygulamalarının tespit yanlılığı nedeniyle sıklık verileri olarak kullanılmamalıdır (180, 188). Bizim çalışmamızda prematür pubarş tanılı kızların ortanca yaşı 6,9 erkek çocukların ortanca yaşı 8,4 yıl olarak tespit edildi. Cinsiyet dağılımı açısından belirgin bir fark saptanmadı. Çalışmamızın kesitsel özelliği göz önünde bulundurulduğunda bu verilerin tüm toplum açısından genellendirilemeyeceğini belirtmeliyiz.

Prematür pubarş 4-5 yaşından önce olması beklenmez ancak nadiren daha erken gelişebilir (182, 189). Bu çalışmada en küçük yaş kızlarda 4,4 ve erkeklerde 5,3 yıl olarak tespit edildi. İki yaşın altındaki kız ve erkek çocuklarda genital/skrotal kıllanma bildirilmiştir. Bazı durumlarda, bu genital/skrotal kıllanma, eksojen androjenlere maruz kalma veya pişik kremlerinin yoğun kullanımıyla ilişkilendirilmiştir; bu çocuklarda dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) konsantrasyonları minimal düzeyde yükselebilir ancak genel olarak 40 mcg/dL'nin altında seyrederek. Genellikle kıllanma kendiliğinden düzelir ancak ergenliğin ek belirtilerini değerlendirmek için çocukların takip edilmesi gerekmektedir (189, 190).

Prematür adrenarş olgularının bir kısmında obezite ve insülin direncinin neden olduğuna dair kanıtlar gösterilmiştir (108, 138, 139, 191). İnsülin direncinin sebebi her zaman obezite ile ilgili olmayabilir (55, 180). Obezite ve insülin direncinin prematür adrenarş ile nasıl bir ilişkisi olduğu tam olarak bilinmemektedir ancak multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (190, 192). Birkaç kohortta düşük doğum ağırlığı nedeniyle erken çocukluk döneminde oluşan yağlanmaya tepkinin prematür pubarşa neden olduğu bulunmuş (182, 191). Bu çalışma verileri incelendiğinde özellikle kız çocuklarında VKİ SDS ortalaması 1,9 ile obezite sınırında olduğu gözlemlendi. Bu sonuç

prematür pubarş olan kızların büyük çoğunluğunun kilolu veya obez olduğunu yaklaşık yarısının ise obez olarak sınıflandırılabilceğini tespit etmiştir.

İzole prematür pubarş olgularının büyük çoğunluğunu prematür adrenarş olguları oluştururken ayırıcı tanıda non-klasik veya virilizan konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden tümörler, Cushing sendromu, nadir konjenital steroid metabolizma bozuklukları göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmada prematür pubarş tanı almış 32 çocuktan biri kız 2'sinde (%6,3) non klasik konjenital adrenal hiperplazi saptandı. Bu çocukların biyokimyasal özelliklerine bakıldığında bazal 17-OH progesteron düzeyleri 3,85 ve 8,94 ng/ml olduğu tespit edildi. Genel bir kabul olarak prematür pubarşlı çocuklarda 17-OH progesteron düzeyinin >2 ng/ml olması konjenital adrenal hiperplazi açısından tetkik edilmesi gerektiği şeklinde yorumlanmaktadır. Her iki çocuğun bazal 17-OH progesteron düzeyi bu eşik değerin üzerinde idi. Diğer bir laboratuvar parametresi olan DHEAS düzeyleri 79,2 ve 169 mcg/dl olarak saptanmıştı. Prematür pubarşlı çocuklarda DHEAS düzeyinin >115 mcg/dl olması konjenital adrenal hiperplazi açısından tetkik edilmesi gerektiği şeklinde yorumlanmaktadır. Bir çocuğun DHEAS düzeyi bu eşik değerin altında saptanmıştı.

Periferik erken ergenlik, çeşitli etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Bu nedenler arasında gonad, adrenal bez veya eksojen kaynaklardan kaynaklanan cinsel özgü steroid hormonlarının artmış salınımı bulunmaktadır. Periferik erken ergenlik (PEE) tanısı alan kız çocuklarda başvuru yaşı, bu çalışma sonuçlarına göre ortalama 6,5 yıl olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada PEE'li çocukların 2'sinde McCune Albright sendrom (MAS) tanısı konulmuştu, geriye kalanlar fonksiyonel over kistleri ile ilişkili bulunmuştu. Café au lait lekeleri, fibroz displazi ve özellikle erken ergenlik olmak üzere endokrin fonksiyonlarda anormallikler MAS'sın üç ana klinik özelliğini oluşturmaktadır (193). Tekrarlayan foliküler kist oluşumu ve menstrual kanama varlığında akla gelmelidir (194).

İzole prematür menarş, diğer ergenlik bulguları yokluğunda uygunsuz şekilde erken yaşta gelişen vajinal kanama olarak tanımlanır. Bir dışlama tanısı olduğundan tanı koyabilmek için santral erken ergenlik, periferik erken ergenlik, dışarıdan östrojen alımı, vulvovajinit, üretral prolapsus, vajinal yabancı cisimler, vajinal tümörler ve

cinsel istismar gibi diğerlerinin dışlanması gerekir. Bu hasta serisinde yaşları 7,9, 8,8 ve 10,3 olan 3 çocukta izole prematür menarş tanısı konuldu.



6. SONUÇ

Mevcut çalışma bir üçüncü basamak sağlık merkezinde 6 yıllık bir sürede erken ergenlik kaygısı ile getirilmiş çocukların geriye dönük olarak kapsamlı bir değerlendirmesini sunmaktadır. Özellikle başvuruların önemli bir kısmının normal ergenlik gelişimi olan çocuklar olması birinci ve ikinci basamak sağlık hizmetlerinin etkinliğini sorgulamaktadır. Çalışma verileri aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir.

1. Erken ergenlik belirtileri ile başvuran 839 çocuğun 48'i (%5,7) erkek 791'i (%94,3) kız olduğu tespit edildi. Bu çalışma ile erken ergenliğin kız çocuklarında erkek çocuklarından daha sık rastlanan bir durum olduğu gösterilmiştir.
2. Kız çocuklarının en sık yakınmasının meme büyümesi veya meme büyümesi ile beraber pubik ve/veya aksiller kıllanma (%90) ve erkek çocuklarda ise ergenliğin ilk bulgusu testis büyümesi olmasına rağmen en sık yakınmanın erkek çocuklarında pubik ve/veya aksiller kıllanma (%95) olduğu tespit edildi.
3. Tanı dağılımı incelendiğinde kız çocuklarında en sık tanıların sırasıyla %55,9 normal ergenlik ve %25,7 santral erken olurken, erkek çocuklarda %45,8 normal ergenlik ve %35,4 prematür adrenarş olduğu görüldü.
4. Santral erken ergenlik tanısı alan kız ve erkek çocuklar arasında yakınma süresi, doğum ağırlığı ve antropometrik ölçümlerinde istatistiksel fark olmadığı tespit edildi. Kızlarda başvuru yaşı incelendiğinde yaş ortancasının 7,9 yıl, en erken yaştan 3,5 yıl ve en geç yaştan 10,7 yıl olurken erkek çocuklarda ise yaş ortancasının 8,9 yıl, en erken yaştan 7,9 yıl ve en geç yaştan 9,7 yıl olduğu tespit edildi.
5. Santral erken ergenlik tanısı almış çocukların hipofiz MR incelemeleri değerlendirildiğinde kız ve erkeklerde benzer sonuç olduğu çocukların yaklaşık %85'inin normal olduğu az sayıda olguda (yaklaşık %15) erken ergenlik ile ilişkili olmadığı düşünülen santral sinir sistemi anormallikleri tespit edildi.
6. Santral erken ergenlik tanısı alan hastaların %91,5 tedavi aldığı ancak bunların 5 te 1 nin tedavaiye uyum sağlamadığı gözlemlendi.
7. Prematür telarş tanılı hastaların santral ergenlik tanılı hastalara nazaran başvuru anında bakılan telarş ve pubarş için Tanner evrelerinin daha erken olduğu gözlemlendi.
8. Santral erken ergenlik ve periferik erken ergenlik tanılı çocuklar karşılaştırıldığında grupların başvuru özellikleri, oksolojik verileri ve muayene bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

9. Santral erken ergenlikle başvuran kız çocukların yaş ortancası 7,9 yıl iken periferik erken ergenlik tanılı çocuklarda ortalama yaşın 6,5 yıl olduğu tespit edildi.
10. Prematür pubarş tanısı almış çocuklardan 7,4 yaşında 1'i kız ve 8,1 yaşında 1'i erkek non-klasik konjenital adrenal hiperplazi (tüm prematür pubarş olgularının %6,3'ü) tanısı almış. Bu çocukların DHEAS düzeyleri 79,2 ve 169 mcg/dl ve 17-OH progesteron düzeyleri 3,85 ve 8,94 ng/ml saptanmış. Kemik yaşlarında belirgin bir ilerleme gözlenmemiş.
11. Prematür pubarş tanılı çocukların VKİ SDS değerinin santral erken ergenlik tanılı kız çocuklarına nazaran daha yüksek olduğu tespit edildi.
12. Erken ergenlik vakalarında doğru tanının konulması, takip ve tedavilerinin yapılması önemlidir. Bu neden ile çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının çocukların ergenlik gelişimlerini takip etmeleri ve anormal ergenlik özellikleri gösterenlerin tanı süreçlerini yönetebilmeleri gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Styne D. Physiology of puberty. *Hormone Research in Paediatrics*. 1994;41(2):3-6.
2. Barnes HV. Physical growth and development during puberty. *Medical Clinics of North America*. 1975;59(6):1305-17.
3. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2019;33(3):101265.
4. Styne DM, Grumbach MM. Puberty in boys and girls. *Hormones, brain and behavior*: Elsevier; 2002. p. 661-716.
5. Alotaibi MF. Physiology of puberty in boys and girls and pathological disorders affecting its onset. *Journal of adolescence*. 2019;71:63-71.
6. Boxer AM, Tobin-Richards M, Petersen AC. Puberty: Physical change and its significance in early adolescence. *Theory into practice*. 1983;22(2):85-90.
7. Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans--a review. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2009;15(6):RA137-45.
8. Tsutsui K, Son YL, Kiyohara M, Miyata I. Discovery of GnIH and its role in hypothyroidism-induced delayed puberty. *Endocrinology*. 2018;159(1):62-8.
9. Kiyohara M, Son YL, Tsutsui K. Involvement of gonadotropin-inhibitory hormone in pubertal disorders induced by thyroid status. *Scientific reports*. 2017;7(1):1042.
10. Tsutsui K, Ubuka T. Discovery of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH), progress in GnIH research on reproductive physiology and behavior and

perspective of GnIH research on neuroendocrine regulation of reproduction. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2020;514:110914.

11. Gordon A. Neurologic manifestations of puberty. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1923;57(1):74-5.
12. Susman EJ, Dorn LD. *Puberty: Its role in development*. 2013.
13. Houghton L. *Juvenility, Puberty and Adolescence Among Bangladeshi and British Youth*: Durham University; 2013.
14. Stone CP, Doe-Kulmann L. Notes on the mental development of children exhibiting the somatic signs of puberty praecox. *Teachers College Record*. 1928;29(9):389-97.
15. Yeşilkaya E. Endokrin bozucular. *Güncel Pediatri*. 2008;6(4):76-82.
16. Çetinkaya S. Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2009;36(1):59-66.
17. Ellison PT, Reiche MW, Shattuck-Faegre H, Breakey A, Konecna M, Urlacher S, et al. Puberty as a life history transition. *Annals of human biology*. 2012;39(5):352-60.
18. Wright C, Booth I, Buckler J, Cameron N, Cole T, Healy M, et al. Growth reference charts for use in the United Kingdom. *Archives of disease in childhood*. 2002;86(1):11-4.
19. Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease. *Pediatric research*. 2003;53(2):205-10.
20. Amaro F, Chiarelli F. Growth and puberty in children with inflammatory bowel diseases. *Biomedicine*. 2020;8(11):458.
21. Rogol AD, Clark PA, Roemmich JN. Growth and pubertal development in children and adolescents: effects of diet and physical activity. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(2):521S-8S.

22. O'Connor DM, Blache D, Hoggard N, Brookes E, Wooding FP, Fowden AL, et al. Developmental control of plasma leptin and adipose leptin messenger ribonucleic acid in the ovine fetus during late gestation: role of glucocorticoids and thyroid hormones. *Endocrinology*. 2007;148(8):3750-7.
23. 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 U S A*. 1994;91(1):395-9.
24. Keen KL, Burich AJ, Mitsushima D, Kasuya E, Terasawa E. Effects of pulsatile infusion of the GABA(A) receptor blocker bicuculline on the onset of puberty in female rhesus monkeys. *Endocrinology*. 1999;140(11):5257-66.
25. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, et al. Paternally Inherited DLK1 Deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1557-67.
26. Nursel MŞ. Kızlarda santral puberte rekoks ve prematür telarşta antimüllerian hormonun rolü. 2014.
27. Mulrenin EM, Witkin JW, Silverman A-J. Embryonic development of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) system in the chick: a spatio-temporal analysis of GnRH neuronal generation, site of origin, and migration. *Endocrinology*. 1999;140(1):422-33.
28. Caldani M, Antoine M, Batailler M, Duittoz A. Ontogeny of GnRH systems. *Journal of Reproduction and Fertility-Supplements only*. 1995(49):147-62.
29. Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Bakker J, Lomniczi A, Parent A-S. Cellular and molecular features of EDC exposure: consequences for the GnRH network. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(2):83-96.
30. Sétáló G, Hagino N, Dittrich E. Ontogenesis of the GnRH neuron system in the rat. A quantitative immunohistochemical study with special reference to the

extra cerebral GnRH-positive cells and the occupation of intracerebral termination fields. *Neuropeptides*. 1992;21(2):93-103.

31. Pellegrino G, Martin M, Allet C, Lhomme T, Geller S, Franssen D, et al. GnRH neurons recruit astrocytes in infancy to facilitate network integration and sexual maturation. *Nature neuroscience*. 2021;24(12):1660-72.
32. Seminara SB, Crowley WF, Jr. Kisspeptin and GPR54: discovery of a novel pathway in reproduction. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(6):727-31.
33. Navarro VM, Castellano JM, García-Galiano D, Tena-Sempere M. Neuroendocrine factors in the initiation of puberty: the emergent role of kisspeptin. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2007;8:11-20.
34. Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, Ozbek MN, Yilmaz MB, Erdogan S, et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med*. 2012;366(7):629-35.
35. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(19):10972-6.
36. Güven Bilgin RB. Kız çocuklarında poliklorinobifenillerin erken ergenliğe etkisi.
37. Balanlı E. Puberte Prekoksda Leuprolide Asetat Tedavisinin Final Boya Etkisi: Marmara Üniversitesi (Turkey); 2009.
38. Dolas Üren H. GT1-7 hücre hattında muskarinik reseptörlerin uyarımı ve blokajının GnRH ile nöronal faktörlerin ekspresyona etkisi: Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi/Lisansüstü Eğitim Enstitüsü; 2022.
39. Khater N, Khauli R, Shahait M, Degheili J, Khalifeh I, Aoun J, et al. *Front & Back Matter. Urologia Internationalis*. 2013;91(4).

40. Beyoğlu A, Meşen A. Çocuklarda İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon (Psödötümör Serebri). *Medical Research Reports*.3(3):46-53.
41. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP. Puberty in girls of the 21st century. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2012;25(5):289-94.
42. Biro FM, McMahon RP, Striegel-Moore R, Crawford PB, Obarzanek E, Morrison JA, et al. Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and white female adolescents: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr*. 2001;138(5):636-43.
43. Brooks-Gunn J, Peterson AC. *Girls at puberty: Biological and psychosocial perspectives*: Springer Science & Business Media; 2013.
44. Buluş AD, Aşci A, Erkekoglu P, Balci A, Andiran N, Koçer-Gümüşel B. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2016;26(7):493-500.
45. Blanc M. L'inhibine. *Reproduction Nutrition Développement*. 1980;20(2):573-86.
46. Coussieu C. Inhibines, aspects physiopathologiques. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*. 2003;18(6):308-19.
47. Deater-Deckard K, Li M, Lee J, King-Casas B, Kim-Spoon J. Poverty and puberty: A neurocognitive study of inhibitory control in the transition to adolescence. *Psychological science*. 2019;30(11):1573-83.
48. Visser JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Molecular and cellular endocrinology*. 2005;234(1-2):81-6.
49. Josso N, Lamarre I, Picard J-Y, Berta P, Davies N, Morichon N, et al. Anti-Müllerian hormone in early human development. *Early human development*. 1993;33(2):91-9.

50. Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;45(1):20-4.
51. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2008;19(9):340-7.
52. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annual review of physiology*. 2000;62(1):413-37.
53. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:537-56.
54. Roith DL. The insulin-like growth factor system. *Experimental diabetes research*. 2003;4(4):205-12.
55. Bondy CA, Underwood LE, Clemmons DR, Guler H-P, Bach MA, Skarulis M. Clinical uses of insulin-like growth factor I. *Annals of internal medicine*. 1994;120(7):593-601.
56. Florini JR, Ewton DZ, Coolican SA. Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endocrine reviews*. 1996;17(5):481-517.
57. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
58. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
59. 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.
60. Garn SM, LaVelle M, Rosenberg KR, Hawthorne VM. Maturational timing as a factor in female fatness and obesity. *Am J Clin Nutr*. 1986;43(6):879-83.

61. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1991;20(1):1-14.
62. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood*. 1969;44(235):291.
63. Nielsen CT, Skakkebaek N, Darling JA, Hunter W, Richardson D, Jørgensen M, et al. Longitudinal study of testosterone and luteinizing hormone (LH) in relation to spermarche, pubic hair, height and sitting height in normal boys. *European Journal of Endocrinology*. 1986;113(4_Supplement):S98-S106.
64. Hirsch M, Lunenfeld B, Modan M, Ovadia J, Shemesh J. Spermarche—the age of onset of sperm emission. *Journal of Adolescent Health Care*. 1985;6(1):35-9.
65. Hoyt LT, Niu L, Pachucki MC, Chaku N. Timing of puberty in boys and girls: Implications for population health. *SSM-population health*. 2020;10:100549.
66. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2002;110(4):e43.
67. Ellis BJ, Garber J. Psychosocial antecedents of variation in girls' pubertal timing: maternal depression, stepfather presence, and marital and family stress. *Child Dev*. 2000;71(2):485-501.
68. Boynton-Jarrett R, Harville EW. A prospective study of childhood social hardships and age at menarche. *Ann Epidemiol*. 2012;22(10):731-7.
69. Seminara SB. Mechanisms of Disease: the first kiss—a crucial role for kisspeptin-1 and its receptor, G-protein-coupled receptor 54, in puberty and reproduction. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2006;2(6):328-34.
70. Abreu AP, Macedo DB, Brito VN, Kaiser UB, Latronico AC. A new pathway in the control of the initiation of puberty: the MKRN3 gene. *Journal of molecular endocrinology*. 2015;54(3):R131.

71. Valadares LP, Meireles CG, De Toledo IP, Santarem de Oliveira R, Gonçalves de Castro LC, Abreu AP, et al. MKRN3 mutations in central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(5):979-95.
72. Seraphim CE, Argente J, Latronico AC. Delta-like 1 homolog genetics and its emerging role in human puberty. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2020;14:22-8.
73. Lin Y, He Y, Sun W, Wang Y, Yu J. Recent advances on the relationship between the delta-like noncanonical Notch ligand 1 system and central precocious puberty. *Biology of Reproduction*. 2022;107(3):679-83.
74. Settas N, Dacou-Voutetakis C, Karantza M, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP, Voutetakis A. Central precocious puberty in a girl and early puberty in her brother caused by a novel mutation in the MKRN3 gene. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(4):E647-E51.
75. Akın O. Beslenme ve Puberte İlişkisi. *Çocuk Kronik Hastalıklarında Beslenme*.17.
76. Aghaee S, Deardorff J, Greenspan LC, Quesenberry CP, Kushi LH, Kubo A. Breastfeeding and timing of pubertal onset in girls: a multiethnic population-based prospective cohort study. *BMC pediatrics*. 2019;19(1):1-8.
77. Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the literature on current changes in the timing of pubertal development and the incomplete forms of early puberty. *Frontiers in pediatrics*. 2019;7:147.
78. Al-Sahab B, Adair L, Hamadeh MJ, Ardern CI, Tamim H. Impact of breastfeeding duration on age at menarche. *American Journal of Epidemiology*. 2011;173(9):971-7.
79. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, Egemen A. The factors affecting the relation between the menarcheal age of mother and daughter. *Child: care, health and development*. 2005;31(3):303-8.

80. Carwile JL, Willett WC, Wang M, Rich-Edwards J, Frazier AL, Michels KB. Milk consumption after age 9 years does not predict age at menarche. *The journal of nutrition*. 2015;145(8):1900-8.
81. Boyd A, Golding J, Macleod J, Lawlor DA, Fraser A, Henderson J, et al. Cohort profile: the 'children of the 90s'—the index offspring of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *International journal of epidemiology*. 2013;42(1):111-27.
82. Iannotti L. The benefits of animal products for child nutrition in developing countries. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*. 2018;37(1):37-46.
83. Odongkara Mpora B, Piloya T, Awor S, Ngwiri T, Laigong P, Mworozi EA, et al. Age at menarche in relation to nutritional status and critical life events among rural and urban secondary school girls in post-conflict Northern Uganda. *BMC women's health*. 2014;14(1):1-7.
84. Villamor E, Marín C, Mora-Plazas M, Oliveros H. Micronutrient status in middle childhood and age at menarche: Results from the Bogotá School Children Cohort. *British Journal of Nutrition*. 2017;118(12):1097-105.
85. Zhu K, Zhang Q, Foo LH, Trube A, Ma G, Hu X, et al. Growth, bone mass, and vitamin D status of Chinese adolescent girls 3 y after withdrawal of milk supplementation. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(3):714-21.
86. Villamor E, Marin C, Mora-Plazas M, Baylin A. Vitamin D deficiency and age at menarche: a prospective study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;94(4):1020-5.
87. Cheng G, Buyken AE, Shi L, Karaolis-Danckert N, Kroke A, Wudy SA, et al. Beyond overweight: nutrition as an important lifestyle factor influencing timing of puberty. *Nutrition reviews*. 2012;70(3):133-52.
88. Baysal A. Çocukluk çağı şişmanlığı. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2016;44(2):88-9.

89. Mouritsen A, Aksglaede L, Sørensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main K, et al. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *International journal of andrology*. 2010;33(2):346-59.
90. Özen S, Darcan Ş. Effects of environmental endocrine disruptors on pubertal development. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2011;3(1):1.
91. Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Heger S, Parent A-S. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2021;35(5):101579.
92. Lucaccioni L, Trevisani V, Marrozzini L, Bertoncetti N, Predieri B, Lugli L, et al. Endocrine-disrupting chemicals and their effects during female puberty: a review of current evidence. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(6):2078.
93. Gore AC, Crews D, Doan LL, La Merrill M, Patisaul H, Zota A. Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCs). A guide for public interest organizations and policy-makers. 2014:21-2.
94. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*. 2009;30(4):293-342.
95. Gore AC. *Endocrine-disrupting chemicals: from basic research to clinical practice*: Springer; 2007.
96. Tjaden B. Puberty—Brief review of normal & abnormal.
97. Gracjasz-Palikij I, Paprocka J, Gawlik A. Central precocious puberty-etiology with particular consideration of neurological causes. *Archives of Medical Science*. 2020;16(1).
98. Critchlow V, Bar-Sela ME. Control of the onset of puberty. *Neuroendocrinology*. 1967;2:101-62.

99. SAĞSÖZ N, ORBAK Z, Hüseyin T. Kizlarda Puberte Prekoks. Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology. 2000;10(2):67-78.
100. Taş FF, Haspolat YK. Puberte Prekoks.
101. Latronico AC, Brito VN, Carel J-C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. The lancet Diabetes & endocrinology. 2016;4(3):265-74.
102. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LCP, Lucena IRS, Silveiro SP. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. European Journal of Pediatrics. 2021;180:3073-87.
103. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018;32(4):343-54.
104. Fava D, Calandrino A, Calevo MG, Allegri AEM, Napoli F, Gastaldi R, et al. Clinical, Endocrine and Neuroimaging Findings in Girls With Central Precocious Puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(10):e4132-e43.
105. Eggermann T, editor Russell–silver syndrome. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics; 2010: Wiley Online Library.
106. Brioude F, Oliver-Petit I, Blaise A, Praz F, Rossignol S, Le Jule M, et al. CDKN1C mutation affecting the PCNA-binding domain as a cause of familial Russell Silver syndrome. Journal of Medical Genetics. 2013;50(12):823-30.
107. Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. Hormone Research in Paediatrics. 2009;71(Suppl. 1):64-7.
108. Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019;33(3):101273.
109. Topacik E. Erken puberte tanısıyla izlenen çocukların değerlendirilmesi.

110. Akyurek N. Approach to Early Puberty: Approach to Early Puberty. *Chronicles of Precision Medical Researchers*. 2021;2(3):62-4.
111. Gribbon M, Ein SH, Mancer K. Pediatric malignant ovarian tumors: a 43-year review. *Journal of pediatric surgery*. 1992;27(4):480-4.
112. Fleming NA, de Nanassy J, Lawrence S, Black AY. Juvenile granulosa and theca cell tumor of the ovary as a rare cause of precocious puberty: case report and review of literature. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2010;23(4):e127-e31.
113. Olivier P, Simoneau-Roy J, Francoeur D, Sartelet H, Parma J, Vassart G, et al. Leydig cell tumors in children: contrasting clinical, hormonal, anatomical, and molecular characteristics in boys and girls. *The Journal of pediatrics*. 2012;161(6):1147-52.
114. Verrotti A, Penta L, Zenzeri L, Lucchetti L, Giovenali P, De Feo P. True precocious puberty following treatment of a Leydig cell tumor: two case reports and literature review. *Frontiers in Pediatrics*. 2015;3:93.
115. Ghazi AA, Rahimi F, Ahadi MMS, Sadeghi-Nejad A. Development of true precocious puberty following treatment of a Leydig cell tumor of the testis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2001;14(9):1679-82.
116. Bowden SA, Germak JA. Klinefelter Syndrome Presenting with Precocious Puberty Due to a Human Chorionic Gonadotropin (hCG) producing Mediastinal Germinoma. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2006;19(11):1371-2.
117. Völkl TM, Langer T, Aigner T, Greess H, Beck JD, Rauch AM, et al. Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2006;140(5):471-81.
118. Hovinga IK, Stuart AV, editors. Familial testotoxicosis: outcome and possible relation to testicular malignancies. *Hormone Research In Paediatrics*; 2016:

119. Sanjeevaiah AR, Sanjay S, Deepak T, Sharada A, Srikanta SS. Precocious puberty and large multicystic ovaries in young girls with primary hypothyroidism. *Endocrine Practice*. 2007;13(6):652-5.
120. Campaner AB, Scapinelli A, Machado RO, Dos Santos RE, Beznos GW, Aoki T. Primary hypothyroidism presenting as ovarian tumor and precocious puberty in a prepubertal girl. *Gynecological endocrinology*. 2006;22(7):395-8.
121. Roka YB, Paudel G, Khatri B, Munakomi S. Clinical, radiological and endocrinological findings in a case of McCune-Albright syndrome. *Turkish neurosurgery*. 2010;20(4).
122. Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(7):701-10.
123. Kaplowitz P, Bloch C. Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. *Pediatrics*. 2016;137(1).
124. Menk TAS, Inácio M, Macedo DB, Bessa DS, Latronico AC, Mendonca BB, et al. Assessment of stress levels in girls with central precocious puberty before and during long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist treatment: a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(6):657-62.
125. Çatlı G, Erdem P, Anık A, Abacı A, Böber E. Clinical and laboratory findings in the differential diagnosis of central precocious puberty and premature thelarche. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*. 2015;50(1):20.
126. Karaoglan M, Keskin M, Kul S, Ozkur A. A diagnostic scoring system to distinguish precocious puberty from premature thelarche based on clinical and laboratory findings. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2018;28(3).
127. Yoon JS, So CH, Lee HS, Lim JS, Hwang JS. Prevalence of Pathological Brain Lesions in Girls with Central Precocious Puberty: Possible Overestimation? *J Korean Med Sci*. 2018;33(51):e329.

128. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4455-61.
129. Eksioglu AS, Yilmaz S, Cetinkaya S, Cinar G, Yildiz YT, Aycan Z. Value of pelvic sonography in the diagnosis of various forms of precocious puberty in girls. *J Clin Ultrasound.* 2013;41(2):84-93.
130. Sathasivam A, Rosenberg HK, Shapiro S, Wang H, Rapaport R. Pelvic ultrasonography in the evaluation of central precocious puberty: comparison with leuprolide stimulation test. *J Pediatr.* 2011;159(3):490-5.
131. Orbak Z, Sağsöz N, Alp H, Tan H, Yıldırım H, Kaya D. Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and sex hormone concentration. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 1998;11(4):525-30.
132. De Vries L, Phillip M. Role of pelvic ultrasound in girls with precocious puberty. *Hormone research in paediatrics.* 2011;75(2):148-52.
133. Faizah M, Zuhani A, Rahmah R, Raja A, Wu L, Dayang A, et al. Precocious puberty in children: A review of imaging findings. *Biomedical imaging and intervention journal.* 2012;8(1):1-8.
134. Choi KH, Chung SJ, Kang MJ, Yoon JY, Lee JE, Lee YA, et al. Boys with precocious or early puberty: incidence of pathological brain magnetic resonance imaging findings and factors related to newly developed brain lesions. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism.* 2013;18(4):183-90.
135. Fahmy J, Kaminsky C, Kaufman F, Nelson Jr M, Parisi M. The radiological approach to precocious puberty. *The British Journal of Radiology.* 2000;73(869):560-7.
136. Vottero A, Pedori S, Verna M, Pagano B, Cappa M, Loche S, et al. Final height in girls with central idiopathic precocious puberty treated with gonadotropin-

releasing hormone analog and oxandrolone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(4):1284-7.

137. Mul D, Bertelloni S, Carel J-C, Saggese G, Chaussain J, Oostdijk W. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Hormone Research in Paediatrics*. 2002;58(1):1-7.
138. Schoelwer MJ, Donahue KL, Bryk K, Didrick P, Berenbaum SA, Eugster EA. Psychological assessment of mothers and their daughters at the time of diagnosis of precocious puberty. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015;2015(1):5.
139. Schoelwer MJ, Donahue KL, Didrick P, Eugster EA. One-Year Follow-Up of Girls with Precocious Puberty and Their Mothers: Do Psychological Assessments Change over Time or with Treatment? *Horm Res Paediatr*. 2017;88(5):347-53.
140. Kirkham YA, Allen L, Kives S, Caccia N, Spitzer RF, Ornstein MP. Trends in menstrual concerns and suppression in adolescents with developmental disabilities. *J Adolesc Health*. 2013;53(3):407-12.
141. de Sousa G, Wunsch R, Andler W. Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: a report of ten cases and long-term follow-up. *Hormones (Athens)*. 2008;7(2):170-4.
142. Papanikolaou A, Michala L. Autonomous Ovarian Cysts in Prepubertal Girls. How Aggressive Should We Be? A Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(5):292-6.
143. Teles M, Brito VN, Arnhold I, Mendonca BB, Latronico AC. Preclinical diagnosis of testotoxicosis in a boy with an activating mutation of the luteinizing hormone receptor. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*. 2006;19(4):541-4.
144. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright

syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):139.

145. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2008;51(1):1-14.
146. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Geneva: World Health Organization, 2006. .
147. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. *The American Journal of the Medical Sciences.* 1959;238(3):393.
148. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista the Genentech Inc. Cooperative Study Group J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000;85(10):3653-60.
149. Léger J, Carel J-C. Central precocious puberty: from diagnosis to treatment. *Frontiers in Gynecological Endocrinology: Volume 4: Pediatric and Adolescent Gynecological Endocrinology.* 2017:25-38.
150. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2008;52:18-31.
151. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004;89(8):3644-50.
152. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *European Journal of Endocrinology.* 2006;154(6):891-8.

153. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2000;13(Supplement):695-702.
154. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116(6):1323-8.
155. Ibáñez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Hormone research*. 2006;65(Suppl. 3):112-5.
156. Ibáñez L, de Zegher F. Puberty and prenatal growth. *Molecular and cellular endocrinology*. 2006;254:22-5.
157. Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics*. 2006;117(1):117-21.
158. Da Silva P, Aitken R, Rhind S, Racey PA, Wallace J. Influence of placentally mediated fetal growth restriction on the onset of puberty in male and female lambs. *Reproduction*. 2001;122(3):375-83.
159. Kılavuz S. Erken puberte tanılı olguların geriye dönük olarak değerlendirilmesi. 2012.
160. Beykan M. 2013-2021 Yılları Arasında Çocuk Endokrin Poliğinde Erken Ergenlik Tanısı Alan Hastaların Değerlendirilmesi Tıpta Uzmanlık Tezi İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2023.
161. Eklioğlu BS, Atabek ME, Akyürek N, Sarıkaya E. Endokrinoloji polikliniğine puberte bulguları ile başvuran olguların etiyolojik dağılımı ve klinik özellikleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2016;10(4):233-6.

162. Toy Usta G. Erken Ergenlik Tanısı Alan Hastalarımızın Özellikleri Ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi Tıpta Uzmanlık Tezi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, 2020.
163. Yıldırım R, Edip U. Santral Puberte Prekoks Tanısı Konulan Kız Çocuklarında GnRH Analogları Kilo Artışı Yapar mı? Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2023;20(1):105-10.
164. Vurall D, Gönç EN, Özön ZA, Alikasıfoğlu A. Santral puberte prekoks tanısında bazal lütenizan hormon düzeyinin yeterliliği. Türk Pediatri Arşivi. 2020;55(2).
165. Kim SW, Kim YB, Lee JE, Kim NR, Lee WK, Ku JK, et al. The influence of gonadotropin releasing hormone agonist treatment on the body weight and body mass index in girls with idiopathic precocious puberty and early puberty. Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism. 2017;22(2):95.
166. Ying Y, Tang J, Chen W, Cai Z, Niu WT. GnRH agonist treatment for idiopathic central precocious puberty can improve final adult height in Chinese girls. Oncotarget. 2017;8(65):109061.
167. Carel J-C, Léger J. Precocious puberty. New England Journal of Medicine. 2008;358(22):2366-77.
168. Alikasifoglu A, Vuralli D, Gonc EN, Ozon A, Kandemir N. Changing etiological trends in male precocious puberty: evaluation of 100 cases with central precocious puberty over the last decade. Hormone research in paediatrics. 2015;83(5):340-4.
169. Lee J, Kim J, Yang A, Cho SY, Jin D-K. Etiological trends in male central precocious puberty. Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism. 2018;23(2):75.
170. Ng S, Kumar Y, Cody D, Smith C, Didi M. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. Archives of disease in childhood. 2003;88(5):414-8.

171. Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018;31(7):701-10.
172. Roth C. Therapeutic potential of GnRH antagonists in the treatment of precocious puberty. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2002;11(9):1253-9.
173. Özmen E, Kımık ST. LEUPROLİDE ASETAT Tedvisi Alan Santral Puberte Prekoks Tanılı Kız Hastalarda Uzun Dönem Sonuçları. *Namık Kemal Tıp Dergisi*. 2020;8(3):369-75.
174. Haber H, Wollmann H, Ranke M. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *European journal of pediatrics*. 1995;154:182-6.
175. Khokhar A, Mojica A. Premature thelarche. *Pediatric Annals*. 2018;47(1):e12-e5.
176. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. The prevalence and risk factors of premature thelarche and pubarche in 4-to 8-year-old girls. *Acta Paediatrica*. 2012;101(2):e71-e5.
177. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(1):11-4.
178. Chiabotto P, Costante L, de Sanctis C. Premature thelarche and environmental pollutants. *Minerva medica*. 2006;97(3):277-85.
179. Selver Eklioğlu B, Atabek M, Akyürek N, Sarıkaya E. The Etiologic Distribution and Clinical Features of Cases Presenting with the Findings of Puberty to the Pediatric Endocrinology Clinic. *Turkish J Pediatr Dis*. 2016;10(4):233-6.

- 180.** Rosenfield RL. Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(3):787-96.
- 181.** Atay Z. İstanbul’da Yaşayan 6-18 Yaş Arası kız Çocuklarında Ergenlik Gelişim Basamaklarının Değerlendirilmesi: Marmara Üniversitesi (Turkey); 2011.
- 182.** Uzunömer NK. Erken ergenlik ile izlenen hastalarda tedavi alan ve tedavi almayan grubun klinik ve antropometrik bulgularının karşılaştırılması. 2022.
- 183.** Karmaus W, Juul S, Infertility E, Group SS. Infertility and subfecundity in population-based samples from Denmark, Germany, Italy, Poland and Spain. *The European Journal of Public Health*. 1999;9(3):229-35.
- 184.** de Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M. Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(3):466-71.
- 185.** Sømod ME, Vestergaard ET, Kristensen K, Birkebæk NH. Increasing incidence of premature thelarche in the Central Region of Denmark-Challenges in differentiating girls less than 7 years of age with premature thelarche from girls with precocious puberty in real-life practice. *International journal of pediatric endocrinology*. 2016;2016:1-8.
- 186.** Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, Slora E, Hussey M, Dowshen SA, et al. Secondary sexual characteristics in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics*. 2012;130(5):e1058-e68.
- 187.** Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997;99(4):505-12.
- 188.** Campbell D, Buie T, Winter H. 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. Pediatrics. 2009;123(4):1255.

189. Kaplowitz P, Soldin SJ. Steroid profiles in serum by liquid chromatography tandem mass spectrometry in infants with genital hair. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2007;20(5):597-606.
190. Nebesio TD, McKenna MP, Nabhan ZM, Eugster EA. Newborn screening results in children with central hypothyroidism. The Journal of pediatrics. 2010;156(6):990-3.
191. İmal M. Prematür adrenarşlı kız olguların başlangıç özellikleri ve polikistik over sendromu ve/veya insülin direnci geliştirme risklerinin değerlendirilmesi. 2015.
192. Nebesio TD, Eugster EA. Growth and reproductive outcomes in congenital adrenal hyperplasia. International journal of pediatric endocrinology. 2010;2010:1-10.
193. Boyce AM, Florenzano P, de Castro LF, Collins MT. Fibrous dysplasia/McCune-albright syndrome. 2019.
194. FRISCH LS, COPELAND KC, BOEPPLE PA. Recurrent ovarian cysts in childhood: diagnosis of McCune-Albright syndrome by bone scan. Pediatrics. 1992;90(1):102-4.

8.EKLER

EK-A Etik Kurul Başvuru Belgesi



T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-97132852-050.01.04-238720
Konu : rof. Dr. İhsan ESEN (Arş. Gör. Dr.
Enes BÖÇKÜN)

11.10.2022

DAĞITIM YERLERİNE

İlgi : 05.09.2022 tarihli, 221521 sayılı ve "Araş. Görev. Dr. Enes BÖÇKÜN hk" konulu yazı

Anabilim Dalınız Öğretim Üyesi Prof. Dr. İhsan ESEN yönetiminde, Arş. Gör. Dr. Enes BÖÇKÜN'e ait "Erken Ergenlik Belirtileri ile Başvuran Çocukların Klinik Özellikleri" konulu tez çalışması ile ilgili Etik Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerini ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı

Ek: Etik Kurul Kararı 1 sayfa

Dağıtım:
Gereği:
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına

Bilgi:
Tıp Fakültesine

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSC67VF3KF Pin Kodu :57662

Belge Takip Adresi :
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5392&cD=BSC67VF3KF&cS=238720>

Adres:Firat Üniversitesi Rektörlüğü 23119 ELAZIĞ/TÜRKİYE
Telefon:0 (424) 237 00 00 Faks:0 424 2122717
Elektronik Ağ:http://www.firat.edu.tr

Bilgi için: Teslime ÖZKILIÇ
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni

Tel No: 4612



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-B Etik Kurul Onay Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 06.10.2022-11353



T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Tarihi
06.10.2022

Oturum Saati
14:00

Oturum Sayısı
2022/11-04

Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu 06.10.2022 tarihinde saat 14:00'da Kurul Başkanı Prof. Dr. Mustafa KAPLAN başkanlığında, aşağıda imzaları bulunan kurul üyelerinin katılımlarıyla toplanarak gündemdeki konuları görüşmüş ve aşağıdaki kararları almıştır.

Sorumlu Araştırmacı : Prof. Dr. İhsan ESEN
Diğer Araştırmacılar : Arş. Gör. Dr. Enes BÖÇKÜN, Dr. Öğr. Üyesi Deniz ÖKDEMİR,
Uzm. Dr. Nurdan YILDIRIM ACAR

"Erken Ergenlik Belirtileri ile Başvuran Çocukların Klinik Özellikleri" konulu tez çalışması kurumumuzda görüşülmüş olup; çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.

(Araştırmamızın tüm süreçlerinde kurum ve kuruluşlardan gereken izinlerin alınmasından araştırmacılar sorumludur.)

Kurul Üyeleri:

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN, Prof. Dr. Demet ÇIÇEK (Bulunmadı), Prof. Dr. Seval YILMAZ, Doç. Dr. Nevzat GÖZEL, Doç. Dr. Uğur DEVECİ (Bulunmadı), Doç. Dr. Fazilet ERMAN, Doç. Dr. Burcu GÜL, Doç. Dr. Turgay BÖRK, Dr. Öğr. Üyesi Adem GÖK, Dr. Öğr. Üyesi Merve YILMAZ BOZOĞLAN (Bulunmadı)

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Seval YILMAZ

Doç. Dr. Nevzat GÖZEL

Doç. Dr. Fazilet ERMAN

Doç. Dr. Burcu GÜL

Doç. Dr. Turgay BÖRK

Dr. Öğr. Üyesi Adem GÖK

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-C İntihal Raporu

24.11.2023 13:58

RAPOR



2023-11-24 11:06:32.0

Benzerlik Raporu

Enes Böçkün adına yüklenen "ERKEN ERGENLİK BELİRTİLERİ İLE BAŞVURAN ÇOCUKLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ" isimli eserin benzerlik testi yapılmıştır. Test sonucunda benzerlik oranı %20 bulunmuştur.



Doküman Kodu : 667901_1700813184761

Doküman Kodu ile bu dokümanın doğruluğu <https://app.intihal.net/kontrol.jsp> adresinden kontrol edilebilir.