

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

**ERKEN PUBERTEYE YAKLAŞIMIN VE SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. EBRU MISIRLI ÖZDEMİR

**ANKARA
AĞUSTOS 2015**

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

**ERKEN PUBERTEYE YAKLAŞIMIN VE SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. EBRU MISIRLI ÖZDEMİR

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYSUN BİDECİ**

**ANKARA
AĞUSTOS 2015**

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ebru MISIRLI ÖZDEMİR
Baba Adı	Mehmet İhsan
Doğum Yeri/Tarihi	Antakya 01.01.1985
Diploma Tarihi/Diploma No	2009 – Cİ1026
Mezun olduğu Fakülte	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 -Yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMALIK TEZİNİN ADI : Erken Puberteye Yaklaşım Değişikliklerinin ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI : Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr.Ebru MISIRLI ÖZDEMİR “Erken Puberteye Yaklaşım Değişikliklerinin ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi” başlıklı tezi başarılı bulunmuştur.

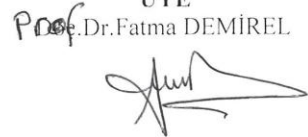
JÜRİ ÜYELERİ


BAŞKAN
Prof.Dr. Aysun BİDECI

ÜYE
Prof.Dr. Peyami CİNAZ



ÜYE
Prof.Dr.Fatma DEMİREL



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, asistanı olmaktan büyük gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Aysun Bideci başta olmak üzere tüm hocalarıma; tezimin tüm aşamalarında ve eğitimim süresince bana hep destek veren, tüm birikimlerini benimle paylaşan uzmanlarıma; tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer sağlık personeline; tezimin başta istatistik analizleri olmak üzere tüm aşamalarında yardımcı olan Dr. Füsün Civil'e; beni sevgi ve büyük özveriyle bugünlere getiren ve her zaman destek olan sevgili aileme; hayatımın tadı, tuzu, vazgeçilmezi olan ve bu tezin oluşum sürecinde onlardan çaldığım zamanları affettikleri için oğluma ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Ebru MISIRLI ÖZDEMİR

2015, Ankara

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Puberte	3
2.1.1. Pubertenin Tanımı.....	3
2.1.2. Pubertenin Nöroendokrin Özellikleri.....	3
2.1.3. Pubertede Fiziksel Değişikler	7
2.1.4. Puberte Başlangıç Zamanını Etkileyen Faktörler	12
2.2. Erken Puberte.....	13
2.2.1. Erken Puberte Tanımı ve Etyolojik Sınıflama.....	13
2.2.2. Santral (GnRH Bağımlı, Gerçek) Erken Puberte.....	15
2.3. Puberte Zamanlamasında Normal Varyasyonlar	16
2.3.1. Prematür Telarş.....	16
2.3.2. Prematür Adrenarş	16
2.4. Erken Puberteye Tanısal Yaklaşım.....	18
2.4.1. Öykü.....	18
2.4.2. Fizik Muayene	18
2.4.3. Klinik Seyir.....	18
2.4.4. Laboratuvar Bulguları.....	19
2.4.5. Kemik Yaşı	21
2.4.6. Görüntüleme	21
2.5. Tedavi	23
2.5.1. GnRH Analog Tedavisine Alternatif Tedavi	26

2.5.2. Tedavinin izlenmesi.....	26
2.5.3. Tedavinin Kesilmesi	28
2.5.4. Tedavinin Yan Etkileri.....	28
2.5.5. Tedavinin Boya Etkisi	28
2.5.6. Tedavinin Üreme Sağlığı Üzerine Etkileri	29
2.5.7. Tedavinin VKİ üzerine Etkileri	29
2.5.8. Tedavinin Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri	30
2.5.9. Erken Puberte ile Polikistik Over Sendromu İlişkisi	30
2.5.10. Erken Pubertenin Psikolojik Sonuçları	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR.....	38
4.1. Prematür Telaarş Tanılı Hastaların Özellikleri.....	40
4.2. İdiopatik Santral Erken Puberte Tanılı Hastaların Genel Özellikleri	42
4.3. Hızlı İlerleyen Puberte Tanılı Hastaların Genel Özellikleri	45
4.4. Yavaş İlerleyen Puberte Tanılı Hastaların Genel Özellikleri	48
4.5. Tedavi Alan Hastaların Özellikleri.....	50
4.6. Tedavi Almayan Hastaların Özellikleri	54
4.7. Hastaların Pubertal Bulguların Başlangıç Yaşına ve Tedavi Alma Durumlarına Göre Karşılaştırılması	55
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR.....	70
7. ÖZET	72
8. SUMMARY	74
9. KAYNAKLAR	76
10.ÖZGEÇMİŞ	98

SİMGELER ve KISALTMALAR

AS	: Androstenedion
AGA	: Gestasyonel haftaya göre normal doğum ağırlıklı
ACTH	: Adrenocortikotropic hormone
Ark.	: Arkadaşları
bFGF	: Basic fibroblast büyüme faktörü
BH	: Büyüme hormonu
cm	: Santimetre
DDT	: Diklorodifeniltriokloreten
DHEA	: Dehidroepiandrostenedion
DHEA-S	: Dehidroepiandrostenedion sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
E2	: Östradiol
EP	: Erken Puberte
FGFR	: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü
FSH	: Follikül uyarıcı hormon
GABA	: γ -aminobütirik asid
GABAR	: GABA reseptör
GLDH	: Glutamat dehidrogenaz
Glu	: Glutamat
GluR	: İonotropik ve/veya metabotropik glutamat reseptör
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GnRH_a	: Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti
GPR 54	: G-protein kaplı reseptör 54
GS	: Glutamin sentaz
HB	: Hedef boy
hCG	: Human koryonik gonadotropin
HHG	: Hipotalamus-hipofiz-gonad
HİP	: Hızlı ilerleyen puberte

ICMA	: İmmunochemiluminescent assay
IFMA	: Immunoflorometric assay
IGF-I	: İnsüline benzer büyüme faktörü-I
IGFR	: IGF-I reseptörü
İSEP	: İdiyopatik santral erken puberte
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
KY	: Kemik yaşı
LH	: Lüteinize edici hormon
LHRH	: LH salgılatıcı hormon
MAS	: McCune Albright Sendromu
M/L-ENK	: Met- veya Leu-enkefalin
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
ml	: Mililitre
mIU	: Mikro İternasyonal Ünite
n	: Sayı
ng	: Nanogram
OPR	: Opioid reseptör
ÖB	: Öngörülen boy
PA	: Prematür adrenarş
PCB	: Poliklorine bifenil
pg	: Pikogram
PT	: Prematür telarş
PCOS	: Polikistik over sendromu
PGER	: PG reseptörü
PEP	: Periferik erken puberte
PROS	: The Pediatric Research in Office Setting
RIA	: Radyoimmunoassay
SDS	: Standart deviasyon skoru
SGA	: Gestasyonel haftaya göre düşük doğum ağırlıklı
SHGB	: Seks hormon bağlayıcı globulin
SEP	: Santral erken puberte

SSS	: Santral sinir sistemi
T	: Testosteron
TAC3	: Tachycinin-3
TACE	: Tümör nekroz faktor- -dönüştürücü enzim
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü (Transforming growth factor β)
TGFBR	: TGF β reseptörü
TY	: Takvim yaşı
USG	: Ultrason
VGLUT	: Veziküler glutamat transporter
VGAT	: Veziküler GABA transporter 1
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YİP	: Yavaş ilerleyen puberte

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1.	Kızlarda Tanner-Marshall evrelemesine göre meme gelişim evreleri	8
Tablo 2.	Kızlarda Tanner-Marshall evrelemesine göre pubik kıllanma evreleri.	10
Tablo 3.	Erkeklerde Tanner-Marshall evrelemesine göre genital gelişim evreleri.	11
Tablo 4.	Erken puberte nedenleri	14
Tablo 5.	GnRH uyarı testinde HHG eksen aktivasyonuna işaret eden farklı metodlarla belirlenmiş LH eşik değerleri.....	20
Tablo 6.	Hızlı ilerleyen SEP ve ilerleyici olmayan SEP ayırıcı özellikler	23
Tablo 7.	GnRH analog tedavisi altında tedavi etkinliğini değerlendirmek için standart GnRH testi ve GnRH analog testi zirve LH eşik değerleri.....	27
Tablo 8.	Çalışmaya dahil olma ve dışlanma kriterleri	35
Tablo 9.	Prematür telarş tanılı hastaların başvuru verileri, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar bulguları	41
Tablo 10.	İdiopatik santral erken puberte tanılı hastaların ilk başvurusundaki pubertal evreleri	43
Tablo 11.	İdiopatik santral erken puberte tanılı hastaların başvuru verileri, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar bulguları.....	44
Tablo 12.	Hızlı ilerleyen puberte tanılı hastaların ilk başvurusundaki pubertal evreleri	46
Tablo 13.	Hızlı ilerleyen puberte tanılı hastaların başvuru verileri, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar bulguları	47

Tablo 14. Yavaş ilerleyen puberte tanılı hastaların ilk başvurusundaki pubertal evreleri ve laboratuvar bulguları.....	48
Tablo 15. Yavaş ilerleyen puberte tanılı hastaların başvuru verileri, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri	49
Tablo 16. Tedavi alanların tedavi başlangıcı, tedavi bitimi ve final boydaki değişkenlerin karşılaştırılması	52
Tablo 17. Final boya etki eden faktörlerin tek değişkenli lineer regresyon ile değerlendirilmesi.....	53
Tablo 18. Final boya etki eden faktörlerin çok değişkenli lineer regresyon ile değerlendirilmesi.....	54
Tablo 19. Puberte başlangıç yaşına göre 7 yaşından önce tedavi alan ve tedavi almayan grupların karşılaştırılması.....	58
Tablo 20. Puberte başlangıç yaşına göre 7-8 yaş arasında tedavi alan ve tedavi almayan grupların karşılaştırılması.....	59
Tablo 21. Puberte başlangıç yaşına göre 8 yaşından sonra tedavi alan ve tedavi almayan grupların karşılaştırılması.....	60
Tablo 22. 1 yıldan uzun süre tedavi alan hastaların pubertal bulguların başladığı yaşa göre özellikleri	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	GnRH salınımından sorumlu nöronların transsinaptik ve glial kontrolünün sağlandığı kompleks iletişim ağının şematik gösterimi	6
Şekil 2.	Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda meme gelişim evreleri, yandan ve önden görünüm.....	8
Şekil 3.	Kızlarda pubik kıllanma evreleri.	9
Şekil 4.	Erkeklerde pubik kıllanma evreleri.	11
Şekil 5.	Erken ergenlik şüphesi ile yönlendirilen hastaların ön tanıları ve son tanıları	39
Şekil 6.	Erken ergenlik nedeniyle yönlendirilen kız hastaların dağılımı.....	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erken puberte (EP); pubertenin ortalama beklenen yaştan 2.5 standart sapma daha erken başlaması veya sekonder seks karakterlerinin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlaması olarak kabul edilir (2). EP (Erken Puberte), santral (gerçek-gonadotropin bağımlı) veya periferik (yalancı-gonadotropinden bağımsız) olarak iki ana başlık altında incelenir. Santral erken puberte (SEP), hipotalamus-hipofiz-gonad aksının beklenenden erken aktive olması sonucu salınan seks steroidleri ile gerçekleşirken, periferik erken puberte (PEP)'de aksın aktivasyonu olmaz ve seks steroidlerinin kaynağı farklıdır (3). SEP (santral erken puberte) kızlarda daha sıktır. Genellikle neden saptanamaz, altta yatan organik patoloji olasılığı erkek çocuklarda daha fazladır (4). Puberte varyantları olarak da adlandırılan, patolojik olmayan ve tedavi gerektirmeyen; prematür telaş ve prematür adrenarş erken puberteden daha sık karşılaşılan durumlardır.

Son yıllarda puberte ve puberte bozuklukları ile ilgili yeni tanımlar kullanılmaktadır. Buna göre;

Pubertal belirtilerin kızlarda ise 8-9 yaşta, erkeklerde 9-10.5 yaşta başlaması **erkence puberte** olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu olgularda hızlı pubertal gelişim görülebileceği, bu olguların 10 yaştan önce Tanner evre 3'e ulaşabileceği ve psikososyal problemlere ve erişkin boyda olumsuz etkilenmeye neden olabileceği bildirilmektedir (5). Erken puberte ve erkence puberte tanımlı hastalarda ilk başvuruda meme dokusunun Tanner Evre 2, takvim yaşı ile kemik yaşı arasındaki fark 1 yıldan az ve 6-12 yıllık izlemde öngörülen boyda kayıp

olmaması **yavaş ilerleyen puberte** olarak tanımlanmaktadır. (2, 6, 7). Erken puberte ve erkence puberte tanılı hastalarda 6 aylık izleminde öngörülen boyda en az 3 cm kaybın olması veya kemik yaşında 1 senenin üzerinde bir ilerlemenin varlığı veya meme evresinin başlangıçta evre 3 ya da daha fazla olması **hızlı ilerleyen puberte** olarak tanımlanmaktadır (6).

EP'nin standart tedavisinde; seks steroidlerinin etkisi ile epifizlerin erken kapanarak erişkin boyun hedef boydan kısa kalmasına engel olmak ve pubertal gelişimin beklenenden önce olması nedeni ile gelişebilecek psikososyal bozukluklardan korumak için GnRH analogu kullanılır.

Araştırmamızda:

1. Erken ergenlik şüphesi ile yönlendirilen hastaların başvuru sırasındaki ön tanılarının, kesin tanılarının ve demografik özelliklerinin belirlenmesi,
2. Erken puberteye neden olan faktörlerin belirlenmesi,
3. Tedavinin final boya katkısının araştırılması,
4. Final boyu etkileyen faktörlerin ortaya çıkarılması,
5. Erken puberte tedavisinin uzun dönem etkileri hakkında bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Puberte

2.1.1. Pubertenin Tanımı

Puberte, çocukluktan yetişkin döneme geçişin başladığı, seksüel matüritenin ve üreme fonksiyonlarının kazanıldığı süreçtir (4, 8). Bu dönemde, sekonder cinsel özellikler belirginleşir, iskelet gelişiminde hızlanma ve boy uzamasında artış olur, erkeklerde spermatogenezis, kızlarda ovulasyon başlar (9, 10) Pubertede görülen ilk bulgu kızlarda meme gelişiminin başlaması, erkeklerde ise testislerin büyümesidir (11).

2.1.2. Pubertenin Nöroendokrin Özellikleri

Pubertal gelişimin başlaması, ilerlemesi ve tamamlanması nöroendokrin mekanizmalarla ve hormonlarla kontrol edilmektedir. Hipotalamik gonodotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) hipofizdeki gonadotroplara ulaşması ile 20. gebelik haftasından itibaren hipotalamo hipofizer sistem aktif hale gelir. Yenidoğan döneminde **mini puberte** diye adlandırılan aktif bir evreden geçtikten sonra çocukluk döneminde santral baskılayıcı mekanizmalarla ve gonad hormonlarının oluşturduğu negatif geri bildirimle baskılı tutulur, puberte ile birlikte yeniden aktif olur. Çocukluk döneminde duraksamayı sağlayan faktörler ile püberte başlangıcında GnRH salınımında artışa neden olan faktörler puberte zamanlamasının düzenlenmesinde anahtardır (12, 13).

Puberteyi tetikleyen ana faktör tam olarak bilinmemekle birlikte astro-nöronal sistemde olgunlaşma, genler, hormonlar ve çevresel faktörler arasında karmaşık bir etkileşim söz konusudur. Astroglial hücrelerin GnRH-nöron fonksiyonlarına etkileri hücreden hücreye sinyal iletimindeki rolleri ile gerçekleşir. TGF- α ve β , EGF ve nöroliginler (NRGs) astrositlerde oluşan GnRH nöronlarını etkileyen büyüme faktörleridir ve hücreler arası sinyal iletiminde görev almaktadırlar. GnRH salınımını düzenleyen ağın transkripsiyon faktörleri Oct2 (Octomer Bağımlı Promotor), TTF1 (Tiroid Transkripsiyon Faktör), EAP1 (Ökaryotik Ribozom Biyogenez Protein)'dir. GnRH sistemindeki sinaptik yapıda cinsel farklılıklar olup, dişilerde daha çok sinaptik temas bulunmaktadır. Bu durum kızlarda Hipotalamus-Hipofiz-Gonad ekseninin (HHG) erkeklerden daha kolay aktive olabildiğini açıklamaktadır (14).

Kromozom 19p13.3 lokalizasyonunda bulunan G Protein-Coupled Reseptör 54 (GPR54) ve endojen ligandı Kisspeptin puberte başlangıcında temel rol oynamaktadır (15). KISS-1/GPR54 sistemindeki aktive edici mutasyonlar *İdiyopatik Santral Erken Puberte*, inaktive edici mutasyonlar koku ama duyusunun bozuk olmadığı Hipogonadotropik Hipogonadizm ile sonuçlanmaktadır (16, 17).

KISS-1 nöronları Nörokinin B içeren nöronlardır. TAC 3 geni Nörokinin B'yi, TAC 3R geni ise Nörokinin B Reseptörünü kodlar ve KISS sistemini aktive eder (18).

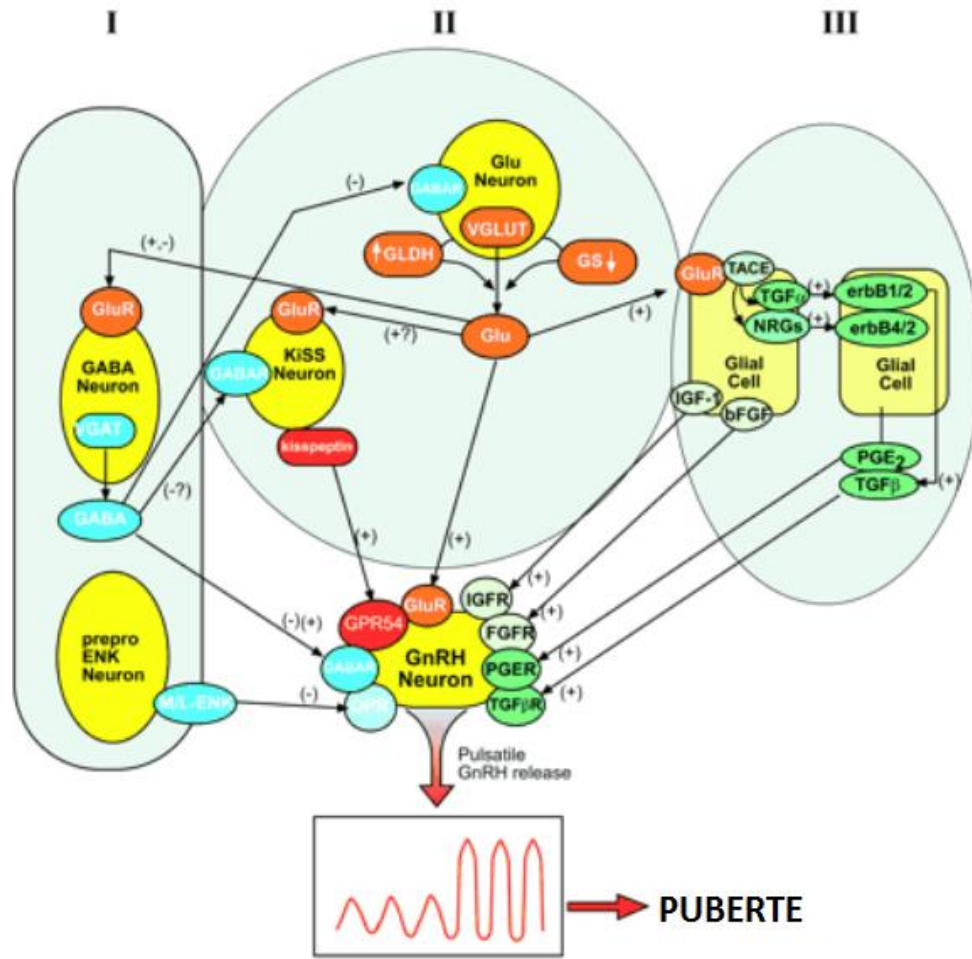
Beyin, pubertal uyanmanın primer merkezdir. Puberte başlangıcında GnRH nöronları üzerinde inhibitor sistemler etkinliğini yitirirken, uyarıcı

sistemler etkin duruma gelir (8, 19). Prepubertal GnRH salınımının inhibisyonunda *Gama Amino Bütirik Asit* (GABA) nöronları ve GABA reseptörleri temel rol alır (20). Endojen Opioidler ve Melatonin de GnRH salınımını inhibe eden diğer faktörlerdendir (21). GnRH salınımını kontrol eden başlıca eksitator amino asit Glutamattır. Nörepinefrin (NE), Nöropeptid Y (NPY) ve pineal bezden salgılanan Melatonin de pubertede uyarıcı etki gösterirler. NPY ve NE'nin puberteyi başlatmaktan ziyade başlamış olan matürasyonun devam etmesinde etkin olduğu düşünülmektedir. Yağ dokusundan salgılanan bir hormon olan Leptin, hipotalamusa pubertal gelişim için gerekli enerji deposunun oluştuğunu bildiren metabolik bir sinyaldir (19, 22).

Pubertenin başlangıcında hipotalamusun medio-lateral bazal kesiminde yerleşen GnRH nöronlarından gece artan, pulsatil GnRH salınımına yanıt olarak hipofizer gonadotropinlerin, özellikle Lüteinize edici hormonun (LH) pulsatil salınımı dikkat çeker. Puberte başlangıcında pulsatil LH salınımı daha çok uykuda gözlenirken, daha sonra gün boyu devam eden LH sekresyon epizodları ortaya çıkar (23).

FSH erkeklerde; LH kontrolü altındaki testosteron ile birlikte normal spermatogenezin başlangıcı ve devamı için gereklidir. Kızlarda ise; ovaryan folliküllerin büyümesi ve androjenlerden östrojen üretimi için gereklidir (24). LH, erkeklerde Leydig hücrelerinden testosteron, kızlarda ise ovulasyon başladıktan sonra overyan östrojen salınımını uyarır (11). Erkeklerde testosteron(T) ve ürünü olan dihidrotestosteron (DHT) en önemli cinsiyet??? steroidleridir. T erkeklerde pubertede oluşan ikincil cins özelliklerinin çoğunun (penisin ve prostat bezinin

büyümesi, sakal-bıyıkların çıkması, erkek tipi saç gelişimi) oluşumundan sorumludur (25). İnsanlardaki en etkili estrogen E2'dir. Meme dokusu, uterus, vücut yağ dağılımı ve kemikler üzerine etki etmektedir (26).



Şekil 1. GnRH salınımından sorumlu nöronların transsinaptik ve glial kontrolünün sağlandığı kompleks iletişim ağının şematik gösterimi (1)

I: Transsinaptik inhibitörler (GABAerjik ve opiateryik nöronlar)

II: Transsinaptik eksitatörler (glutamerjik ve kisspeptin üreten nöronlar)

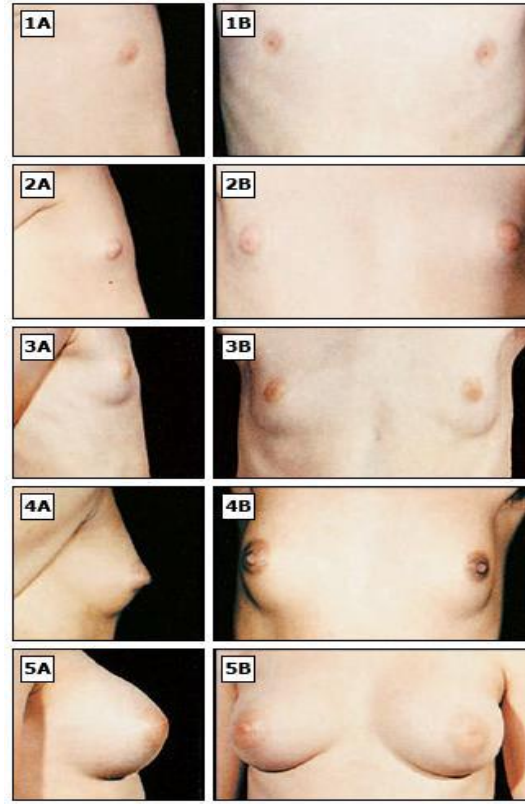
III: Astroglial ve ependimoglia hücreler

VGLUT: Veziküler glutamat transporter 1 ve 2; VGAT: veziküler GABA transporter 1; GLDH: glutamat dehidrogenaz; GS: glutamin sentaz; Glu: glutamat; GluR: ionotropik ve/veya metabotropik glutamat reseptör; GABAAR: GABA reseptör (A veya B); M/L-ENK: Met- veya Leu-enkefalin; OPR: opioid reseptör; TACE: tümör nekroz faktor- -converting enzim; erbB1, 2, ve 4: TGF (erbB1/2) ve NRGs (erbB4/2) reseptörü; TGF β R: Transforme edici büyüme faktörü β reseptörleri (I ve III); bFGF: basic fibroblast büyüme faktörü; IGFR: IGF-I reseptörü; FGFR: FGF reseptörü; PGER: PGE reseptörü

2.1.3. Pubertede Fiziksel Değişikler

Pubertede ilk değişiklik kızların %85'inde meme gelişimi (telarş) ile başlamaktadır. Ortalama 10-11 yaşlarında gerçekleşir ve başlangıçta tek taraflı gelişim görülebilir. Bunu genellikle pubik ve aksiller kıllanma ve menarş takip etmektedir. Nadiren ilk bulgu pubik kıllanma da olabilmektedir (4). Meme gelişimi östrojen artışıyla oluşurken, pubik kıllanma ise androjen üretiminde ve kıl folikülerinin androjenlere duyarlılığında artış ile oluşur (27). Pubik kıllanma erkeklerde büyük ölçüde testiküler androjenlerle, kızlarda ise sürrenal androjenlerle kontrol edilmektedir. Bu nedenle kızlarda pubarş HHG aksından bağımsızdır (28). Pubertenin başlangıcı ile menarş arasında geçen süre ortalama 2-2.5 yıl kadardır, fakat bu süre 6 yıla kadar uzayabilmektedir. Puberte evrelemesi için Tanner evreleme sistemi kullanılır. Tanner evrelerinden her biri ortalama 12-15 ay sürer (9, 10).

Kızlarda boy uzamasındaki sıçrama sıklıkla meme evre II-III'dedir ve yaklaşık 11-12 yaşları arasında gerçekleşir. Menarş sonrası boy uzaması ortalama 4-6 cm kadardır. (29).



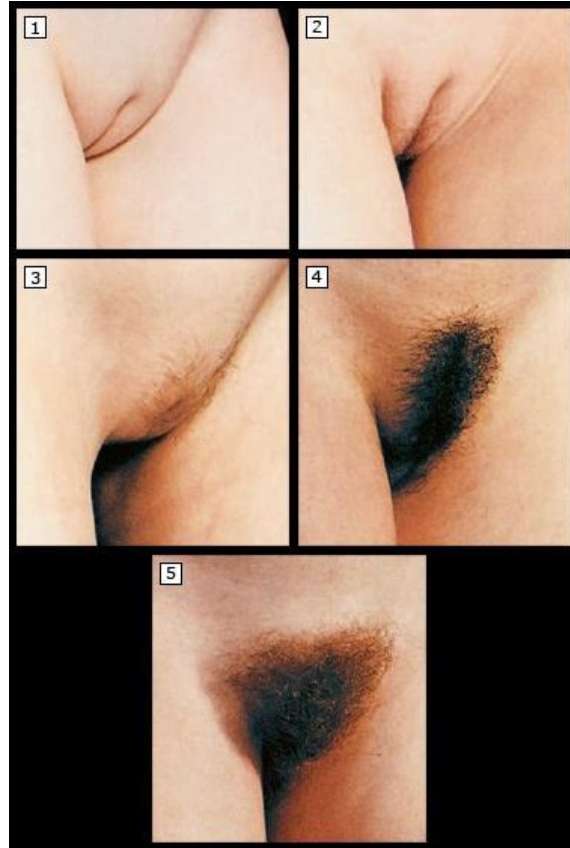
Şekil 2. Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda meme gelişim evreleri, yandan ve önden görünüm (30).

Tablo 1. Kızlarda Tanner-Marshall evrelemesine göre meme gelişim evreleri (10)

TANNER EVRE	
I	Prepubertal evre, herhangi bir glanduler gelişim yok.
II	Meme ve papilla büyür, areolar çap genişler.
III	Konturları ayrılmadan areola daha fazla genişler.
IV	Areola ve papilla memenin üstünde ikinci bir katman olarak çıkıntı yapar.
V	Matür evredir, areoladaki kabarıklık geriler, yalnızca papilla belirgindir.

Pubertede vücut yağ dağılımı değişir, özellikle bacak, uyluk ve kalçada yağ kütlesi artar. Mons pubis ve labialar belirginleşir, vajinal derinlik artar, vulva ve vajina nemli hale gelir. Menarştan 1 yıl kadar önce laktobasilerin vajinal floraya yerleşmesi ile vajina pH'sı asitleşir. Servikal mukus ve epitel hücre döküntülerinden oluşan fizyolojik beyaz renkli bir akıntı başlar.

Kızlarda, uterus ve gonadarda pelvik ultrasonografi ile belirlebilen önemli morfolojik değişiklikler görülür (31, 32). Uterus çocukluk döneminde gözyaşı şeklinde iken pubertede armut şeklini alır. Uterusun yüksekliği 3,5 cm'in altında iken pubertede 5-8 cm'ye ulaşır. Benzer şekilde puberteyle over volumu de 2-2.5 ml'ye ulaşır (33).



Şekil 3. Kızlarda pubik kıllanma evreleri (30).

Tablo 2. Kızlarda Tanner-Marshall evrelemesine göre pubik kıllanma evreleri (10).

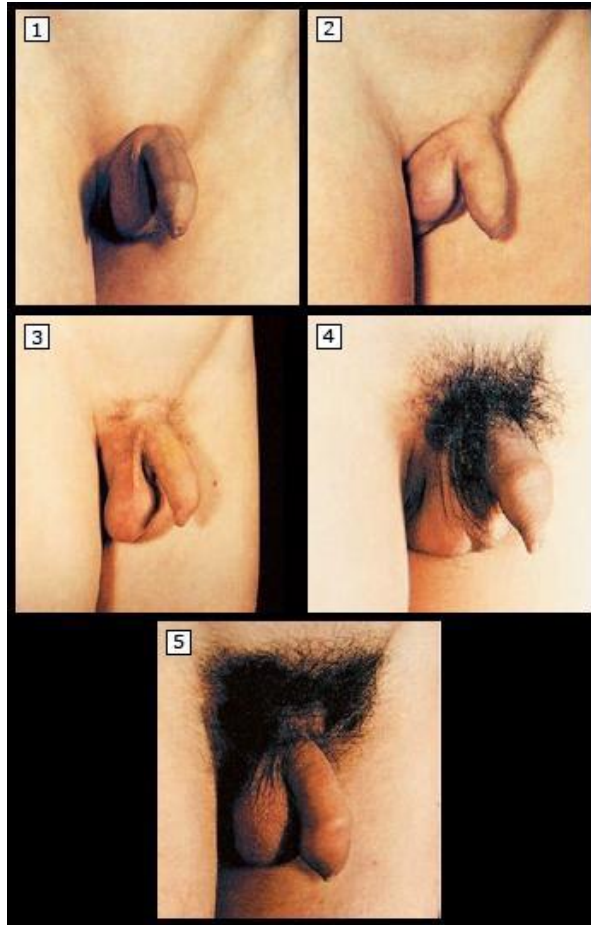
Evre 1	Pubik kıllanma henüz başlamamıştır
Evre 2	Labia major boyunca ve mons pubiste seyrek, az pigmente, ince, düz veya hafif kıvrımlı kıllardan oluşan kıllanma vardır
Evre 3	Kıllar daha kalın, pigmente, kıvrık ve sık olmak üzere, mons pubiste daha geniş bir alana yayılmıştır.
Evre 4	Kıllanma mons pubisi tamamen kaplamış ve uyluk iç yüzeylerine uzanmıştır
Evre 5	Erişkin özelliklerinde kıllanma mevcuttur

Erkeklerde de pubertal gelişim Tanner standartlarına göre belirlenir (8). Erkeklerde ilk olarak testislerin volümü artar. Prader orşidometresine göre yapılan değerlendirmede testis hacminin 4 ml'yi veya çapının 2,5 cm'yi aşması pubertenin 2. evresi olarak kabul edilir. Bunu skrotumun pigmentasyonu ve penis büyümesi izler, pubik kıllanma ise daha sonra olur(9). Aksiller kıllanma pubertenin ortalarında görülür. Erkeklerde hızlı büyüme (boy atağı) tipik olarak pubertenin daha ileri evrelerinde, genital evre IV-V iken 13-14 yaşlarında gerçekleşir ve 18 yaş sonrasına kadar devam edebilir (34).

Spermarş, sperm üretiminin başlangıcına denir, pubik kıllanma ve gonadal evre III, kemik yaşı ortalama 13,5 olduğunda görülür ve idrar ve semen analiziyle saptanır. Ancak kemik yaşı 17 olmadan, spermelerin yetişkin morfoloji, motilite ve konsantrasyonuna ulaşması beklenmez (29, 35).

Tablo 3. Erkeklerde Tanner-Marshall evrelemesine göre genital gelişim evreleri (9).

Evre 1	Penis: Erken çocukluk dönemiyle aynı Henüz pubik kıllanma yok.	Testis hacmi 1,5 ml'den azdır.
Evre 2	Pubik kıllanma ve testis hacminde artma. Skrotum büyümüş, kızarmış ve derisi gergin. Penis: Tanner Evre 1 ile benzer, hafif büyümüş Skrotum tabanında az miktarda ince tüyler var.	Testis hacmi 1,6 ile 6 ml arasındır.
Evre 3	Testis ve skrotum büyümeye devam eder. Penis genelde boyca uzar fakat eninde de artış olur. Simfizis pubisin üzerinde, orta miktarda kıvrıkcık, renkli ve kaba kıllar	Testis hacmi 6 ile 12 ml arasındır.
Evre 4	Penisin uç kısmı daha büyük ve geniş skrotum: Daha büyük ve daha koyu kıvamda. Penis uzunluk ve çapı artmış. Kıllanma pubik bileşkeyi geçerek yayılır.	Testis hacmi 12 ile 20 ml arasındır.
Evre 5	Skrotum ve penis erişkin boydadır. Kıllanmanın kasıkların medialine dağılmasıyla erişkin evre	Testis hacmi 20 ml'den fazladır.



Şekil 4. Erkeklerde pubik kıllanma evreleri (30).

2.1.4. Puberte Başlangıç Zamanını Etkileyen Faktörler

Puberteye girme yaşı benzer yaşam koşullarına rağmen belirgin değişkenlik göstermektedir. Kalıtım, çevresel faktörler, stres, kemik maturasyonu, metabolik hız ve vücut yağ oranı gibi birçok faktörün puberteye girme yaşını etkilediğı düşünölmektedir. Nutrisyon, kronik hastalıklar, sağlıklı çevreye göç etme, sık enfeksiyon geçirme, çevre kirliliğı ile insektisidler, antiandrojenler ve östrojen benzeri etki yapan çeşitli kimyasallara (endokrin bozucular) maruziyet puberteyi etkileyen çevresel faktörlerden sayılmaktadır (32, 36).

Anne-kız, aynı ırktan kişiler ve monozigotik ikizlerde görölen pubertal zamanlamanın benzer olması, Afrika kökenli Amerika'lı kızlarda beyaz kızlara göre puberte bulgularının daha erken yaşlarda başlaması kalıtımın önemli olduğunu göstermektedir (32, 37).

Beslenme, puberte başlangıç yaşını belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Aşırı beslenme ve obezitenin puberteyi tetiklediğı düşünölmektedir. Özellikle süt çocuğı döneminde hızlı kilo alan çocuklarda IGF-1 düzeylerinin arttığı, obezite, insölin direnci ve prematür adrenarş görölme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (38).

Malnutrisyon ve malabsorbsiyon ise gecikmiş puberteye neden olur (13). Vücut Kitle İndeksi (VKİ) olan, bale, jimnastik, atletizm gibi ağır sporlar yapanlarda puberte gecikmeleri görölebilmektedir (34).

Prenatal büyüme ve puberte arasında da belirgin ilişki mevcuttur. Prenatal büyüme geriliğı olan, sonradan hiperinsölinemi ve adipoz vücut yapısı ile birlikte

hızlı büyüme (catch up growth) yapan kızlarda pubertenin daha erken başladığı, menarş yaşının ortalama 5-10 ay daha erken olduğu gösterilmiştir(34).

Menarş yaşındaki erkene kaymanın bir başka nedeni de endokrin sistemin fonksiyonunu değiştirerek istenmeyen yan etkilere neden olan ve “*Endokrin Bozucular*” olarak tanımlanan kimyasal maddelerdir. Bunlar arasında Pestisidler, PCB’ler (Polychlorinated Biphenyl), Bisfenol, Alkilfenoller, Fitalatlar gibi kimyasallar ile bitkilerde bulunan Fitoöstrojenler bulunmaktadır (39). Bu maddeler intrinsik östrojen etkisine sahip olabilirler veya endojen östrojen sekresyonunu artırabilirler (40).

Gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerden evlat edinilen çocukların erken puberte için yüksek riskli olduğu bildirilmiştir. Bu çocuklarda erken pubertenin nedeni bilinmemekle birlikte beslenme, etnik faktörler ve emosyonel stres üzerinde durulmaktadır (41).

2.2. Erken Puberte

2.2.1. Erken Puberte Tanımı ve Etyolojik Sınıflama

Erken puberte kızlarda 8 yaşından önce meme gelişimi veya kaynaklara göre değişmekle beraber 9-10,5 yaşından önce menarşın olması; erkeklerde ise 9 yaşından önce testis hacminin 4 ml ve üzerinde olması veya uzun ekseninin 2.5 cm ve üzerinde olması olarak tanımlanır (42). Erken puberte tanısında pubertal evrenin derecesi ve bulguların ilerleme hızı önemlidir. Son yıllarda pubertal bulguların kızlarda 8-9 yaş arasında, erkeklerde ise 9-10.5 yaş arasında başlaması

Erken Puberte olarak adlandırılmıştır. Ayrıca bulguların gelişme hızına göre Hızlı ve Yavaş İlerleyici formları da tanımlanmıştır (43-45).

Erken puberte gonadotropin bağımlı/ gerçek/ komplet/ santral erken puberte (SEP) ve gonadotropin bağımlı olmayan/ yalancı/ inkomplet/ periferik erken puberte (PEP) olarak iki grupta incelenir. Erken puberte nedenleri tablo 4’te verilmiştir (43).

Tablo 4. Erken puberte nedenleri (43)

GONADOTROPİN BAĞIMLI (Gerçek-Komplet-Santral) Yapısal (erkene kaymış puberte) İdiopatik (sporadik, ailevi) Organik Hipotalamik hamartomlar, Kranial tümörler Yapısal anomaliler (hidrosefali, meningomyelosel) Statik ensefalopati (kafa travması, anoksik ensefalopati, postenfeksiyöz) Nörokutanöz sendromlar (tuberskleroz, NF) Kafa ışınlanması Hipotiroidizm (uzun süre tedavi edilmemiş) Granülmatoz lezyonlar Nonketotik hiperglisinemi Dismorfik sendromlar (kabuki make up S., Russel-Silver S., Williams S.)
II. GONADOTROPİN BAĞIMLI OLMAYAN ERKEN PUBERTE (PPP-Yalancı-İnkomplet)
III. KOMBİNE ERKEN PUBERTE
IV. NORMAL VARYANT PUBERTE · Prematür telarş · Prematür adrenarş

2.2.2. Santral (GnRH Bağımlı, Gerçek) Erken Puberte

HHG ekseninin fonksiyonel olarak veya organik patoloji sonucu erken olgunlaşması sonucu meydana gelir. GnRH nöronları üzerindeki santral baskılayıcı sistemlerin etkisini yitirmesi ve uyarıcı sistemlerin ön plana çıkmasıyla episodik luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) salgılanmaya başlanır. LHRH salgısına yanıt olarak özellikle LH predominant pulsatil hipofizer gonadotropin salınımı oluşur ve gonadlar uyarılır.

İnsidansı 1/5000-1/10000 arasında değişir (46). Kız/erkek dağılımı 3/1-23/1 arasında değişmektedir (47). Gerçek erken puberte her zaman izoseksüeldir. Kızlarda görülen erken pubertenin %90'ı idiopatiktir. Erkeklerde ise hastaların %25-75'inde SSS'de yapısal bir anormallik vardır. Organik patolojiler arasında pineal tümör ve kistler, astrositoma, kiazmatik ve hipotalamik gliomlar, germinomlar, ependimom, hipotalamik hamartomlar, granüloamatöz lezyonlar, beyinde genel disfonksiyona yol açan nedenler (baş bölgesine uygulanan cerrahi işlemler, radyoterapi ve kafa travması), doğumsal beyin malformasyonları (hidrosefali, araknoid kistler), ensefalit veya menenjit sekelleri sayılabilir (30). Organizmada biriken glisin, LHRH nöronları için uyarıcı olan glutamatin ön maddesidir. Bu nedenle *Nonketotik Hiperglisinemi* de SEP ile birliktelik gösterebilmektedir. Ayrıca Silver-Russel Sendromu, Kabuki Make-up Sendromu, Williams-Beuren Sendromu gibi bazı dismorfik sendromlar ile Nörofibromatozis gibi Nörokutanöz Sendromlar ile de birliktelik gösterebilir.

2.3. Puberte Zamanlamasında Normal Varyasyonlar

2.3.1. Prematür Telarş

Kızlarda 8 yaşından önce, pubertenin diğer bulguları olmadan tek ya da iki taraflı, kendiliğinden gerileyebilen izole meme gelişimidir (48). PT HHG eksenindeki olgunlaşmanın benign, hafif şeklini yansıtmaktadır. Bu çocuklarda FSH değerleri artmıştır, ancak LH değerlerinde bir değişiklik gözlenmez. PT’de somatik gelişimde hızlanma, final boyun olumsuz etkilenmesi olmaz. Tabloya pubik ve aksiler kıllanma eklenmez. Menarş beklenen yaşta gerçekleşir (49). PT klinik ve laboratuvar özelliklerine göre ikiye ayrılmaktadır. Klasik premature telarş 2 yaşından önce başlamakta, genellikle kendiliğinden gerilemekte veya ilerlememekte ve meme boyutlarında sıklıkla değişiklikler gözlenmektedir. Puberte ve menarş olması gereken normal zamanda gerçekleşir, final boyun olumsuz etkilenmesi beklenmez. Atipik gidiş gösteren telarş varyant olarak adlandırılan prematür telarş genellikle 3 yaşından sonra (genellikle 6 yaşında) başlamakta, meme gelişimi gerileme göstermeyip yavaş bir gidişle gerçek erken puberteye ilerleyebilmektedir. PT %10-18 oranında puberte prekoksia ilerleyebilmektedir. Bu nedenle PT tanısı konulabilmesi için, bu çocukların en az 1 yıl izlenmesi gerekmektedir (50).

2.3.2. Prematür Adrenarş

Adrenarş, adrenal bezin pubertesidir (29, 51). Prematur adrenarş kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce pubertenin diğer bulguları olmadan pubik ve/veya aksiller kıllanmanın meydana gelmesidir (52). PA’da hipotalamo-hipofizer-

gonadal aksın santral aktivasyonu yoktur (53). Zona retikularisin matüre olmasıyla ilişkili olarak, 5-6 yaş kadar erken dönemde, adrenal androjenler Dehidroepiandrostenedion (DHEA) ve androstenedion salınımı başlayabilir ve bunun sonucu olarak pubik kıllanma, aksiller kıllanma ve erişkin tipi ter kokusu görülür (54, 55). PA, artmış VKİ, intrauterin gelişme geriliği ve SGA ile ilişkili olgularda daha sık gözlemlenmektedir (56, 57). PA'nın hiperandrojenizme yol açan patolojik durumlardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Artmış androjen kaynağı over ya da adrenal bez olabildiği gibi her ikisine ait patoloji birliktelik de gösterebilir. Patolojik durumlarda artmış büyüme hızı, androjen bağımlı seksüel karakterlerin hızlı gelişimi, kistik akne, hirsutizm, seste kalınlaşma, artmış maskülinizasyon ve kliteromegali görülür. Geç başlangıçlı KAH, adrenal ya da gonad kaynaklı androjen üreten tümörler, hiperinsülinizm, Kortizol Direnci Sendromları ayırıcı tanıda akla gelmelidir (58). PA'sı olan çocuklarda artmış adrenal hormonlar geçici büyüme atağına neden olur, ancak bu durumun erişkin boya bir etkisi olmaz (29). PA normalin varyantı benign bir durum olarak görülse de, olguların bir kısmında intrauterin proglamlanmış metabolik sendromun uyarıcı bir bulgusu gibi düşünülmektedir. Bu nedenle olguların Fonksiyonel Over Hiperandrojenizmi (FOH)/ Polikistik Over Sendromu (PKOS), Hiperinsülinizm, Metabolik Sendrom gelişimi yönünden dikkatle izlenmesi gerektiğini bildiren yayınlar mevcuttur (58-60).

2.4. Erken Puberteye Tanısal Yaklaşım

2.4.1. Öykü

Öyküde doğum haftası ve ağırlığı, doğumdan itibaren büyüme temposu, pubertal bulguların başlama yaşı, ilerleme hızı,, sekonder seks karakterlerinin varlığı (akne, yağlı cilt, ses kalınlaşması, ereksiyon, gece ejakulasyonu), geçirilen hastalıklar, kullanılan ilaçlar, ekzojen seks steroidi maruziyeti, anne, baba ve kardeşlerin puberte başlangıç yaşı öğrenilmelidir. Ayrıca baş ağrısı, görme bozukluğu, nöbet ve karın ağrısı sorgulanmalıdır. MSS hastalığı ve kafa travması öyküsü araştırılmalıdır (30).

2.4.2. Fizik Muayene

Puberte prekoks düşünülen bir hastada fizik muayenede boy, vücut ağırlığı, kulaç uzunluğu, vücut üst/alt segment oranı ve yıllık büyüme hızı ölçülmelidir. Pubertal evreleme için Tanner Marshall yöntemi kullanılmalıdır.

Artmış kafa içi basıncı açısından fundoskopik muayene yapılmalı ve Nörofibromatozis veya Mc-Cune Albright Sendromu açısından kafeola lekelerine özellikle dikkat edilmelidir (29, 30).

2.4.3. Klinik Seyir

Hastaların klinik seyri oldukça değişkenlik gösterir (tablo 5). Tedavi kararı verilmesinde klinik seyrin belirlenmesi önemlidir. Hastalığın seyri *hızlı ilerleyen (rapidly progressive form)* ve *yavaş ilerleyen (nonprogressive) formlarda* olabilir. SEP'nin hızlı ilerleyen formu büyüme plağının erken kapanması sonucu final

boyun kısa kalması ve psikososyal problemlere neden olduğundan tedavi gerektirir. Yavaş ilerleyen pubertede erişkin final boyda kayıp beklenmez. Nadiren hastaların bulguları kendiliğinden gerileyebilir (61).

2.4.4. Laboratuvar Bulguları

Cinse özgü seks steroidlerinin ve gonadotropin düzeylerinin bazal ve/veya uyarılmış ölçümü erken puberte tanısında kullanılan hormonal değerlendirmenin esasını oluşturur. Ergenlik başlangıcında LH salınımı nokturnal ve pulsatil olduğu için bazal ölçümlerin tanısal değeri kısıtlıdır ve GnRHa ile yapılan stimülasyon testi tanı için altın standart kabul edilmektedir (62). Ancak bazal LH düzeyi belirgin şekilde yüksekse GnRH stimülasyon testi yapılmasına gerek kalmadan SEP tanısı konabilir (15, 61).

Bazal ölçümler Radioimmunoassay (RIA) ve Immunoradiometric assay (IRMA) ile yapıldığında tanısal değerin düşük olduğu bildirilirken, üçüncü jenerasyon ölçüm metodları Immunochemiluminometric assay (ICMA) ve Immunofluorometric assay (IFMA) ile bazal değerlerin bile tanısal olabileceği bildirilmiştir (63). Suh ve ark.(64) erken ergenlik tanısının saptaması açısından bazal LH düzeyi ICMA ile $> 0,22$ mIU/ml olmasını %87,8 özgül bulmuştur. Neely ve ark. (65) LH düzeyinin >0.3 IU/L olmasını SEP için %100 spesifik bulmuşlardır. Kandemir ve ark. (66) ise bazal LH >1 mIU/ml ise SPP tanısında predikif değerini %96 olarak bulmuşlardır.

GnRH uyarı testinde sabah saatlerinde LH, FSH, E2 ve T için kan örnekleri alındıktan sonra GnRH'nın intravenöz olarak 2,5mcg/kg (max 100mcg)

dozunda uygulanmasını takip eden 2 saat boyunca 30 dakikalık aralarla alınan örneklerde LH ve FSH seviyesi belirlenir. Bazı çalışmalar GnRH stimülasyon testinde 30-40. dakikalarda (61, 67, 68) Leuprolide stimülasyon testinde ise 60. dakikada tek serum örneği alınmasının pik LH seviyesini göstermede yeterli olduğunu bildirmektedir (67, 69). Yöntemler arasındaki farklardan ve normal değerlerle ilgili çalışma sayısının az olmasından dolayı pubertal sınırı belirleyen tek bir sayısal değer vermek zordur. Farklı çalışmalarda, uyarılmış LH değerinin ICMA ile 3.3 ile 15 mIU/mL arasında bulunmasının pubertal sınır kabul edilebileceği bildirilmiştir (tablo 5) (72). Kandemir ve ark. (66) 40. dakikada ICMA ile pik LH düzeyinin > 5 mIU/ml olmasının erken puberte tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu bildirmiştir. IFMA yöntemi ile yapılan başka bir çalışmada ise leuprolide asetat sonrası 2. saatte ölçülen pik LH düzeyinin >10 U/L olması pubertal kabul edilmiştir (70, 71).

Tablo 5. GnRH uyarı testinde HHG eksen aktivasyonuna işaret eden farklı metodlarla belirlenmiş LH eşik değerleri

LH pik zamanı	Metod	Eşik LH	Kaynak
30. dk	ICMA	>5 U/L	Neely ve ark. (63)
30-45	IFMA	>6,9 U/L	Brito ve ark. (53)
30, 45, 60. dk	IRMA	>15U/L	Cavallo ve ark. (69)
30-45	ICMA	>3,3 U/L	Resende ve ark. (67)
30-45	IFMA	>4,2 U/L	Resende ve ark.(67)
-	RIA	>15 U/L	Oerter ve ark. (15)
40. dk	ICMA	>8 U/L	Eckert ve ark. (68)

FSH düzeyleri tanıda tek başına yeterli değildir. Pubertenin başlaması ile birlikte LH seviyesinde belirgin bir artış olurken FSH düzeyindeki artış çok belirgin olmayabilir. FSH predominant yanıt izole prematür telarşı düşündürebilir (72). LH/FSH oranları tanıda kullanılabilir. SEP’de önceki yayınlarda LH/FSH oranı >1 olması puberte için anlamlı kabul edilirken; yeni yayınlarda LH/FSH oranı $>0,66$ ’nın üzeri anlamlı kabul edilmiştir (73).

Serum E2 düzeyi değişkendir, geniş dalgalanmalar gösterir ve erken puberte tanısı için kullanıldığında sensitivitesi düşük bulunmuştur (2). Yine de E2 düzeyinin ard arda yüksek bulunması erken puberte için anlamlı kabul edilebilir. Östrojen pubertal kızlardakine benzer şekilde geniş dalgalanmalar gösterebileceği için 12 pg/ml ’nin üzerindeki değerlerin tanıya yardımcı olacağı belirtilmiştir (43).

2.4.5. Kemik Yaşı

Sol el bilek grafisi çekilerek hastanın kemik yaşı başlangıçta değerlendirilmelidir (74). Erken pubertede genellikle kemik yaşı kronolojik yaştan $+2 \text{ SD}$ ileridir. Büyüme hormonu eksikliğiyle ve hipotirodiyle birlikte olan erken pubertede ise kemik yaşı ileri değildir. Kemik yaşı değerlendirmesi, hem tanı koymada hem de tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ve tedavi başlanmayan hastaların izleminde oldukça faydalıdır (29, 75).

2.4.6. Görüntüleme

Pelvik ultrasonografi (USG) neoplastik süreçlerin ve kistlerin belirlenmesine ve over boyutlarının değerlendirilerek SEP ve prematür telarş

ayrımının sağlanmasına yardımcıdır (72). Erken pubertenin saptanmasında östrojen maruziyetine bağlı uterus değişiklikleri bir indeks olarak kullanılabilir. Pubertede uterus armut şeklini alır ve fundus serviks oranı >1 dir. Uterus hacminin $>4\text{ cm}^3$ veya uzunluğunun $>34\text{ mm}$ olarak bulunması %87 duyarlılık ve özgüllük ile erken puberte tanısını destekler (72). Endometrial ekojenitenin varlığı SEP tanısı için %100 spesifik olmasına karşın duyarlılığı düşüktür (%42) (87). Menarş genellikle endometrium kalınlığının 5 mm'ye ulaşması ile başlar (76). Over volümünün bilateral 1-3 mL olması erken puberte için sınır kabul edilir. Over boyutlarının 3 ml'nin üzerine çıkması ve 6-8 mm'den büyük sayıları 6'dan fazla over folikül kistleri görülmesi durumunda puberte bulguları ortaya çıkabilir (77).

Santral erken pubertede kranial ve hipofiz bölgesinin görüntülenmesi için en ideal yöntem manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. Erkek çocuklarda SSS'de organik bir lezyon olma riski (%40-90) oldukça yüksek olduğu için tüm erkek çocuklarında çekilmesi önerilir (2). SEP saptanan kız çocuklarında ise semptomsuz intrakranial patoloji olasılığı %8 civarındadır (73, 78). Bu nedenle özellikle altı yaşından küçüklere veya 6 yaşın üzerinde organik sebepler açısından riskli veya nörolojik semptom ve bulguları olan veya hızlı ilerleyen, bazal LH ve estradiolü bariz yüksek veya LHRH'ya abartılı LH cevabı olanlara hipofiz MR çekilmesi önerilir (79).

Tablo 6. Hızlı ilerleyen SEP ve ilerleyici olmayan SEP ayırıcı özellikler (2).

Klinik	HİSEP	İOSEP
Puberte evrelerinde ilerleme hızı	2 evre arasındaki geçişin 3-6 ayda olması	Pubertal bulguların durması veya Gerilemesi
Büyüme Hızı	Artmış (> 6 cm/yıl)	Yaş için genellikle normal
Kemik Yaşı	KY-TY >1 yaş	KY-TY < 1 yaş
Öngörülen boy (ÖB)	Hedef boy aralığının altındadır ve seri ölçümlerde azalır	Hedef boy aralığında
Pelvik Ultrasonografi	Uterus uzunluğu >34mm Uterus hacmi > 2ml Armut uterus Endometrial eko var Over hacmi > 2cc	Uterus uzunluğu < 34mm Uterus hacmi < 2ml Tübüler uterus Endometrial eko yok Over hacmi < 2cc
Östradiol	Yüksek/ölçülebilir	Düşük/ölçülebilir
GnRH Sonrası LH piki	Pubertal	Prepubertal

2.5. Tedavi

Tedavide amaç pulsatil gonadotropin salınımını baskılayarak pubertenin normal zamanı gelene kadar cinsel olgunlaşmayı kontrol altında tutmak, epifizlerin erken kapanması ve final boy kaybını önlemek, hastayı erken pubertenin sebep olabileceği olumsuz psikolojik etkilerden korumak ve erken yaştan itibaren uzun süre yüksek östrojene maruziyetin doğurabileceği komplikasyonlardan korumaktır (4, 61, 80).

Tedavi endikasyonu koyulurken puberte bulgularının başlama yaşı, pubertal evre, bulguların ilerleme hızı, kemik yaşı kullanılarak hesaplanan öngörülen boy ile anne-baba boyu kullanılarak hesaplanan genetik potansiyeli

(hedef boy= midparental height= MPH) arasındaki fark ve hızlı somatik gelişim dikkate alınmalıdır. Pubertal bulguları 9 yaşından önce başlayan erkeklerin ve 7 yaşından önce başlayan ve hızlı ilerleme gösteren kızların kesin tedavi endikasyonu vardır. 7-8 yaş arası dönemde ise tedavi tartışmalıdır (29). Bu dönemde yakın izlem yapılmalı, 3-6 aylık takipte pubertenin ilerleyici şekilde olduğu ve büyüme hızının arttığı gösterilirse tedavi verilmelidir (7, 81-83). Ayrıca bu dönemde meme gelişimi evre 3 veya daha ileri olması ile birlikte kemik yaşının ileri olması halinde takip süresi beklenmeksizin tedavi başlanmalıdır (78). Ancak yavaş ilerleyen veya ilerleyici olmayan şekildeki hastaların tedaviden boy prognozu açısından fayda görmeyecekleri ve bu hastaların GnRHa tedavisi almadan da hedef boylarına ulaşabilecekleri gösterilmiştir (7, 81, 82).

Tedavi endikasyonları aşağıda özetlenmiştir (78, 84, 85);

1. Pubertenin hızlı ilerlediğinin gösterilmesi
2. Kızlarda laboratuvar ve ultrasonografi ile erken menarş riskinin belirlenmesi veya erken menarş (< 10 yaş) görülmesi
3. Kemik yaşının takvim yaşından 2SD ileri olması
4. Tanıda ya da izlem sırasında öngörülen boyun hedef boydan 2SD (yaklaşık 10cm) geri kalması
5. Duygusal olgunlaşmanın yeterli olmaması
6. Mental retardasyon olması
7. Cinsel saldırganlık ve agresif davranışlar sergilenmesi

Santral erken pubertenin tedavisinde GnRH analogları (GnRHa) kullanılmaktadır. Yavaş çözünen uzun etkili GnRHa ile GnRH reseptörlerinde

sürekli bir uyarı ile kısa bir stimülasyon dönemi sonrasında zamanla GnRH reseptörlerinin down regülasyonuna ve böylelikle hipofizer desensitizasyonuna ve gonadotropin düzeylerinde baskılanmaya neden olurlar (86). Tedavi ile sekonder cinsiyet karakterleri geriler veya stabilize olur, büyüme hızı normale döner ve kemik yaşındaki ilerleme azalır (4, 53).

Tedavide kullanılan GnRHa, farklı yollarla, farklı sürelerde ve farklı dozlarda uygulanır. Günümüzde sıklıkla *leuprolid asetat* ve *triptorelin asetat* tercih edilmekte olup önerilen başlangıç dozları sırasıyla 90-150 mcg/kg/ay ve 60-120 mcg/kg/aydır (87). Aylık depo leuprolide için tavsiye edilen doz Avrupa Birliği'nde (3,75 mg; 140-300 mcg/kg), ABD'den (7.5 mg; 300 mcg/kg) düşüktür. Fakat farklı dozların pubertal bulguları baskılama, büyüme potansiyeli ve final boy üzerine etkileri ile ilgili bugüne kadar yapılan çalışmalarda anlamlı ve önemli farklar gösterilememiştir (88). Bu nedenle GnRHa'nın düşük dozlarda başlanması ve HHP eksenini baskılanamazsa dozun artırılması tavsiye edilmektedir (89).

Son yıllarda, uzun etkili GnRHa ile aylık ve 3 aylık tedavi modellerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda aylık 3,75 mg yerine 3 ayda bir 11,25 mg triptorelin veya aylık 7,5 mg yerine 3 ayda bir 22,5 mg löprolid asetat kullanıldığında güvenilirlik ve etkinlik açısından belirgin anlamlı fark bulunmamıştır (90, 91). Son zamanlarda, yılda bir değiştirilen implant (histrelin asetat 50mg) formları da oldukça etkili bulunmuştur (92). Bazı merkezlerde tedavinin başlangıcında GnRHa etkisinin uyarıcı olduğu dönemde ve tabloya adrenarşini eklenerek istenen

yanıtın alınamadığı durumda tedaviye siproteron asetat (70-100mg/m²/gün) eklenmesi önerilmektedir (93).

2.5.1. GnRH Analog Tedavisine Alternatif Tedavi

GnRH antagonistleri gonadotropin reseptörlerinde direk inhibisyon yaparak HHG aksını baskılar. GnRHa tedavisinin başlangıç döneminde görülen alevlenmenin olmaması ve tedavi sonrası supresyonunun daha hızlı ortadan kalkması nedeniyle avantajlıdır. GnRH antagonistlerinin depot ve oral nonpeptid formları araştırılmaktadır (94, 95).

2.5.2. Tedavinin izlenmesi

İlk yıl 3 ayda bir, sonraki yıllarda ise 6ayda bir pubertal gelişim, boy ve ağırlık izlenmelidir. GnRHa tedavisi alırken meme veya testis bulgularının devam etmesi tedavinin başarısızlığını gösterir. Adrenarş ise devam edebilir (78, 84, 85). Kemik yaşı tayini de periyodik olarak yapılmalıdır. Klinik bulgularda gerileme olması, yıllık kemik yaşı artışının takvim yaşı artışına oranının <1,2 olması ve LH'nin baskılanması (uyarılmış LH < 4mIU/ml) tedavinin etkin olduğunu gösterir.

Tablo 7. GnRH analog tedavisi altında tedavi etkinliğini değerlendirmek için standart GnRH testi ve GnRH analog testi zirve LH eşik değerleri

Çalışmacı, Yılı, Kaynak	Protokol	LH zirve zamanı (dakika)	Yöntem	Baskılanmayı gösteren eşik değer
Lawson, 1999 (96)	Standart GnRH (100 µg) sonrası	40	ICMA	<2.0 IU/L
Bhatia, 2002 (71)	7,5 mg depo Leuprolide asetat sonrası	40-60	ICMA	<3.0 IU/L
Brito, 2004 (70)	Standart GnRH (100 µg) sonrası	30-45	IFMA	<2.3 IU/L
	3,75 mg depo Leuprolide asetat sonrası	120	IFMA	<6.6 IU/L
Badaru, 2006 (97)	7,5 mg depo Leuprolide asetat sonrası	40	ICMA	<4.5 IU/L
Kandemir, 2011 (66)	Standart GnRH (100 µg) sonrası	20	ICMA	<2.0 IU/L
Demirbilek, 2012 (98)	~115µg/kg/28 gün depo Leuprolide asetat sonrası	90	ICMA	<2.5 IU/L

Ergenlik evresinin ileri olduğu olgularda başlanan GnRHa tedavisi ile vajinal kanama ortaya çıkabilir ancak tekrarlıyorsa tedavinin yetersiz olması veya yanlış tanı olasılığı düşünülmelidir (78). İzlemde kızlarda pelvik ultrasonografi de kullanılabilir (72). GnRHa tedavisi alırken, ilk tedavinin 3. dozundan sonraki dozda ve daha sonra 6 ay aralıklarla GnRHa verilmesinden sonra LH düzeyine (99, 100) bakılarak tedavi etkinliği değerlendirilebilir. Standart GnRH veya GnRHa testi kullanılarak, pubertal baskılanmayı gösteren eşik değerler ve pik LH

değerleri tablo 8’de özetlenmiştir (66, 70, 71, 96, 98). Serum Kisspeptin düzeylerinin de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir (101).

2.5.3. Tedavinin Kesilmesi

Kızlarda 11-11,5 yaş ve erkeklerde 12 yaş normal puberte beklenen yaşa ulaşıldığında tedavinin kesilmesi önerilmekle birlikte, çocuğun psikolojik durumu ve ailenin beklentileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca kızlarda kemik yaşı 12-12,5, erkeklerde ise 13-13,5 yaşa ulaşınca tedavinin sonlandırılması da önerilmektedir. Bundan sonra tedavi devam ederse büyüme hormonu/IGF-1 ekseni baskılanacağından final boy olumsuz etkilenebilmektedir (78).

2.5.4. Tedavinin Yan Etkileri

GnRHa tedavisi genellikle iyi tolere edilir. Enjeksiyon yerinde kızarıklık, ısı artışı, şişlik veya granulom oluşumu gibi lokal yan etkiler hastaların %10-15’inde görülür. Bunlar arasında en ciddi olanı %0,6-3 sıklıkla görülen steril apse oluşumudur (102, 103) Nadiren menopoz benzeri şikayetler veya başağrısı meydana gelebilir. Bu şikayetler genelde kısa sürelidir. Son derece nadir olmakla beraber ilaca bağlı anafilaksi gelişimi bildirilmiştir (103, 104).

2.5.5. Tedavinin Boya Etkisi

GnRHa tedavisi, kızlarda 6 yaşından önce başladığında 9-10cm, 6-8 yaşında başladığında 4-7 cm kazanç sağlanabilmekte, 8 yaşından sonra

başlandığında ise tahmini erişkin boyda belirgin bir kazanç elde edilememektedir (78, 82, 86, 100). Bunun dışında başlangıç kemik yaşı ne kadar küçükse erişkin boyda kazanç o kadar fazla olacaktır (78). Erkeklerde ise yeterli veri bulunmamakla beraber; bir çalışmada, tedaviye 7,6 yaşında başlandığında erişkin boyda 6,2-8,7 cm kazanç sağlandığı bildirilmiştir (105).

2.5.6. Tedavinin Üreme Sağlığı Üzerine Etkileri

HHG aksı tedavi kesilmesinden sonra yaklaşık 1 yıl içinde tekrar aktifleşmekte olup bazen bu süre 2 yıla kadar uzayabilmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda tedavi kesilmesinden sonra ortalama 16-18. aylarda (2-61 ay) menarş görülür (106). İlk sikluslar anovulatuardır. Ovulatuvar sikluslar aynı yaştaki kızlarla benzer zamanda başlar. İnfertilite bildirilmemiştir (107-109).

2.5.7. Tedavinin VKİ üzerine Etkileri

Çocukluk çağında obezite, erken puberte ile ilişkilendirilmiştir. Erken puberte tanılı hastaların da yaşa göre ağırlıkları artmıştır (99, 100, 110). SEP'li kızlarda VKİ ile ilgili yapılan çalışmalarda GnRHa tedavisi öncesi tüm kızlarda ortalama VKİ SDS ortalamanın üzerindeyken, pubertal bulguların başlangıç yaşından bağımsız olarak tedavi sonrası VKİ SDS'nin artmadığı ve erişkin boya ulaşıldığında ise ortalama VKİ SDS'nin tedavi öncesi VKİ SDS ye göre hafif az olduğu (0,1-0,7) bildirilmiştir (78). Diğer taraftan Paterson ve ark. (106) tarafından 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada ise 46 hastanın SEP tanısı ile goserelin tedavisi aldığı ve tedavi sonunda VKİ SDS'de (Standart deviasyon

skoru) istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandığı bildirilmiştir. Bu hastalardan 11'i final boya ulaştığında VKI SDS'nin gerilediği ve tedavi öncesi VKI SDS'lerine geri döndükleri görülmüştür.

2.5.8. Tedavinin Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri

GnRHa tedavisi ile gonadal aktivitenin baskılanmasının kemik kitlesi üzerine olumsuz etkisi olabileceği düşünülmektedir. Fakat tedavi kesilmesinden sonra kemik kitlesindeki artışın korunduğu ve kemik mineral yoğunluğunun normal aralıklar içerisinde kaldığı gösterilmiştir. Kızlarda kemik yaşı 11,5 olduğunda tedavinin kesilmesi, optimum kalsiyum ve D vitamini desteği ve bunlara ilaveten egzersiz yapılmasının kemik kitlesini olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir (111).

2.5.9. Erken Puberte ile Polikistik Over Sendromu İlişkisi

Polikistik Over Sendromunun (PKOS) ilk belirtisinin SEP olabileceği öne sürülmüştür (112). Toplumda PKOS (Polikistik Over Sendromu) görülme sıklığı %5-10'dur (164). Literatürde GnRHa tedavisi alan hastalarda PKOS görülme sıklığı ile ilgili çalışmalarda sonuçlar birbirinden oldukça farklıdır. Bu nedenle uzun süreli, erişkin kontrollü çalışmaların yapılması gereklidir (100, 113, 114).

2.5.10. Erken Pubertenin Psikolojik Sonuçları

Erken pubertenin neden olabileceği emosyonel stres veya davranışsal problemler tedavi endikasyonları arasında sayılmasına rağmen (115) bu konudaki

alışmalar halen devam etmektedir. Pubertenin tedavi ile geciktirilmesinin bu çocuklara sosyal açıdan faydalı olup olmadığı net olarak ortaya konamamıştır (78).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'dan onay alınmasının ardından Ocak 2004 ile Nisan 2014 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne erken ergenlik nedeniyle yönlendirilen kız çocukların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Başvuru öncesi başka bir merkezde tedavi başlanan, pubertesi pubarş ile başlayan ya da periferik erken puberte saptanan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi. Başvuruda Tanner evre 2 ve üzerinde meme gelişimi olan, klinik ve laboratuvar değerlendirme ile erken puberte veya pubertal varyant (prematür telarş, erkence puberte) tanısı alan olguların puberte evrelendirmesi Tanner ve Marshall kriterlerine göre çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından yapıldı. Hastaların dosyalarından; doğumla ilgili özellikleri (gestasyon yaşları, doğum ağırlıkları), aile öyküsü (anne menarş yaşı, ailede erken ergenlik varlığı), başvuru yaşı ve şikayeti, şikayet başlangıcı ile başvuru arası süre, fizik muayene bulguları, puberte evreleri, boy ve ağırlık ölçümleri, tedavi alıp almadıkları değerlendirildi.

Kemik yaşları, sol el bilek grafilerine göre Greulich Pyle methoduyla çocuk endokrinoloğu tarafından değerlendirilip, Bayley Pinneu yöntemi ile öngörülen erişkin boyları hesaplandı (116, 117). Boy Harpenden stadiyometresi, ağırlık standart elektronik tartı ile ölçüldü. Vücut kitle indeksleri (VKİ), tartı (kg)/boy² (m²) formülü kullanılarak hesaplandı. Çocukların ağırlık, boy SDS ölçümlerinde Türk çocuklarının verilerinden yararlanıldı (118). Olguların anne ve baba boyları poliklinikte ölçüldü, hedef boyları anne baba boyları kullanılarak [(anne

boyu+(baba boyu -13)]/2 formülüyle hesaplandı (43). Olgulara erken puberte tanısını desteklemek ve klinik ile uyumunu değerlendirmek amacıyla pelvik USG çekildi; over ve uterus boyutları, endometrial kalınlık ve overde foliküler kist varlığı ve sayısına bakıldı.

Olgulardan sabah alınan kan örneğinde LH, FSH, östradiol ölçümü yapıldı. Bulgularla uyumlu bulunması şartı ile bazal serum LH düzeyinin 0,3 IU/L ve üzerinde olması HHG eksen aktivasyon kriteri olarak kabul edildi (65). Bazal LH'nin 0,3 IU/L'nin altında bulunduğunda ise sabah 8.00-8.30'da standart GnRH uyarı testi 100 mcg GnRH (Gonadorelin acetate, Ferring ®)'nin intravenöz enjeksiyonu ile yapıldı ve serum LH ve FSH ölçümü için kan örnekleri 0,30,60,90 ve 120. dakikalarda alındı (santral erken puberte tanısına yönelik olarak). Bu testte pik LH'nin ICMA metodu ile 5 IU/L ve üzerinde olması HHG eksen aktivasyonu için tanı kriteri olarak kabul edildi (66).

Bazal LH veya GnRH uyarı testindeki pik LH düzeyi ile santral erken puberte tanısı konulan olgularda organik neden düşünüldüğünde kranial ve hipofizer manyetik rezonans ile görüntüleme yapıldı. Çalışmaya alınan idiyopatik santral erken puberteli olgular içerisinde de adrenal ve gonad patolojisi, büyüme hormonu eksikliği, öğrenme güçlüğü, serebral palsi ve hidrosefali tanılı olgular da büyümeyi ve puberteyi etkileyebileceği için çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların tanı kriterleri aşağıda özetlenmiştir;

1. Kızlarda 8 yaşından önce, pubik veya aksiller kıllanma olmadan, tek veya iki taraflı izole meme gelişimi olan ancak büyüme atağı ve kemik yaşında

ilerleme görülmeyen hastalar **prematür telarş** (PT) tanısı aldı. Bu hastaların GnRH ile uyarılmış LH değerleri <5 IU/L bulundu.

2. Pubertal belirtilerin 8-9 yaşta başladığı ve bazal serum LH düzeyinin $\geq 0,3$ IU/L veya GnRH ile uyarılmış LH değerleri >5 IU/L olan hastalara **erkence puberte** tanısı konuldu.

3. 8 yaşından önce meme gelişiminin olması veya 10 yaşından önce menarş görülmesi **santral erken puberte (SEP)** olarak tanımlandı. Bu hastaların bazal serum LH düzeyi $\geq 0,3$ IU/L; GnRH ile uyarılmış LH değerleri >5 IU/L ve kemik yaşı ile takvim yaşı arasındaki fark 1 sene veya daha ileri bulundu.

4. Erken puberte kriterlerini taşıyan ve kranial MR'da herhangi bir patoloji saptanmaya hastalar **idiopatik santral erken puberte (İSEP)** tanısı aldı.

5. İlk başvuruda meme dokusunun Tanner evre 2, takvim yaşı ile kemik yaşı arasındaki fark 1 yıldan az ve 6-12 aylık izlemde öngörülen boyda kayıp olmayan, 2 evre arasındaki geçiş süresi 6 ay'dan uzun süren, büyüme hızı yılda 6cm'den az olan erkence puberte ve erken puberte tanılı hastalar **yavaş ilerleyen puberte (YİP)** olarak tanımlandı (7, 44, 83, 119).

6. Erkence puberte ve erken puberte tanılı hastaların 6 aylık izleminde öngörülen boyda en az 3 cm kaybı olan veya kemik yaşında 1 senenin üzerinde bir ilerleme sergileyen, meme evresi başlangıçta Evre 3 ya da daha fazla olan veya 2 evre arasındaki geçiş süresi 3-6 aydan kısa olan, büyüme hızı yılda 6cm'den fazla olan hastalar **hızlı ilerleyen puberte (HİP)** olarak tanımlandı (120, 121).

Tablo 8. Çalışmaya dahil olma ve dışlanma kriterleri

Dahil Olma Kriterleri	Dışlama Kriterleri
Kız cinsiyet	Erkek cinsiyet
Telarş başlangıcı < 9 yaş olan olgular	Pubertesi pubarş ile başlayan olgular
	Periferik erken puberteli olgular
	Büyüme hormonu eksikliği ile tedavi gören olgular
	Konjenital adrenal hiperplazili olgular
	MR ile saptanmış organik intrakraniyal lezyonu olan olgular
	Kronik hastalığı olan olgular

Polikliniğimize 2004 ile 2014 yılları arasında erken puberte ön tanısıyla yönlendirilen hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildiğinde meme büyümesiyle başvuran 1330 hastadan 356 (%26,7)'sı meme büyümesinin 9 yaşından sonra başlaması ya da lipomasti; 22 (%1,6)'si PEP, 16 (1,2%)'sı intrakranial patolojiye sekonder SEP saptandığı için çalışmamıza dahil edilmedi. Bunların dışında kalan idiopatik santral erken puberte (İSEP) ve telarş varyant tanısıyla izlenen 936 hasta çalışmamıza dahil edildi. Bu hastaların başvuru sırasındaki ve en az 6 ay takip sonrasındaki kesin tanıları değerlendirildi. Bu hastalardan İSEP veya HİP tanısı ile GnRH analog tedavisi başlanan 293 hasta tedavi grubunu; bulguları tedavi verilen grupla benzer yaşta başlamış olmasına rağmen hastaneye geç başvuran ya da bulguların yavaş ilerlemesi nedeniyle tedaviden fayda görmeyecekleri düşünülen veya aileleri tedaviyi reddeden İSEP veya erkence puberte tanılı 386 hasta da tedavisiz izlem grubunu oluşturdu.

İdiyopatik santral erken puberte ya da hızlı ilerleyen puberte tanılı 293 hastaya tedavi onayı alınmasının ardından leuprolide asetat (Lucrin depot ®) ya da triptorelin asetat (decapeptyl depot ®) tedavisi öncelikle 3,75 mg/28 gün intramuskuler olacak şekilde başlandı. Hastalar 3-6 aylık periyodlarla poliklinikte kontrol edildi. Her kontrolde pubertal evreleme, boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapıldı. Kemik yaşı, 6-12 ay ara ile değerlendirildi. Gerektiğinde standart intravenöz GnRH uyarı testi yapıldı. Bu testte pik LH'nın < 3 IU/L'den küçük bulunması HHG ekseninde baskılanma olarak kabul edildi. Pubertal evrede ilerleme gösteren ve pubertal düzeyde bazal ve GnRH veya GnRHa ile uyarılmış LH düzeyleri saptanan olgularda doz arttırma yapıldı.

Takvim yaşı 11-11,5 yaş ve/veya kemik yaşı 12,5-13 yaş olduğunda tedavi kesildi. Epifizler kapanıp, son 1 yıl içerisinde uzama hızı < 1 cm olduğunda ulaşılan boy final boy (FB) olarak kabul edildi (117).

Hastaların takibine, tedavi kesilmesinin ardından 6 aylık periyodlarla devam edildi, takibe devam etmeyen hastalardan da ulaşılanlar poliklinik kontrolüne tekrar çağrıldı. En az 1 yıl süreyle tedavi gören ve final boyu ulaşan 59 hasta ile tedavi görmeyen ve final boyu ulaşan 93 hasta tespit edildi. Tedavi gören hastaların şikayetlerinin başlangıç yaşı, hedef boyları (HB), başvuru sırasındaki, tedavi başlangıcındaki, tedavi bitimindeki ve final boydaki kronolojik yaşları, boy yaşları, kemik yaşları, kemik yaşı- takvim yaşı farkı, boy, boy SDS ile öngörülen boy (ÖB) değerleri, final boyları (FB), final boy SDS'leri, VKİ ve VKİ SDS'leri laboratuvar değerleri ve görüntüleme bulguları değerlendirildi. Hastaların menarş yaşları, tedavi bitiminden menarş başlamasına kadar geçen süre ve boy uzama

miktarı, tedavi sonrası boy kazanımı (final boy-tedavi sonu boy), tedavide kullanılan preparatın dozu ve süresi belirlendi. Hastalar yakınma ya da ek hastalık açısından sorgulandı.

Tedavinin final boya etkisinin belirlenmesi amacıyla idiopatik santral erken puberte ve erkence puberte tanılı hastalar pubertal bulguların başlangıç yaşlarına göre < 7yaş, 7-8 yaş ve >8 yaş olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve her yaş grubu kendi içerisinde tedavi alan ve tedavisiz izlenen hastalar olarak karşılaştırıldı.

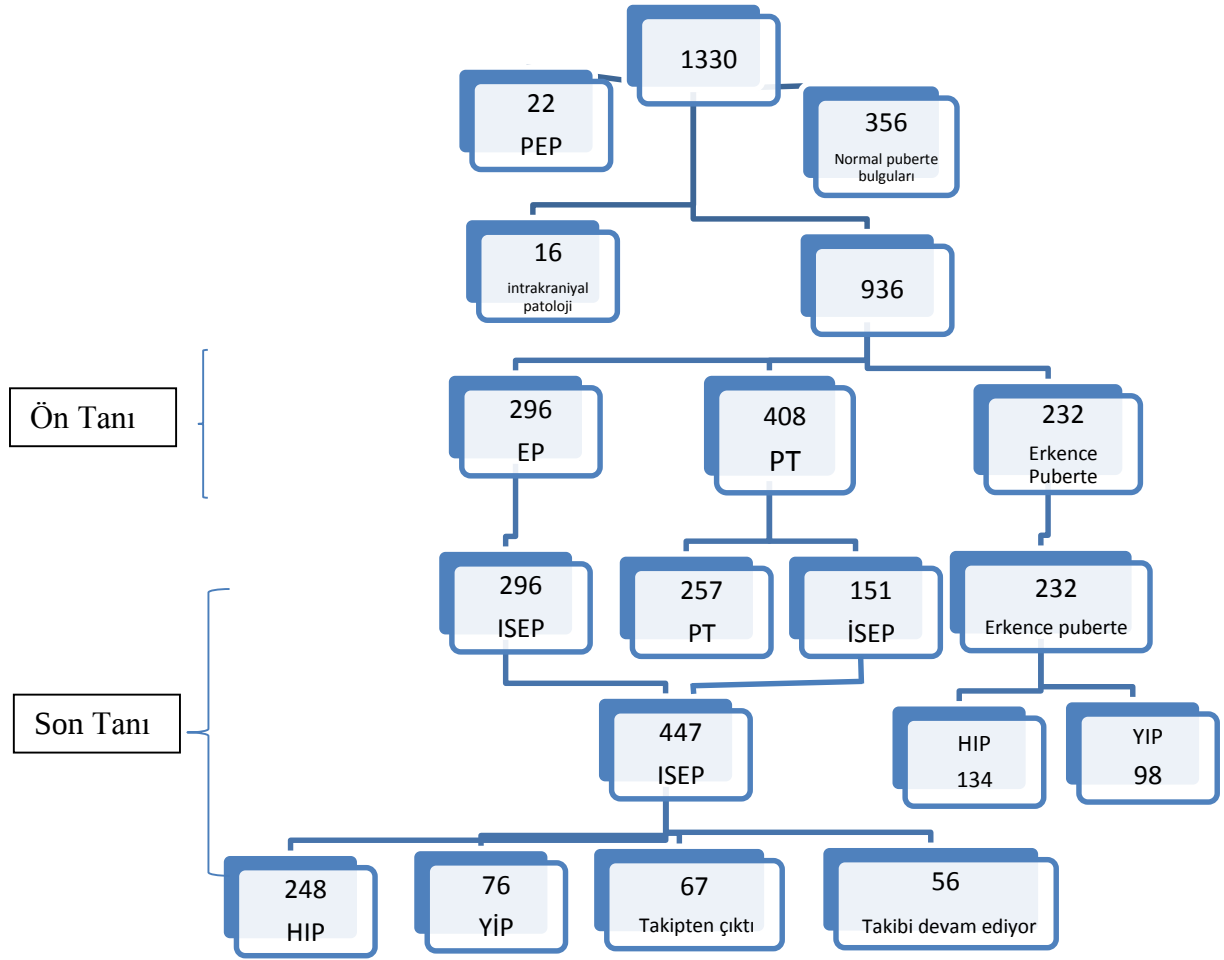
3.1. İstatiksel Analiz

Çalışmadaki tüm veriler SPSS 22.0 istatistik programına girilmiş ve aynı paket program kullanılarak analizleri yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak; sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük – en büyük) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken Ki-kare testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise parametrik test koşulları (normal dağılıma uygunluk) sağlanamadığı için non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi ve Friedman varyans analizi kullanılmıştır. Erişkin boya etki eden faktörleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizleri yürütülmüştür. Çok değişkenli lineer regresyon modeline dahil edilmiştir. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Polikliniğimize 2004 ile 2014 yılları arasında erken ergenlik şüphesi nedeniyle yönlendirilen kız hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildiğinde erken puberte ve pubertal varyant tanısıyla izlenen 936 hastadan, 296 (%31,6)'sının erken puberte, 408 (%43,6)'inin prematür telarş, 232 (%24,7)'sinin erkence puberte ön tanısı aldığı belirlendi. Erken puberte ön tanısı alan 296 hastanın son tanısının İSEP olduğu görüldü. Prematür telarş ön tanısı alan 408 hastadan; 257'sinin son tanısının prematür telarş olduğu, 151'inin ise İSEP son tanısı aldığı görüldü. Ön tanısı erkence puberte olan 232 hastanın son tanısının da erkence puberte olduğu görüldü (Şekil 5).

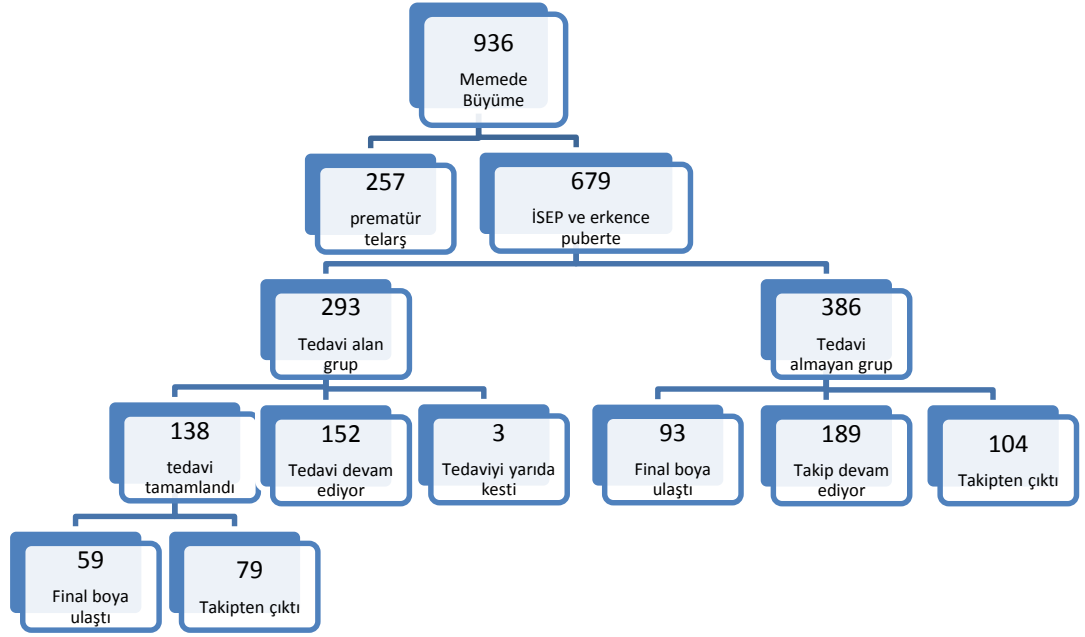
İdiopatik santral erken puberte tanılı 447 hastanın 248'sinin en az 6 ay izlemleri sonucunda hızlı ilerleme gösterdiği, 76'sının ise yavaş ilerleme gösterdiği, 67'sinin İSEP tanısı aldıktan sonra takipten çıktığı, 56'sının ise izlemine devam edildiği belirlendi. Erkence puberte tanılı 232 hastanın en az 6 ay izlemleri sonucunda 134'ünün hızlı ilerleme gösterdiği, 98'inin ise yavaş ilerleme gösterdiği saptandı.



Şekil 5. Erken ergenlik şüphesi ile yönlendirilen hastaların ön tanıları ve son tanıları

Son tanısı idiopatik santral erken puberte veya erkence puberte olan 679 hastanın 293 (%42,7)'üne leuprolide asetat ya da triptorelin asetat tedavisi başlandığı, 386 hastaya ise tedavi başlanmadığı belirlendi. 293 hastadan, 138'inin tedavisini tamamladığı, 152'sinin tedavisinin devam ettiği, 3'ünün ise tedaviyi yarıda bıraktığı belirlendi. Tedavisini tamamlayan hastalardan 59'unun final boya ulaştığı, 79'unun ise tedavinin tamamlanmasının ardından takipten çıktığı belirlendi. Tedavi görmeyen grupta ise diğer 386 erken puberteli hastadan

93'ünün final boya ulaştığı, 189'unun takibinin devam ettiği, 104 hastanın ise takipten çıktığı belirlendi. (Şekil 6)



Şekil 6. Erken ergenlik nedeniyle yönlendirilen kız hastaların dağılımı

4.1. Prematür Telarş Tanılı Hastaların Özellikleri

PT tanısı alan 257 hastanın başvuru sırasında TY, BY, KY, şikâyet başlangıcı ile başvuru arası süre, boy, boy SDS, VKİ, VKİ SDS değerleri ve labaratuvar bulguları tablo 9'da sunulmuştur. Hastaların 10 (3,9%)'u dışındaki 247 hastanın 7 yaşından önce başvurduğu görüldü. Hastaların tamamının başvuru şikâyeti sadece meme büyümesiydi. Başvuru sırasında hastaların 255 (%99,2)'inde meme evre 2, 2 (%0,8)'sinde evre 3 saptandı.

Tablo 9. Prematür telarş tanılı hastaların başvuru verileri, antropometrik ölçümleri ve labaratuvar bulguları

Özellikler (n=257)	Ortanca (en küçük-en büyük)
Şikayet başlangıcı ile başvuru arası süre (ay)	1 (1-12)
TY (yıl)	2,5 (0,4-8.8)
BY (yıl)	2,6 (0,5-10,6)
KY (yıl)	2,7 (0,5-9,4)
ΔKY-TY	0,2 (0,1-0,6)
Boy (cm)	89 (61,7-141)
Boy SDS	1 (0,5-1,47)
Vücut ağırlığı (kg)	12,9 (5,4-38)
VKİ (kg/m ²)	16,6 (9,3-22,4)
VKİ SDS	0,2 (-3,6-3,6)
Laboratuvar bulguları	
Bazal LH düzeyi (mIU/mL)	0,07 (0,01-0,3)
Bazal FSH düzeyi (mIU/mL)	2,2 (0,4-19,6)
Bazal E2 düzeyi (pg/mL)	10 (0,7-64)
LHRH testinde pik LH yanıtı(mIU/mL)	2,5 (1,2-4,3)
LHRH testinde pik FSH yanıtı(mIU/mL)	9,9 (3,1-36,4)
Uterus uzun boyutu (mm)	22 (15-32)
Over volumu (ml)	0,5 (0,2-2,4)

1 hastanın evlatlık olduğu belirlendi. Evlatlık olan 1 hastanın dışındaki diğer hastaların anne menarş yaşı ortalaması $11,9 \pm 0,7$ bulundu. 2 (%0,8) hastanın ailesinde erken ergenlik saptanırken diğerlerinde saptanmadı. SGA öyküsü olan 1

(%0,4) hasta ve evlatlık olduğu için doğum ağırlığı bilinmeyen 1 (%0,4) hasta dışındaki tüm hastaların ise gestasyonel haftaya göre normal doğum ağırlıklı (AGA) ve term olarak doğduğu öğrenildi. Hastaların 112'sine pelvik USG yapıldı. Uterus uzun çapı ortalama $23,4 \pm 5,06$ mm, over hacmi $0,6 \pm 0,4$ ml bulundu. Endometriyal EKO varlığına hastaların hiçbirinde rastlanmadı

4.2. İdiopatik Santral Erken Puberte Tanılı Hastaların Genel Özellikleri

İSEP tanısı alan 447 hastanın başvuru sırasında TY (takvim yaşı), KY (kemik yaşı), BY (boy yaşı), şikâyet başlangıcı ile başvuru arası süre, boy, boy SDS, VKİ, VKİ SDS, HB, ÖB değerleri ve labaratuvar bulguları Tablo 11'de sunulmuştur.

436 (%97,5) hastanın ilk şikâyetinin sadece meme büyümesi, 9 (%2,1) hastanın ise meme büyümesi ve pubik kıllanma, 2 (%0,4) hastanın ise meme büyümesi ile birlikte pubik ve aksiller kıllanma olduğu öyküden öğrenildi.

Başvuru şikâyetinin ise 180 (%40,1) hastada sadece meme büyümesi, 90 (%20,8) hastada meme büyümesi ve pubik tüylenme, 13 (%2,8) hastada meme büyümesi ve aksiller tüylenme, 89 (%19,4) hastada ise meme büyümesi ile birlikte aksiler ve pubik kıllanma olduğu, 75 (%16,9) hastanın ise menarşla başvurduğu tespit edildi.

Hastaların 154 (%34,5)'ünde puberte bulgularının 7 yaşından önce, 293 (%65,5)'ünde 7-8 yaş arasında başladığı belirlendi.

Başvuru sırasında hastaların 309 (%69)'unda meme evre 2, 93 (%20,8)'ünde evre 3, 42 (%9,5)'sinin evre 4, 3 (%0,7)'ünün evre 5 olduğu

görüldü. Aksiller kıllanma 258 (%57,7)'inde yokken, 189 (%42,3)'unda mevcuttu. Hastaların 185 (%41,2)'inde pubik tüylenme evre 1, 176 (%39,4)'sında evre 2, 58 (%13)'inde evre 3, 28 (%6,3)'inde evre 4 bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. İdiopatik santral erken puberte tanılı hastaların ilk başvuruındaki pubertal evreleri

Meme gelişimi (tanner evre)	N (%)
Evre-2	309 (69)
Evre-3	93 (20,8)
Evre-4	42 (9,5)
Evre-5	3 (0,7)
Pubik kıllanma (tanner evre)	N (%)
Evre-1	185 (41,3)
Evre-2	176 (39,4)
Evre-3	58 (13)
Evre-4	28 (6,3)

2 hastanın evlatlık olduğu belirlendi. Evlatlık olan 2 hastanın dışındaki diğer hastaların anne menarş yaşı ortalaması $12,1 \pm 0,8$ bulundu. 13 (%2,9) hastanın ailesinde erken ergenlik saptanırken diğerlerinde saptanmadı. SGA öyküsü olan 23 hasta ve evlatlık olduğu için doğum ağırlığı bilinmeyen 2 hasta dışındaki tüm hastaların ise AGA ve term olarak doğduğu öğrenildi. Hastaların 186'sına pelvik USG yapıldı. Uterus uzun çapı ortalama $37,4 \pm 11,5$ mm, over hacmi $2,5 \pm 1,1$ ml bulundu. 107 (%57,5) hastada 10mm'den büyük en az 6 adet

kist saptanırken diğerklerinde saptanmadı. Endometriyal eko varlığına hastaların 100 (%53,7)'ünde rastlandı.

Tablo 11. İdiopatik santral erken puberte tanıli hastaların başvuru verileri, antropometrik ölçümleri ve labaratuvar bulguları

Özellikler (n=447)	Ortanca (en küçük-en büyük)
Şikayet başlangıcı ile başvuru arası süre (ay)	7 (1-36)
TY (yıl)	8 (2-9,2)
BY (yıl)	8,3 (2-10,3)
KY (yıl)	9,6 (3-11,3)
ΔKY-TY	1,6 (1-3,3)
Boy (cm)	132 (86-159)
Boy SDS	0,4 (-3-3,2)
Vücut ağırlığı (kg)	31,1 (13-61,4)
VKİ (kg/m ²)	17,6 (9,2-28,8)
VKİ SDS	0,8 (-2,8-3,7)
ÖB (cm)	156,5 (144-172)
HB (cm)	159 (144,2-172,5)
ΔÖB-HB	-3,5 (-0,2-(-0,5))
Laboratuvar bulguları	
Bazal LH düzeyi (mIU/mL)	1,1 (0,01-7,8)
Bazal FSH düzeyi (mIU/mL)	3,3 (0,4-14,3)
Bazal E2 düzeyi (pg/mL)	19 (1,8-77)
LHRH testinde pik LH yanıtı (mIU/mL)	11,2 (3,1-37)
LHRH testinde pik FSH yanıtı (mIU/mL)	13,9 (2,9-28,9)
Uterus uzun boyutu (mm)	36 (34-75)
Over volumu (ml)	2,5 (0,5-5)

Hastaların 248 (%55,4)'üne GnRH analog tedavisi önerildi. 228 (%51)'ine GnRH analog tedavisi başlandı. 20 (%4,4)'si GnRH analog tedavisini reddetti. 3 hasta ise 6 ay tedavi aldıktan sonra tedavisini tamamlamadan ayrıldı. Diğer 199 (%44,6) hastanın; 76 (%17)'sının pubertesi yavaş ilerlediği için, 67 (%14,9)'si takipten çıktığı için, 56 (%12,7)'si da 6 aydan kısa süredir izlemde olduğu için tedavi önerilmedi.

4.3. Hızlı İlerleyen Puberte Tanılı Hastaların Genel Özellikleri

HİP tanısı alan 382 hastanın başvuru sırasında TY, KY, BY, şikâyet başlangıcı ile başvuru arası süre, boy, boy SDS, VKİ, VKİ SDS, HB, ÖB, ΔÖB-HB değerleri ve laboratuvar bulguları tablo 13'de sunulmuştur.

375 (%98,1) hastanın ilk şikâyetinin sadece meme büyümesi, 7 (%1,9) hastanın ise meme büyümesi ve pubik kıllanma olduğu öyküden öğrenildi.

Başvuru şikâyetinin ise 210 (%54,9) hastada sadece meme büyümesi, 74 (%19,4) hastada meme büyümesi ve pubik tüylenme, 4 (%1) hastada meme büyümesi ve aksiller tüylenme, 42 (%11,2) hastada ise meme büyümesi ile birlikte aksiller ve pubik kıllanma olduğu, 52 (%13,6) hastanın ise menarşla başvurduğu tespit edildi.

Hastaların 233 (%60,9)'ünde puberte bulgularının 7-8 yaş arasında ve 149 (%39,1)'unda 8 yaşından sonra başladığı belirlendi.

Başvuru sırasında hastaların 261 (%68,4)'inde meme evre 2, 83 (%21,8)'ünde evre 3, 38 (%9,7)'inde evre 4 olduğu görüldü. Aksiller kıllanma 256 (%67)'sında yokken, 126 (%33)'sında mevcuttu. Hastaların 184

(%48,1)'ünde pubik tüylenme evre 1, 119 (%31,1)'unda evre 2, 57 (%15)'sinde evre 3, 22 (%5,8)'sinde evre 4 bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. Hızlı ilerleyen puberte tanılı hastaların ilk başvurusundaki pubertal evreleri

Meme gelişimi (tanner evre)	N (%)
Evre-2	261 (68,4)
Evre-3	83 (21,8)
Evre-4	38 (9,7)
Pubik kıllanma (tanner evre)	N (%)
Evre-1	184 (48,1)
Evre-2	119 (31,1)
Evre-3	57 (15)
Evre-4	22 (5,8)

1 hastanın evlatlık olduğu belirlendi. Evlatlık olan 1 hastanın dışındaki diğer hastaların anne menarş yaşı ortalama $12\pm0,9$ bulundu. 6 hastanın ailesinde erken ergenlik saptanırken diğerlerinde saptanmadı. SGA öyküsü olan 22 hasta ve evlatlık olduğu için doğum ağırlığı bilinmeyen 1 hasta dışındaki tüm hastaların ise AGA ve term olarak doğduğu öğrenildi.

Hastaların 105'ine pelvik USG yapıldı. Uterus uzun çapı ortalama $38,9\pm11,5$ mm, over volumu $2,6\pm1$ ml bulundu. 64 (%60,9) hastada 4 mm'den büyük en az 6 adet kist saptanırken diğerlerinde saptanmadı. Endometriyal eko varlığına hastaların 53 (%50,4)'ünde rastlandı.

Hastaların 302 (%79,2)'sine GnRH analog tedavisi önerildi. 293 (%76)'üne GnRH analog tedavisi başlandı. 9 (%2,3)'ü GnRH analog tedavisini

reddetti. 53 (%13,8)'ünün geç başvurduğu için tedaviden fayda görmeyeceği düşünüldü. 27 (%7)'si ise takipten çıktı.

Tablo 13. Hızlı ilerleyen puberte tanılı hastaların başvuru verileri, antropometrik ölçümleri ve labaratuvar bulguları

Özellikler (n=382)	Ortanca (en küçük-en büyük)
Şikayet başlangıcı ile başvuru arası süre (ay)	6 (1-60)
TY (yıl)	8,6 (1,1-11)
BY (yıl)	9,2 (1-12,6)
KY (yıl)	9,5 (2,6-13,6)
Δ KY-TY	1,9 (1,5-2,6)
Boy (cm)	131,9 (74-158)
Boy SDS	0,3 (-3,4-2,2)
Vücut ağırlığı (kg)	31,3 (9,4-50,7)
VKİ (kg/m ²)	18 (9,6-25,5)
VKİ SDS	0,8 (-2,7-3,1)
ÖB (cm)	157 (149-165)
HB (cm)	158,8 (154,4-169,5)
Δ ÖB-HB	-1,8 (-5,4-2,5)
Laboratuvar bulguları	
Bazal LH düzeyi (mIU/mL)	1,9 (0,01-7,5)
Bazal FSH düzeyi (mIU/mL)	3,2 (0,1-17,1)
Bazal E2 düzeyi (pg/mL)	22,5 (3,2-78)
LHRH testinde pik LH yanıtı(mIU/mL)	13,6 (6,2-35)
LHRH testinde pik FSH yanıtı(mIU/mL)	12,8 (4,6-38)
Uterus uzun boyutu (mm)	36 (10-77)
Over volumu (ml)	2,5 (0,7-6,7)

4.4. Yavaş İlerleyen Puberte Tanılı Hastaların Genel Özellikleri

YİP tanısı alan 174 hastanın başvuru sırasında TY, KY, BY, şikâyet başlangıcı ile başvuru arası süre, boy, boy SDS, VKİ, VKİ SDS, HB, ÖB, ΔÖB-HB değerleri ve laboratuvar bulguları tablo 15’de sunulmuştur.

Başvuru şikâyetinin ise 142 (%81,6) hastada sadece meme büyümesi, 16 (%9,2) hastada meme büyümesi ve pubik tüylenme, 5 (%2,9) hastada meme büyümesi ve aksiller tüylenme, 11 (%6,3) hastada ise meme büyümesi ile birlikte aksiller ve pubik kıllanma olduğu tespit edildi.

Hastaların 98 (%56,3)’inde 7-8 yaş arasında ve 76 (%43,7)’sında 8 yaşından sonra başladığı belirlendi.

Tablo 14. Yavaş ilerleyen puberte tanılı hastaların ilk başvurusundaki pubertal evreleri ve laboratuvar bulguları

Meme gelişimi (tanner evre)	N (%)
Evre-2	162 (93,1)
Evre-3	12 (6,9)
Pubik kıllanma (tanner evre)	N (%)
Evre-1	137 (78,7)
Evre-2	32 (18,4)
Evre-3	5 (2,9)

Başvuru sırasında hastaların 162 (%93,1)’sinde meme evre 2, 12 (%6,9)’sinin evre 3 olduğu görüldü. Aksiller kıllanma 138 (%79,3)’inde yokken,

36 (%20,7)'sinde mevcuttu. Hastaların 137 (%78,7)'sinde pubik tüylenme evre 1, 32 (%18,4)'sinde evre 2, 5 (%2,9)'inde evre 3 bulundu (Tablo 14).

Tablo 15. Yavaş ilerleyen puberte tanılı hastaların başvuru verileri, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri

Özellikler (n=174)	Ortanca (en küçük-en büyük)
Şikayet başlangıcı ile başvuru arası süre (ay)	5 (1-36)
TY (yıl)	8,3 (2-10,9)
BY (yıl)	9,3 (2,3-11,6)
KY (yıl)	8,9 (2,9-11,9)
Δ KY-TY	0,6 (0,9-1)
Boy (cm)	132,3 (89,5-149,2)
Boy SDS	0,4 (-2,6-3,4)
Vücut ağırlığı (kg)	30,1 (12,5-55,4)
VKİ (kg/m ²)	18 (12,5-26,6)
VKİ SDS	1 (-1,7-3,5)
ÖB (cm)	161 (148-171)
HB (cm)	160 (148,8-164,7)
Δ ÖB-HB	1 (-0,8-6,3)
Δ FB-HB	-2,5 (-4,3-4,5)
Laboratuvar bulguları	
Bazal LH düzeyi (mIU/mL)	0,7 (0,04-2,6)
Bazal FSH düzeyi (mIU/mL)	2,2 (0,3-8,6)
Bazal E2 düzeyi (pg/mL)	10 (4,7-48)
LHRH testinde pik LH yanıtı(mIU/mL)	8,2 (5,2-18,8)
LHRH testinde pik FSH yanıtı(mIU/mL)	7,8 (5,1-14,3)
Uterus uzun boyutu (mm)	34 (16-55)
Over volumu (ml)	2,1 (0,4-4,2)

4 (%2,3) hastanın evlatlık olduğu belirlendi. Evlatlık olan 4 hastanın dışındaki diğer hastaların anne menarş yaşı ortalama $12,1 \pm 0,7$ bulundu. 5 hastanın ailesinde erken ergenlik saptanırken diğerlerinde saptanmadı. SGA öyküsü olan 8 hasta ve evlatlık olduğu için doğum ağırlığı bilinmeyen 4 hasta dışındaki tüm hastaların ise AGA ve term olarak doğduğu öğrenildi.

6 aylık takipte %91,7'sinde $1 < KY/TY$ bulundu, ÖB'de kayıp görülmedi. Büyüme hızı yılda $6,5 \pm 2$ ($3,9 \pm 10,7$) bulundu. Hiçbir hastaya GnRH analog tedavisi başlanmadı. Bu hastalardan 22'si final boya ulaşmış olup, final boyları $157,8 \pm 3,8$; final boy SDS değeri $0,3 \pm 0,5$ bulundu. Final boy-hedef boy farkı ise $-2,5 \pm 2$ cm bulundu.

4.5. Tedavi Alan Hastaların Özellikleri

Polikliniğimizde 228'i İSEP ve 65'i erkence puberte tanısı alan ve pubertesi hızlı ilerleme gösteren 293 hastaya tedavi başlandı. Bu hastaların şikâyet başlangıcı ile tanı arası süre $7,1 \pm 5,7$ ay, tanı sırasında takvim yaşı $7,8 \pm 1,27$ yıl; boy yaşı $8,7 \pm 1,5$ yıl; kemik yaşı $9,3 \pm 1,6$ yıl; boy $129,5 \pm 9,5$ cm; boy SDS $-0,35 \pm 0,9$, VKİ $18,2 \pm 2,9$ kg/m², VKİ SDS $1,06 \pm 1,31$, HB $158 \pm 4,9$ cm; ÖB $154,1 \pm 6,5$ cm bulundu.

Evlatlık olan 4 hasta tespit edildi, diğer hastaların anne menarş yaşı ortalama 12 ± 1 bulundu. 9 hastanın ailesinde erken ergenlik saptanırken diğerlerinde saptanmadı. SGA öyküsü olan 28 hasta ve evlatlık olduğu için doğum ağırlığı bilinmeyen 4 hasta dışındaki tüm hastaların ise AGA ve term olarak doğduğu öğrenildi. Başvuruda meme gelişimi 222 hastada evre 2; 52 hastada evre

3; 18 hastada evre 4; pubik kıllanma 147 hastada evre 1; 101 hastada evre 2; 39 hastada evre 3; 6 hastada evre 4 bulundu. 293 hastadan 21 (%7,1)'inin menarşla başvurduğu belirlendi. Tanıda ortalama bazal LH $1,49 \pm 1,2$ mIU/mL, bazal FSH $3,3 \pm 2$ mIU/mL, bazal E₂ $23,6 \pm 16$ pg/mL bulundu. Bu hastalardan bazal LH düzeyi 0,1 ile 3,8 arasında olan 135 hastaya LHRH testi yapıldı ve pik LH $11,2 \pm 5,4$ mIU/mL, pik FSH $10,2 \pm 5,5$ mIU/mL, pik E₂ $23,5 \pm 15,1$ pg/mL bulundu.

Tanı konulması ile tedavi başlanması arasındaki sürenin ortanca 0,3 (0-6,6) yıl olduğu görüldü. Hastaların tedavi başında TY $8,4 \pm 1,3$ yıl; BY $9,4 \pm 1,3$ yıl; KY $10,6 \pm 1,4$ yıl; Δ KY-TY $2,2 \pm 0,6$ yıl; boy $133,5 \pm 8,4$ cm, boy SDS $-0,7 \pm 0,9$, VKİ $18,8 \pm 3,2$ kg/m², VKİ SDS $1,1 \pm 1,4$, ÖB $153,6 \pm 4,3$ cm bulundu. 293 hastaya 3,75 mg/28 gün olacak şekilde GnRH_a tedavisi başlandı. 3 hasta tedavisi tamamlanmadan takipten çıktı. 171 hastanın, tedavilerinin 1 yılını tamamladığı görüldü. 138 hastanın tedavisi TY ortalama $11,5 \pm 0,6$ yıl; KY ortalama $12,8 \pm 0,8$ yıl iken kesildi. 152 hastanın tedavisinin ise halen devam etmekte olduğu belirlendi. 138 hasta ortalama $2,7 \pm 1,3$ yılda tedavisini tamamladı. Tedavi sonu Δ KY-TY $1,3 \pm 0,2$ yıl bulundu. Tedavisi tamamlanan hastaların tedavi bitiminden sonraki izlem süresi $4,4 \pm 1,9$ yıl idi. Tedavi bitiminden $11,5 \pm 4$ ay sonra ve $12,2 \pm 0,5$ yaşında menarş görüldü. Tedavi süresince hastaların 2 sinde alerjik reaksiyon görüldü, diğerlerinde herhangi bir yan etki saptanmadı. Hastaların tedavi sonrası takiplerinde de ek hastalığa rastlanmadı.

Final boy (FB)'a ulaşan 58 hastanın, erişkin boya ulaştığı sırasında TY $16,8 \pm 2$ yıl; KY 16 ± 1 yıl; VKİ $24,9 \pm 2,8$ kg/m²; VKİ SDS $0,9 \pm 1,07$; final boy $158,5 \pm 4,4$ cm; final boy SDS $-0,1 \pm 0,9$; tedavi sonrası boy kazanımı $9,2 \pm 3,3$ cm

bulundu. GnRHa tedavisi ile hastaların tedavi başı ve tedavi sonunda BMI SDS değerlerinde anlamlı fark bulunmadı ($p=0,441$). Tedavi alanların tedavi öncesi, sonrası ve final boydaki değişkenlerinin karşılaştırılması Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16. Tedavi alan hastaların tedavi başlangıcı, tedavi bitimi ve final boydaki değişkenlerinin karşılaştırılması

DEĞİŞKEN	TEDAVİ BAŞLANGICI Ortanca (en küçük- en büyük) Ortalama±SS n=293	TEDAVİ BİTİMİ Ortanca (en küçük- en büyük) Ortalama±SS n=138	FİNAL Ortanca (en küçük- en büyük) Ortalama±SS n=58	P
TY (yıl)	8,6(2-11) 8,4±1,3	11,6(11-12,6) 11,5±0,6	16,6(14-19) 16,8±2	<0,001
KY (yıl)	10,6(3,6-13,3) 10,6±1,4	12,6(12-13,6) 12,8±0,8	16,8(15-17) 16±1	<0,001
KY-TY (yıl)	2(1,6-3,1) 2,2±0,6	1,1(-1,6-2,6) 1,3±0,2		
HB (cm)	158,3(144,4-172,5) 158±4,9			
ÖB (cm)	154,1(147,4-168) 153,9±4,3	159,5(149-171) 159±4,6	158,5(148,1-171,6) 158,5±4,4	<0,001
Boy SDS	-0,7(-1,6-2,8) -0,7±0,9	-0,3(-1,1-3,26) -0,4±0,7	-0,1(-0,9-3,4) -0,1±0,9	<0,001
VKİ	18,05(13,4-33,5) 18,8±3,2	21,5(8,6-34,5) 21,8±3,6	24,7(19,6-30,3) 24,9±2,8	0,125
VKİ SDS	0,9(-1,05-3,15) 1,1±1,4	1,1(-3-3,65) 1,2±1,1	0,8(-3,45-3,14) 0,9±1,07	0,441

Final boya etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla hastaların başvuru sırasındaki, tedavi başındaki ve tedavi sonundaki TY, KY, ΔKY-TY, ÖB, boy, boy SDS değerleri ile HB ve tedavi süreleri tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon ile değerlendirildi (tablo 21). Tek değişkenli lineer regresyonla; başvuru

boy SDS VE ÖB; tedavi başlangıcı TY, KY, boy SDS ve ÖB; tedavi sonu boy, boy SDS, ÖB ve HB değerlerinin final boy a etki ettiği belirlendi. Çok değişkenli lineer regresyon uygulandığında ise başvuru KY ve boy SDS; tedavi başlangıcındaki $\Delta KY-TY$, boy SDS, ÖB; tedavi sonu TY, ÖB ile tedavi süresi ve HB değerlerinin final boy üzerinde etkili olduğu tespit edildi (Tablo 17 ve 18).

Tablo 17. Final boy a etki eden faktörlerin tek değerkenli lineer regresyon ile değerlendirilmesi

DEĞİŞKEN	TEK DEĞİŞKENLİ		
	KATSAYI	STANDART HATA	P
Başvuru TY	-0,197	0,478	0,137
Başvuru KY	-0,087	0,376	0,518
Başvuru Boy	0,143	0,064	0,284
Başvuru Boy SDS	0,599	0,753	0,000
Başvuru ÖB	0,660	12,440	0,000
Tedavi Başı TY (yıl)	-0,239	0,004	0,017
Tedavi Başı KY (yıl)	-0,331	0,488	0,010
Tedavi Başı KY-TY (yıl)	-0,016	1,051	0,903
Tedavi Başı Boy SDS	0,762	0,571	0,000
Tedavi Başı ÖB (cm)	0,766	9,230	0,000
Tedavi Başı Boy	0,740	0,087	0,579
Tedavi Sonu KY-TY (yıl)	-0,107	0,950	0,424
Tedavi Sonu ÖB (cm)	0,955	4,000	0,000
Tedavi Sonu Boy	0,774	0,100	0,000
Tedavi sonu Boy SDS	0,903	0,401	0,000
HB (cm)	0,524	0,116	0,000
Tedavi Süresi	0,237	0,564	0,074

Tablo 18. Final boya etki eden faktörlerin çok değişkenli lineer regresyon ile değerlendirilmesi

DEĞİŞKEN	ÇOK DEĞİŞKENLİ		
	KATSAYI	STANDART HATA	P
Başvuru TY			
Başvuru KY	0,343	0,316	0,001
Başvuru Boy			
Başvuru Boy SDS	0,347	0,644	0,000
Başvuru ÖB			
Tedavi Başı TY (yıl)			
Tedavi Başı KY (yıl)			
Tedavi Başı KY-TY (yıl)	-0,178	0,534	0,012
Tedavi Başı Boy SDS	-0,438	0,953	0,004
Tedavi Başı Boy			
Tedavi Başı ÖB (cm)	0,363	12,373	0,003
Tedavi Sonu KY-TY (yıl)			
Tedavi Sonu ÖB(cm)	0,742	7,842	0,000
Tedavi Sonu Boy			
Tedavi sonu TY	-0,196	0,532	0,005
Tedavi sonu Boy SDS			
HB (cm)			
Tedavi Süresi	0,324	0,386	0,001

4.6. Tedavi Almayan Hastaların Özellikleri

Tedavi görmeyen 386 hastanın şikayet başlangıcı ile tanı arası süre $8,9 \pm 6,8$ ay, tanı sırasında takvim yaşı $8,4 \pm 1,1$ yıl; boy yaşı $9,3 \pm 1,4$ yıl; kemik yaşı $9,4 \pm 1,6$ yıl; boy $133,6 \pm 7,9$ cm; boy SDS $0,07 \pm 1,08$; VKİ $18,3 \pm 2,6$ kg/m²; VKİ SDS $1,04 \pm 1,16$, HB $159,4 \pm 4,5$ cm, ÖB $159,1 \pm 6,5$ cm bulundu. 4 hastanın evlatlık olduğu görüldü, diğer hastaların anne menarş yaşı ortalama $12,1 \pm 0,8$ bulundu. 16 (%4,2) hastanın ailesinde erken ergenlik saptanırken diğerlerinde

saptanmadı. SGA öyküsü olan 28 hasta ve evlatlık olduğu için doğum ağırlığı bilinmeyen 4 hasta dışındaki tüm hastaların ise AGA ve term olarak doğduğu öğrenildi.

Başvuru şikayeti hastaların 224 (%58)'ünde sadece meme büyümesi, 52 (%13,5)'inde meme büyümesi ve pubik kıllanma, 11(%2,8)'inde meme büyümesi ve aksiller kıllanma, 44 (%11,4)'ünde meme büyümesi ile beraber aksiller ve pubik kıllanma idi. 55 (%14,2) hasta ise menarş ile başvurdu.

Başvuruda meme gelişimi 289 (%74,9) hastada evre 2, 67 (%17,4) hastada evre 3, 29 (%7,5) hastada evre 4, 1 (%0,3) hastada evre 5; pubik kıllanma 210 (%54,4) hastada evre 1, 115 (%29,8) hastada evre 2, 35 (%9,1) hastada evre 3, 24 (%6,2) hastada evre 4 bulundu.

Tanıda ortalama bazal LH $0,9 \pm 1,3$ mIU/mL, bazal FSH $3,1 \pm 2,1$ mIU/mL, bazal E₂ $22,2 \pm 17,1$ pg/mL bulundu. Bu hastalardan bazal LH düzeyi 0,1 ile 2,5 arasında olan 76 hastaya LHRH testi yapıldı ve pik LH $5,6 \pm 3,8$ mIU/mL, pik FSH $8 \pm 4,4$ mIU/mL, pik E₂ $19,8 \pm 13,3$ pg/mL bulundu.

4.7. Hastaların Pubertal Bulguların Başlangıç Yaşına ve Tedavi Alma Durumlarına Göre Karşılaştırılması

Erken puberteli hastalar puberte başlangıç yaşlarına göre 7 yaştan küçük, 7-8 yaş ve 8 yaştan büyük olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Her yaş grubu kendi içerisinde tedavi alan ve almayan hastalar olarak karşılaştırıldı.

Her 3 grupta da tedavi alan ve almayan hastalar arasında şikayet başlangıcı ile başvuru arası süre, başvuruda TY, BY, boy, vücut ağırlığı, BMI, BMI SDS istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$).

Başvuruda ÖB; < 7 yaş grubunda ($p<0,001$), 7-8 yaş grubunda ($p<0,001$); ve > 8 yaş grubunda ($p=0,022$) tedavi almayanlarda tedavi alanlara göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (tablo 19, tablo 20, tablo 21).

Başvuruda KY; <7 yaş grubunda ($p=0,005$) ve 7-8 yaş grubunda ($p<0,001$) tedavi alanlarda tedavi almayanlardan daha ileri bulundu.

7-8 yaş grubunda tedavi görmeyenlerde izole meme büyümesi ile başvuru daha sık olurken, tedavi görenlerde meme gelişimine ek olarak pubik kıllanma ya da aksiller kıllanma görülmesi daha sıktı ($p<0,001$). Diğer gruplarda ise başvuru şikayeti, tedavi görenlerle görmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi.

<7 yaş ($p<0,039$) ve 7-8 yaş ($p<0,001$) gruplarında başvurudaki pubertal evre tedavi alanlarda tedavi almayanlara göre daha ileri bulundu, > 8 yaş grupta ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Her 3 yaş grubunda da ailede erken ergenlik ve SGA doğum öyküsü açısından tedavi alan ve almayanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Başvurudaki ÖB-HB farkı < 7 yaş grubunda ($p<0,001$), 7-8 yaş grubunda ($p<0,001$) ve > 8 yaş grubunda ($p=0,006$) tedavi alanlarda tedavi almayanlardan istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (tablo 19, tablo 20, tablo 21).

<7 yaşı (p <0,001) ve 7-8 yaşı (p <0,001) gruplarında tedavi alan hastaların HB ile final boyları karşılaştırıldığında bu hastaların HB değerine ulaşabildikleri tedavi almayan hastalar ise <7 yaşı grubunda HB değerinden ortalama -3,5 (-3,6-8) cm; 7-8 yaşı grubundakiler ise ortalama -3,2 (-4,8-1,1) cm altında kaldılar. > 8 yaşı grupta ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Final boy ve final boy SDS < 7 yaşı grubunda (p =0,022, p =0,041) ve 7-8 yaşı grubunda (p =0,001, p =0,001) tedavi alanlarda tedavi almayanlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Ancak > 8 yaşı grubunda tedavi görenlerle görmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

1 yıldan uzun süre tedavi alan hastaların, pubertal bulguların başlangıç yaşına göre özellikleri tablo 22’de verilmiştir.

Tablo 19. Puberte başlangıç yaşına göre 7 yaşından önce tedavi alan ve tedavi almayan grupların karşılaştırılması

	Tedavi alan Ortanca (en küçük- en büyük) Ortalama±SS n=65	Tedavi almayan Ortanca (en küçük- en büyük) Ortalama±SS n=77	P
Semptom Süresi (ay)	6(1-30) 6,8±6,3	6(1-48) 8,3±9,2	0,864
Başvuru TY (yıl)	7,1(1,1-9,7) 6,9±1,5	7(2-10) 6,9±1,1	0,369
Başvuru BY (yıl)	8,3(0,9-11,1) 8±1,8	8,3(2-11,2) 8,1±1,6	0,932
Başvuru KY (yıl)	8,6(1-10,6) 8,2±1,9	8(2,9-13,3) 7,9±1,4	0,05
Başvuru Boy SDS	-0,2(-2,3-4) -0,15±0,8	0,4(-2-2,1) 0,3±0,8	<0,001
Başvuru VKİ (kg/m²)	17,3(9,2-28,3) 18±3,5	17,8(12,6-26,9) 17,9±2,2	0,364
Başvuru VKİ SDS	1,1(-1,2-4,1) 1±1,6	0,9(-1,4-4,3) 0,9±1,1	0,206
HB (cm)	158,8(148-167) 158,5±3,9	161(150,5-172,1) 160,7±4,1	0,018
Başvuru ÖB (cm)	155,3(145,7-166) 155,8±4,2	160(148-175) 161,2±5,9	<0,001
Başvuru ΔÖB-HB (cm)	-3,5 (-9,8-1,2) -3,3±0,3	-1(-2,6-3,1) 0,5±1,8	<0,001
Tedavi başı ÖB (cm)	154,5(143,6-163,5) 154,5±4,8		
Tedavi sonu ÖB (cm)	158(148,6-166) 158±5		
Final boy (cm) (n=22/16)	160,2(148-169,3) 159,9±5,7	157,5(153,2-161,2) 157,2±2,4	0,022
Final boy SDS (n=22/16)	0,9(-0,8-1,3) 0,8±0,4	0,4(0,26-0,95) 0,35±0,37	0,041
ΔFB-HB (cm) (n=22/16)	1,4 (0-3,2) 1,4±1,3	-3,5(-3,6-8) -3,5±1,7	<0,001
Tedavi sonrası boy kazanımı (cm)	10,8(5,3-13,9) 10,6±3		
Menarş yaşı (yıl)	12(11-13,7) 12±0,5	11(9-12,3) 11±0,7	<0,001
Final VKİ (kg/m²) (n=22/16)	25,4(20,3-29,5) 25,3±2,9	27,1(21,5-31,6) 27,3±2,4	0,04
Final VKİ SDS (n=22/16)	1,4(-3-0,4) 1,4±1	1,6(-3,6-3,9) 1,7±2,1	0,086

Tablo 20. Puberte başlangıç yaşına göre 7-8 yaş arasında tedavi alan ve tedavi almayan grupların karşılaştırılması

	Tedavi alan Ortanca (en küçük- en büyük) Ortalama±SS n=78	Tedavi almayan Ortanca (en küçük- en büyük) Ortalama±SS n=159	P
Semptom Süresi (ay)	6(1,24) 7±5,2	6(1,24) 8,4±5,5	0,056
Başvuru TY (yıl)	8,1(7-9,6) 8,2±0,6	8,2(7,2-10) 8,3±0,5	0,781
Başvuru BY(yıl)	9,3(6,6-11,3) 9,2±1	9,3(6,3-11,6) 9,1±1	0,542
Başvuru KY (yıl)	9,8(7-12) 9,7±1,1	9(6,6-12,6) 9±1,2	<0,001
Başvuru Boy SDS	0,5(-1,2-2,3) 0,4±0,8	0,3(-3-1,1) 0,2±1	0,121
Başvuru VKİ (kg/m²)	17,5(14,3-26,8) 18,3±2,6	17,8(9,6-26,6) 18±2,5	0,749
Başvuru VKİ SDS	0,8(-0,5-5,7) 1,1±1,2	0,9(-3,2-4,2) 1±1,2	0,863
HB (cm)	158(148,7-170,5) 158,1±3,7	160(148-169,8) 159,5±4,4	0,023
Başvuru ÖB (cm)	155,5(145-166) 154,7±4,4	160,8(147-173) 159,8±6,4	<0,001
Başvuru ΔÖB-HB (cm)	-3,5(-4,5-(-3,7)) -3,4±0,7	0,8(-1-3,2) 0,3±2	<0,001
Tedavi başı ÖB (cm)	155(144,8-165) 154,2±4,6		
Tedavi sonu ÖB (cm)	158(148-173) 157±5		
Final boy (cm) (n=25/50)	158,6(149-171,2) 158,3±5,6	156,8(146,9-165) 155,8±3,9	0,01
Final boy SDS (n=25/50)	0,46(-0,7-1,9) 0,64±0,61	0,1(-1,79-1,4) 0,07±0,6	0,01
ΔFB-HB (cm) (n=25/50)	0,6(0,1-5,6) 0,6±1,1	-3,2(-4,8-1,1) -3,7±0,5	0,01
Tedavi sonrası boy kazanımı (cm)	7,8(1,3-10,9) 8,1±2,4		
Menarş yaşı (yıl)	12,2(11-13,5) 12,2±0,5	10,9(9,4-13) 10,9±0,7	<0,001
Final VKİ (kg/m²) (n=25/50)	24,7(19,6-30,3) 24,8±3,1	25,8(20,1-33,7) 25,9±3,5	0,276
Final VKİ SDS (n=25/50)	1,3(-0,4-2,6) 1,3±1,1	1,7(-0,5-3,2) 1,7±1,2	0,24

Tablo 21. Puberte başlangıç yaşına göre 8 yaşından sonra tedavi alan ve tedavi almayan grupların karşılaştırılması

	Tedavi alan Ortanca (en küçük- en büyük) Ortalama±SS n=28	Tedavi almayan Ortanca (en küçük- en büyük) Ortalama±SS n=150	P
Semptom Süresi (ay)	6(1,21) 7,9±5,8	9(1,30) 9,8±6,5	0,197
Başvuru TY (yıl)	9,2(8-10,9) 9,3±0,7	9,2(7,4-11) 9,3±0,7	0,908
Başvuru BY (yıl)	10,3(7,6-11,9) 9,9±1,2	10,3(8-14,5) 10,2±1,2	0,61
Başvuru KY (yıl)	10,6(8,3-13,3) 10,7±1	10,6(7,6-13,6) 10,5±1,4	0,463
Başvuru Boy SDS	-0,7(-2,5-1,5) -0,7±0,8	-0,4(-3,4-3,4) -0,2±1,1	0,022
Başvuru VKİ (kg/m²)	17,9(14,1-28,8) 18,9±3,3	18,9(12,5-27,5) 18,8±2,8	0,695
Başvuru VKİ SDS	0,6(-0,9-5,2) 1±1,2	0,8(-1,4-5) 0,9±1,1	0,829
HB (cm)	157,6(145,4-170) 157,4±5,5	159(147-171,7) 159,1±4,7	0,103
Başvuru ÖB (cm)	154,5(141-169) 153,9±5,7	158(148-171) 158±5,9	0,022
Başvuru ΔÖB-HB (cm)	-3,1(-3,8-1) -3,5±0,2	-1(-1,6-1,3) -1,1±1,2	0,006
Tedavi başı ÖB (cm)	154,4(144,1-168) 154,3±6,5		
Tedavi sonu ÖB (cm)	155(148-167) 155±5		
Final boy (cm) (n=11/27)	155,3(148,9-165,5) 155±5	155,8(146,5-165,6) 155,5±3,8	0,111
Final boy SDS (n=11/27)	0,4(-0,25-2) 0,4±0,7	0,4(-0,8-1,97) 0,4±0,5	0,104
ΔFB-HB (cm) (n=11/27)	-2,3(-4,5-3,6) -2,6±1,5	-3,2(-5,4-2,3) -3,1±0,9	0,255
Tedavi sonrası boy kazanımı (cm)	5,5(0,4-9) 5,6±2,3		
Menarş yaşı (yıl)	12,3(11,6-13,5) 12,4±0,5	10,5(9,4-12,5) 10,6±0,7	<0,001
Final VKİ (kg/m²) (n=11/27)	24,3(21,2-29,3) 24,2±2,2	26,3(21,3-32,6) 26,1±3,1	0,064
Final VKİ SDS (n=11/27)	1(0,22-2,97) 1±0,8	1,5(0,8-3,2) 1,5±1,1	0,055

Tablo 22. 1 yıldan uzun süre tedavi alan hastaların pubertal bulguların başladığı yaşa göre özellikleri

	<7 yaş Ortanca (en küçük- en büyük) Ortalama±SS n=65	7-8 yaş Ortanca (en küçük- en büyük) Ortalama±SS n=78	>8 yaş Ortanca (en küçük- en büyük) Ortalama±SS n=28
Tedavi Süresi (yıl)	3 (1-8,8) 3,2±1,5	2,6 (1-6) 2,7±0,9	2 (1-3) 1,8±0,7
Tedavi başı TY (yıl)	7,55 (2-8,9) 7,6±1,5	8,6 (7,2-10,1) 8,6±0,7	9,9 (8-11) 9,6±0,7
Tedavi sonu TY (yıl)	11,5(11-12,2) 11,5±0,6	11,6(11-12,6) 11,6±0,5	11,9(11-12,8) 11,8±0,6
Tedavi başı KY (yıl)	10 (3,3-11) 9,3±1,8	10,6 (8,3-12) 10,4±0,8	11,1 (9,6-13,3) 11,3±0,8
Tedavi sonu KY (yıl)	12,6(11,9-13,6) 12,3±0,6	12,6(11,6-13,6) 12,5±0,5	12,9(12-13,6) 12,9±0,4
Tedavi Başı Δ KY-TY (yıl)	2,5 (1,3-3,1) 2,5±0,7	2 (1,1-3,1) 2±0,6	1,9 (1,1-3,3) 1,9±0,7
Tedavi sonu Δ KY-TY (yıl)	1,6 (0,9-2,6) 1,3±0,7	1,4 (1,6-2,6) 1,3±0,6	1,4 (0,6-2,6) 1,3±0,4
Tedavi başı VKİ (kg/m²)	17,8 (13,4-32,9) 18,7±3,6	18,2 (14,9-26,8) 18,7±2,5	18 (14-33,5) 19,4±3,9
Tedavi sonu VKİ (kg/m²)	20,5 (14,9-34,5) 21,8±4	21,8 (8,6-34,5) 21,9±3,3	21,5 (15,3-30) 21,7±3,4
Tedavi başı VKİ-SDS	0,9 (-1-3,9) 1,3±1,6	0,9 (-0,5-3,4) 1,2±1,1	0,5 (-0,73-3,2) 1±1,5
Tedavi sonu VKİ-SDS	1 (-0,5-4,2) 1,2±1,1	1,2 (-3-4,2) 1,2±1	0,9 (-0,9-3,7) 1,15±1,14

5. TARTIŞMA

Son yıllarda puberteyle ilgili yeni kavramlar ortaya çıkmış ve pubertenin başlangıç yaşının erkene kaydığı bildirilmiştir (48, 122). Erken puberte şüphesiyle başvuran hastaların, özellikle de tedavinin tartışmalı olduğu 7-8 yaş grubunun giderek artma eğiliminde olması ve 8 yaşından sonra başlanan tedavinin etkinliğini değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmaması nedeniyle hangi hastaların tedaviden fayda göreceğinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Çalışmamızda hastaların tanılarını, tedavi verdiğimiz hastaların özelliklerini ve yaş gruplarına göre tedavinin sonuçlarını değerlendirdik.

Kore'de 988 kız hastada yapılan bir çalışmada hastaların %67'si HİP, %15'i SEP, %1'i PEP, %17'si PT tanısı almıştır (123). Kılıç ve ark.(124) 289 kız hastada yaptıkları çalışmada hastaların %22,1'inin lipomastisi olan ya da meme büyümesinin 8 yaşından sonra başladığı kızlar, %24,9'unun PT, %56,9 SEP olduğunu bildirmiştir. Mogensen ve ark. (73) 449 kız hastada yaptıkları çalışmada hastaların %22,9'unun prepubertal yada normal puberte bulguları taşıdığını, %28,7'sinin erkence puberte, %19,5'inin SEP, %15,3'ünün PT, %10,9'unun ise PA tanısı aldığını belirtmiştir. Çalışmamızda da erken ergenlik şüphesiyle başvuran 1330 hastanın %26,7'sinin lipomastisi olan ya da normal pubertal bulguları olan hastalardan oluştuğu görülmüştür. Erken ergenlik şüphesiyle bir üst merkeze başvuran olguların çalışmalarda prepubertal veya normal puberte saptanması hasta yakınlarının ve hekimlerin bu konudaki endişesinin arttığını ve yanlış değerlendirme yapıldığını göstermektedir. Çalışmamızdaki diğer hastalar

ise literatür verileriyle uyumlu olarak %33,6 İSEP, %1,2 intrakranial patolojiye bağlı SEP, %1,6 PEP, %19,3 prematür telarş, %17,4 erkence puberte tanısı aldı (73, 123-125). Çalışmalardaki tanı dağılım farklılığının nedenleri; başvuru yılları arasındaki değişkenlik, vaka sayısı, çevresel faktörler, sosyo kültürel nedenler, ırk ya da etnik kökene bağlı değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir.

PT için ortalama tanı yaşının 1,5-6,5 yıl arasında değiştiği gösterilmiştir (126-129). Bizim çalışmamızda PT başvuru yaşı $3,4 \pm 2,4$ yıl olup, hastaların 10 (3,9%)’u dışındaki 247 hastanın 7 yaşından önce tanı aldığı tespit edilmiştir. Çatlı ve ark. (129) ise; prematür telarş tanılı olgularla erken puberte tanılı olguları karşılaştırdıkları çalışmada PT tanılı hastaların başvuru yaşının $6,59 \pm 1,47$ yıl olduğunu ve bu hastaların %47,3’ünün 7 yaşından önce başvurduğunu, diğer PT tanılı hastaların ise 7-8 yaş arasında başvurduğunu saptamışlardır.

Literatürde PT tanılı olguların başvuruda Tanner evre 2 meme gelişimine diğer evrelere göre daha sık rastlandığı bildirilmiştir (126-129). Çalışmamızda da literatür verileriyle uyumlu olarak PT tanılı olguların 2’si dışında tamamının başvuru sırasında meme gelişiminin Tanner evre 2 olduğu görülmüştür.

De Vries ve ark. (130) PT olgularının yaklaşık %13’ünün SEP’e ilerlediğini belirtmiştir. Çalışmamızda başvuruda PT ön tanısı alan hastaların ilerleme gösterdiği ve %34’ünün İSEP tanısı aldığı tespit edilmiştir. İSEP tanısı alanların ise %56’sının hızlı ilerleme gösterdiği görülmüştür. Bu nedenle PT her ne kadar patolojik olmayan izole meme büyümesinin görülmesi olarak tanımlansa da bu hastaların, özellikle SEP’e veya HİP’e ilerleyebilmeleri açısından izlemleri oldukça önemlidir.

İdiyopatik SEP sıklığı çeşitli serilerde kızlarda %69-98 arasında bildirilmiştir (4, 131). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak SEP hastalarının %95,7'si idiyopatik SEP bulunmuştur. Pakistan'da yapılan bir çalışmada ise literatürden farklı olarak PEP'e SEP'ten daha sık rastlanmıştır (132). Türkiye'de 2015 yılında yapılan bir çalışmada literatürden farklı olarak erkeklerde de idiyopatik SEP görülme oranı %74 olarak bildirilmiştir (133).

Fransa'da 493 idiyopatik SEP tanılı kız olgunun değerlendirildiği geniş kapsamlı bir çalışmada tanı yaşı $7,55 \pm 1,44$ yıl, şikayet başlangıcı ile başvuru arası süre ise $0,9 \pm 0,8$ (0-6) yıl olarak saptanmıştır (134). Çalışmamızda da idiyopatik SEP olgularında tanı yaşı $8 \pm 1,2$ yıl, şikayet başlangıcı ile başvuru arası süre ise $8,6 \pm 6,3$ (0-36) ay literatür verisine benzer değerlerde bulunmuştur.

Giabicani ve ark. (134) idiyopatik SEP olgularını yaş gruplarına göre sınıflandırdığında, olguların %59,8'inin 7-8 yaş arasında tanı aldığını saptamıştır. Cisternino ve ark. (131) SEP olgularının %59,6'sının 7-8 yaş arasında tanı aldığını bildirmiştir. Prete ve ark. (135) idiyopatik SEP tanılı olguların %67'sini 7-8 yaş aralığında saptamıştır. Çalışmamızda hastaları benzer şekilde İSEP tanılı hastaların %51,8'inin 7-8 yaş aralığında tanı aldığı tespit edilmiştir.

Puberte başlangıç yaşı genetik olarak da belirlenmektedir. SEP'in ailesel formları tanımlanmıştır (4, 134). İdiyopatik SEP tanılı olguların ailesinde erken ergenliğin daha sık olduğunu saptayan çalışmalar olmakla birlikte (72, 124); Kaplowitz ve ark. SEP tanılı olguların anne menarş yaşlarının diğer olgulardan farklı olmadığını belirtmiştir (126). Çalışmamızda da benzer şekilde SEP tanılı olguların anne menarş yaşı tüm grupla benzer şekilde $12,1 \pm 0,8$ bulunmuştur.

Çalışmamızda literatür verisiyle uyumlu olarak İSEP nedeniyle tedavi alan grupta gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı öyküsü görülme sıklığı artmış bulunmuştur (136).

Baek ve ark. tedaviye başlama TY $8,5 \pm 0,7$ yıl, tedavi süresi $27,9 \pm 9$ ay, tedavi başı $\Delta KY-TY$ $1,9 \pm 1,2$ yıl, tedavi bitiminde $\Delta KY-TY$ $1,2 \pm 1$ yıl olarak bildirmiştir (137). Çalışmamızda da benzer şekilde tedaviye başlama TY $8,4 \pm 1,2$ yıl, tedavi süresi $2,7 \pm 1,3$ yıl, tedavi başı $\Delta KY-TY$ $2,2 \pm 0,6$ yıl, tedavi bitiminde $\Delta KY-TY$ $1,3 \pm 0,2$ yıl bulundu. Tedavi bitimindeki kemik yaşı ile takvim yaşı arasındaki farkın azalması GnRH_a tedavisinin, kemik maturasyonunu etkili şekilde durdurduğunu göstermektedir.

GnRH_a tedavisinin, tedavi süresince ve sonrasında VKİ üzerine olan etkisi halen tartışmalıdır. Tedavinin VKİ artırdığını bildiren çalışmalar yanında (99, 106),(138) GnRH_a tedavisi ile VKİ’de değişme olmadığını (100) veya azalma görüldüğünü bildiren çalışmalar (109) da yayınlanmıştır. Son yıllarda Türkiye’de yapılan bir çalışmada tedavinin VKİ’yi arttırdığı bildirilmiştir (138). Lazar ve arkadaşları (139) SEP tanısı ile tedavi başlanan hastalarda obezitenin daha sık görüldüğünü ancak erişkin dönemde bakılan VKİ’nin normal popülasyondan farklı olmadığını belirtmiştir. Çalışmamızda da SEP tanısı ile tedavi başlanan hastalarda obezite daha sık görülmekle birlikte; hastaların tedavi başındaki ve tedavi sonundaki VKİ SDS değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Sonuç olarak tedavinin VKİ artırıcı bir etkisinin olmadığı gösterildi.

GnRH_a tedavisinin final boy üzerindeki etkisinin belirlenmesi birtakım zorluklar taşımaktadır. SEP tanılı hastalar; puberte başlangıç yaşı, temposu ve

boyu etkileyen diğer faktörlere maruziyet açısından pek çok farklığa sahiptir. Boy kazanımının ancak indirekt yöntemlerle değerlendirilebilmesi de başka bir problemdir. Yapılan ilk çalışmalarda GnRH analog tedavisinin erken puberte tanılı hastalarda uygulanmasının tedavi boyunca öngörülen boyda önemli oranda düzelme sağladığı gösterilmiştir (140, 141). Ancak daha sonra farklı yaştaki hasta gruplarında; tedavi alan hastaların tedavi almayan hastalarla karşılaştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (119, 121).

Çocuklardaki kemik yaşını saptamada sıklıkla sol el bileği grafileri kullanılır. YİP’de TY ve KY birbiriyle uyumlu, KY-TY farkı 1’in altındadır. Takip boyunca ÖB’de kayıp beklenmez (7, 83, 120). HİP’de ise KY-TY farkı 1’in üstündedir. 6 aylık izleminde öngörülen boyda en az 3 cm kayıp olması beklenmekle birlikte HİP ve YİP hastaları halen kesin kriterlerle ayrılamamıştır. Bu hastalardan hangilerinin tedaviden fayda göreceği de tartışma konusudur. Palmert ve ark. yaptıkları çalışmada kızların bazılarında hem meme gelişiminin hem de pupik kıllanmanın erken başladığını, KY- TY farkının ileri olduğunu ve yapılan GnRH testinde bu hastaların prepubertal yanıt olduğunu gözlemlemiş ve bu hastaları tedavisiz izlemiştir (7). Bu hastalardan bir tanesinin pik LH/pik FSH oranı 0,74 ($>0,66$), KY-TY farkı 3,6 yıl ve boy SDS değeri -2 olmasına rağmen tedavi almadığı ve sonuçta hedef boyuna ulaştığı gözlenmiştir. Hastaların 2’sinde ise final boyun hedef boydan 10 ve 12 cm kısa olduğu görülmüştür. Diğerleri ise hedef boylarına ulaşmıştır. Fortura ve ark. (83) 8 yaşından önce pubertal bulguları başlayan ve KY-TY <2 yıl olan 17 kız hastadan oluşan gruba, SEP tanılı ancak KY-TY >2 yıl olan 19 kız hastadan oluşan başka bir grupla karşılaştırmıştır. İlk

grup tedavisiz izlemiş, 2. Grup ise tedavi edilmiştir. 2 yıl izlem sonunda ilk gruptaki 4 hastanın KY hızlı ilerlemiş, diğerlerinin KY ise ya aynı kalmış ya da yavaş ilerlemiş olarak gözlemlenmiş ve KY ileri olan 4 hastadan sadece 1'inin final boyunda kayıp olduğu gözlenmiştir. Kreiter ve arkadaşları (120) 21 kız hastadan ÖB'de 5 cm kaybı olan ya da ÖB'si <152,5 cm olan 14 hastaya tedavi vermiş diğerlerini ise tedavisiz izlemiştir. 2 yıl izlem sonucunda her iki grubun da ÖB'lerinin korunduğunu saptamıştır. Çalışmamızda hastalar en az 6 ay süre sonunda HİP ve YİP olarak gruplara ayrılmış ve YİP tanılı hastalara tedavi uygulanmamıştır. YİP tanılı hastaların başvuru KY/TY oranı $1,06 \pm 0,09$ (0,86-1,45) olup %91,7'sinde 6 aylık takipte KY değişikliği olmadı, ÖB'de kayıp görülmedi. Büyüme hızı yılda $5,5 \pm 2$ ($3,9 \pm 8,7$) cm bulundu. Bu hastaların 22'si final boya ulaşmış olup, final boyları $157,8 \pm 3,8$ cm; final boy SDS değeri $0,3 \pm 0,5$ bulunmuştur. Hastaların final boylarının hedef boylarından $-2,5 \pm 2$ cm farklı olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni bazı hastaların randevularına uymamaları ve hızlı ilerlemenin olduğu dönemin kaçırılmış olması olabilir. Sonuç olarak YİP tanılı hastalar çok yakından izlenmelidir.

Bouvattier ve ark. (119) 8,4 ile 10 yaş arasında evre 2-3 meme gelişimi olan, kemik yaşının $10,9 \pm 0,2$ yıl olduğu ve tanıda ÖB SDS -1 ila -3 SD arasında olan hızlı ilerleyen puberteli kız olgularda yaptıkları çalışmada; iki yıl süreyle GnRHa tedavisi verilen 20 olgu ile tedavi almayan 10 olguyu karşılaştırdılar. Tedavi alan grubun ortalama final boyu ($157,6 \pm 3,9$ cm), tedavisiz izlenen gruba göre daha yüksek ($156,1 \pm 5,3$ cm) bulunmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Cassio ve ark. (142) 7.5-8.5 yaş arasında pubertesi başlayan 46

hastanın yarısını GnRHa ile tedavi ederek, diğer yarısını tedavisiz izleyerek yaptıkları çalışmalarında ortalama final boyun iki grupta benzer olduğunu ve hedef boydan farklı olmadığını bildirdiler. Bu iki grup final boya ulaştıklarında tekrar karşılaştırılmış ve menarş yaşında anlamlı fark olmasına rağmen final boylar arasında fark olmadığı saptanmıştır. Ancak bu sonuca varmalarında, başlangıçta kötü boy prognozuna sahip hastaların çalışmada yer almasının etkili olabileceğini vurgulamışlardır. Çalışmamızda da pubertal bulguları 8 yaşından sonra başlayan hastalarda tedavi alanlarla tedavi almayanlar arasında final boy açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı, ancak menarş tedavi görenlerde tedavisiz izlenenlere göre daha geç başladı.

Lazar ve ark. (82) 115 kız hastada yaptığı çalışmada hastaları pubertal bulguların başlama yaşına göre < 6 yaş, 6-8 yaş ve 8-9 yaş arası olmak üzere 3 grupta incelemiştir. Tüm grupların tedavisi benzer kemik yaşında kesilmiş olmasına rağmen; tedavi sonrası boy kazanımı <6 yaş grupta $10,8 \pm 2,5$ cm, 6-8 yaş grupta $7,2 \pm 4,3$ cm, >8 yaş grupta $5,5 \pm 2,3$ bulunmuştur. 6-8 yaş ve >8 yaş gruplarında tedavi kesildikten sonra kemik yaşının, <6 yaş gruba kıyasla hızla ilerlediği gözlemlenmiştir. Bu durum tedavi öncesi dönemdeki E2 maruziyetine bağlı büyüme plağında oluşan değişikliklerin final boya olumsuz etkisi şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde tedavi sonrası boy kazanımı; < 7 yaş grupta $10,6 \pm 3$ cm, 7-8 yaş grupta $8,1 \pm 2,4$ cm, >8 yaş grupta $5,6 \pm 2,3$ cm bulundu. Lazar ve ark. aynı çalışmalarında final boy hedef boy farkını; <6 yaş grupta $2,6 \pm 3,6$ cm; 6-8 yaş grupta $0,7 \pm 4,7$ cm; >8 yaş grupta ise $-2,9 \pm 4,3$ cm

olarak bildirmiştir. Çalışmamızda ise final boy hedef boy farkı; <7 yaş grupta $1,4 \pm 1,3$ cm, 7-8 yaş grupta $0,6 \pm 1,1$ cm, >8 yaş grupta $-2,6 \pm 1,5$ cm bulundu.

Pasquino ve ark. (109) tarafından yapılan bir çalışmada İSPP tanısı ile triptorelin tedavisi alan 87 hasta ile tedavisiz takip edilmiş 32 hasta karşılaştırılmıştır. Tedavi edilen hastaların final boylarının tedavi başı ÖB'den 5.1 ± 4.5 cm daha uzun olduğu, tedavisiz takip edilen gruptaki hastaların final boylarının ise tedavi başı ÖB değerinin altında kaldığı görülmüştür. Tedavi grubundaki tüm hastaların hedef boylarını geçtiği, tedavisiz gruptakilerin ise hedef boylarının altında kaldığı saptanmıştır. HB, tedavi başı boy, tedavi başı ÖB, tedavi sonunda boy, tedavi sonunda büyüme hızı ve tedavi sonu ÖB final boyu etkileyen faktörler arasında sayılmış, tedavi süresi ile final boy arasında ilişki bulunmamıştır. Hastalar puberte başlangıç yaşına göre 7 yaşından önce ve 7 yaşından sonra olmak üzere iki gruba ayrılmış, bu iki grup karşılaştırıldığında boy kazancı açısından fark görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda ise final boy ve final boy SDS; < 7 yaş grubunda ($p=0,022$, $p=0,041$) ve 7-8 yaş grubunda ($p=0,001$, $p=0,001$) tedavi alanlarda tedavi almayanlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Ancak > 8 yaş grubunda tedavi görenlerle görmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Menarş tedavi bitiminden $11,5 \pm 4$ ay sonra görüldü. Menarş yaşı ise her 3 yaş grubunda da tedavi alan grupta tedavisiz izlenen gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Başvuru KY, başvuru boy SDS; tedavi başı Δ KY-TY, tedavi başı boy SDS, tedavi başı ÖB; tedavi sonu TY, tedavi sonu ÖB ile tedavi süresi ve HB değerlerinin final boyya etki ettiği belirlendi.

6. SONUÇLAR

- PT ön tanısı alan hastaların ilerleme gösterdiği ve %34'ünün İSEP tanısı aldığı görülmüştür.
- İSEP tanılı hastaların %51,8'inin 7-8 yaş aralığında tanı aldığı tespit edilmiştir.
- İSEP nedeniyle tedavi alan grupta gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı öyküsü görülme sıklığı artmış bulunmuştur.
- GnRH_a tedavisi yan etkileri az, güvenilir ve etkin bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmiştir.
- GnRH_a tedavisi kemik maturasyonunu etkili şekilde durdurmaktadır.
- Başvuru KY ve boy SDS; tedavi başı Δ KY-TY, boy SDS, ÖB; tedavi sonu TY, ÖB ile tedavi süresi ve HB değerlerinin final boy üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir.
- Pubertesi 8 yaşından önce başlayan hastalarda GnRH_a tedavisi boy kazanımı açısından etkili iken, pubertesi 8 yaşından sonra başlayanlarda anlamlı etki bulunmamıştır. Ancak GnRH_a tedavisi her 3 yaş grubunda menarşi geciktirmektedir ve toplumla benzer yaşta başlamasını sağlamaktadır.
- Tedavi sonrası boy kazanımı; < 7 yaş grupta $10,6 \pm 3$ cm, 7-8 yaş grupta $8,1 \pm 2,4$ cm, >8 yaş grupta $5,6 \pm 2,3$ cm bulunmuştur.
- Final boy hedef boy farkı; <7 yaş grupta $1,4 \pm 1,3$ cm, 7-8 yaş grupta $0,6 \pm 1,1$ cm, >8 yaş grupta $-2,6 \pm 1,5$ cm bulunmuştur.

- GnRH_a tedavisi alan hastalarda; tedavi bitimi ile menarş arası süre 11,5±4 ay, menarş sonrası uzama ise 11,5±4 cm bulunmuştur.
- GnRH_a tedavisinin VKİ artırıcı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

7. ÖZET

Bu çalışmada 10 yıllık izlem süresince erken ergenlik şüphesiyle yönlendirilen hastaların başvuru sırasındaki ve takip sonundaki tanılarının değerlendirilmesi, erken puberte etyolojisinin, prognozunun, kliniğinin ve tedavinin final boy üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma 2004-2014 yılları arasında retrospektif olarak meme büyümesi şikayetiyle başvuran 1330 hasta üzerinde tek merkezli olarak yapıldı. Öykü, antropometrik değişkenler, kemik yaşı (KY), hormonal tetkikler ve pelvik ultrasonografi (USG) değerlendirildi. Sol el bilek grafisi çekilerek kemik yaşı değerlendirildi ve ÖSB hesaplandı. Anne ve babanın boyu ölçüldükten sonra hedef boy hesaplandı.

Erken meme büyümesi nedeniyle başvuran 1330 kızdan 336 (%25,2)'sı normal puberte ya da lipomasti; 22 (%1,6)'si PEP, 16 (%1,2)'sı intrakranial patolojiye sekonder SEP saptandı. Geri kalan 936 kızın 296 (%31,6)'sının erken puberte, 408 (%43,6)'inin prematür telarş, 232 (%24,7)'sinin erkence puberte ön tanısı aldığı belirlendi. İdiyopatik santral erken puberte ön tanısı alan 296'sının son tanısının da İSEP olduğu görüldü. Prematür telarş ön tanısı alan 408 hastanın en az 6 ay süreyle izlemleri sonucunda 257'sinin son tanısının prematür telarş olduğu, 151'inin ise İSEP son tanısı aldığı görüldü. Erkence puberte ön tanısı olan 232 hastanın son tanısının da erkence puberte olduğu gözlendi.

Final boy ve final boy SDS pubertal bulguların başladığı yaşa göre; < 7 yaş grupta ($p = 0,022$, $p = 0,041$) ve 7-8 yaş grubunda ($p = 0,001$, $p = 0,001$) tedavi

alanlarda tedavi almayanlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu, ancak > 8 yaş grubunda tedavi görenlerle görmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Menarş ise tüm yaş gruplarında tedavi alanlarda tedavi almayanlara göre daha geç başladı.

Sonuç olarak, GnRH_a tedavisi pubertal bulguları 8 yaşından önce başlayan kızlarda boy potansiyelinin korunmasında ve menarşın geciktirilmesinde etkilidir. GnRH_a tedavisinin VKİ artırıcı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Erken puberte, erkence puberte, final boy, GnRH_a tedavi, kız

8. SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the diagnosis at the first examination and last visit, etiology, prognosis, clinical properties of girls referred to the pediatric outpatient clinic with a presumptive diagnosis of early puberty for ten years and defining the effect of treatment on final height (FHt).

.In this single-center study, we included 1330 patients who were diagnosed during the years 2004-2014. History, anthropometric data, bone age (BA), hormones and pelvic ultrasonography were analyzed. Bone age was determined by left hand X-ray and predicted adult height was calculated. Target height (MPH) were defined after the measurement of parents' heights.

Of the 1330 girls referred for early onset breast development 336 (25,2%) had false alarms for puberty, 22 (1,6%) had peripheral early puberty (PEP), 16 (1,2%) had central early puberty (CEP) with an organic origin. The prediagnosis of the remaining 936 girls were, early puberty (EP) (31,6%), premature thelarche (PT) (43,6%) and early onset puberty (EOP) (24,7%). All of the girls prediagnosed with EP were determined idiopathic central early puberty (ICEP) for definitive diagnose. Of the 408 girls prediagnosed with PT, 257 had PT, 151 had ICEP for the final diagnose. All of the 232 girls prediagnosed with EOP were EOP at the final diagnose.

According to the first pubertal signs; FHt and FHt SDS of <7 yr ($p = 0,022$, $p = 0,041$) and 7-8 yr ($p = 0,001$, $p = 0,001$) girls was significantly higher in treated groups than untreated groups, however, there was no statistically significant difference between treated and untreated group in >8 yr girls. The age of

menarche was comparable to the general population due to the treatment in both ICEP and EOP patients.

In conclusion, GnRH_a treatment is effective in preserving height and delaying menarche in girls whom pubertal signs developed before 8 years. Treatment is not associated with increase in BMI.

Key words: Early puberty, early onset puberty, girl, GnRHa treatment, final height

9. KAYNAKLAR

1. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology*. 2006 Mar;147(3):1166-74.
2. Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008 May 29;358(22):2366-77.
3. Kakarla N, Bradshaw KD. Disorders of pubertal development: precocious puberty. *Semin Reprod Med*. 2003 Nov;21(4):339-51.
4. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol*. 2002 Feb;56(2):129-48.
5. Lazar L PA, Weintrob N, Philip M, Kauli R Sexual precocity in boys: accelerated versus slowly progressive puberty gonadotropin-suppressive therapy and final height. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:2090-4.
6. Lanes R, Soros A, Jakubowicz S. Accelerated versus slowly progressive forms of puberty in girls with precocious and early puberty. Gonadotropin suppressive effect and final height obtained with two different analogs. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004 May;17(5):759-66.
7. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Feb;84(2):415-23.

8. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev.* 2001 Feb;22(1):111-51.
9. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970 Feb;45(239):13-23.
10. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969 Jun;44(235):291-303.
11. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991 Mar;20(1):1-14.
12. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun;86(6):2364-8.
13. Delemarre-van de Waal HA vCS, Engelbregt MT. Factors affecting onset of puberty. *Horm Res.* 2002 (57):15-8.
14. Wray S. Development of luteinizing hormone releasing hormone neurones. *J Neuroendocrinol.* 2001 Jan;13(1):3-11.
15. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB, Jr. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Nov;71(5):1251-8.
16. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Feb 8;102(6):2129-34.

17. Castellano JM, Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Nogueiras R, Tovar S, Roa J, et al. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. *Endocrinology*. 2005 Sep;146(9):3917-25.
18. Bulcao Macedo D, Nahime Brito V, Latronico AC. New causes of central precocious puberty: the role of genetic factors. *Neuroendocrinology*. 2014;100(1):1-8.
19. Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez Gonzalez ML, Franchimont P. Neuroendocrine mechanism of onset of puberty. Sequential reduction in activity of inhibitory and facilitatory N-methyl-D-aspartate receptors. *J Clin Invest*. 1992 Nov;90(5):1736-44.
20. Ebling FJ. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction*. 2005 Jun;129(6):675-83.
21. Slyper AH. The pubertal timing controversy in the USA, and a review of possible causative factors for the advance in timing of onset of puberty. *Clin Endocrinol*. 2006 Jul;65(1):1-8.
22. Dungan HM, Gottsch ML, Zeng H, Gragerov A, Bergmann JE, Vassilatis DK, et al. The role of kisspeptin-GPR54 signaling in the tonic regulation and surge release of gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone. *J Neurosci*. 2007 Oct 31;27(44):12088-95.
23. Wu FC, Butler GE, Kelnar CJ, Huhtaniemi I, Veldhuis JD. Ontogeny of pulsatile gonadotropin releasing hormone secretion from midchildhood,

through puberty, to adulthood in the human male: a study using deconvolution analysis and an ultrasensitive immunofluorometric assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 May;81(5):1798-805.

24. Rose MP, Gaines Das RE, Balen AH. Definition and measurement of follicle stimulating hormone. *Endocr Rev.* 2000 Feb;21(1):5-22.
25. Goodman MH. *Basic Medical Endocrinology* (3rd ed.). Massachusetts: Academic Press Co; 2003.
26. Cherniske EM, Sadler LS, Schwartz D, Carpenter TO, Pober BR. Early puberty in Williams syndrome. *Clin Dysmorphol.* 1999 Apr;8(2):117-21.
27. Lee PA, Guo SS, Kulin HE. Age of puberty: data from the United States of America. *APMIS: Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 2001 Feb;109(2):81-8.
28. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003 Oct;24(5):668-93.
29. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. Ed: Lifshitz F, *Pediatric Endocrinology*. Informa Healthcare Inc, New York, USA, 2007: 274-290.
30. Saenger P SP. Definition, etiology and evaluation of precocious puberty 2012. <http://www.UpToDate.com/home/index.html>.].

31. Rosenfield, R.L. (2002). Puberty in female and its disorders. In: Sperling MA, editor. J Pediatr Endocrinol. 2002: 455-518.
32. Styne D.M. Physiology of puberty. In: Brook CG, Hindmarsh PC, eds. Clinical J Pediatr Endocrinol. 4th Ed ed2001:140-64.
33. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. Acta paediatrica. 1998 Nov;87(11):1138-45.
34. Garibaldi L. Disorders of pubertal development.. In: Behrman R KR, Jenson H, editor. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, USA: Saunders Company; 2011: 1886-94.
35. Öcal G. Puberte Fizyolojisi. In: Cinaz P, Darendeliler F (eds.). Çocuk Endokrinolojisi, Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2013:139-49.
36. Tassinari R, Mancini FR, Mantovani A, Busani L, Maranghi F. Pilot study on the dietary habits and lifestyles of girls with idiopathic precocious puberty from the city of Rome: potential impact of exposure to flame retardant polybrominated diphenyl ethers. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015 Jul 30.
37. Rosenfeld R L CDW, Radovick SR. Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA, editor. Textbook Pediatric Endocrinology. Third edition. 2008:530-609.
38. Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. Early and late weight gain and the timing of puberty. Mol Cell Endocrinol. 2006 Jul 25;254-255:140-5.

39. Acerini CL, Hughes IA. Endocrine disrupting chemicals: a new and emerging public health problem? *Arch Dis Child*. 2006 Aug;91(8):633-41.
40. Wolff MS, Teitelbaum SL, Windham G, Pinney SM, Britton JA, Chelimo C, et al. Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environ Health Perspect*. 2007 Jan;115(1):116-21.
41. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):e391-9.
42. Papathanasiou A, Hadjiathanasiou C. Precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol reviews: PER*. 2006 Jan;3 Suppl 1:182-7.
43. Öcal G. Erken Puberte. In: Cinaz P, Darendeliler F (eds.). *Çocuk Endokrinolojisi*, Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2013:151-57
44. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB, Jr. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Sep;67(3):474-9.
45. Hermann-Giddens M. e. SE, Wassermann RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice. *Pediatrics* 1997;99:505-12.
46. Taher BM AH, Hamamy HA, Shegem NS, Madanat AY.. Precocious puberty at an endocrine centre in Jordan. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(9):599–604.

47. Berberoglu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):164-74.
48. 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 Oct;104(4 Pt 1):936-41.
49. Rosenfield RL. Puberty and Its Disorder in the Female. In: Sperling MA editor. *Pediatric Endocrinology* (3rd ed.), Philadelphia, PA: Elsevier Health Science; 2008:530-610.
50. Mauras N, Pescovitz OH, Allada V, Messig M, Wajnrajch MP, Lippe B et al. Limited efficacy of growth hormone during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood: a phase 3 multicenter, double-blind, randomized two year trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005(9):3946-55.
51. Kaplowitz PB. two perspectives on changes in normal age for the onset of puberty on girls. *Pediatric Endocrinol Rev.* 2007;4:274-77.
52. Ghizzoni L, Milani S. The natural history of premature adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 5:1247-51.
53. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Oct;84(10):3539-44.

54. de Peretti E FM. unconjugated dehydroepiandrosterone plasma levels in normal subjects from birth to adolescence in human: the use of a sensitive radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43:982-91.
55. Oberfield SE, Sopher AB, Gerken AT. Approach to the girl with early onset of pubic hair. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1610-22.
56. Paterson WF, Ahmed SF, Bath L, Donaldson MD, Fleming R, Greene SA, et al. Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: clinical features and biochemistry. *Clin Endocrinol.* 2010 Apr;72(4):496-501.
57. Utriainen P, Jaaskelainen J, Romppanen J, Voutilainen R. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4282-5.
58. Miller D, Emans SJ, Kohane I. Follow-up study of adolescent girls with a history of premature pubarche. *T J Adolesc Health.* 1996 Apr;18(4):301-5.
59. Silfen ME, Manibo AM, Ferin M, McMahon DJ, Levine LS, Oberfield SE. Elevated free IGF-I levels in prepubertal Hispanic girls with premature adrenarche: relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan;87(1):398-403.
60. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Rique S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jul;82(7):2283-8.
61. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Group E-

- LGACC, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):e752-62.
62. Lee PA. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1994 Apr;148(4):369-76.
 63. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr*. 1995 Jul;127(1):40-6.
 64. Suh J, Choi MH, Kwon AR, Kim YJ, Jeong JW, Ahn JM, et al. Factors that predict a positive response on gonadotropin-releasing hormone stimulation test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013 Dec;18(4):202-7.
 65. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr*. 1995 Jul;127(1):47-52.
 66. Kandemir N, Demirbilek H, Ozon ZA, Gonc N, Alikasifoglu A. GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(1):12-7.
 67. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1424-9.

68. Eckert KL, Wilson DM, Bachrach LK, Anhalt H, Habiby RL, Olney RC, et al. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics*. 1996 Apr;97(4):517-9.
69. Cavallo A, Richards GE, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotrophin-releasing hormone test for precocious puberty. *Clin Endocrinol*. 1995 Jun;42(6):641-6.
70. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep;89(9):4338-42.
71. Bhatia S, Neely EK, Wilson DM. Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy. *Pediatrics*. 2002 Feb;109(2):E30.
72. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun;154(6):891-8.
73. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sorensen K, Main KM, Gideon P, et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):1393-401.

74. Fahmy JL, Kaminsky CK, Kaufman F, Nelson MD, Jr., Parisi MT. The radiological approach to precocious puberty. *Br J Radiol.* 2000 May;73(869):560-7.
75. Zwiebel WJ, Murray KA. Imaging assessment of pubertal disorders. *Seminars in ultrasound, CT, and MR.* 1995 Aug;16(4):296-303.
76. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Sep;22(3):277-83.
77. Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Becker E, Jr., Spritzer PM. Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. **AJR** *Am J Roentgenol.* 2002 Jun;178(6):1531-6.
78. Carel JC EE, Rogol A, Ghizzoni L, Palmer MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, Coste J, Deal S, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oostdjik W, Philip M, Rosenfield RL, Shulman D, Styne D, Tauber M, Wit JM. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123:752-62.

79. Grunt JA, Midyett LK, Simon SD, Lowe L. When should cranial magnetic resonance imaging be used in girls with early sexual development? *J Pediatr Endocrinol Metab: JPEM*. 2004 May;17(5):775-80.
80. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J, et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jun;84(6):1973-8.
81. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Feb;84(2):411-4.
82. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep;92(9):3483-9.
83. Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child*. 1989 Aug;64(8):1170-6.
84. Partsch CJ, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar;16(1):165-89.
85. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs*. 2004;6(4):211-31.
86. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB, Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists:

- the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct;86(10):4711-6.
87. Oostdijk W, Hummelink R, Odink RJ, Partsch CJ, Drop SL, Lorenzen F, et al. Treatment of children with central precocious puberty by a slow-release gonadotropin-releasing hormone agonist. *Eur J Pediatr.* 1990 Feb;149(5):308-13.
 88. Cohen D, Janfaza M, Klein KO. Importance of leuprolide acetate variable dosing for precocious puberty: a range of acceptable suppression. *J Pediatr Endocrinol Metab: JPEM.* 2009 Jul;22(7):629-34.
 89. Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold IJ, et al. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2662-9.
 90. Lee PA, Klein K, Mauras N, Neely EK, Bloch CA, Larsen L, et al. Efficacy and safety of leuprolide acetate 3-month depot 11.25 milligrams or 30 milligrams for the treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):1572-80.
 91. Chiocca E, Dati E, Baroncelli GI, Cassio A, Wasniewska M, Galluzzi F, et al. Central precocious puberty: treatment with triptorelin 11.25 mg. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:583751.
 92. Silverman LA, Neely EK, Kletter GB, Lewis K, Chitra S, Terleckyj O, et al. Long-Term Continuous Suppression With Once-Yearly Histrelin

Subcutaneous Implants for the Treatment of Central Precocious Puberty: A Final Report of a Phase 3 Multicenter Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):2354-63.

93. Mul D, Oostdijk W, Otten BJ, Rouwe C, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, et al. Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience. *J Pediatr Endocrinol Metab: JPEM.* 2000 Jul;13 Suppl 1:765-72.
94. Schultze-Mosgau A, Griesinger G, Altgassen C, von Otte S, Hornung D, Diedrich K. New developments in the use of peptide gonadotropin-releasing hormone antagonists versus agonists. *Expert Opin Investig Drugs* 2005 Sep;14(9):1085-97.
95. Roth C. Therapeutic potential of GnRH antagonists in the treatment of precocious puberty. *Expert Opin Investig Drugs* 2002 Sep;11(9):1253-9.
96. Lawson ML, Cohen N. A single sample subcutaneous luteinizing hormone (LH)-releasing hormone (LHRH) stimulation test for monitoring LH suppression in children with central precocious puberty receiving LHRH agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec;84(12):4536-40.
97. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May;91(5):1862-7.

98. Demirbilek H, Alikasifoglu A, Gonc NE, Ozon A, Kandemir N. Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty; validity of single luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate injection. Clin Endocrinol. 2012 Jan;76(1):126-30.
99. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF, Jr., Crigler JF, Jr., Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Dec;84(12):4480-8.
100. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Dec;84(12):4583-90.
101. Demirbilek H, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N. Evaluation of serum kisspeptin levels in girls in the diagnosis of central precocious puberty and in the assessment of pubertal suppression. J Pediatr Endocrinol Metab: JPEM. 2012;25(3-4):313-6.
102. Neely EK, Hintz RL, Parker B, Bachrach LK, Cohen P, Olney R, et al. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. J Pediatr. 1992 Oct;121(4):634-40.

103. Lee JW, Kim HJ, Choe YM, Kang HS, Kim SK, Jun YH, et al. Significant adverse reactions to long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of central precocious puberty and early onset puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Sep;19(3):135-40.
104. Akin O, Yavuz ST, Hacıhamdioglu B, Sari E, Gursel O, Yesilkaya E. Anaphylaxis to gonadorelin acetate in a girl with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab: JPEM*. 2015 Jul 18.
105. Mul D, Bertelloni S, Carel JC, Saggese G, Chaussain JL, Oostdijk W. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Horm Res*. 2002;58(1):1-7.
106. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol*. 2004 Nov;61(5):626-34.
107. Heger S, Muller M, Ranke M, Schwarz HP, Waldhauser F, Partsch CJ, et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cell Endocrinol*. 2006 Jul 25;254-255:217-20.
108. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB, Jr. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up

comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jan;84(1):44-9.

109. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan;93(1):190-5.
110. Chiumello G, Brambilla P, Guarneri MP, Russo G, Manzoni P, Sgaramella P. Precocious puberty and body composition: effects of GnRH analog treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab: JPEM.* 2000 Jul;13 Suppl 1:791-4.
111. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, et al. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar;88(3):1096-101.
112. Cisternino M, Pasquino AM, Bozzola M, Balducci R, Lorini R, Pucarelli I, et al. Final height attainment and gonadal function in girls with precocious puberty treated with cyproterone acetate. *Horm Res.* 1992;37(3):86-90.
113. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Ovaries in sexual precocity. *Clin Endocrinol.* 1995 Feb;42(2):135-40.
114. Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Muller J. Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during, and after treatment with

- long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr.* 1998 Jan;132(1):105-8.
115. Steinberg L, Morris AS. Adolescent development. *Annu Rev Psycho.* 2001;52:83-110.
116. Greulich WW PS. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press.
117. Bayley N PS. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr.* 1952;40:423-41.
118. Neyzi O GH, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bağı çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağ ve Hast Derg.* 2008;51(1):1-14.
119. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, et al. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Oct;84(10):3575-8.
120. Kreiter M, Burstein S, Rosenfield RL, Moll GW, Jr., Cara JF, Yousefzadeh DK, et al. Preserving adult height potential in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Pediatr.* 1990 Sep;117(3):364-70.
121. Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):2090-4.

122. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, Succop PA, Vangeepuram N, Pinney SM, et al. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e583-90.
123. Kim D, Cho SY, Maeng SH, Yi ES, Jung YJ, Park SW, et al. Diagnosis and constitutional and laboratory features of Korean girls referred for precocious puberty. *Korean J Pediatr*. 2012 Dec;55(12):481-6.
124. Kilic A, Durmus MS, Unuvar E, Yildiz I, Aydin BK, Ucar A, et al. Clinical and laboratory characteristics of children referred for early puberty: preponderance in 7-8 years of age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012 Dec;4(4):208-12.
125. Shiva S, Fayyazi A, Melikian A, Shiva S. Causes and types of precocious puberty in north-west iran. *Iranian J Pediatr*. 2012 Dec;22(4):487-92.
126. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3644-50.
127. Pasquino AM, Tebaldi L, Cioschi L, Cives C, Finocchi G, Maciocci M, et al. Premature thelarche: a follow up study of 40 girls. Natural history and endocrine findings. *Arch Dis Child*. 1985 Dec;60(12):1180-2.
128. Della Manna T, Setian N, Damiani D, Kuperman H, Dichtchekian V. Premature thelarche: identification of clinical and laboratory data for the diagnosis of precocious puberty. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2002 Mar-Apr;57(2):49-54.

129. Catli G, Erdem P, Anik A, Abaci A, Bober E. Clinical and laboratory findings in the differential diagnosis of central precocious puberty and premature thelarche. *Turk Pediatri Ars.* 2015 Mar;50(1):20-6.
130. de Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M. Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. *J Pediatr.* 2010 Mar;156(3):466-71.
131. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab: JPEM.* 2000 Jul;13 Suppl 1:695-701.
132. Atta I, Laghari TM, Khan YN, Lone SW, Ibrahim M, Raza J. Precocious puberty in children. *J Coll Physicians Surg Pak: JCPSP.* 2015 Feb;25(2):124-8.
133. 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. *Horm Res in paediatrics.* 2015;83(5):340-4.
134. Giabican E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva AC, Brauner R. Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: a single-center study. *PloS one.* 2013;8(7):e70931.

135. Prete G, Couto-Silva AC, Trivin C, Brauner R. Idiopathic central precocious puberty in girls: presentation factors. *BMC pediatrics*. 2008;8:27.
136. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Marcos MV. Endocrinology and gynecology of girls and women with low birth weight. *Fetal Diagn Ther*. 2011;30(4):243-9.
137. Baek JW, Nam HK, Jin D, Oh YJ, Rhie YJ, Lee KH. Age of menarche and near adult height after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Mar;19(1):27-31.
138. Anik A, Catli G, Abaci A, Bober E. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth in girls with idiopathic central precocious puberty. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Mar-Apr;19(2):267-71.
139. Lazar L, Lebenthal Y, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, de Vries L, Phillip M, et al. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: BMI evolution, metabolic outcome, and general health between third and fifth decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1445-51.
140. Boepple PA, Mansfield MJ, Crawford JD, Crigler JF, Jr., Blizzard RM, Crowley WF, Jr. Gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: an analysis of growth data in a developmental context. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1990;367:38-43.

141. Hummelink R, Oostdijk W, Partsch CJ, Odink RJ, Drop SL, Sippell WG. Growth, bone maturation and height prediction after three years of therapy with the slow release GnRH-agonist Decapeptyl-Depot in children with central precocious puberty. *Horm Metab Res.* 1992 Mar;24(3):122-6.
142. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child.* 1999 Oct;81(4):329-32.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Ebru

Soyadı : MISIRLI ÖZDEMİR

Doğum Yeri ve Tarihi : Antakya, 01.01.1985

Eğitimi :

Eylül 2010 -: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

2002 - 2009: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (İngilizce Tıp)

1998 - 2002: Hatay Osman Ötken Anadolu Lisesi

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Milli Pediatri Derneği

Bilimsel Etkinlikleri : Pediatri asistanlarının solunum fonksiyon testlerini yorumlanmasını etkileyen faktörler (Poster – 10. Ulusal Astım ve Allerji Kongresi)

E mail : ebrumisirli@gmail.com