TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ERKENE KAYMIŞ PUBERTELİ KIZ OLGULARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE GnRHa TEDAVİSİNİN KEMİK YAŞINA GÖRE BOYA ETKİSİ: 2 YILLIK İZLEM

Uzm. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Merih BERBEROĞLU

ANKARA
2011

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Yan Dal Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Erkene kaymış puberteli kız olguların klinik özellikleri ve GnRHa tedavisinin kemik yaşına göre boya etkisi: 2 yıllık izlem "
başlıklı
Uzm. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE'ye ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25 / 07 / 2011

Prof. Dr. Semra ATALAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Merih BERBEROĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Üye

ÖNSÖZ

Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nın gelişmesine katkısı olmasını ümit ettiğim bu çalışmanın oluşturulmasında ve geliştirilmesinde çok büyük emeği ve desteği olan Sayın Prof. Dr. Merih Berberoğlu'na, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gönül Öçal'a, Bilim dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Zeynep Şıklar ve Sayın Prof. Dr. Pelin Bilir'e, çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Bülent Hacıhamdioğlu ve Uzm. Dr. Emine Çamtosun'a içtenlikle teşekkür ederim. Bu çalışmanın istatistiksel analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'ndan Sayın Zeynep Bıyıklı'ya da teşekkür ederim.

Bu çalışmanın amacına ulaşmasında büyük rol oynayan erken puberteli olgulara ve ailelerine de ayrıca minnettarlığımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR v
TABLOLAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. NORMAL PUBERTE 2
2.1.1. Normal Puberte ve Puberteyi Başlatan Hormonal Faktörler 2
2.1.2. Normal Pubertenin Başlangıcı ve Seyri 7
2.1.3. Normal Puberte Başlangıç Yaşı ve Puberte Başlangıç Yaşının Yüzyıllık Trendindeki Değişim 10
2.1.4. Puberte Başlangıç Yaşının Erkene Kaymasında Etkili Faktörler 11
2.2. ERKEN PUBERTE 12
2.2.1. Erken Puberte Sınıflandırması ve Etyoloji 12
2.3. ERKEN PUBERTEDE TANISAL ALGORİTİM 16
2.3.1. Klinik Değerlendirme 16
2.3.2. Hormonal Değerlendirme 17
2.3.3. Görüntüleme Yöntemleri 19
2.4. ERKEN PUBERTENİN GETİRDİĞİ RİSKLER 20
2.4.1. Boy Üzerine Etkiler 20
2.4.2. Menarş Üzerine Etkiler 21
2.4.3. Psikososyal Etkiler 22
2.5. SANTRAL ERKEN PUBERTEDE TEDAVİ 22
2.5.1. Tedavinin Amacı 22
2.5.2. Tedavi Başlama Kriteri 23
2.5.3. Santral Erken Pubertede Tedavi Seçenekleri 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 36

4. BULGULAR 42
4.1. GRUPLAR ARASINDA TANI VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 47
4.2. GRUPLAR ARASINDA 1. YIL İZLEM VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 48
4.3. GRUPLAR ARASINDA 2. YIL İZLEM VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 52
4.4. GRUPLARIN KENDİ İÇLERİNDE HEDEF BOY-ÖNGÖRÜLEN SON BOY KARŞILAŞTIRMALARI 57
4.5. GRUPLAR ARASINDA HEDEF BOY-ÖNGÖRÜLEN SON BOY KARŞILAŞTIRILMASI 58
4.6. TEDAVİSİ KESİLEN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ 60
4.7. HORMONAL DEĞERLENDİRME 63
4.8. ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME 65
4.9. BULGULARIN ÖZETİ 66
5. TARTIŞMA 68
5.1. ERKENE KAYMIŞ NORMAL PUBERTE İLE BAŞVURAN TÜM OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ 68
5.2. GnRHa TEDAVİSİNİN BOY VE BÜYÜME HIZI ÜZERİNE ETKİLERİ 71
6. SONUÇLAR 77
7. ÖZET 79
8. SUMMARY 81
9. KAYNAKLAR 83
10. EKLER 103

KISALTMALAR

BSDS : Boy standart deviasyon skoru
DDT : Diklorodifeniltrikloroetan
EGF : Epidermal büyüme faktörü
ESPE : Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu
FSH : Folikül stimülan hormon
GABA : Gamaamino-bütirik asit
GBEP : Gonadotropin bağımlı erken puberte
GnRH : Gonadotropin salgılatıcı hormon
GnRHa : Gonadotropin salgılatıcı hormon analoğu
GPR54 : G-protein kaplı reseptör 54
HB : Hedef boy
HHG : Hipotalamo-hipofiz-gonad
ICMA : İmmünokemilüminometrik metod
IFMA : İmmünoflorometrik metod
IGF : İnsülin like growth faktör
İUBG : İntrauterin büyüme geriliği
KY : Kemik yaşı
LH : Luteinize edici hormon
LWPES : Lawson Wilkins Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu
MR : Manyetik rezonans
ÖSB : Öngörülen son boy
SDS : Standart deviasyon skoru
SEP : Santral erken puberte
SSS : Santral sinir sistemi
TGF : Transforme edici büyüme faktörü
TY : Takvim yaşı
USG : Ultrasonografi
VKİ : Vücut kitle indeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Kızlarda SEP'nin ilerleyici formlarının ilerleyici olmayan formlarından ayrım kriterleri 17

Tablo 2.2: GnRH uyarı testinde HHG eksen aktivasyonuna işaret eden farklı metodlarla belirlenmiş LH eşik değerleri 18

Tablo 2.3: GnRH Analoglarının Özellikleri 27

Tablo 2.4: GnRH Analoglarının Hızlı Etkili Formları 27

Tablo 2.5: GnRH Analoglarının Depo Formları 28

Tablo 2.6: GnRH analog tedavisi altında tedavi etkinliğinin denetiminde farklı metodlara göre LH pik değerleri 31

Tablo 4.1: Grup 1'deki 23 olgunun tanıdaki klinik özellikleri ve demografik verileri 43

Tablo 4.2: Grup 2'deki 24 olgunun tanıdaki klinik özellikleri ve demografik verileri 44

Tablo 4.3: Grup 3'deki 14 olgunun tanıdaki klinik özellikleri ve demografik verileri 45

Tablo 4.4: Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve tüm gruba ait veri ortalamaları 46

Tablo 4.5: Tanıda çalışma gruplarında demografik özelliklerin ve antropometrik verilerin karşılaştırılması 47

Tablo 4.6: Çalışma gruplarının izlemin 1. yılında karşılaştırılması 48

Tablo 4.7: Grup 1'de izlemin 1. yılını tamamlayan 23 olgunun antropometrik özellikleri 49

Tablo 4.8: Grup 2'de izlemin 1. yılını tamamlayan 22 olgunun antropometrik özellikleri 50

Tablo 4.9: Grup 3'de izlemin 1. yılını tamamlayan 9 olgunun antropometrik özellikleri 51

Tablo 4.10: Tedavi gruplarının izlemin 2. yılında karşılaştırılması 52

Tablo 4.11: Grup 1'de izlemin 2. yılını tamamlayan 9 olgunun antropometrik özellikleri 53

Tablo 4.12: Grup 2'de izlemin 2. yılını tamamlayan 8 olgunun antropometrik özellikleri 54

Tablo 4.13: Grupların HB, ÖSB ve SDS'lerinin karşılaştırılması 59

Tablo 4.14: Tedavisi kesilen olgularda tedavi öncesi ile tedavi kesimindeki verilerin karşılaştırılması 60

Tablo 4.15: Tedavisi Kesilen 24 Olgunun Tedavi Öncesi Özellikleri 61

Tablo 4.16: Tedavisi Kesiminde Olguların Özellikleri 62

Tablo 4.17: Grup 1, 2, 3 ve tüm grupta bazal ve pik gonadotropin ve östradiol düzey ortalamaları 63

Tablo 4.18: Tanıda tedavi gruplarında pelvik ultrasonografi bulguları 65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Kızlarda hipotalamo-hipofiz-gonad eksenindeki geri denetim mekanizması 3

Şekil 2.2: Pubertal başlangıcın düzenlenmesine katılan uyarıcı ve inhibe edici sistemler 6

Şekil 2.3: Kızlarda Tanner evrelemesine göre puberte evreleri 8

Şekil 3.1: Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri 38

Şekil 3.2: Çalışma grupların dağılımı 39

Şekil 3.3: Çalışmada tedavi alan Grup 1 ve Grup 2'de hormonal denetim için akış şeması 40

Şekil 4.1: Grupların BSDS değişim grafiği 55

Şekil 4.2: Grupların VKİ SDS değişim grafiği 55

Şekil 4.3: Tanı esnasında (a) ve 2. yıl sonunda (b) obez olguların tüm olgulara oranı 56

Şekil 4.4: Gruplarda ΔKY/ΔTY değişim grafiği 56

Şekil 4.5: Grup 1'de HB, ÖSB ve SDS'lerin karşılaştırılması ($p>0.05$) 57

Şekil 4.6: Grup 2'de HB, ÖSB ve SDS'lerin karşılaştırılması ($p>0.05$) 57

Şekil 4.7: Grup 3'de HB, ÖSB ve SDS'lerin karşılaştırılması ($p>0.05$) 58

Şekil 4.8: Tüm gruplarda HB-ÖSB ve HB SDS-ÖSB SDS değişim grafiği 59

Şekil 4.9: Tanıda ve izlemde bazal LH değişim grafiği 64

Şekil 4.10: Tanıda ve izlemde pik LH değişim grafiği (GnRHa testlerinde HHG eksen baskılanma kriteri olarak kabul edilen 4 değeri kırmızı çizgi ile gösterildi) 64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erkene kaymış puberte pubertal başlangıcın normalden hafif önce olduğu santral erken puberte tipidir. Pubertenin başlangıç yaşının normal dağılımı temelinde çocukların önemli bir kısmı erkene kaymış puberte grubuna girer (1). Erkene kaymış puberteli çocukları içeren çalışmalarda belirlenmiş sabit bir yaş aralığı yoktur. Sekiz-on yaş aralığını (2,3), 7.5-8.5 yaş aralığını (4), 8-9 yaş aralığını (5) ve hatta 6-8 yaş aralığını bile (6) öneren araştırmacılar vardır.

Erkene kaymış puberte bazı ülkelerde pubertal bulguların daha erken görülmeye olan eğilimini yansıtır şekilde parafizyolojik bir durum olarak tanımlanmaktadır (4). Ancak bu olgularda hızlı pubertal gelişim görülebileceği, normalde Tanner evre 3'e ulaşma yaşı 11.9±1 yaş iken bu olguların 10 yaştan önce Tanner evre 3'e ulaşabileceği ve erken puberteye benzer şekilde psikososyal problemlere ve erişkin boyda olumsuz etkilenmeye neden olabileceği bildirilmektedir (3,4,7,8). Ancak bu grupta tedavi etkinliğine ilişkin veriler son derece kısıtlıdır. Yapılmış çalışmaların çoğu kontrol grubu içermeyen randomize olmayan çalışmalardır (9). Heterojen bir grubu oluşturan 6-8 yaş arasında pubertenin başladığı bu kızlarda tedavi ile 4.5 ± 5.8 cm ile 7.2 ± 5.3 cm arasında değişen oranda, orta derecede bir yarar sağlanabileceği belirtilmiştir (10,11). Sekiz-on yaş arası ilerlemiş puberteli olgularda ise GnRHa ile yapılmış çalışma sayısı çok daha azdır (8,12,13). Ancak bu çalışmalarda kontrol gruplarının bulunmaması özellikle erkene kaymış puberteli kızlarda tedavi yararlanımı ile ilgili endişelerin yanıtsız kalmasına neden olmuştur (3).

Bizim çalışmamızda 7 ile 8.5 yaş arasında semptomları başlayan erkene kaymış puberteli kızlarda başvuru özelliklerinin belirlenmesi, tedavinin kısa dönemde ÖSB, uzun dönemde final boy üzerine etkilerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması ve kemik yaşı erken iken tedavi başlanılan grubun boy kazanımı yönünden kemik yaşı geç iken başvuran olgulardan avantajlı olup olmadıklarının belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NORMAL PUBERTE

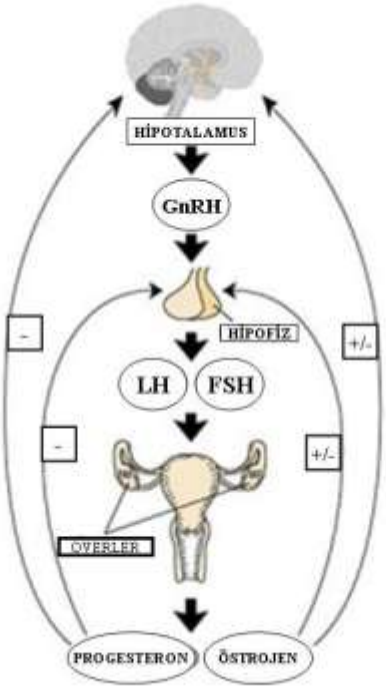
2.1.1. Normal Puberte ve Puberteyi Başlatan Hormonal Faktörler

Adolesan dönemi fiziksel, hormonal, ruhsal ve sosyal olarak çocukluktan yetişkinliğe geçiş sürecidir. Puberte terimi bu geçişteki nöroendokrin ve fiziksel değişiklikleri kapsamakta, çocuk giderek fertil bir yetişkin durumuna gelmektedir. Pubertede oluşan major fiziksel değişiklikler sekonder cinsel özelliklerin belirginleşmesi, vücut yağ dağılımının değişimi, iskelet gelişiminde hızlanma, erkeklerde spermatogenezin ve kızlarda ovulasyonun başlamasıdır (14).

Puberteyi kontrol eden nöroendokrin ve genetik faktörlerin mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda etnik ve genetik faktörler kadar beslenmenin ve çevresel kimyasallara maruziyetin pubertal süreçteki rollerine işaret edilmiştir (15). Puberte zamanlamasına genetik faktörlerin katkısı birçok çalışmada belirtilmiş olup, zamanlamadaki değişkenliğin %50-80'inin genetik faktörlerce açıklanabileceğine dikkat çekilmiştir (16,17).

Puberte başlangıcının anahtarı hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) puls jeneratörünün aktivasyonudur. GnRH hipotalamustan salgılanan hipofizer gonadotropinlerin salınımını sağlayan peptid yapıda bir hormondur. GnRH'yı oluşturan nöronlar olfaktör plaktan köken almakta ve daha sonra mediyal bazal hipotalamusa göç etmektedir (18). Bu göçün kontrolünü X kromozomunda yer alan KAL-geni sağlamaktadır. GnRH hipotalamo-hipofizer portal sisteme epizodik boluslar halinde salgılanmaktadır (19). Pubertenin başlamasında pulsatil GnRH'nın gerekliliği ilk kez Wildt ve arkadaşları tarafından saptanmıştır (20). Bu araştırmacılar çalışmalarında prepubertal maymunlara pulslar şeklinde GnRH verildiğinde pubertenin indüklendiğini ve pulsatil GnRH'nın sürekli verilmesi ile pubertenin ilerleyip menarşın oluştuğunu gözlemlediler. Sonrasında 25 yıldan fazla süredir yapılan çalışmalarda pubertede GnRH nöronlarının uyanmasında etkili faktörün ne olduğu üzerine odaklanılmıştır. GnRH puls jeneratörü inhibitör ve stimülatör nörotransmitterlerin, astroglial büyüme faktörlerinin etkisi altındadır. Yenidoğanda puberte düzeyinde aktif olan hipotalamo hipofizer gonad (HHG) ekseni çocukluk

döneminde inhibitör sistemlerin etkinliğini arttırması ile suskun kalmakta, puberte başlangıcında uyarıcı sistemlerin ön plana çıkması ile yeniden aktifleşmektedir (21,22). Gonadotropinlerin salınımını GnRH uyarmakta, gonad hormonları ise negatif ya da negatif/pozitif (östrojen) geri denetim mekanizmaları ile bu salınımı denetlemektedir. Over ve testisten salgılanan inhibin, FSH (folikül stimülan hormon) salınımı üzerine inhibitör etki göstermektedir. Progesteron ise LH (luteinize edici hormon) pulslarının sıklığını azaltmaktadır. Östrojen düşük düzeyde gonadotropin salınımını negatif geri denetimle baskılarken, yüksek düzeylerde pozitif geri denetimle uyarmaktadır (Şekil 2.1). Pubertenin başlama zamanına yakın hipotalamik puls jeneratöründe östrojen geri denetim duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (23).



Şekil 2.1: Kızlarda hipotalamo-hipofiz-gonad eksenindeki geri denetim mekanizması

Pubertenin başlaması, ilerlemesi ve tamamlanması kompleks nöroendokrin mekanizmalarla kontrol edilmektedir (24,25). HHG eksenindeki aktivite yeni kazanılan bir fonksiyon olmayıp mevcut fonksiyonun yeniden reaktive olmasıdır. Hipotalamo-hipofizer portal sistem, hipotalamik GnRH'nın hipofizdeki gonadotroplara ulaşması ile gebeliğin 20. haftasından itibaren çalışır duruma gelir. Doğumda gonad hormonları ve gonadotropinler her iki cinste pubertal düzeylerdedir

(mini-puberte) ve gonadotropinler yaklaşık 2-3 yaşlarına dek epizodik pikler gösterebilir. Dört-dokuz yaşları arasında gonad hormonlarının oluşturduğu negatif geri denetim ve daha da önemli olmak üzere santral inhibitör mekanizmalarla GnRH nöronal sistem büyük ölçüde baskı altında tutulmaktadır (18,21,22). Puberte başlangıcında gonad hormonlarına karşı negatif geri denetim duyarlılığı azalmakla birlikte, en önemli değişim GnRH nöronları üzerinde inhibitör sistemlerin etkinliğinin azalıp, uyarıcı sistemlerin etkin duruma gelmesidir (24-27).

Pubertenin başlangıcında transsinaptik ve glial-nöronal bağlantılarda koordine değişiklikler olmaktadır (28). GnRH salınımını kontrol eden ana uyarıcı sistemler glutamat ve kisspeptin iken, ana inhibitör sistemler gamaamino-bütirik asit (GABAerjik) ve opioiderjik sistemlerdir (Şekil 2.2). $GABA_A$ reseptörleri yoluyla GABA sinyalinin azalması ve birkaç tip glutamat reseptörü yoluyla (inotropik ve metabotropik) glutamat sinyalinin artması puberte başlangıcında rol alan asıl değişikliklerdir (28). Norepinefrin, nöropeptid Y ve pineal bezden salgılanan melatonin glutamat aminoasidi ölçüsünde olmamakla birlikte pubertede uyarıcı etki göstermektedir. Nöropeptid Y ve norepinefrinin puberteyi başlatmaktan çok başlayan maturasyonun sürdürülmesinde etkin olduğu düşünülmektedir. Trans-sinaptik uyarıcı ve inhibe edici şebekelerin kendi içlerinde birbirlerini dengelemeleri de söz konusudur. Örneğin, glutamat GnRH salınımını kontrol eden ana uyarıcı amino asittir, aynı zamanda inhibitör transmitter olan GABA'nın da ön maddesidir (21).

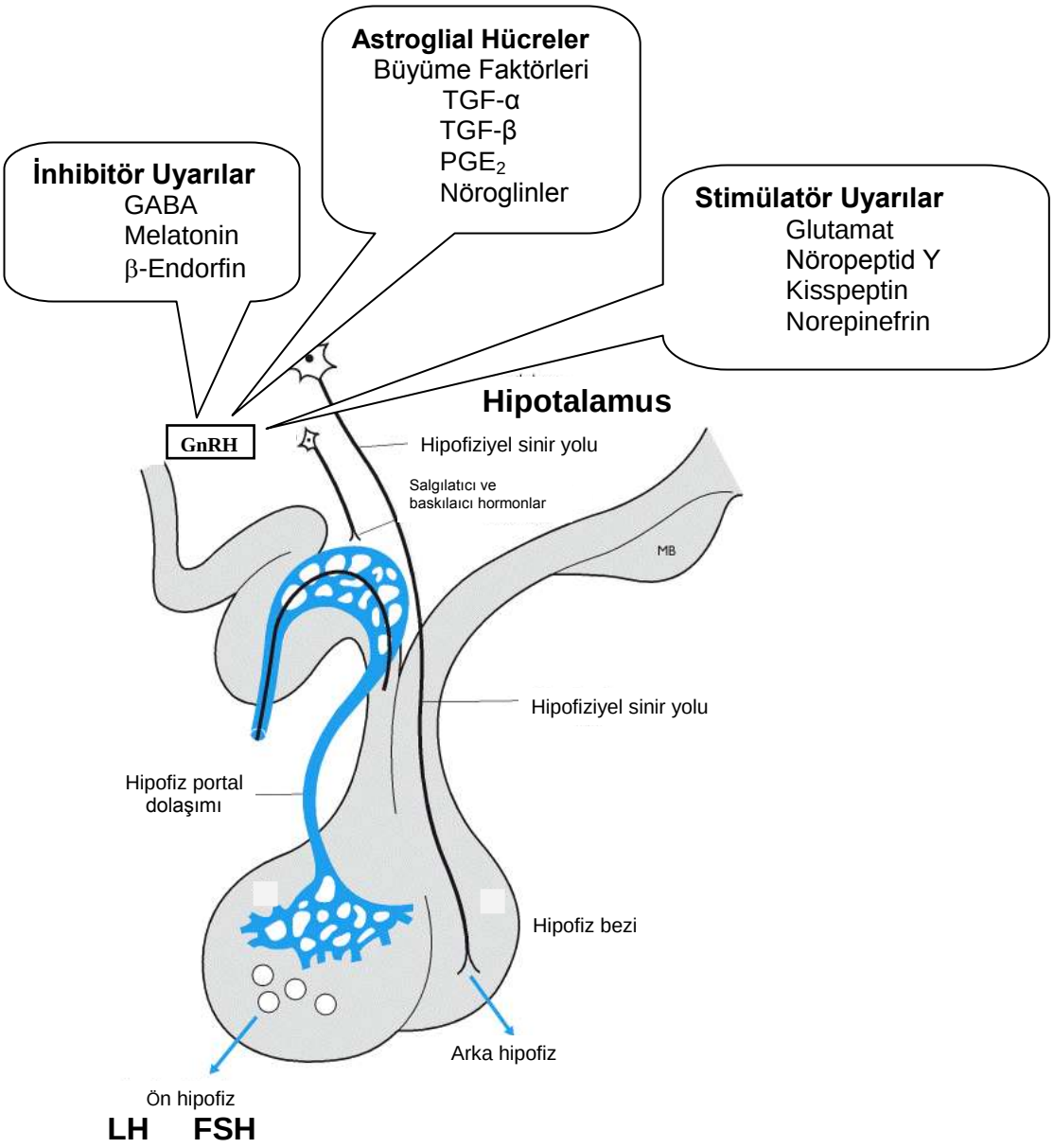
GnRH salınımını uyaran sistemlerle ilgili olarak 2003 yılında iki çalışma grubu tarafından birbirlerinden bağımsız olarak nöropeptid kisspeptinin ve onun reseptörü olan G-protein kaplı reseptör 54 (GPR54)'ün GnRH nöron fonksiyonunda gerekli olduğu bildirilmiştir (29). GPR54 geninde reseptör fonsiyonunda kayba neden olan mutasyonların insanlarda da farelerdekine benzer şekilde hipotalamik hipogonadizme neden olduğu, GPR54 reseptörlerinin kemirgenlerde (30) ve insan dışı primatlarda (31) GnRH nöronlarında spesifik olarak lokalize olduğu, kisspeptinin hipotalamustaki nöronların bir bölümünde eksprese olduğu, bu ekspresyonun pubertede en yüksek düzeye ulaştığı ve kisspeptinin reseptörü GPR54 aracılığıyla GnRH nöronları üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Kisspeptinin pubertede stimülatör sinyal olduğunu destekler şekilde prepubertal ratlara (32) ve prepubertal farelere (31) kisspeptin verilmesinin serumda LH salınımını indüklediği,

intraventriküler olarak kisspeptin infüzyonunun GnRH nöron aktivitesinde dramatik artışla sonuçlandığı çalışmalarda bildirilmiştir. Bir başka grup araştırmacı tarafından kisspeptin nakavt edilmiş farelerin fenotipinin GPR54 nakavt edilmiş sıçanlarla paralel olduğu (puberte gecikmesi, infantil gonadlar, infertilite ve hipogonadotropism) ve ekzojen kisspeptin verilmesine cevap verdiği gösterilmiştir (33). Erken puberteli bir çocukta GPR54 geninin karboksiterminal kısmında heterozigot bir mutasyonun tespit edilmesi bu mutasyonun santral erken pubertenin moleküler nedeni olduğuna dair ilk kanıtı oluşturmuştur (34).

Pubertal uyanmada transsinaptik inhibitör ve stimülatör etkileşimler kadar astroglial etkileşimler de önemlidir. Astroglial yapılar nöroaktif maddeler üretebilmekte (Ca, glutamat, büyüme faktörleri) ve nörotransmitter reseptörler içermektedirler. GnRH nöronları median eminenste astrositik etkilenmeye açıktır. Astroglial hücrelerin GnRH nöron fonksiyonlarına etkileri hücreden hücreye sinyal iletimindeki rolleri ile olmaktadır (glia-nöron düzenleyici sistem). Transforme edici büyüme faktörü alfa ve beta (TGF-α ve TGF-β), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve nöroglinler astrositlerde oluşan GnRH nöronlarını etkileyen büyüme faktörleridir ve hücreden hücreye sinyal iletiminde görev üstlenmektedirler (21).

Sonuç olarak pubertenin başlaması bir yandan uyarıcı ve inhibitör özellikteki aminoasitleri, öte yandan hücreden hücreye sinyal iletim moleküllerini kapsayan kompleks transsinaptik ve astroglial nöronal etkileşimleri gerektirmektedir (21). Puberte başlangıcının düzenlenmesine katılan sistemler Şekil 2.2'de gözden geçirilmiştir.

Pubertal başlangıçta pubertal olgunlaşma ve iskelet olgunlaşmasının da önemli belirleyiciler olduğuna, cinsiyet hormonlarının da bu süreçte etkili olduklarına işaret eden çok sayıda kanıt vardır. Bundan dolayı cinsiyet hormon metabolizması ve aktivitesine katılan genler puberte başlangıcının düzenlenmesinde aday genlerdir. Hormonal olarak aktif çevresel kimyasallara (çevresel bozuculara) fetal veya erken çocukluk döneminde maruz kalmanın pubertenin başlangıcını etkileyebileceği öne sürülmüştür (15).



Şekil 2.2: Pubertal başlangıcın düzenlenmesine katılan uyarıcı ve inhibe edici sistemler

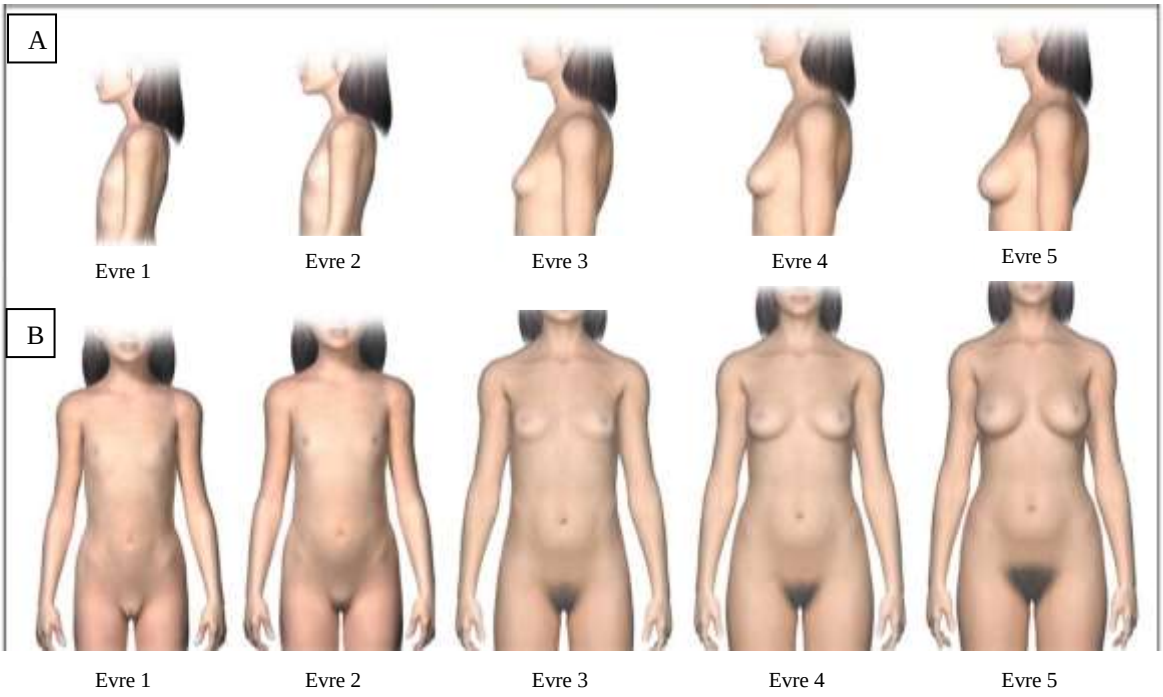
Pubertede büyüme hormonu-insülin growth faktör (IGF-1) sistemi bir başka belirleyicidir. Büyüme hormonu puberte başlangıcını ve temposunu kolaylaştırır. Deneysel çalışmalarda bu etkinin nöroendokrin over aksında tüm düzeylerde büyüme hormonu veya IGF-1 aktivitesi yoluyla oluştuğu görülmüştür (35,36). Kızlar genellikle pubertal kemik yaşına ulaşıldığında puberteye girer. **Puberte evresi normalde kemik yaşıyla kronolojik yaşa göre daha iyi korelasyon gösterir**. Bu

özellikle menarş yaklaştığı zaman daha da belirgindir (37). Meme gelişiminin başlangıcında kemik yaşı ortalama 10.75 yaş, menarşta ise kemik yaşı ortalama 13 yaştır. Kemik olgunlaşmasını hızlandıran konjenital adrenal hiperplazi veya hipertiroidizm gibi hastalıklarda gerçek puberte başlangıç yaşı erken olmaya eğilimlidir (38). Kemik olgunlaşmasını geri bırakan hastalıklarda ise (büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidizm ve anemi gibi) puberte başlangıç yaşı gecikmeye eğilimlidir (39).

Uygun bir beslenme normal menstrüel siklusların başlaması ve devamı için gerekir. Vücut yağının pubertal gelişimde tetikleyi olduğu hipotezi, Frisch ve arkadaşları tarafından vücut ağırlığının pubertal büyüme sıçramasının başlangıcı, pik büyüme hızı ve menarşla, boy veya kronolojik yaştan daha iyi korele olduğunun gösterilmesinden orijin almaktadır (40). **Orta çocukluk dönemi puberte başlangıcını etkileyebilecek ağırlık için kritik bir periyottur**. Sosyoekonomik faktörlerle ilişkili yetersiz beslenme geri kalmış ülkelerde gelişmiş ülkelerden pubertenin daha geç başlamasında neden olarak gösterilmektedir (15). **Buna karşın, obezite ise özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde puberte başlangıcının erkene kaymasında önemli bir faktör olarak görülmektedir** (41). Yağ hücrelerinden salgılanan leptinin pubertenin başlamasında önemli role sahip olduğu önerilmiş, kemirgenlerdeki çalışmalarda puberteyi indüklediği veya pubertedeki gecikmeyi önlediği gösterilmiştir. Leptin mutasyonlu (42) ve leptin reseptör mutasyonlu (43) hastaların hipogonadotropik hipogonadizmle ilişkili gecikmiş puberte kliniği vermeleri, pubertenin başlangıcının zamanlanmasında leptinin önemini vurguluyorsa da tam moleküler mekanizma bilinmemektedir.

2.1.2. Normal Pubertenin Başlangıcı ve Seyri

Puberte hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon nöronlarından GnRH'nın pulsatil salınımıyla başlar. Pulsatil GnRH hipofizde gonadotrop hücrelerden LH ve FSH salınımına neden olur. LH overdeki teka hücrelerinden androstenedion üretimine neden olurken, FSH follikül hücrelerinde östradiol sentezi için aromataz enzimini indükler. Serum östradiol düzeyindeki artış ise meme dokusunda büyümeye neden olur ve meme dokusu palpe edilir hale gelir (44).



Şekil 2.3: Kızlarda Tanner evrelemesine göre puberte evreleri

Pubertal gelişimi değerlendirmek için Tanner evrelemesi kullanılır (Şekil 2.3):

A. Meme gelişim evreleri

Evre 1: Preadolesan evre (meme gelişiminin olmaması)

Evre 2: Meme tomurcuğunun görülmesi (pubertal gelişimin başlangıcına işaret eder)

Evre 3: Meme ve areolada konturları birbirlerinden ayrılmadan genişleme olması

Evre 4: Meme başı ve areolanın memenin üzerinde kontur oluşturması

Evre 5: Yetişkin normal meme gelişimi

B. Pubik kıllanma evreleri

Evre 1: Preadolesan evre (pubik kıllanmanın olmaması)

Evre 2: Kıllanma sadece labialar üzerindedir ve kıllar ince, uzun ve zayıf yapıdadır

Evre 3: Koyu, sert yapıda kıllar mons pubis üzerine yayılım gösterir

Evre 4: Kıllar tüm mons pubisi kaplar

Evre 5: Yetişkin özellikte pubik kıllanma, bacak aralarına yayılım

GnRH'nın pulsatil salınımı pubertenin fizik bulgularının gelişiminden önce başlar. Meme tomurcuklanmasından yaklaşık 1 yıl kadar önce prepubertal kızlarda GnRH salınımının puls amplitüdünün artışıyla yalnızca uykuda daha yüksek LH pikleri görülmeye başlar. Meme tomurcuklanması olduğu zaman FSH puls amplitüdü 2 katına ulaşıyorken, LH pik amplitüdü yaklaşık 10 kat artar. Tanner evre 2'den evre 3'e pubertenin progresyonu LH puls amplitüdündeki daha fazla olan artışla belirir, uyku boyunca pulslarda en yüksek artışla birlikte prepubertal belirlenen düzeylere göre LH düzeyinde 20-40 kat artışa ulaşılır. Östradiol düzeyleri de artar ve tüm saatlerde belirlenebilir olur. Pubertenin Tanner evre 4'e ilerlemesi ile birlikte pulslar diurnal olur ve dereceli olarak LH ve FSH pulsasyonunun erişkin paternine ulaşılır. Menarş ise günlük östradiol düzeyinde bir yıl süren bir artış sonrasında Tanner evre 4'ün sonuna yakın meydana gelir (44).

Pubertenin başlangıcı kızlarda meme gelişimiyle (Tanner evre 2 meme gelişimi; hem inspeksiyon hem palpasyonla) belirlenir. Meme gelişimi primer olarak overlerden östrojen salınımı ile, pubik kıllanma ise sürrenal androjenlerle kontrol edilir. Meme gelişiminin tamamlanması yaklaşık 4 yıl içerisinde olur ancak pubertel tempo bireysel farklılıklar gösterebilir ve 1.5 ile 5 yıl arasında değişen bir sürede tamamlanır. Pubik kıllanma evre 2 ile evre 5 arasındaki süre yaklaşık 2.5 yıldır. Aksiler kıllanma 12.5-13 yaşlarda başlar. Aksilla ve vulvadaki apokrin bezlerin fonksiyonu bu bölgelerdeki kıllanma ile eş zamanlı olur ve bazı olgularda cilt bulgusu olarak akne gözlenir. Pubertede ayrıca vücut yağ dağılımı değişir ve yağ kitlesi artar. Mons ve labialar belirginleşir, vulva ve vajina nemli bir özellik kazanır. Vajinal derinlik artmaya başlar ve bu artış menarşın başlangıcına ya da daha sonraya dek devam eder. Menarştan yaklaşık 1 yıl önce vajinal florada oluşan laktobasillerin etkisi ile ortamın pH'sı asitleşir. Dökülen epitelyum hücreleri ve servikal mukusun oluşturduğu fizyolojik beyaz renkli bir akıntı oluşur. Periyodik vajinal kanama olan menarş genellikle meme tomurcuklanmasından yaklaşık iki yıl sonra ve boy uzamasındaki sıçramayı takiben görülür. Ortalama menarş yaşı 12.5-13 yaş arasında değişir (45).

Puberte ile boy uzaması hızlanmakta, giderek bu hızlanma en yüksek değere ulaşmakta (pik boy sıçraması), daha sonra epifizlerin kapanması ile erişkin final boya ulaşılmaktadır. Pubertal boy sıçramasında seks hormonları ve onların uyardığı

büyüme hormonu önemlidir. Gonadal seks hormonları bir yandan büyüme plağını direk etkilemekte, diğer yandan hipofizer büyüme hormonu salınımını uyarmaktadır. Puberte ile birlikte boy uzamasındaki hızlanmanın en yüksek kısmı kızlarda erken pubertede (Tanner evre 2) gözlenir. Uzama öncelikle ekstremitelerde, yaklaşık 1 yıl kadar sonra da gövde de oluşmaktadır. Östradiol lineer kemik büyümesi ve epifizyel füzyonu etkilediği için pubertal büyüme sıçraması için ana faktördür. İnsanlarda östrojen kısa dönemde büyüme plağında longitudinal kemik büyümesini hızlandırır fakat büyüme plağı yaşlanmasını da hızlandırır ve uzun dönemde longitudinal kemik büyümesinde azalmaya yol açar. Bunun bir sonucu olarak tedavisiz erken puberteli kızlar başlangıçta yaşıtlarına göre uzundurlar fakat onların lineer büyümeleri giderek yavaşlar ve erken sonlanarak erişkin dönemde boy kısalığına neden olur (46).

2.1.3. Normal Puberte Başlangıç Yaşı ve Puberte Başlangıç Yaşının Yüzyıllık Trendindeki Değişim

1960'lı yıllarda Tanner 2 evresine ulaşan çocukların %95'inin değerlendirilmesinden elde edilen kesitsel veriler, puberte başlangıcı için normal yaş aralığının kızlarda 8-13 yaş olarak belirlenmesine yol açmıştır (47). Bu longitudinal çalışmalar temelinde erken puberte sekonder seks karakterlerinin kızlarda 8 yaşından önce gelişimi olarak tanımlanmıştır (48). Yakın zamanda, ABD'den elde edilen kesitsel verilerde ise özellikle siyah kızlarda (%27.2) olmak üzere, daha az oranda da Meksikalı-Amerikanlar ve beyaz kızlarda (%6.7) pubertenin daha erken yaşlarda başladığı belirtilmiştir (49-52). Bu gözlemler erken pubertal gelişim için siyah kızlarda 6 yaş öncesinin, tüm diğer kızlarda ise 7 yaş öncesinin alınması tavsiyelerine yol açmıştır (6). Ancak bu çalışma, erken puberte tanısı için oluşturulmuş rehberlerin yeniden gözden geçirilmesi ile bu alandaki bazı araştırmacılar tarafından desteklenmesine rağmen, görsel inspeksiyonu doğrulamak için meme palpasyonunun yapılmamış olması ve yanlılık konusunda endişeler olduğu için, sonuçlar hakkında şüpheler açıkça belirtilmiştir (53,54). Buna ek olarak Afrikalı-Amerikan kızlarda 6-8 yaş arasında ve beyaz kızlarda 7-8 yaş arasında meydana gelen erken puberteli 223 hasta değerlendirildiğinde vakaların %12'sinde erken pubertenin organik formunun bulunduğu görülmüş ve 6-8 yaş arasında cinsiyet karakterlerinin gelişiminin benign olmadığı ve araştırma ve izlemin gerekli olduğu belirtilmiştir (55). Yakın zamanda

geçmiş 5 dekaddan fazladır pubertenin zamanlamasındaki yüzyıllık trendi analiz etmek için bir panel toplanmış ve bulgularını yakın dönemde yayınlamışlardır (56). Panelistlerin büyük çoğunluğu puberte başlangıç yaşının ve menarş yaşının erken yaşa kaymaya eğilimli olduğunu destekleyecek yeterli kanıtın olduğuna inanmışlardı. Puberte başlangıcı için daha erken bir ortalama yaş önerilmemiş çünkü analiz edilen çalışmalarda meme tomurcuklanması için zamanlama tamamen farklı bulunmuştur. Ayrıca, panel menarş yaşında 4 aydan az gözlemlenen değişimin önemi konusunda fikir birliğine varamamıştır. Panelistler 6-8 yaş arasında pubertenin fizik bulgularının olduğu Amerikan kızlar arasında hastalık oranını değerlendiren ve gözlemlenen eğilimi doğrulamaya ilişkin ırk ve etnik köken temelinde verilerin karşılaştırıldığı büyük prospektif çalışmaların gerekli olduğu önerisinde bulunmuşlardır.

2.1.4. Puberte Başlangıç Yaşının Erkene Kaymasında Etkili Faktörler

Pubertenin başlangıcı ırk dışında birçok faktörden etkilenebilir. Erken anne menarş yaşı, düşük doğum ağırlığı veya süt çocukluğu veya erken çocukluk döneminde ağırlıktaki aşırı artış veya obezite, uluslararası evlat edinme (sebep açık değil, bu çocuklarda erken puberte riski 10-20 kat daha yüksek), östrojenik endokrin bozucu kimyasallara maruziyet veya evde babanın olmayışı durumlarında kızlarda puberte erken başlayabilir. Fakat, bu faktörler puberte başlangıç zamanındaki değişimlerin sadece bir kısmından sorumludur (55).

Meme tomurcuklanmasının erken başladığı kızlarda meme tomurcuklanması olmayan aynı yaştaki kızlardan daha yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) skorunun saptanılmasıyla (49), kızlarda pubertenin erken başlangıcında obezitenin rolünün olabileceği öne sürülmüştür. Fakat bu korelasyonun farklı ırk ve etnik gruplarda gözlenip gözlenilmediği açık değildir (51). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada erken çocukluk dönemindeki obezitenin dahi pubertenin başlangıç yaşını etkileyebileceği bildirilmiştir. Daha yüksek VKİ-Z skoruna sahip ve 3 yaş ila 7 yaş arasında VKİ'nde daha yüksek oranda değişim olan kızlarda erken pubertal başlangıcın görüldüğü ve obezite oranındaki artışın puberte başlangıç yaş ortalamasındaki erkene kayıştan sorumlu olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda obez kızlarda meme dokusu ile yağ dokusunun potansiyel karışma riski

olduğu için, meme gelişiminin daha ileri evrede tahmininden kaçınmak için dikkatli değerlendirmenin önemi vurgulanmıştır (57).

Düşük doğum ağırlığı ile hem puberte başlangıç yaşı hem de menarş yaşı arasında ters bir ilişkinin varlığı öne sürülmüştür. Gebeliğin çocuk sağlığı üzerine sonuçlarını değerlendiren bir büyük prospektif çalışmada çocukluk döneminde %95'den fazla VKİ'e sahip olan düşük doğum ağırlıklı çocukların, normal doğum ağırlığı ile doğan veya beraberinde normal VKİ gösteren çocuklardan ortalama 6 ay daha erken menarş oldukları bildirilmiştir (58).

2.2. ERKEN PUBERTE

2.2.1. Erken Puberte Sınıflandırması ve Etyoloji

Erken puberte ile başvuran bir çocuk değerlendirildiğinde, ilk adım pubertenin gonadotropin sekresyonuna bağımlı veya bağımsız olarak sınıflandırılmasıdır. Erken pubertenin bu iki tipi arasında ayırıcı tanı tedavi içinde direk yönlendirici olur. Gonadotropin bağımlı erken puberte (GBEP) hipotalamo-hipofizer aksın erken aktivasyonu yoluyla sekonder cinsiyet karakterlerinin erken gelişimidir. Cinsiyete özgü karakterlerin erken gelişimi gonadotropin sekresyonundan bağımsız, seks steroid üretimine bağımlı ise gonadotropin bağımsız erken puberte olarak adlandırılır. Erken pubertenin bu iki farklı formuna ek olarak, erken pubertal gelişimin diğer üç varyantı meydana gelebilir; izole erken telarş, erken pubarş ve erken menarş (59,60).

2.2.1.1. Gonadotropin Bağımlı Erken Puberte (Santral Erken Puberte)

Erken puberte kızlarda erkeklerden çok daha sık olarak görülür (3-23 kat sık) ve asıl olarak gonadotropin bağımlı erken pubertedir (GBEP). GBEP santral erken puberte (SEP) olarak ta isimlendirilir. GBEP'nin tahmini insidansı 5000'de 1 ila 10000'de 1'dir (48).

GBEP kronolojik yaş olarak değilse de, fizyolojik olarak pubertal gelişimi taklit eder. Kızlarda Tanner evre 2 meme gelişimi ve artmış büyüme hızı GBEP'nin ilk klinik bulgusudur. Hipotalamik hamartom, santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, beyindeki gelişimsel defektleri, inflamasyon ve travmayı içeren bazı nörolojik nedenler GBEP'de belirlenebilir ancak olguların çoğu idiyopatiktir. Erkeklerde ise

nörolojik patolojiler erken puberteli vakaların 2/3'ünden sorumludur ve bu vakaların yaklaşık %50'sinde neden SSS tümörleridir. GBEP'nin etyolojisinde rol alan faktörler aşağıda verilmiştir (60):

Gonadotropin Bağımlı Erken Pubertede Etyoloji

1. Santral Sinir Sistemi Patolojisi Saptanılmayan GBEP
    a. İdiyopatik
    b. Genetik Nedenler (GPR54 ve KISS-1 mutasyonları)
    c. Seks steroidlerine kronik maruziyete ikincil GBEP (kombine)
        i. Konjenital Adrenal Hiperplazinin geç tedavisi
        ii. Seks steroid üreten tümörlerin rezeksiyonu sonrası
        iii. Testotoksikoz
        iv. McCune-Albright Sendromu

2. Santral Sinir Sistemi Patolojisi Saptanılan GBEP
    a. Hipotalamik Hamartom
    b. Tümörler: astrositom, kraniofarinjioma, epandinom, optik veya hipotalamik gliom, LH salgılayan adenom, pinealom, nörofibrom, disgerminom
    c. Konjenital malformasyonlar: araknoid kist, suprasellar kist, hidrosefali, spina bifida, septooptik displazi, myelomeningosel, vasküler malformasyonlar
    d. Kazanılmış hastalıklar: SSS'nin infeksiyonları ve inflamatuar süreçleri (ensefalit ve menenjit, tüberküloz ve sarkoidoz, abseler, radyoterapi, kemoterapi, kafa travması, perinatal asfiksi)

GBEP'nin genetik nedenlerine değinildiğinden, SSS'de anormallik saptanılmayan olgularda rol alan sekonder GBEP ve endokrin bozuculara maruziyete bağlı GBEP'ye kısaca değinilecektir:

Sekonder (kombine) GBEP: Seks steroidlerine kronik maruziyet primer hastalığın tedavisi sonrasında lineer büyümenin ve kemik yaşının hızlanması ve hipotalamik matürasyon ile GBEP'yi başlatabilir. Bu durum genellikle kemik yaşı 10-13 yaş olduğunda görülür. Bu grubun örneğini virilizan konjenital adrenal

hiperplazinin geç tedavisi, familyal erkek sınırlı erken puberte ve McCune-Albright sendromu, seks steroid üreten tümörleri rezeke edilmiş hastalar oluşturur.

Endokrin Bozuculara Maruziyet: Gelişmekte olan ülkelerde hala kullanımda olan Diklorodifeniltrikloroetan (DDT) derive pestisitler erken hipotalamik olgunlaşma ile sonuçlanabilir. Artmış DDT düzeyleri gelişmekte olan ülkelerden evlat edinilmiş erken puberteli kızlarda bulunmuştur. Önerilen mekanizma östrojenik aktivitenin hipotalamusu baskılayabileceği ve gelişmiş ülkelere göç sonrasında DDT maruziyeti kesilince bu kızlarda GnRH salınımının artabileceği şeklindedir (15).

2.2.1.2. Gonadotropin Bağımsız Erken Puberte (Periferik Erken Puberte)

Periferik veya gonadotropin bağımsız erken pubertenin gonadal ve adrenal tümörler, insan koriyonik gonadotropin salgılayan tümörler, gonadotropik yolakta mutasyonlarla olan aktivasyon ve ekzojen steroidlere maruziyet gibi birkaç nedeni tanımlanmıştır:

Gonadotropin Bağımsız Erken Pubertede Etyoloji

1. Seks steroidlerinin ekzojen kullanımı
2. Tümörler
    a. hCG üreten tümörler: hepatom, gonadal korioepitelyoma veya gonad dışı teratomlar
    b. Adrenal tümörler
    c. Testis tümörleri
    d. Leyding hücre hiperplazisi veya tümörleri
    e. Ovaryan tümörler
    f. Granüloza ve teka hücre tümörleri
3. Otonom over kistleri
4. Ciddi uzun dönem tedavisiz primer hipotiroidizm
5. Genetik nedenler
    a. CYP21A2 geninde inaktive edici mutasyonlar
    b. CYP11 ve HSD3B2 geninde inaktive edici mutasyonlar

c. Gs protein geninin α-alt ünitesinde aktive edici mutasyonlar (McCune-Albright Sendromu)
d. LH-reseptör geninde aktive edici mutasyonlar (Testotoksikoz)
e. Aromataz geninde aktive ve inaktive edici mutasyonlar
f. Glukokortikoid reseptör geninde inaktive edici mutasyonlar
g. Konjenital adrenal hipoplazi (DAX-1 mutasyonu)

2.2.1.3. Santral Erken Pubertenin Diğer Varyantları

SEP spektrumunda en sık varyantlardan biri pubertal başlangıcın normalden hafif önce olduğu **erkene kaymış pubertedir**. Pubertenin başlangıç yaşının normal dağılımı temelinde çocukların önemli bir kısmı erkene kaymış puberte grubuna girer (1). Erkene kaymış puberteli çocukları içeren çalışmalarda belirlenmiş sabit bir yaş aralığı yoktur. **Sekiz-on yaş aralığını (2,3), 7.5-8.5 yaş aralığını (4), 8-9 yaş aralığını (5) ve hatta 6-8 yaş aralığını bile (6) kullanan araştırmacılar vardır.** Gerçekte 8 yaştan sonra pubertesi başlayan kızlar, puberteleri normal istatistiksel aralıkta (-2/+2SD) başladığı için normal puberteye sahip olarak varsayılabilir. Ancak klinik pratikte bu olgular sıklıkla tıbbi danışım almak için başvururlar. Pubertal bulguların genel populasyondaki ortalama yaş olan 10 yaştan erken olarak, 8-10 yaş arasında başlaması ve hızlı ilerlemesi ilerlemiş puberte olarak da tanımlanmaktadır (60). Erkene kaymış puberte Casio ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde bazı ülkelerde pubertal bulguların daha erken görülmeye olan eğilimini yansıtır şekilde parafizyolojik bir durum olarak tanımlanabilir (4). **Ancak bu olgularda hızlı pubertal gelişim görülebilir ve normalde Tanner evre 3'e ulaşma yaşı 11.9±1 yaş iken, bu olgular 10 yaştan önce Tanner evre 3'e ulaşabilirler. Bu özelliklerle erkene kaymış puberte gerçek erken puberteye benzer ve psikososyal problemlere ve erişkin boyda olumsuz etkilenmeye sebep olabilir** (3,4,7,8). Tüm bu nedenlerle erkene kaymış puberte için kesin tanımlamalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.

2.3. ERKEN PUBERTEDE TANISAL ALGORİTİM

2.3.1. Klinik Değerlendirme

Erken puberteli bir çocuğu değerlendirmenin ilk adımı anne, baba ve kardeşlerinin puberte başlangıç yaşı dahil tam bir aile hikayesinin alınması ve puberte başlangıç yaşı, pubertal bulguların progresyonu, baş ağrısı, baş çevresinde artış, görme bozukluğu veya nöbet hikayesini içeren olası santral sinir sistemi disfonksiyonunu destekleyecek herhangi bir kanıtın varlığı yönünden tam bir kişisel hikayenin alınmasını içerir (61). Fizik muayene ise sekonder cinsiyet karakterlerinin tanımlanmasını (her iki cinste pubik kıllanmanın değerlendirilmesi kadar kızlarda meme gelişimi, erkeklerde testis ölçümü) ve Marshall ile Tanner kriterlerine göre sınıflandırılmasını içerir (47,62). Oturma boyu kadar ağırlık ve boy takvim yaşına göre Standart Deviasyon Skoru (SDS) hesaplanarak değerlendirilmelidir. Akne, yağlı cilt ve saç yapısı, aksiler kıllanma ve ter, kas gelişimi ve karında ve pelvik bölgede kitle varlığı gibi diğer fizik bulgular değerlendirilmelidir. Cafe au lait gibi cilt lezyonlarının varlığı McCune Albright sendromu (otonom over kistlerine bağlı gonadotropin bağımsız erken puberte, cafe au lait lekeleri ve poliostotik fibröz displazi) veya nörofibromatozis (GBEP, cilt lezyonları ve SSS gliomu) tanısına yardımcı olabilir (60).

GBEP'nin klinik seyri çok değişkendir. Spektrum geçici, dalgalı, yavaş ilerleyici ve hızlı ilerleyici formları içerir. İdiyopatik GBEP'nin hızlı ilerleyici formları aile ve çocuk için psikososyal problemlere ve uzun kemiklerin epifizyal büyüme plaklarında erken kapanmaya bağlı orantısız kısa boy gelişimine neden olduğundan tedavi edilmeyi gerektirir (63). Kesitsel ve küçük longitudinal çalışmalarda ilerleyici olan ve ilerleyici olmayan erken puberte ayrımında kullanılabilecek kriterler belirlenmiştir (Tablo 2.1) (64-66). Bu özellikler tutarsız olduğunda gereksiz tedaviden kaçınmak için birkaç ay bekleyerek, yeniden değerlendirme yapmak en iyi yoldur (67).

Tablo 2.1: Kızlarda SEP'nin ilerleyici formlarının ilerleyici olmayan formlarından ayrım kriterleri

Kriter	İlerleyici SEP	İlerleyici Olmayan SEP
Puberte evrelerinde ilerleme hızı	Bir evreden bir diğer evreye geçiçin 3-6 ayda olması	Pubertal bulguların durması veya gerilemesi
Büyüme Hızı	Artmış (> yaklaşık 6 cm)	Yaş için genellikle normal
Kemik Yaşı	Genellikle en azından 1 yıl ileri	Genellikle kronolojik yaşın 1 yılı içerisinde
Öngörülen son boy	Hedef boy aralığının altındadır ve seri ölçümlerde azalır	Hedef boy aralığında
Pelvik Ultrasonografi	Uterus uzunluğu >34 mm, armut görünümünde uterus, endometrial kalınlaşma (eko)	Uterus uzunluğu ≤34 mm, prepubertal, tübüler şekilli uterus
Östradiol	İlerlemiş puberte ile birlikte ölçülebilir östradiol düzeyleri	Östradiol belirlenemez veya belirlenebilir sınıra yakındır

2.3.2. Hormonal Değerlendirme

Bazal hormonal değerlendirme ve ekzojen GnRH (100 mcg GnRH, iv) uyarısı sonrası hormonal değerlendirme erken pubertenin tanısına ve ayırıcı tanısına yardımcıdır. GBEP'li 77 çocukta yapılan bir çalışmada kızların %37'sinde, erkeklerin ise %29'unda bazal LH'nın prepubertal aralıkta olduğu bildirilmiştir. LH düzeyleri prepubertal olduğu zaman, tedaviye başlamadan önce progressif santral erken puberte tanısının uyarı testi ile doğrulanması önerilir (68).

Yüksek duyarlılıktaki kitlerle gonadotropin düzeylerinin belirlenmesi tanıda esastır. Gonadotropinlerin ölçümü için birkaç metod elde edilmiştir. Farklı metodlarla olgunlaşmış gonadotropin sekresyonuna işaret eden GnRH ile uyarılmış LH eşik değerleri aşağıdaki Tablo 2.2'de verilmiştir (69-74).

Tablo 2.2: GnRH uyarı testinde HHG eksen aktivasyonuna işaret eden farklı metodlarla belirlenmiş LH eşik değerleri

Yazarlar	Protokol	LH pik zamanı	Metod	Eşik Değer
Oerter KE ve ark. 1990 (69)	GnRH (100 µg) uyarı testinde LH piki	Belli değil	RIA	**>15 U/L (kız)** **>25 U/L (erkek)**
Neely EK ve ark. 1995 (70)	GnRH (100 µg) uyarı testinde LH piki	30	ICMA	**>5 U/L (kız ve erkek)**
Cavallo A ve ark. 1995 (71)	GnRH (100 µg) uyarı testinde LH piki	30, 45 veya 60	IRMA	**>15 U/L**
Eckert ve ark. 1996 (72)	GnRH (100 µg) uyarı testinde LH piki	40	ICMA	**>8 U/L**
Brito ve ark. 1999 (68)	GnRH (100 µg) uyarı testinde LH piki	30-45	IFMA	**>6.9 U/L (kız)** **>9.6 U/L (erkek)**
Brito ve ark. 2004 (73)	3.75 mg depo leuprolidden 2 saat sonra LH düzeyi	120	IFMA	**>10 U/L (kız)**
Resende ve ark. 2007 (74)	GnRH (100 µg) uyarı testinde LH piki	30-45	ICMA	**>3.3 U/L (kız)** **>4.1 U/L (erkek)**
		30-45	IFMA	**>4.2 U/L (kız)** **>4. U/L (erkek)**

Her bir metod için normal değerler oluşturulmalıdır. İmmünoflorometrik metod (IFMA) için eşik değerler normal bireyler için saptanılmıştır. Erkeklerde ve kızlarda IFMA yöntemi ile bazal LH > 0.6 U/L olmasının GnRH stimülasyon testi yapmaksızın GBEP tanısı için yeterli olduğu, GnRH uyarısı sonrasında ise kızlarda serum LH düzeyinin > 6.9 U/L ve erkeklerde > 9.6 U/L olmasının tanısal olarak alınabileceği belirtilmiştir (68). Yakın zamanda IFMA'ya göre çok daha duyarlı bir

yöntem olan immünokemilüminometrik (ICMA) yöntem ile (LH'ın ICMA kitinde duyarlılığı 0.1 U/L) bazal ve GnRH ile uyarılmış LH düzeyleri normal bireylerde ölçülmüş ve rasgele ölçülen LH değerinin 0.3 IU/L ve üzerinde olmasının, GnRH uyarı testinde ise pik LH değerinin > 5 IU/L olmasının erken puberte tanısı için %100 spesifik olduğu belirtilmiştir (70).

Standart GnRH uyarı testine alternatif olarak uzun etkili GnRH analoğunun ilk doz verilmesinden sonra 30. ve 120. dakikalarda alınan LH ölçümleri tanıda kullanılabilir ancak maliyeti çok daha fazladır (73). Depo leuprolide serum gonadotropin konsantrasyonunda hızlı artışa neden olabilecek düzeyde serbest leuprolide içerir (75). İlk depo leuprolide asetat enjeksiyonundan 2 saat sonra IFMA yöntemiyle ölçülen LH düzeyinin > 10 U/L olmasının gonadotropik aksın aktivasyonuna işaret ettiği gösterilmiştir (73).

Bazal ve GnRH ile uyarılmış FSH düzeyleri GBEP tanısında yardımcı değildir fakat baskılanmış düzeyler gonadotropin bağımsız erken puberteye işaret eder. Serum testosteronu erkeklerde erken puberte için mükemmel bir belirteçtir. Buna karşın kızlarda düşük östradiol konsantrasyonları erken puberte tanısını dışlamaz. Kızlarda serum östradiol düzeyleri çok değişkendir ve erken puberte tanısında duyarlılığı düşüktür. Yapılan bir çalışmada erken puberteli kızların önemli bir kısmında (%41) östradiol düzeyleri prepubertal aralıkta bulunmuştur. Yüksek östradiol düzeyleri ile birlikte düşük veya baskılanmış gonadotropin düzeylerinin varlığının ise gonadotropin bağımsız erken puberte tanısını desteklediği bildirilmiştir (68).

2.3.3. Görüntüleme Yöntemleri

Erken puberteli vakalarda etyolojiyi dikkate almaksızın hipotiroidizm dışında kemik yaşı kronolojik yaşa göre ileridir. Greulich ve Pyle veya Tanner metodlarına göre kemik yaşının değerlendirilmesi tanı, tedavi etkinliğinin izlemi ve final boyun tahmini için zorunludur (60). Bayley –Pinneau metodu kullanılarak erişkin boy tahmini GBEP'li hastaların tedavisinde sık kullanılan bir araçtır (76). Bu metod kemik yaşı ve onun ilişkili olduğu kronolojik yaş temelinde şu andaki boyun yüzdesi olarak erişkin boyu tahmin eder (80). Fakat Bayley Pinneau metodu orijinal olarak

normal çocuklarda belirlenmiştir ve GBEP'li olgularda bu metodun doğruluğu tartışmalıdır (77-79).

Kızlarda pelvik ultrasonografi (USG) over boyutlarının değerlendirilmesine ve kistlerin ve neoplastik süreçlerin belirlenmesine izin verir. Östrojen maruziyetine bağlı uterus değişiklikleri progressif pubertenin bir indeksi olarak kullanılabilir. SEP'li kızlarda prepubertal kontrollerle ve prematüre telarşlı kızlarla karşılaştırıldığında over ve uterus boyutları artar. SEP'de uterus uzunluğu için eşik değerler 3.4-4 cm aralığındadır. Endometrial ekonun görünümü yüksek oranda özgüldür (~%100) fakat az duyarlıdır (%42-87) (65). Pubertal over volümü için eşik değer 1-3 ml aralığındadır (Volüm=uzunlukxgenişlikxyükseklik) (80). Sonuç olarak pelvik USG GnRH uyarı testine ek olarak SEP'nin prematüre telarştan ayrımında yardımcıdır (9).

GBEP'li vakalarda hipotalamik bir lezyonun var olup olmadığını belirlemek için manyetik rezonans ile kranial ve hipofiz görüntüleme uygulanmalıdır. Çünkü bilgisayarlı tomografi SSS tümörlerini belirleyebilir ancak daha küçük boyuttaki hamartomları belirleyemez (60). Erken pubertede kraniyal lezyon saptama prevalansı erkeklerde kızlardan daha fazladır (erkeklerde; %40-90, kızlarda; %8-33) ve puberte kızlarda 6 yaşından sonra başladığı zaman bu oran daha da düşer (bir seride yaklaşık %2 bulunmuştur) (81).

2.4. ERKEN PUBERTENİN GETİRDİĞİ RİSKLER

Erken pubertenin ilerleyici olduğu durumda kızlarda erken menarş, erken epifizyal kapanmaya bağlı kısa erişkin final boy ve olumsuz psikososyal etkilenme endişesi vardır (82).

2.4.1. Boy Üzerine Etkiler

GBEP sekonder seks karakterlerinin erken gelişimine, hızlanmış kemik matürasyonu ile büyüme plaklarının erken kapanmasına ve erişkin boyda olumsuz etkilenmeye yol açar (11,48,76). Bu olgularda GnRHa tedavisinin final boyu düzeltip düzeltmediği henüz kesin olarak yanıtlanmamıştır (83). Tedavisiz hastalarda yayınlaşmış serilerde, ortalama erişkin boyun erkeklerde 151-156 cm, kızlarda 150-154 cm aralığında olduğu, bu değerlerin normal erişkin final boyla

karşılaştırıldığında yaklaşık erkeklerde 20 cm, kızlarda 12 cm kısa olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada erken puberteye bağlı boy kaybının pubertenin başlangıç yaşı ile ters ilişkili olduğu ve günümüzde tedavi edilen hastaların puberte başlangıç yaşının geçmişte tedavi edilen hastalardan daha ileri olduğu belirtilmiştir (76). Erken puberte 6-8 yaş arasında meydana geldiği zaman GnRHa tedavisinin verilmesine bağlı boydaki yararlanımın ölçüsü tartışmalıdır. Sigurjonsdottir ve arkadaşları (84) ve Murram ve arkadaşları (86) SEP'li tedavisiz kızlarda spontan büyüme üzerine yaptıkları çalışmalarda 6 yaştan önce pubertenin başladığı olguların boylarının 6 yaştan sonra pubertenin başladığı olgulardan daha kısa olduğunu bildirdiler. Schoevaart ve arkadaşları pubertenin daha geç başladığı olgularda final boyun daha iyi olduğunu yayınladılar (86). Kletter ve Kelch 6 yaştan sonra pubertenin başladığı olgularda erişkin final boyun hem tedavisiz hastalardan hem de GnRH analoglarıyla 6 yaştan önce tedavi edilen olgulardan anlamlı oranda farklı olmadığını bildirdiler (87). 7.2 yaşında ve kemik yaşı 11.6 olduğunda deslorelin başlanılan 34 kızın 157±5.9 cm'ye ulaştığı ve bu değerin hedef boydan ortalama 6.4 cm az olduğu yayınlandı (69). Bir başka çalışmada ortalama öngörülen son boyu 151.7 cm ve hedef boyu 159.9 cm olan hastaların GnRHa ile 154.7 cm final boya ulaştıkları belirtildi (88).

8-10 yaş arası ilerlemiş puberteli olgularda ise GnRHa ile yapılmış az sayıda çalışma vardır (8,12,13). Bu birkaç çalışmanın sonucuna bakıldığında tedavi süreleri ve tedavi rejimlerinde farklılık olsa da ve gruplar görece heterojen olsa da sonuçlar ilerlemiş puberteli olgularda GnRHa etkinliğinin olmadığını desteklemektedir. Ancak bu çalışmalarda kontrol gruplarının olmaması pediyatrik endokrinologlar arasında bu sorunun yanıtsız kalmasına neden olmuştur (3).

2.4.2. Menarş Üzerine Etkiler

Bazı hafif etnik farklılıklar olmasına rağmen geçmiş 20 yılda menarş yaşı yaklaşık 12 yaşta değişmez olarak kalmıştır (4). Erken pubertede menarş endişesi nedeniyle anne babalar kız çocukları için tedavi arayışı içine girerler fakat pubertenin başlangıcından sonra menarşın olacağı yaşı tahmin etmek zordur. Genel populasyonda meme gelişiminden menarşa kadar olan süre puberte başlangıcının erken olduğu çocuklarda daha uzundur. Bu süre meme gelişiminin **9 yaşında olduğu**

kız çocuklarında 2.8 yıl iken, meme gelişiminin 12 yaşında olduğu kız çocuklarında 1.4 yıldır (89).

2.4.3. Psikososyal Etkiler

Erken pubertede olumsuz psikososyal etkilenme de endişe vericidir ancak bu konuda elde edilen verilerin ciddi sınırlamaları vardır. Genel populasyon taramalarından elde edilen verilerde, erken olgunlaşan adolesanların yoğunlukta olduğu populasyonlarda cinsel ilişki, legal ve illegal madde kullanımının daha fazla ve daha erken yaşlarda olduğu bildirilmiştir (90). Fakat bu bulguların erken puberte ile ilişkisi açık değildir ve bunlar bu durum için tedaviyi haklı göstermekte kullanılamaz (9).

2.5. SANTRAL ERKEN PUBERTEDE TEDAVİ

2.5.1. Tedavinin Amacı

Erken puberte tedavisi klinik ve psikolojik yönleri olan çok yönlü bir tedavidir. Bu tedavide amaçlar intrakraniyal yer kaplayan tümörleri belirlemek ve tedavi etmek, pubertenin normal başlangıç yaşına kadar cinsel olgunlaşmayı durdurmak, seksüel karakteristikleri geriletmek veya durdurmak, kemik olgunlaşmasındaki hızlanmayı baskılamak, çocuğun emosyonel problemlerini önlemek, anne-babanın anksiyetesini azaltmak, cinsel aktivitenin başlamasını geciktirmek, gebeliği önlemek, cinsel istismar riskini azaltmak, erken menarşla ilişkili meme kanseri riskini azaltmaktır (60). 1980'lerden bu yana uzun etkili GnRH analog (GnRHa) preparatları SEP'nin en etkin tedavisi olmuştur fakat çocuklarda GnRHa endikasyonları ile ilgili tartışma devam etmektedir (91). Pubertenin başlangıç yaşı, pubertenin ilerleme hızı ve hasta ve ailesi üzerine erken pubertenin psikososyal etkileri yönünden SEP çok geniş bir spektruma sahip olduğundan tedavi endikasyonları üzerine bir uzlaşıya varmak zordur. SEP'li tedavisiz hastalarda final boyun hedef boydan önemli oranda (yaklaşık 3.5-10 cm) kısa olduğu bilindiği için, hedef boy aralığı içerisinde final boyda düzelme olması tedavinin amaçlarından biridir (8,78),

2.5.2. Tedavi Başlama Kriteri

GnRH analogları santral erken pubertenin standart tedavisidir. Bu tedavinin etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmesine rağmen, onların kullanımı ile ilgili önemli sorular vardır. Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu (ESPE) ve Lawson Wilkins Pediyatrik Endokrinoloji Topluluğu (LWPES) çocuk hastalarda GnRHa tedavisini değerlendirmek için bir uzlaşı yayınladılar (9).

2.5.2.1. Uzlaşıya Göre Tedavi Başlama Kriterleri:

2.5.2.1.1. Klinik Kriter

GnRHa tedavisi başlamak için en önemli klinik kriter pubertal gelişimin progresyonunun gösterilmesidir. SEP'li çoğu hasta yavaş progresiftir veya progresif değildir ve GnRHa tedavisi verilmeden ulaşılan erişkin final boy, onların hedef boy aralıklarının içerisindedir (10,61,64). Büyüme hızı ve kemik matürasyonunun hızlanmış olması hızlı progresif erken pubertenin özellikleridir (61). Fakat, yavaş progresif ve ilerlemiş kemik yaşına sahip bazı hastalarda tedavisiz normal erişkin boya ulaşmışlardır (66). **Sonuç olarak, GnRHa tedavisi verilmeden önce ilerleyici pubertal gelişimin ve büyüme hızlanmasının 3-6 aylık periyodlarla izlenmesi önerilmekte ancak bu gözlem periyodunun Tanner evre 3 meme gelişimi olan bir çocukta özellikle ilerlemiş kemik yaşı varlığında gerekmeyebileceği vurgulanmaktadır (9).**

2.5.2.1.2. Kronolojik Yaş ve Psikososyal Kriter

Erişkin final boy üzerine GnRHa tedavisinin etkilerini nicelik olarak belirten randomize olmayan kontrollü çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda en fazla boy artışı <6 yaş pubertenin başladığı kızlarda görülmüştür (çalışmalar arasında değişmekle birlikte ortalama artış 9-10 cm) (10,11,63,92-94). Heterojen bir grubu oluşturan 6-8 yaş arasında pubertenin başladığı kızlarda tedavi ile 4.5 ± 5.8 cm (15) ile 7.2 ± 5.3 cm (10) arasında değişen orta derecede bir yarar sağlanmıştır. Altı yaştan önce progresif santral erken puberte başlangıcı gösteren kızlarda GnRHa tedavisinin boy yönünden çok yararlı olduğu, 6 yaştan sonra ise tedavi başlama kararının bireyselleştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (9).

Tedavi alan ve almayan SEP'li vakaların psikososyal durumları ile ilgili veriler kesinlik kazanmamıştır ve GnRHa ile pubertenin geciktirilmesinin sosyal fonksiyonları düzeltip düzeltemeyeceği hala yanıtlanmamış bir sorudur. Genel populasyonda erken menarş risk taşıyan davranış ile ilişkilidir fakat bu verinin SEP'ye genellenip genellenemeyeceği açık değildir (95). Uzlaşı raporunda sadece SEP'nin psikososyal sonuçlarını etkilemek veya menarşı geciktirmek için GnRH analoglarının kullanımının ikna edici verilerin yokluğunda dikkatli düşünülmesi gerektiği ve GnRHa tedavisinin yaşam kalitesi ve psikososyal fonksiyonlar üzerine etkilerini değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (9).

2.5.2.1.3. Hormonal Kriter

LH ölçümleri SEP tanısı için en değerli biyokimyasal parametredir. Prepubertal LH < 0.1 IU/L olduğu için kullanılan LH kitlerinin belirleyeceği sınır yaklaşık 0.1 IU/L olmalıdır (70,74). Normal çocuklarda yapılan bir çalışmada bazal LH düzeylerinin prepubertal (<0.2 IU/L) ve pubertal erkekleri %100 duyarlılık ve özgüllükle ayırabildiği fakat Tanner evre 2 meme gelişimi olan kızların %50'sinin prepubertal LH düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir (74).

LH düzeyi GnRH uyarısı sonrası (30-40. dakikalarda tek serum örneği alınarak) (72,74,96) veya aköz leuprolide gibi GnRHa (60. dakikada tek serum örneği alınarak) (97,98) ile uyarı sonrası ölçülebilir. Pik LH değerleri prepubertal ve erken pubertal çocuklarda örtüşür. Kite spesifik pik LH'nın prepubertal limiti 3.3-5 IU/L olarak önerilmiş olmasına karşın, bazal LH'da olduğu gibi kitler arasında değişkenlik olması ve normal verilerin yetersiz olması SEP için eşik değerlerin geliştirilmesini engel olur (70,74,96). LH düzeyleri FSH'dan çok daha fazla bilgi verir. Fakat LH/FSH oranı progresif SEP'nin GnRHa tedavisi gerektirmeyen progresif olmayan varyantlarından ayrımında yardımcı olabilir (65).

Östradiol için en duyarlı ölçümlerle (tandem mass spektrometri ile) ve sıklıkla elde edilen kitlerle prepubertal düzeylerin < 1 pg/ml (3.7 pmol/l) belirlenemeyeceği gösterilmiştir (99). Böylece, non-mass spektrometri kitleriyle, ölçülebilir östradiol düzeyleri görece ilerlemiş puberteyi doğrular (9).

Sonuç olarak pediyatrik normallere duyarlı kitler kullanılmalı, uyarı testlerinin sonuçları kullanılan kite göre yorumlanmalıdır. Aynı uyarı tedaviyi

monitörizasyon için kullanılan hormonal testte de önemlidir. Bazal LH düzeyleri tarama testi olarak yararlıdır ve tanısal olmayabilir. Uyarılmış LH düzeyleri önemlidir fakat yorumlamada kit değişkenliğinin olması ve açık tanısal eşiklerin olmaması sorun yaratır. Gonadal seks steroid düzeyleri tanıyı desteklemede ek bilgi sağlayabilir ancak yetersizdir. Hormonal yorumlar mutlaka klinik bulgular göz önüne alınarak yapılmalıdır (9).

2.5.2.1.4 Santral Sinir Sistemi Görüntülemesi

SEP SSS'deki patolojinin bir bulgusu olabilir. Nörolojik bulgu ve hızlı pubertal progresyonu olan kızlarda intrakraniyal patoloji çok olasıdır ve MR görüntülemesi gerekir. Kuşkulanılmayan intrakranial patoloji nörolojik bulgu veya nörofibromatozis olmaksızın kızların %8'inde bildirilmiştir. Şüphelenilmemesine rağmen intrakraniyal patoloji saptama yüzdesi yaş ilerledikçe azalır. SEP'nin 6-8 yaş arasında başladığı kızlarda, şüphe yokken yalnızca %2 ila %7 oranında intrakranial patoloji saptanıldığı ve bu olguların yalnızca %1'inin astrositom veya gliom gibi bir tümöre sahip oldukları bildirilmiştir (100). Sonuç olarak, SEP'li tüm erkeklere ve 6 yaş altında tanı alan tüm kızlara SSS Manyetik rezonans (MR) görüntülemesi yapılmalıdır. 6-8 yaş arasında SEP geliştiren kızlarda ise nörolojik bulgu yokken beyin MR'nın yapılıp yapılmayacağı tartışma konusudur (9).

2.5.3. Santral Erken Pubertede Tedavi Seçenekleri

2.5.3.1. GnRH Analogları

2.5.3.1.1. Yapıları ve Etki Mekanizmaları

GBEP tedavisinde uzun etkili GnRH agonist analogları kullanılır. Bunlar doğal GnRH dekapeptidin sentetik analoglarıdır. Bu ajanlar hipofiz bezinde GnRH reseptörlerinin sayısını azaltır, verildiklerinde başlangıçta gonadotropin sentez ve salgılanması uyarılır, kronik olarak verildikleri zaman ise gonadotropin üretimindeki baskılanmayı cins steroid üretimindeki baskılanma izler. GnRH analoglarının kronik verilmesi sekonder cinsiyet karakterlerinin gerilemesi veya stabilizasyonu, büyüme hızının normale dönmesi ve kemik yaşındaki ilerlemenin azalması ile sonuçlanır (48,68).

Leuprolide asetat, goserelin, triptorelin ve nafarelin kullanılan GnRH analoglarıdır. Pubertal süreci etkin bir şekilde bloke etmek için kullanılacak doz ve verilme yolu kullanılan analoğun tipine bağlıdır. İntramüsküler, subkutan, transdermal ve nazal kullanılan formüller vardır (60).

Depo leuprolide uzun etkili GnRH analogu olarak sıklıkla kullanılır, aylık intramüsküler veya cilt altı enjeksiyonla verilir (75). Doğal GnRH dekapeptitten 6. ve 10. pozisyondaki glisinin yerine 6. pozisyonda D-Leu ve 10. pozisyonda N-etilamid bulunması ile farklıdır (101). Depo leuprolide bir glikolik ve laktik asit kopolimerinin mikrosferleriyle kaplanmış leuprolideden oluşur. Serbest leuprolide de preparat olarak vardır ve enjeksiyondan sonra dolaşıma dakikalar içerisinde absorbe edilir (102). Depo formda ise mikrosferler leuprolidi dolaşıma yavaş salar ve böylece devamlı bir şekilde sabit baskılayıcı düzey sağlanır. Depo leuprolidin farmakokinetiği üzerine 14 erken puberteli olguda yapılan çalışmada serum leuprolid düzeyinin depo leuprolidin kas içi enjeksiyonu sonrası artmaya başladığı, 60. dakikada pik yaptığı ve sonrasında azaldığı gösterilmiştir (75).

2.5.3.1.2. Dozu, Uygulama Sıklığı ve Uygulama Yolu

Tüm ticari olarak elde edilebilen GnRHa farklı yollarla, farklı sürelerde ve farklı dozlarda uygulanır (Tablo 2.3-2.5) (103). Enjeksiyon sıklığının azalmasına bağlı tedaviye uyumu arttırdığı için depo preparatların kullanımı tercih edilmektedir (104). Tedavinin amacı tam gonadotropin baskılanmasını önleyerek gonadotropinleri prepubertal düzeylere indirmektir. Güvenli pubertal blokasyona ulaşmak için yeterli doz hala çelişkilidir. Yetersiz dozda tedavinin güçlü ve uyarıcı hormon düzeyleri yaratarak GnRH pulslarını taklit etme ve puberteyi ilerletme riski vardır (105).

Tablo 2.3: GnRH Analoglarının Özellikleri

	HIZLI ETKİLİ PREPARATLAR	AYLIK DEPO PREPARATLAR	3 AYLIK PREPARATLAR	12 AYLIK İMPLANTLAR
Doz	Günde 3-4 kez (intranazal) veya hergün (cilt altı)	28 günde bir	90 günde bir	Her yıl
Pik serum konsantrasyonu	10-45 dakika	4 saat	4-8 saat	1 ay
Tedavide baskılayıcı etkinin başlangıcı	2-4 hafta	1 ay	1 ay	1 ay
Avantajları	Hızlı başlama/kesme	Dozu ve etkisi iyi çalışılmıştır	Daha az enjeksiyon ve uyumun az olması endişesi	Enjeksiyon gerektirmemesi
Dezavantajları	Günlük çok sayıda doz gerektirmesi/uyumun çok zor olması	Ağrılı enjeksiyonlar/ uyumun zor olması	Ağrılı enjeksiyonlar	Uygulanması ve uzaklaştırılması için cerrahi prosedür gerektirmesi

Tablo 2.4: GnRH Analoglarının Hızlı Etkili Formları

GnRHa	VERİLME ŞEKLİ	GÜNLÜK BAŞLANGIÇ DOZU
Nafarelin	Nazal sprey	2x800 µg
Buserelin	Nazal sprey	20-40 µg/kg
Buserelin	Cilt altı	1200-1800 µg
Leuprolide	Cilt altı	50 µg/kg
Deslorelin	Cilt altı	4-8 µg/kg
Histrelin	Cilt altı	8-10 µg/kg
Triptorelin	Cilt altı	20-40 µg/kg

Tablo 2.5: GnRH Analoglarının Depo Formları

DEPO PREPARAT	TİCARİ İSİM	BAŞLANGIÇ DOZU
Goserelin	Zoladex LA	3.6 mg/ay veya 10.8 mg/3 ay
Buserelin	Suprefact depot	6.3 mg/2 ay
Leuprolide	Lucrine-depot veya Lupron-depot veya Enantone Prostap SR Lupron depot PED	3.75 mg/ay veya 11.25 mg/3 ay 3.75 mg/ay 7.5, 11.25 veya 15 mg/ay (0.2-0.3 mg/kg/ay) veya 11.25 mg/3 ay
Triptorelin	Decapeptil Gonapeptil	3 veya 3.75 mg/ay veya 11.25 mg/3 ay
Histrelin	Supprelin LA	50 mg implant/her yıl

Leuprolide asetat 28 günde bir tek dozda 3.75 mg subkutan veya intramüsküler olarak kullanılmaktadır ve tedavide bu ilaçla güvenilir sonuçlar elde edilmiştir (106). Aylık depo leuprolide için genellikle tavsiye edilen doz Avrupa Birliği'nde (3,75 mg; 80-120 mcg/kg) ABD'den (7.5 mg; 200-300 mcg/kg) düşüktür. Fakat düşük dozlar genellikle yüksek dozlarla benzer etkinliğe sahiptir. GnRHa tedavisi sırasında olguların çoğunda gonadotropik aksı baskılamak için aylık enjeksiyonlar yeterli iken bazı çocuklarda çok daha sık aralıklarla enjeksiyon gereksinimi veya standart dozlardan daha yüksek dozlarla tedavi gereksinimi duyulabilir (9). Yapılan bir çalışmada GnRH analoglarıyla tedavi edilen erken puberteli çocukların yalnızca %4'ünde erken puberteyi kontrol etmek için artan dozlara (7.5 mg/ay) gereksinim duyulduğu bildirilmiştir (68,73). Bu nedenle GnRHa düşük dozlarda başlanılması ve pubertal progresyon olursa veya hormonal kontrol sağlanamazsa dozun arttırılmasını tavsiye edilmektedir (107). Uygulama yolu olarak cilt altı ve kas içi uygulamada etkinliğin farklı olduğuna dair veri elde edilememiştir (2).

Geçen on yıl süresince, aylık kullanılan analoglardan 3 kat daha yüksek dozda 3 ayda bir verilen analogların (11.25 mg leuprolide asetat, 10.8 mg goserelin) güvenilirlik ve etkinliğinin kanıtlanması GBEP tedavisinde çok daha konforlu bir seçenek olduklarını göstermiştir (108). Yakın zamanda, cilt altı GnRH analog

implantlarıyla (histrelin) bir yıla kadar pik LH ve seks steroid düzeylerinin mükemmel baskılandığı gösterilmiştir (109).

2.5.3.1.3. Santral Erken Pubertede Tedavi Etkinliğinin Denetiminde Öneriler

GnRH agonist tedavisi alan hastalarda tedavi etkinliğinin izleminde güvenilir bir metod gereklidir. Tedavi monitörizasyonunda bu elverişli ve güvenilir metod, SEP'nin yetersiz tedavisinden kaçınmak için olduğu kadar, iyi kontrollü hastalarda GnRHa dozunun azaltılması için de gereklidir. Pubertenin yeterince baskılanması için gereken GnRHa dozu oldukça değişken olup, yetersiz tedavi klinik progresyona ve kemik yaşında ilerlemeye yol açarken, aşırı dozda tedavi ise maliyeti arttırmanın yanısıra endojen büyüme hormonu sekresyonunu baskılayarak büyüme hızını azaltabilir ve prepubertal periyotta beklenenin altında kemik yoğunluğu kazanımına neden olabilir (105,110,111).

GnRHa tedavisi alan hastalar klinik olarak lineer büyüme, seksüel olgunlaşma ve kemik yaşının değerlendirilmesi yoluyla monitörize edilmelidir (75). GnRHa enjeksiyon tarihleri kaydedilmeli ve doz aralıklarına uyum monitörize edilmelidir. Tanner evresi ve büyüme her 3-6 ayda bir değerlendirilmeli ve kemik yaşı periyodik olarak izlenmelidir (9). Tedavisi sırasında tam olmayan pubertal baskılanma veya eş zamanlı overyan bir süreçten şüphelenilen durumlar dışında pelvik USG değerlendirmesi rutin uygulamada değildir (60). İzlemde meme gelişiminde progresyon olmamalı, büyüme hızı, boy SDS ve kemik yaşı ilerlemesi tedavi boyunca azalmalıdır. Tedavi sırasında belirgin azalmış büyüme hızı (-2SD eşit veya daha az) veya hızlı kemik yaşı ilerlemesi acilen yeniden değerlendirmeyi gerektirir. Vajinal kanama GnRHa ilk dozu sonrasında olabilir fakat kanamanın devamı tedavi etkinliğinin yetersizliğine veya tanının yanlışlığına işaret eder (9). Tedavi izleminde klinik parametreler HHG ekseninin baskılanma derecesi ile zayıf korelasyon gösterir. Ayrıca kemik yaşı okunmasında okuyucular arasında önemli düzeyde değişkenlik olması ve kemik yaşının ilerlemesi için geçen zamanın uzun olması nedeniyle tedavi başarısını ve başarısızlığını değerlendirmek için objektif ve hızlı laboratuar ölçümlerinin gerekli olduğu belirtilmiştir (75). Östradiolü doğru bir şekilde ölçmek zor olduğu için, LH ölçümü pubertal durumun değerlendirilmesinde

ana biyokimyasal parametredir. Spontan veya uyarılmamış LH konsantrasyonları SEP tanısında potansiyel olarak faydalı olmasına rağmen pubertal baskılanmanın monitörizasyonundaki yeri tam kanıtlanmamıştır (112). Böylece tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde GnRH uyarısı ile LH yanıtının değerlendirilmesi önerilmektedir (113). Bu amaçla GnRH'nın intravenöz verilmesi standarttır ancak cilt altı verilmesi de güvenlidir ve çok daha kullanışlıdır (72). Son yıllarda bazı ülkelerde GnRH'nın ticari olarak elde edilmesinde sıkıntılar yaşanmaktadır. Bu nedenle tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde diğer bazı laboratuvar ölçümleri de önerilmiştir. Cook ve arkadaşları gece yarısı LH örnekleminin tedavi başarısızlığını belirlediğini bildirmişlerdir ancak bu masraflı ve zaman gerektiren bir yöntemdir (114). Bundan dolayı tedavi etkinliğini değerlendirmede sık yapılması olası değildir. Gonadotropinler için 24 saat idrar örnekleminin tedavi başarısızlığını belirlemede güvenilirliği kanıtlanmamıştır (115). Ultrasensitif östradiol kitleri başlangıçta çok ümit vericiyken sonradan bu ölçüm için tekniğin zor olduğu bildirilmiştir (116). Salerno ve arkadaşları bir GnRH analogu olan depo triptorelinden 12 saat sonra gonadotropin ve östradiol örneklemini tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanmışlardır. Bu metod depo preparattaki serbest GnRH agonist partiküllerin uyarıcı etkileri için güvenilir olmasına karşın, tedavi dozundan 12 saat sonra örnek alınmasının gereksiz ve uygunsuz olduğu belirtilmiştir (117). Son olarak nazal preparat nafarelin ve cilt altı leuprolide gibi kısa etkili GnRH analogları testte GnRH yerine kullanılmış fakat ne pik yanıtın oluşma zamanı ne de tedavideki standartlar oluşturulmamıştır (98).

GnRHa kullanımı sırasında tedavi monitörizasyonunda seks steroidleri veya gonadotropinlerin rastgele veya uyarılmış ölçümleri ile ilgili bir uzlaşı yoktur (9). Farklı protokoller kadar farklı LH eşik değerleri önerilmiştir (Tablo 2.6) (60). Herhangibir spesifik kısa dönem monitörizasyon şemasını destekleyecek uzun dönem veri yoktur (9). Yakın dönemde literatürde GnRH uyarı testinde pik LH düzeyinde baskılanmanın, pubertal baskılanmanın sağlanmasında en iyi parametre olduğu belirtilmiştir (104). GnRH analog tedavisi kullanan hastalarda klasik GnRH uyarı testi sonrası LH baskılanma kriteri ile ilgili de uzlaşı yoktur (118). İntakt LH için spesifik kitler kullanıldığında intravenöz GnRH ile uyarılmış LH pikinin 5 IU/L den az olmasının (119), 2 IU/L'den az olmasının (118,119) veya 1.75 IU/L'den az

olmasının (115) LH baskılanması olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir. GnRH uyarı testinin tedavi başlangıcının 1-3 ayı içerisinde ve sonrasında tedavi sırasında 6 ay ara ile yapılması tavsiye edilmektedir (120). Bu test bir klinik araştırma ünitesinin veya GnRH verilmesi için kullanılacak intravenöz kateterin yerleştirilebileceği ve yaklaşık 60-120 dakika boyunca kan örneklerinin alınabileceği ayaktan test ünitesinin bulunmasını gerektirir. Bu nedenle bu test ağrılı ve masraflı olmasının ötesinde çok sayıda kan örneklemi gerektirmesi nedeniyle aynı zamanda zor ve zahmetlidir. Ayrıca sentetik GnRH'nın ticari olarak elde edilmesindeki zorluklar bu testi bazı ülkelerde yapılamaz hale getirmiştir. Bundan dolayı tanıda ve tedavi etkinliğini değerlendirmede ayaktan tedavi birimlerinde kolaylıkla yapılabilen diğer güvenilir yöntemler klinik pratikte arzu edilir olmuştur. Bazı klinisyenler akstaki güvenli baskılanmayı sağlamak için tedavinin başlangıç monitörizasyonda GnRH uyarı testlerini kullanmaya devam etmekte, uzun dönem izlemde ise daha basit bir alternatif test olan depo leuprolide uyarı testini kullanmaktadırlar (73,75,115,118,121,122).

Tablo 2.6: GnRH analog tedavisi altında tedavi etkinliğinin denetiminde farklı metodlara göre LH pik değerleri

YAZARLAR	PROTOKOL	LH PİK ZAMANI (DAKİKA)	METOD	EŞİK DEĞER
Parker KL ve ark. 1991 (121)	GnRH (100 µg) uyarı testinde LH Piki	20-40	IRMA	<1.75 U/L
Witchel SF ve ark. 1996 (115)	GnRH (100 µg) uyarı testinde LH Piki	Belli değil	DELFIA	<1.75 U/L
Lawson ML ve ark. 1999 (118)	GnRH (100 µg) uyarı testinde LH piki	40	ICMA	<2 U/L
Bhatia ve ark. 2002 (75)	7.5 mg depo leuprolide sonrası LH	40-60	ICMA	<3 U/L
Brito ve ark. 2004 (73)	3.75 mg depo leuprolide sonrası LH	120	IFMA	<6.6 U/L
Brito ve ark. 2004 (73)	GnRH (100 µg) uyarı testinde LH piki	30-45	IFMA	<2.3 U/L
Badaru ve ark. 2007 (122)	7.5 mg depo leuprolide sonrası LH	40	ICMA	<4.5 U/L

Erken puberte tedavisi için sıklıkla kullanılan bir GnRH analogu olan depo leuprolide asetat yavaş salınımdan sorumlu olan bir glikolik ve laktik asit kopolimerin mikrosiferleri ile kaplı leuprolideden oluşur. Serbest leuprolide preparatta vardır ve enjeksiyondan sonraki dakikalar içinde dolaşıma absorbe edilir (101,102). Bu özellik temelinde Bhatia ve arkadaşları depo leuprolide enjeksiyonundan sonra 30 ile 120. dakikalar arasında alınan serum örneklerinde LH düzeylerindeki yüksekliğin ısrarcı olduğunu ve bu zaman aralığında elde edilen tek serum örneğinin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde standart GnRH uyarı testi ile karşılaştırılabilir nitelikte, çok daha basit, konforlu, güvenilir ve masrafsız bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (75). Yapılan bir çalışmada 18 klinik olarak iyi kontrol edilmiş GBEP'li olguda 3.75 mg depo leuprolide asetat enjeksiyonundan 2 saat sonra LH değerinin IFMA yöntemi ile < 6.6 U/L olmasının iyi hormonal kontrol olarak önerilebileceği belirtilmiştir (73). ICMA yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada ise depo leuprolidenin tedavi dozu sonrası 40-60. dakikalarda LH düzeyinin < 3 mIU/ml olmasının yeterli klinik baskılanmaya işaret ettiği vurgulanmıştır (75).

2.5.3.1.4. GnRH Analog Tedavisinin Yan Etkileri

GnRH analogları çocuklarda ve adolesanlarda genellikle iyi tolere edilir. Baş ağrısı veya sıcak basmaları gibi sistemik şikayetler nadir görülür, kısa sürelidir ve tedaviye ara vermeyi gerektirmez. Lokal yan etkiler hastaların %10-15'inde görülür ve hastaların bir bölümünde steril abse gelişimine yol açabileceği için ısrarcı olursa kullanılan preparatın değişimini gerektirebilir. Son derece nadir olmasına rağmen, tedavide yan etki olarak anafilaksi de tanımlanmıştır (9).

2.5.3.1.5. Tedavinin Psikososyal Etkileri

Literatürde tedavi öncesi ve sonrası SEP'li kızlarda psikososyal sonuçları inceleyen iki çalışma vardır ve değişikliklerde tutarlı bir patern gözlenmemiştir (123,124). GnRHa'nın erişkinlerde duygu durum ve kavrama yetisi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu önerilmiş fakat benzer etkiler çocuklarda değerlendirilmemiştir (125). Sonuç olarak SEP'nin psikososyal ve davranışsal problemlerine yol açıp açmadığını veya GnRHa ile tedavinin psikososyal sonuçları düzeltip düzeltmediğini

gösteren kanıtlar yetersizdir ve psikososyal sonuçlar ile ilgili tavsiyeler olası değildir (9).

2.5.3.1.6. Tedavinin Menarş ve Fertilite Üzerine Etkileri

GnRH analog tedavisinin kesimi sonrasında HHG eksendeki baskılanmanın tam olarak geriye döndüğü gösterilmiştir (63). Tedavi kesimi sonrası değişik zaman periyotlarında (6-18 ay) menarş meydana gelebilir, bu süre tedavi öncesi menarşla prezente olan vakalarda çok daha erkendir (109).

Geç adolesanlarda ve bir çalışmada da 31 yaşa kadar olan kadınlarda izlem çalışmaları yapılmış ve over fonksiyonlarının bozulmadığı bildirilmiştir. Referans populasyondan farklı olmaksızın hastaların %60-96'sında düzenli ovaryan sikluslar meydana gelmiştir. İnfertilite bildirilmemiştir. Raporlanmış 28 gebelikten 7'si sonlandırılmış, 21'i sağlıklı çocukla sonuçlanmıştır. Sonuç olarak elde edilen veriler GnRHa ile tedavi edilen kızların gonadal fonksiyonlarının bozulmadığını desteklemektedir (9).

2.5.3.1.7. Tedavinin VKİ Üzerine Etkileri

GnRHa tedavisi sırasında kas kitlesi azalmaya, yağ kitlesi ise artmaya eğilimlidir. Bu nedenle obezite riskinin artışı ile ilgili endişeler gündeme gelmiştir (126,127). SEP'li kızlarda VKİ etkilenimine işaret eden 11 çalışma vardır (10,63,127,128,129-135). Bu çalışmalardan özellikli olarak 2'si erkekleri içermekteyken, 1'i 8-9 yaşında başlangıç gösteren erkene kaymış puberteli kızları içermektedir. Bu çalışmalarda GnRHa tedavisi öncesi tüm kızlarda ortalama VKİ SDS ortalamanın üzerindeyken, prezentasyon yaşını göz önüne almaksızın 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. Sonuç olarak SEP'de tanı anında ortalamanın üzerinde VKİ sık olup uzun dönem GnRHa tedavisi obeziteye neden oluyor veya obeziteyi kötüleştiriyor gibi görünmemektedir (9).

2.5.3.1.8. Tedavinin Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkileri

Kemik mineral yoğunluğu GnRHa tedavisi sırasında azalabilir. Fakat tedavi sonrasında kemik kitlesindeki artışın korunduğu ve kemik mineral yoğunluğunun final boya ulaşan kızlarda normal aralıklar içerisinde kaldığı gösterilmiştir (63,130,136).

2.5.3.1.9 GnRH Analog Tedavisinin Kesiminde Öneriler

Tedavinin kesileceği kronolojik yaşa kemik yaşı, psikolojik profil, hastanın ve ailesinin isteği doğrultusunda karar verilmelidir. Boy potansiyelini arttırmak, yaşıtları ile puberteyi senkronize etmek ve gelişimsel olarak geri bir çocukta bakımı kolaylaştırmak gibi tedavinin primer amaçlarına bağlı olarak bir takım faktörler tedavi kesim kararını etkileyebilir. Populasyon normlarına yakın menarşın oluşması amacıyla bu parametrelerin göz önünde bulundurulması ve anne-baba ve hastanın tercihlerinin bilinmesi mantıklıdır (9).

GnRHa tedavi süresiyle ilişkili olarak, daha önceden yapılan çalışmalarda 11 yaşın ötesine uzanan GnRHa tedavisinin erişkin boyu olumsuz etkilediği gösterilmiştir. En iyi boy kazancı için 11 yaşta tedavi kesimi önerilmektedir (11,76). Yine bazı **çalışmalarda GnRH analog tedavisiyle en iyi sonuçların kızlarda kemik yaşı 12-12.5 yaş arasında, erkeklerde 13-13.5 yaş arasında tedavi kesildiğinde elde edildiği bildirilmiştir** (48,106).

2.5.3.2. Santral Erken Pubertede Diğer Tedavi Seçenekleri

2.5.3.2.1. GnRH Analog Tedavisine Ek Tedaviler

GnRHa tedavisi sırasında HHG eksenindeki baskılanma büyüme hızında belirgin azalmayla sonuçlandığı zaman (büyüme hızı kronolojik yaş için 25. persentilin altına düştüğünde), büyüme hormonu tedavisi (0.15 U/kg/gün) verilebilir. GnRHa tedavisi sırasında büyüme hızı azalmış çocuklarda GnRHa tedavisine büyüme hormonu eklenmesinin gerçek yararı sadece iki çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ortalama final boy, tedavi öncesi öngörülen son boydan 7.1 ve 8.1 cm fazla olup, tek başına GnRHa ile tedavi edilen grubun erişkin final boylarıyla karşılaştırıldığında 3.5 ve 4.6 cm artış elde edilmiştir (137,138). Çok daha yakın zamanda oksandrolon (aromatize olmayan bir androjen, 0.06 mg/kg/gün oral) ile

birlikte GnRH analog tedavisinin etkinliği SEP'li kızlarda araştırılmıştır. Bu çalışmada ortalama erişkin boy tedavi öncesi öngörülen son boydan 7.8 cm, kontrol grubunda ulaşılan erişkin boydan 4.5 cm fazla bulunmuştur (139). Ancak GnRHa tedavisine büyüme hormonu veya oksandrolon eklenmesi rutin olarak tavsiye edilmez. Bu birleşik tedavilerin, potansiyel yan etkilerin de değerlendirildiği daha büyük çalışmalarla geçerlilik kazanması gerektiği uzlaşı raporunda belirtilmiştir (9).

2.5.3.2.2 GnRH Analog Tedavisine Alternatif Tedavi

GnRH Reseptör Antagonistleri: GnRH Reseptör Antagonistleri GnRH etkisini hemen bloke eder, hipofizdeki GnRH reseptörleri üzerinde hemen ve direkt inhibisyona neden olur. GnRHa'na göre teorik avantajları gonadotropik eksende başlangıçta olan ani aktivasyonu elimine etmesi ve tedavi kesilir kesilmez baskılanmanın hızla ortadan kalkmasıdır. Yakın dönemde klinik kullanım için geliştirilmiştir. Deneysel çalışmalar bu ilaçların SEP tedavisinde kullanımları yönünde cesaretlendirici niteliktedir (140).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 6.4.2009 tarihinde etik kurul onayının alınmasını takiben Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine semptomları 7 ile 8.5 yaş arasında başlamış, santral erken puberte tanısı almış kız olgular alındı.

Başvuruda en az Tanner evre 2 meme gelişimi olan ve klinik ve hormonal değerlendirme ile gerçek erken puberte tanısı konulan olguların puberte evrelendirmesi Tanner ve Marshall kriterlerine göre yapıldı (47). Başvuruda olguların poliklinik değerlendirmelerinde SECA marka (SECA 767) boy ve ağırlık ölçer ile sabah boy ve vücut ağırlıkları ölçüldü. VKİ kg/m^2 olarak hesaplandı. Boy ve VKİ Türk çocukları için oluşturulan standart eğrilerle karşılaştırıldı ve takvim yaşına göre boy standart deviasyon skoru (SDS) ve VKİ SDS hesaplandı. VKİ SDS'si 2'nin üzerinde olan olgular obez, 1-2 arasında olan olgular ise kilolu olarak kabul edildi (141-143).

Tanıda tüm olgulara sol el bilek grafisi çekildi ve kemik yaşı Greulich ve Pyle metoduna göre belirlendi (144). Kemik yaşı temelinde öngörülen son boy (ÖSB) Bayley-Pinneau metoduna göre hesaplandı. ÖSB kemik yaşının takvim yaşından 1 yıl veya daha fazla ileri olduğu olgularda ileri referans tabloları kullanılarak hesaplanırken, kemik yaşının takvim yaşının 1 yılı içerisinde olduğu olgularda ise ortalama referans tablolar kullanılarak hesaplandı (145). ÖSB SDS her olguda belirlendi. Kemik yaşı 14 yaş ve ilerisinde son 1 yıl içinde yıllık uzama hızı <2 cm olduğunda ulaşılan boy yaklaşık final boy; epifizler kapanıp, son 1 yıl içerisinde uzama hızı < 1 cm olduğunda ulaşılan boy ise final boy olarak kabul edildi (146).

Anne ve baba boyları poliklinikte ölçüldü. Baba boyundan 13 cm çıkarılıp anne boyu ile toplandıktan sonra 2'ye bölünerek hedef boy (HB) belirlendi (147). Hedef boy için SDS hesaplandı. Hedef boy ve SDS hesaplarında kullanılan formüller aşağıda verildi.

$$\text{Hedef Boy} = \frac{(\text{Baba Boyu}-13)+\text{Anne Boyu}}{2}$$

$$\text{Hedef Boy SDS} = \frac{\text{Hedef Boy- Cinsiyete göre Türk toplumu için erişkin boyun ortalama değeri*}}{\text{Cinsiyete göre Türk toplumu için ortadan sapma (SD)**}}$$

ÖSB SDS= Öngörülen Son Boy -Cinsiyete göre Türk toplumu için erişkin boyun ortalama değeri*
Cinsiyete göre Türk toplumu için ortadan sapma (SD)**

* Kadınlar için Türk toplumunda erişkin boyun ortalama değeri = 160.25 cm

** Kadınlar için Türk toplumunda ortadan sapma = 5.93

Tüm olgulardan sabah alınan kan örneğinde LH, FSH, östradiol ölçümü yapıldı. Bazal serum LH düzeyinin ≥ 0.3 IU/L olması (bulgularla uyumlu olmak kaydı ile) HHG eksen aktivasyon kriteri olarak kabul edildi. Bazal LH'nın < 0.3 IU/L olduğu olgulara ise santral erken puberte tanısına yönelik olarak sabah 8.00-8.30'da standart GnRH uyarı testi 100 mcg GnRH (Gonadorelin acetate, Ferring ®)'nın intravenöz enjeksiyonu ile yapıldı ve serum LH ve FSH ölçümü için kan örnekleri 0,10,20,30,40,60,90 ve 120. dakikalarda alındı. Bu testte pik LH'nın 5 IU/L ve üzerinde olması HHG eksen aktivasyonu için tanı kriteri olarak kabul edildi (70).

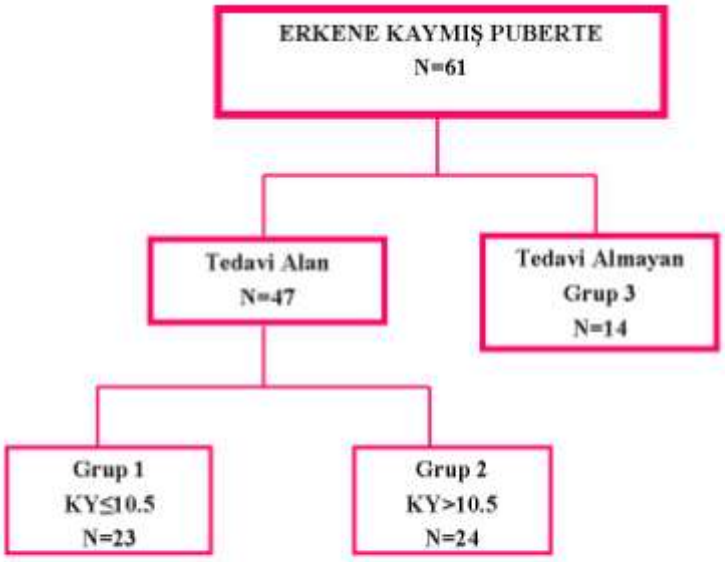
Bazal LH veya GnRH uyarı testindeki pik LH düzeyi ile santral erken puberte tanısı konulan olgularda organik nedeni dışlamak için manyetik rezonans ile kranial ve hipofiz bezi görüntülendi. Organik lezyon saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan idiyopatik santral erken puberteli olgular içerisinde de büyümeyi ve puberteyi etkileyebilecek büyüme hormonu eksikliği, tiroid patolojisi, adrenal ve gonad patolojisi, dismorfik sendromu, iskelet displazisi, kronik hastalığı, öğrenme güçlüğü ve serebral palsi ve hidrosefali gibi defektleri olan ve kronik ilaç kullanım hikayesi veren olgular da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil olma kriterleri ve çalışmadan dışlama kriterleri aşağıda Şekil 3.1'de gösterildi.



Şekil 3.1: Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri

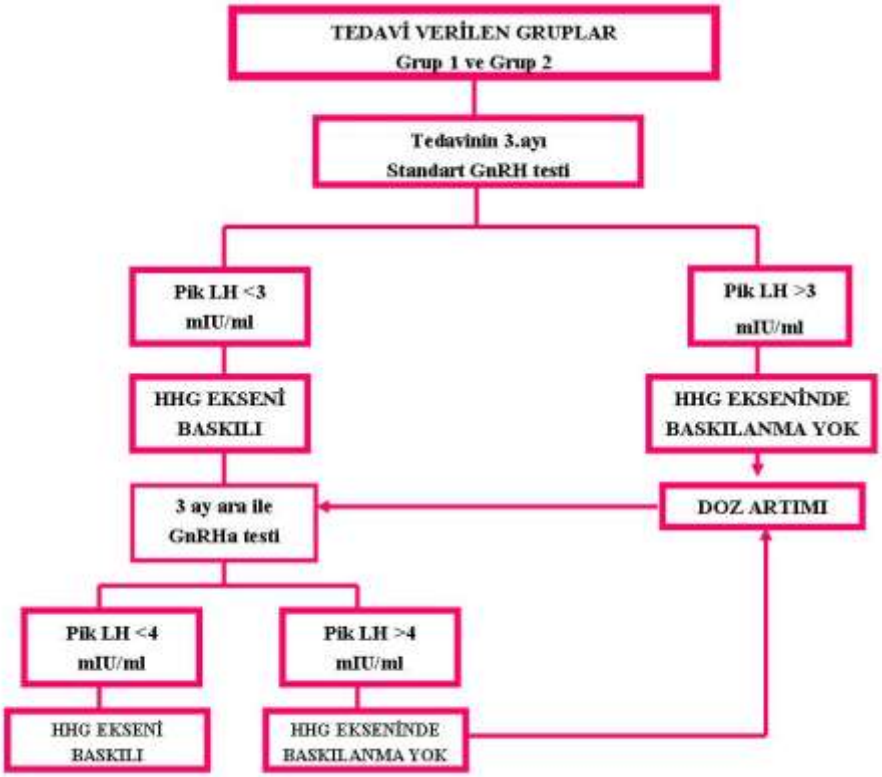
Tanıda tüm olgulara hem erken puberte tanısını desteklemek hem de puberte bulguları ile pelvik ultrasonografi bulgularının birbirleri ile uyumunu değerlendirmek amacıyla pelvik ultrasonografi yapıldı. Uterus uzunluğunun 3.5 cm'den fazla olması, over volümlerinin 1.5 cm^3'den fazla olması ve endometrial ekonun görünür olması erken puberte için destekleyici kriterler olarak kabul edildi (65).

İdiyopatik santral erken puberte tanısı alan 61 olgu vardı. Aile bilgilendirme kitapçığı verildikten sonra tedavi onayı alınan 47 hastaya standart doz cilt altı 3.75 mg depo leuprolide asetat 28 günde bir uygulandı. Tedavi onayında kullanılan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu Ek 1'de gösterildi. Tedavi onayı alınan gruptaki 47 hasta kemik yaşı temelinde 2 gruba ayrıldı. Kemik yaşının ≤ 10.5 yaş olduğu olgular Grup 1'i, kemik yaşının >10.5 olduğu olgular Grup 2'yi oluşturdu. Tanıda Grup 1'de 23, Grup 2'de 24 olgu vardı. Tedavi onayı alınamayan 14 hasta ise kontrol grubu olan Grup 3'ü oluşturdu (Şekil 3.2).



Şekil 3.2: Çalışma grupların dağılımı

Tedavi sırasında hastalar 3 ay ara ile poliklinikte değerlendirildi. Tedaviye uyumları ve pubertal bulguları izlem formlarına kaydedildi. Hastaların başvuru ve izlemlerinde kullanılan formlar Ek 2 ve Ek 3'de gösterildi. Her değerlendirmede sabah boy ve vücut ağırlığı ölçümü yapıldı. VKİ kg/m^2 olarak hesaplandı. Takvim yaşına göre boy SDS ve VKİ SDS hesaplandı. Üç ayda bir hormonal denetim de yapıldı. Depo leuprolidenin ilk 3 doz uygulanmasından 3-4 gün sonra 3. ayda olgulara standart intravenöz GnRH uyarı testi yapıldı. Bu testte pik LH'nın < 3 IU/L 'den küçük olması HHG ekseninde baskılanma olarak kabul edildi. Bu baskılanmanın sağlandığı olgularda 3.75 mg depo leuprolide enjeksiyonuna 28 günde bir devam edildi. Bu olgularda denetim 3 ay ara ile GnRH analog enjeksiyonu öncesi ve GnRH analog enjeksiyonu sonrası 120. dakikada alınan kan örnekleminde LH düzeyi ölçümü yapılarak sürdürüldü. GnRH analog testinde ise pik LH yanıtının < 4 IU/L olması HHG ekseninde baskılanma kriteri olarak kabul edildi (122). Tedavi altında HHG ekseninde hormonal denetimi sağlamakta kullanılan akış şeması aşağıda Şekil 3.3'de verildi.



Şekil 3.3: Çalışmada tedavi alan Grup 1 ve Grup 2'de hormonal denetim için akış şeması

Tedavi boyunca yeterli HHG eksen baskılanma kriterleri meme gelişiminin durması veya gerilemesi, prepubertal bazal ve GnRH veya GnRHa uyarılmış LH düzeylerinin sağlanması olarak kabul edildi. Bu denetimin sağlanamadığı olgularda doz arttırıldı ve bu olgularda da aynı 3 aylık hormonal denetimler sürdürüldü.

Tedavi sırasında kemik yaşı yıllık olarak değerlendirildi. Kemik matürasyon oranı ΔKY/ΔTY oranı ile tedavi başlangıcına göre tedaviyi izleyen yıllarda yıllık değişim göz önüne alınarak hesaplandı. Tedavinin boy üzerine kısa dönem etkinliğini değerlendirmede tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 1. ve 2. yıllarındaki ÖSB ve ÖSB SDS kullanıldı.

En erken takvim yaşı 10 olmak üzere kemik yaşı, tedavinin son seyrindeki büyüme hızı, çocuğun ve ailesinin isteği göz önüne alınarak her olguda bireysel değerlendirme ile tedavinin kesilmesi planlandı. Tedavi kesimi sonrası olguların izlemlerinin sürdürülmesi ve final boydaki kazanımların karşılaştırılması çalışmanın

ana amacı olmakla birlikte tez çalışmasında bu kohortun ilk 2 yıl sonuçları değerlendirildi.

Tüm olgularda serum gonadotropin düzeyleri immüno kemilüminesans (ICMA) yöntemi kullanılarak, Access DXI 800 (Beckman Coulter) aleti ile ölçüldü. Bu yöntemde hem LH hem FSH için belirlenebilir en alt düzey 0.2 mIU/ml idi. Serum östradiol düzeyi elektro kemilüminesans yöntemi kullanılarak Modular E170 İmmunolojik Analizör sistemi (Roche Diagnostics) ile ölçüldü. Bu yöntemde östradiol için belirlenebilir en alt düzey 5 pg/ml idi.

Çalışmada tüm veriler AÜTF Biyoistatistik Bilim Dalı'nda SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak elde edildi. Gruplar arasında yüzde değer karşılaştırılırken Chi-square testi kullanıldı. Grup sayısı 2 olduğunda ortalama değer karşılaştırılırken dağılım normalse t testi, dağılım normal değilse Mann-Whitney U testi; Grup sayısı 3 olduğunda ortalama değer karşılaştırılırken dağılım normalse Anova testi, dağılım normal değilse Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Grup içi zaman karşılaştırmasında dağılım normalse paired-t test, dağılım normal değilse Wilcoxon testi, zaman sayısı 2'den fazla olduğunda ise dağılım normalse tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, dağılım normal değilse Friedman testi kullanıldı. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı. Değerler ortalama ± 2 standart deviasyon veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Non-parametrik korelasyon istatistiklerinde Spearman's rho korelasyonu kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan erkene kaymış puberteli 61 kız olgunun ortalama tanı yaşı 8.53±0.84 tü. Olguların puberteleri evre 2 ile evre 4 arasında olup 1 ay ile 72 ay arasında değişen bir sürede semptom verdikleri görüldü ve semptom süresi ortalaması 11 aydı. Semptom süresi tanıdaki takvim yaşı (p=0.00, r=0.555), kemik yaşı (p=0.00,r=0.517) ve tanıdaki pubertal evre (p=0.00, r=0.486) ile koreleydi. Üç olguda (%4.9) pubertenin prematüre pubarşla başladığı öyküden öğrenildi. Bu olguların öykülerinde İUBG yoktu. Altmış bir olgunun sadece 3'ünde preterm doğum hikayesi vardı ve doğum ağırlığı ortalaması 3100 gramdı. Tanıda 3 olguda (%4.9) intrauterin büyüme geriliği vardı, bu olgulardan üçü de term doğmuştu. Olguların annelerinin menarş yaşı ortalaması 11.9±0.91 yaştı. Altmış bir olgunun 10'u (%16.3) menarşla prezente olmuştu. Başvuruda BSDS ortalaması 1.36±1.05, kemik yaşı ortalaması 10.23±1.61, KY/TY oranı 1.18±0.13 olup, hedef boy SDS ortalaması -0.22±0.94 ve ÖSB SDS ortalaması ise -0.00±0.97 idi. Tanıda VKİ SDS ortalaması 1.02±0.84 olup 61 olgunun 4'ü (%6.5) obezdi. Tanıda Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'deki olguların tek tek özellikleri ve tüm grubun ve çalışma gruplarının ortalama verileri Tablo 4.1-4.4'te verildi.

Tablo 4.1: Grup 1'deki 23 olgunun tanıdaki klinik özellikleri ve demografik verileri

Hasta Sayısı: 23	Tanı yaşı (yıl)	BSDS	VKİ SDS	Puberte Evre	Kemik Yaşı (yıl)	KY/TY	Doğum Ağırlığı (gr)	Semptom süresi (ay)	Tedavi süresi (ay)	İzlem süresi (ay)	Anne menarş yaşı	Anne Boyu (cm)	Baba Boyu (cm)	Hedef Boy (cm)	Tanı ÖSB (cm)	Hedef Boy SDS	Tanı ÖSB SDS
E.Ç.	8.86	2.12	0.36	3	10.5	1.18	3800	12	24	24	12	154	174	157.5	165.3	-0.47	0.84
M.T.	8.26	0.73	2.2	3	9.4	1.02	2500	12	27	27	12	167.5	170.5	162.5	158.6	0.37	-0.28
S.K.	7.73	1	1.59	2	10	1.29	3250	6	30	30	11	160	165	156	152.6	-0.67	-1.24
Y.Ç.	7.05	0.59	0.84	2	8.4	1.19	3150	1	27	27	14	154	174	157.5	162.2	-0.42	0.32
İ.G.	7.47	1.37	0.7	2	7.81	1.04	4170	12	33	33	11.5	162.7	173	161.35	166.2	0.22	1.04
P.Ş.	7.91	0.42	0.87	3	8.81	1.11	3300	3	21	21	12	145	163	147.5	154.9	-2.1	-0.86
S.B.	7.83	0.86	1.51	3	8.81	1.12	3100	5	36	36	12	161	170	159	166.5	-0.16	1.09
B.M.	8.12	1.35	1.03	3	9.5	1.16	3000	6.5	24	24	11	155	178	160	165.6	0	0.94
I.Ö.	8.37	2.06	1.64	2	10	1.19	2850	7	18	24	10	160	178	162.5	161.2	0.42	0.2
D.T.	8.06	1.26	1.99	3	9.05	1.12	3120	9	15	15	13	155	170	156	168.3	-0.67	1.39
Y.T.	7.07	0.18	0	2	7.8	1.1	3450	1.5	18	18	13.5	163	180	165	154.7	0.84	-0.89
S.E.	8.37	0.25	0.78	3	9.05	1.08	3500	6	12	12	12.5	155	167	154.5	156.4	-0.92	-0.6
M.T.	7.85	-0.19	-0.3	2	7.9	1	3000	1	12	12	12	155	168	155	157.9	-0.88	-0.35
Z.Y.	8	1.59	-0.9	3	10	1.25	3260	6	15	15	12	165	187	169.5	163	1.6	0.5
Z.B.	7.34	2.48	1.52	3	9.6	1.3	3500	12	15	15	11.5	170.5	183	170.3	163.2	1.73	0.53
E.Y.	8	0.83	1.02	3	10	1.25	3500	18	12	12	12	150	167.5	152.2	157.6	-1.31	-0.4
H.G.	8.24	-0.18	1.17	3	8.78	1.06	3750	6	9	9	12.5	152	164	151.5	154.6	-1.43	-0.91
B.Y.	8.37	0.11	-0.12	3	10	1.19	3250	12	21	21	12	150	181	159	154.6	-0.16	-0.91
G.Ü.	8.38	1.44	1.34	3	10	1.19	3370	21	21	21	14	155	178	156.5	164.2	-0.59	0.7
İ.Ö.	7.76	-1.85	0.21	2	6.78	0.87	2750	1	12	12	12	159	176	162	152.4	0.33	-1.28
E.K.	7.58	1.17	1.55	2	7.78	1.02	2750	2	12	12	12	152.3	164.2	151.7	164.9	-1.39	0.82
H.M.Ö.	8.58	1.53	0.104	4	10.5	1.22	2500	12	21	21	13	163	172	161	164.8	0.16	0.8
N.Y.	8.14	0.57	-0.36	2	10.5	1.28	2700	6	12	24	12	158	179	162	151.2	0.33	-1.46
Ortalama ± SD	7.97±0.45	0.85±0.93	0.81±0.81	3 (2-4)	9.17±1.04	1.14±0.1	3196.5±417.7	7.74±5.42	19.4±7.5	20.2±7.4	12.1±0.92	157.4±6.11	173.1±6.63	158.6±5.55	160.0±5.3	-0.2±0.93	-0.0±0.89

Tablo 4.2: Grup 2'deki 24 olgunun tanıdaki klinik özellikleri ve demografik verileri

Hasta Sayısı: 24	Tanı yaşı (yıl)	BSDS	VKİ SDS	Puberte evresi	KY (yıl)	KY/TY	Doğum Ağırlığı (gr)	Semptom süresi (ay)	Tedavi süresi (ay)	İzlem süresi (ay)	Anne menarş yaşı	Anne Boyu (cm)	Baba Boyu (cm)	Hedef Boy (cm)	Tanı ÖSB (cm)	Hedef Boy SDS	Tanı ÖSB SDS
E. Y.	8.62	2.63	-0.45	3	11	1.27	3100	6	15	15	13	162	182	165.5	161.9	0.87	0.26
E. B.	8.84	2.11	1.1	3	12	1.35	3300	6	21	21	13	160	172.5	159.7	155.9	-0.09	-0.74
A. K.	7.36	2.97	2	3	11	1.49	3360	12	24	24	12	152	176	157,5	157.4	-0.47	-0.48
İ. Ç.	8.9	3.36	0.4	2	11	1.23	3350	11	9	9	11.5	165,5	178	162,25	166.1	0.88	0.97
B. T.	9.6	2.7	0.32	4	11	1.14	2800	24	12	18	13.5	156	175	159	168.17	-0.21	1.32
N. A.	7.72	0.47	1.79	2	11	1.42	3000	6	33	33	12	148	163	149	145.3	-1.9	-2.52
D. T.	9.6	1.22	1.88	3	11	1.14	2900	18	15	15	12	156	175	159	159.6	-0.21	-0.11
B. K.	7.77	1.75	2.16	3	11	1.41	2700	8	12	12	12	160	161	155.5	153.9	-0.8	-1.07
E. A.	9.67	0.99	1.29	4	13	1.34	2800	18	12	18	13	150	170	153.5	150.7	-1.14	-1.61
B. A.	8.44	1.12	1.89	4	11	1.3	3150	6	30	30	12	172	176	167.5	152	1.21	-1.39
Ö. A.	9.16	0.85	1.3	3	11	1.2	3500	18	12	12	11	153	168	154	154	-1.06	-1.06
M. Z.	9.41	1.65	0.37	3	11	1.16	2800	2	12	12	12	163	168	159	160.8	-0.21	0.08
D. A.	8.55	2.52	1.05	3	11	1.28	2850	2	15	15	12	157	179	161.5	160.8	0.21	0.08
D. Y.	9.74	2.43	1.91	4	11	1.12	2930	12	15	24	12	149.3	166.1	151.2	160.2	-1.53	-0.01
Z. Ü.	9.56	1.42	0.29	4	12	1.25	3350	12	18	24	12	151.3	170	154.15	174	-1.03	2.31
A. E. Y.	9.6	1.89	1.74	4	12	1.25	3850	6	18	24	11	158.5	173	159.25	159.8	-0.17	-0.08
A. H. K.	8.3	0.35	2.28	3	11	1.32	3200	4	12	12	11.5	155	165	153.5	146	-1.14	-2.39
B. C.	9.09	3.55	1.84	4	13.5	1.48	1200	24	12	12	11.5	162	182	168	159.9	1.51	-0.06
A. D.	9.91	1.96	1.25	4	12	1.21	3150	24	9	9	12	162	173	161	164	0.13	0.62
S. Ç.	9.9	1.2	1.35	4	12	1.21	3250	24	12	12	11	146.7	161.7	147.7	155.3	-2.12	-0.84
B. Y.	9.16	1.51	3.17	4	11.5	1.25	3800	12	21	24	10	157	166	155	156.6	-0.84	-0.62
S. E.	9.69	2.91	1.17	4	12	1.23	2750	15	15	21	11	162.5	183	166.7	167.6	1,01	1.23
E. K.	8.6	0.83	-0.39	3	11	1.27	3500	14	15	15	11	155	173	157.5	152.6	-0.42	-1.24
A. G.	9.41	2.34	1.04	4	12	1.27	3150	6	12	12	11.5	164.4	174	162.7	162.5	0.45	0.42
Ortalama ±SD	9.02±0.72	1.86±0.89	1.28±0.86	3.5 (1-4)	11.5±0.7	1.27±0.1	3072.5±507.8	12.08±7.2	15.8±6	17.6±6.6	11.8±0.79	157.4±6.2	172.1±6.3	158.31±5.55	158.54±6.85	-0.35±0.94	-0.28±1.15

Tablo 4.3: Grup 3'deki 14 olgunun tanıdaki klinik özellikleri ve demografik verileri

Hasta Sayısı: 14	Tanı yaşı (yıl)	BSDS	VKİ SDS	Puberte evresi	KY (yıl)	KY/TY	Doğum Ağırlığı (gr)	Semptom süresi (ay)	İzlem süresi (ay)	Anne menarş yaşı	Anne Boyu (cm)	Baba Boyu (cm)	Hedef Boy (cm)	Tanı ÖSB (cm)	Hedef Boy SDS	ÖSB SDS	Menarş Yaşı (yıl)	Yaklaşık Final Boy (cm)	Final Boy (cm)
S. D.	8.83	2.5	1.99	3	11.5	1.3	2200	9	24	11	149	171	154	167.6	-1.01	1.28	9.5		153.5
G. C.	7.22	0.18	0.28	2	6.78	0.93	2800	12	36	11	154	171.5	156.7	161.1	-0.55	0.18	9.5		
D. K.	9.96	0.43	-0.22	4	11.5	1.15	3070	12	18	11	154	171	156	156.4	-0.71	0.43	9.9		
S. K.	7.54	-0.81	0.4	2	6.78	0.89	2800	1	21	12	154	170	155.5	159.7	-0.75	-0.05			
B. A.	7.3	0.27	0.05	2	7.78	1.06	2800	1.5	21	12	146.5	176	154.7	158.5	-0.88	-0.25			
D. C.	7.86	0.03	1.06	2	7.78	0.98	4200	1	48	13	160	170	158.5	160.7	-0.25	0.11	11	156.9	
E. D.	9.97	2.19	1.42	4	12	1.2	2900	24	12	14	163	175	162.5	165.3	0.37	0.89	10.1	154	
Ö. Ü.	9.76	3.27	1.5	4	12.5	1.28	3100	6	18	10	150	178	159.5	166.1	-0.08	1.03	9.76	157	
S. E.	8.74	2.43	1.08	2	10.5	1.2	740	6	24	11	165	175	163.5	158.8	2.43	-0.2	9.9	157	
B. I.	7.8	1.68	1.41	2	8.3	1.06	3500	6	96	12	155	165	153.5	169.1	1.68	1.53	9.98	156	
B. Y.	10	1.8	1.44	4	12	1.2	3400	72	48	12	163	172	161	163.2	0.16	0.53			
B. B.	8.16	1.58	1.59	3	10	1.22	3600	12	45	11	158	172	158.5	163.6	-0.3	0.55			
S. P.	8.79	2.02	-0.27	2	11	1.25	3920	24	21	13	160	175.5	161.25	159.6	0.17	-0.11			
M. Y.	8.7	1.34	1.61	3	8.78	1	2850	36	12	11	155	172	157	165	-0.55	0.79			
Ortalama ±SD	8.61±1	1.35±1.15	0.9±0.75	2.5 (2-4)	9.8±2	1.12±0.13	2991.4±830	15.8±19	31.7±22.3	11.7±1.06	156.18±5.57	172.4±3.26	158.01±3.19	162.47±3.78	-0.01±0.98	0.47±0.56			

Tablo 4.4: Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve tüm gruba ait veri ortalamaları

	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**Tüm grup**
	N=23	**N=24**	**N=14**	**N=61**
Tanı yaşı (yıl)	7.97±0.45	9.02±0.72	8.61±1	8.53±0.84
Doğum ağırlığı (gr)	3196.5±417.7	3072.5±507.8	2991.4±830	3100.6±564.7
Term/preterm	21/2	24/0	13/1	58/3
Semptom süresi (ay)	7.74±5.42	12.08±7.2	15.8±19	11.3±10.9
Anne menarş yaşı	12.1±0.92	11.8±0.79	11.7±1.06	11.9±0.91
Puberte evresi	3 (2-4)	3.5 (2-4)	2.5 (2-4)	3 (2-4)
Tanıda menarş	0	7	3	10
BSDS	0.85±0.93	1.86±0.89	1.35±1.15	1.36±1.05
VKİ SDS	0.81±0.81	1.28±0.86	0.9±0.75	1.02±0.84
KY (yıl)	9.17±1.04	11.5±0.7	9.8±2	10.23±1.61
KY/TY	1.14±0.1	1.27±0.1	1.12±0.13	1.18±0.13
Anne Boyu (cm)	157.4±6.11	157.4±6.2	156.18±5.57	157.1±5.96
Baba Boyu (cm)	173.1±6.63	172.1±6.3	172.4±3.26	172.5±5.84
Hedef Boy (cm)	158.6±5.55	158.31±5.55	158.01±3.19	158.39±5.04
ÖSB (cm)	160.0±5.3	158.54±6.85	162.47±3.78	160.01±5.81
HB SDS	-0.2±0.93	-0.35±0.94	-0.01±0.98	-0.22±0.94
ÖSB SDS	-0.0±0.89	-0.28±1.15	0.47±0.56	-0.0±0.97

4.1. GRUPLAR ARASINDA TANI VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tanıda yaş ortalaması Grup 1'de 8 (7.05-8.86), Grup 2'de 9.16 (7.36-9.91) ve Grup 3'de 8.72 (7.22-10) yıldı. Grup 1'deki olguların tanı yaşı Grup 2 (p=0.00) ve Grup 3'deki (p=0.011) olguların tanı yaşından küçüktü. Grup 2 ve 3'deki olguların tanı yaşları ise benzerdi. Her 3 grupta ortalama semptom süresi istatistiksel olarak farklı değildi. Grup 2'de tanıda puberte evresi Grup 1 ve Grup 3'den ileriydi (p=0.001, p=0.018). Grup 1 ve Grup 3'de ise puberte evreleri tanıda benzerdi. Her 3 grubun anne boyları, baba boyları, hedef boyları ve anne menarş yaşları arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Tedavi grubu olan Grup 1 ve Grup 2'nin tanıda BSDS'leri kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildi. Tedavi grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise Grup 2'de BSDS Grup 1'den fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.002). Her 3 grubun tanıda VKİ SDS'leri benzerdi. Tanıda KY ileri olan Grup 2'de KY/TY oranı da Grup 1 ve Grup 3'den ileriydi (p=0.00). Grup 1 ile Grup 3 arasında ise KY/TY oranı istatistiksel olarak farklı değildi. Çalışma gruplarının tanıda demografik verileri ve antropometrik özellikleri Tablo 4.5'de karşılaştırıldı.

Tablo 4.5: Tanıda çalışma gruplarında demografik özelliklerin ve antropometrik verilerin karşılaştırılması

	Grup 1 (n:23)	Grup 2 (n:24)	Grup 3 (n:14)	Grup1-2 P değeri	Grup 1-3 P değeri	Grup 2-3 P değeri
Tanı yaşı (yıl)	7.97±0.45	9.02±0.72	8.61±1	**0.000**	**0.011**	0.114
Semptom süresi (ay)	7.74±5.42	12±7.2	15.8±19	0.134	0.134	0.134
Puberte evresi	3 (2-4)	3.25 (1-4)	2 (2-4)	**0.001**	0.602	**0.018**
Anne menarş yaşı	12.15±0.92	11.8±0.79	11.7±1.06	0.189	0.189	0.189
Anne boyu (cm)	157.48±6.11	157.42±6.21	156.18±5.57	0.787	0.787	0.787
Baba boyu (cm)	173.78±6.63	172.1±6.36	172.43±3.26	0.830	0.830	0.830
Hedef Boy (cm)	158.6±5.55	158.31±5.55	158.01±3.19	0.921	0.921	0.921
BSDS	0.85±0.93	1.86±0.89	1.35±1.15	**0.002**	0.420	0.369
VKİ SDS	0.81±0.81	1.28±0.86	0.9±0.75	0.139	0.139	0.139
KY/TY	1.14 ±0.1	1.27±0.1	1.12±0.13	**0.000**	1.000	**0.000**

4.2. GRUPLAR ARASINDA 1. YIL İZLEM VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Grup 1'de 23 olgunun 22'si, Grup 2'de 24 olgunun 22'si ve Grup 3'de 14 olgunun 9'u izlemin 1. yılını tamamladı. Çalışma gruplarındaki olguların tek tek özellikleri ve ortalama verileri Tablo 4.7-4.9'da verildi. İzlemin 1. yılında çalışma grupları Tablo 4.6'da karşılaştırıldı.

Çalışma grupları izlemin 1. yılında karşılaştırıldığında 3 grubun BSDS'leri ve VKİ SDS'leri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. ΔKY/ΔTY oranı Grup 3'de Grup 1'e göre (p=0.036), Grup 1'de de Grup 2'ye göre fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.04). Yıllık uzama hızları ve SDS'leri değerlendirildiğinde Grup 1 ile Grup 3 arasında fark yokken, Grup 2'de hem Grup 1'den (p=0.025, p=0.005) hem Grup 3'den (p=0.007, p=0.006) istatistiksel olarak azdı. Yıllık uzama hızı ve SDS ile takvim yaşı, kemik yaşı, KY/TY oranı ve pubertal evre arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, sadece Grup 2'de pubertal evre ile negatif korelasyon (p = 0.027, r = -0.47) saptanılması dışında anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

Tablo 4.6: Çalışma gruplarının izlemin 1. yılında karşılaştırılması

	Grup 1 (n:22)	**Grup 2 (n:22)**	**Grup 3 (n:9)**	**Grup 1-2 P değeri**	**Grup 1-3 P değeri**	**Grup 2-3 P değeri**
TY (yıl)	8.95±0.46	9.99±0.7	9.57±0.98	**0.000**	**0.038**	0.126
BSDS	1.02±0.88	1.51±0.88	1.23±1.02	0.219	0.420	0.369
VKİ SDS	1.11±0.84	1.54±0.78	0.69±0.84	0.263	0.681	0.048
Uzama Hızı (cm/yıl)	6.13±1.35	5.25±1.26	6.85±1.64	**0.025**	0.302	**0.007**
Uzama Hızı SDS	0.82±1.54	-0.47±1.48	1.4±1.86	**0.005**	0.502	**0.006**
ΔKY/ΔTY	0.98 ±0.64	0.52±0.47	1.65±0.75	**0.04**	**0.036**	**0.000**

Tablo 4.7: Grup 1'de izlemin 1. yılını tamamlayan 22 olgunun antropometrik özellikleri

Hasta Sayısı: 22	TY (yıl)	BSDS	VKİ SDS	Puberte evresi	Uzama Hızı (cm/yıl)	Uzama Hızı SDS	Kemik yaşı (yıl)	KY/TY	ΔKY/TY	1. yıl ÖSB (cm)	1. yıl ÖSB SDS
E. Ç.	**9.81**	**1.62**	**1.24**	**3**	**5.5**	**0.02**	**11**	**1.12**	**0.5**	**165.3**	**0.84**
M. T.	**9.3**	**0.63**	**1.55**	**2**	**6**	**0.7**	**11**	**1.18**	**1.6**	**155**	**0.89**
S. K.	**8.75**	**0.87**	**1.97**	**2**	**8.6**	**3.62**	**11**	**1.25**	**1**	**152.8**	**-1.21**
Y. Ç.	**7.88**	**0.42**	**0.94**	**1**	**4.7**	**-1.44**	**8.8**	**1.11**	**0.4**	**155.9**	**-0.69**
İ. G.	**8.57**	**1.71**	**0.81**	**1**	**7.5**	**2.39**	**10**	**1.16**	**2.19**	**166**	**1.101**
P. Ş.	**8.85**	**0.48**	**1.02**	**2**	**5**	**-0.41**	**10**	**1.12**	**1.2**	**160.6**	**0.1**
S. B.	**8.79**	**1.14**	**2.44**	**2**	**5.8**	**0.48**	**10**	**1.13**	**1.2**	**164.7**	**0.79**
B. M.	**9.27**	**1.65**	**2.71**	**2**	**6**	**0.7**	**10**	**1.07**	**0.6**	**163.6**	**0.6**
I. Ö.	**9.32**	**2.14**	**2.35**	**2**	**5**	**-0.41**	**10.5**	**1.12**	**0**	**168.2**	**1.38**
D. T.	**9.05**	**1.01**	**1.77**	**3**	**5**	**-0.41**	**10.5**	**1.16**	**1.45**	**161.2**	**0.2**
Y. T.	**8.14**	**0.78**	**0.13**	**1**	**9**	**3.98**	**8**	**0.98**	**0.2**	**164.5**	**0.75**
S. E.	**9.44**	**0.81**	**1.07**	**1**	**8.6**	**3.62**	**11**	**1.16**	**2**	**152.3**	**-1.29**
M. T.	**8.86**	**-0.42**	**0.45**	**1**	**4.8**	**-0.64**	**9.3**	**1.04**	**0.9**	**154.3**	**-1.1**
Z. Y.	**8.9**	**1.91**	**0.103**	**1**	**5.6**	**0.25**	**11**	**1.23**	**1**	**159.2**	**-0.13**
Z. B.	**8.4**	**2.52**	**1.6**	**3**	**6.5**	**1.17**	**10**	**1.19**	**0.4**	**164.7**	**0.79**
E. Y.	**8.96**	**1**	**1.34**	**2**	**5.2**	**-0.19**	**10.5**	**1.17**	**0.5**	**158.5**	**-0.25**
B. Y.	**9.26**	**-0.01**	**0.32**	**1**	**4.5**	**-0.97**	**10.5**	**1.13**	**0.5**	**154.2**	**-0.97**
G. Ü.	**9.37**	**1.56**	**1.5**	**3**	**5.2**	**0.19**	**10.5**	**1.12**	**0.5**	**164.9**	**0.82**
İ. Ö.	**8.64**	**-1.4**	**0.01**	**1**	**5.7**	**0.37**	**8.78**	**1.01**	**2**	**146.4**	**-2.29**
E. K.	**8.72**	**1.6**	**1.01**	**1**	**7.9**	**2.84**	**10**	**1.14**	**2**	**165**	**0.84**
H. M. Ö.	**9.51**	**1.71**	**0.71**	**4**	**6.5**	**1.14**	**11.5**	**1.2**	**1**	**160.4**	**0.06**
N. Y.	**9.31**	**0.86**	**-0.55**	**1**	**6.4**	**1.15**	**11**	**1.18**	**0.5**	**155.1**	**-0.82**
Ortalama±SD	**8.95±0.46**	**1.02±0.88**	**1.11±0.84**	**2 (1-4)**	**6.13±1.35**	**0.82±1.54**	**10.22±0.86**	**1.13±0.06**	**0.98±0.64**	**159.67±5.72**	**0.01±0.97**

Tablo 4.8: Grup 2'de izlemin 1. yılını tamamlayan 22 olgunun antropometrik özellikleri

Toplam Hasta Sayısı: 22	TY (yıl)	BSDS	VKİ SDS	Puberte evresi	Uzama Hızı (cm/yıl)	Uzama Hızı SDS	Kemik yaşı (yıl)	KY/TY	ΔKY/TY	1. yıl ÖSB (cm)	1. yıl ÖSB SDS
E. Y.	**9.59**	**2.68**	**-0.21**	**1**	**5.4**	**-0.08**	**12**	**1.25**	**1**	**164.7**	**0.74**
E. B.	**9.83**	**1.62**	**2.07**	**3**	**5.5**	**0.02**	**12.5**	**1.27**	**0.5**	**158**	**-0.38**
A. K.	**8.48**	**3.09**	**2.97**	**1**	**5.7**	**0.28**	**12**	**1.41**	**1**	**161.1**	**0.13**
B. T.	**10.7**	**2.27**	**0.61**	**4**	**5.1**	**-1.01**	**12**	**1.12**	**1**	**170.47**	**1.71**
N. A.	**8.71**	**0.81**	**1.96**	**1**	**4.2**	**-1.31**	**11**	**1.26**	**0**	**150**	**-1.73**
D. T.	**10.56**	**0.8**	**1.89**	**3**	**5**	**-1.12**	**12**	**1.13**	**1**	**162**	**0.28**
B. K.	**8.81**	**1.95**	**2.34**	**3**	**4.7**	**-0.75**	**11**	**1.24**	**0**	**159.2**	**-0.18**
E. A.	**10.67**	**0.98**	**1.63**	**3**	**4**	**-2.24**	**13**	**1.21**	**0**	**154.4**	**-0.94**
B. A.	**9.34**	**0.78**	**1.93**	**4**	**4.3**	**-1.2**	**12.5**	**1.33**	**1.5**	**150.4**	**-1.66**
Ö. A.	**10.02**	**0.51**	**1.06**	**3**	**4**	**-1.94**	**11**	**1.09**	**0**	**158.5**	**-0.29**
M. Z.	**10.48**	**1.2**	**0.52**	**3**	**5.5**	**-0.25**	**12**	**1.14**	**1**	**163.7**	**0.57**
D. A.	**9.76**	**2.64**	**1.87**	**2**	**8**	**2.95**	**12**	**1.22**	**1**	**168.3**	**1.36**
D. Y.	**10.76**	**0.1**	**1.87**	**4**	**4.1**	**-2.13**	**11**	**1.02**	**0**	**160.7**	**0.06**
Z. Ü.	**10.6**	**1.35**	**1.09**	**3**	**7.1**	**1.23**	**12.5**	**1.17**	**0.5**	**160.7**	**0.06**
A.E.Y.	**10.56**	**1.4**	**2**	**3**	**4.8**	**-1.04**	**12**	**1.13**	**0**	**165.1**	**0.8**
A. H. K.	**9.3**	**0.56**	**1.96**	**1**	**7.6**	**2.5**	**11**	**1.18**	**0**	**154.6**	**-0.96**
B. C.	**10.18**	**2.85**	**2**	**4**	**3.8**	**-2.16**	**14**	**1.37**	**0.5**	**162**	**0.28**
S. Ç.	**10.6**	**0.44**	**1.61**	**3**	**3.5**	**-2.5**	**12.5**	**1.17**	**0.5**	**155.3**	**-0.84**
B. Y.	**10.16**	**1.25**	**2.5**	**3**	**4.5**	**-1.38**	**12**	**1.18**	**0.5**	**158.7**	**-0.26**
S. E.	**10.73**	**2.64**	**1.24**	**3**	**7**	**1.12**	**12.5**	**1.16**	**0.5**	**171**	**1.8**
E. K.	**9.62**	**1.29**	**0.15**	**2**	**5.9**	**0.47**	**12**	**1.24**	**1**	**156.1**	**-0.67**
A. G.	**10.34**	**2.03**	**0.92**	**3**	**5.8**	**0.07**	**12**	**1.16**	**0**	**168.6**	**1.45**
Ortalama±SD	**9.99±0.7**	**1.51±0.88**	**1.54±0.78**	**3 (1-4)**	**5.25±1.26**	**-0.47±1.48**	**12.02±0.73**	**1.2±0.09**	**0.52±0.47**	**160.6±5.91**	**0.06±0.99**

Tablo 4.9: Grup 3'de izlemin 1. yılını tamamlayan 9 olgunun antropometrik özellikleri

Hasta Sayısı: 9	TY (yıl)	BSDS	VKİ SDS	Puberte evresi	Uzama Hızı (cm/yıl)	Uzama Hızı SDS	Kemik yaşı (yıl)	KY/TY	ΔKY/TY	1. yıl ÖSB (cm)	1. yıl ÖSB SDS
S. D.	**9.76**	**2.43**	**2.1**	**4**	**7**	**1.7**	**13**	**1.33**	**1.5**	**159.25**	**-0.17**
D. K.	**11.11**	**0.51**	**-0.41**	**5**	**8.6**	**2.77**	**13.5**	**1.21**	**2**	**153.6**	**-1.07**
S. K.	**8.61**	**-0.4**	**0.51**	**1**	**5.8**	**0.48**	**8.78**	**1.01**	**2**	**153.2**	**-1.14**
B.A.	**8.36**	**1.01**	**0.9**	**3**	**8.86**	**3.8**	**10.5**	**1.25**	**2.1**	**156**	**-0.67**
D. C.	**8.87**	**0.09**	**0.98**	**2**	**5.3**	**-0.07**	**10**	**1.12**	**2**	**151.9**	**1.4**
E. D.	**10.97**	**1.51**	**0.6**	**4**	**5**	**-1.26**	**13**	**1.18**	**1**	**162.9**	**0.44**
B. I.	**8.9**	**2.3**	**1.51**	**2**	**7**	**1.7**	**10**	**1.12**	**2**	**165.3**	**0.84**
S. P.	**9.89**	**2.34**	**-0.16**	**4**	**9**	**3.95**	**11**	**1.11**	**0**	**165.5**	**0.87**
M. Y.	**9.69**	**1.28**	**0.16**	**3**	**5.1**	**-0.42**	**10**	**1.03**	**1.22**	**163.1**	**0.47**
Ortalama±SD	**9.57±0.98**	**1.23±1.02**	**0.69±0.84**	**3 (1-5)**	**6.85±1.64**	**1.4±1.86**	**10.97±1.7**	**1.15±0.14**	**1.65±0.75**	**157.82±5.69**	**0±1.02**

4.3. GRUPLAR ARASINDA 2. YIL İZLEM VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Grup 1'de 23 olgunun 9'u, Grup 2'de 24 olgunun 8'i izlemin 2. yılını tamamladı. Grup 3'de izlemin 2. yılını tamamlayan vaka sayısı az olduğu için 2. yılda Grup 3'le karşılaştırma yapılmadı. İzlemin 2. yılını tamamlayan Grup 1 ve Grup 2'deki olguların tek tek özellikleri ve gruplarının ortalama verileri Tablo 4.11 ve 4.12'de verildi. İzlemin 2. yılında tedavi grupları Tablo 4.10'da karşılaştırıldı.

Grup 1 ile Grup 2 arasında izlemin 2. yılında BSDS'ler arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Grup 2'de VKİ SDS Grup 1'den istatistiksel olarak fazlaydı (p=0.04). İzlemin 2. yılında uzama hızı ve SDS'si Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak azdı (p=0.047, p=0.013). ΔKY/ΔTY oranı Grup 1'de Grup 2'ye göre istatistiksel olarak fazlaydı (p=0.002). İkinci yıl uzama hızı Grup 1'de tanıdaki pubertal evre ile negatif (p=0.003, r=-0.866), tanıdaki KY/TY oranı ile pozitif (p=0.021, r=0.745) koreleydi. Grup 2'de ise 2. yıl uzama hızı izlemin 2. yılındaki pubertal evre ile negatif (p=0.028, r=-0.761) korelasyon gösterdi.

Tablo 4.10: Tedavi gruplarının izlemin 2. yılında karşılaştırılması

	Grup 1 (n:9)	**Grup 2 (n:8)**	**Grup 1-2 P değeri**
TY (yıl)	9.97±0.54	10.8±0.91	**0.037**
BSDS	1.17±0.45	1.09±1.16	0.852
VKİ SDS	1.41±0.82	2.2±0.58	**0.04**
Uzama Hızı (cm/yıl)	5.47±1.33	4.13±1.2	**0.047**
Uzama Hızı SDS	0.1±1.6	-2.07±1.56	**0.013**
ΔKY/ΔTY	1.24 ±0.62	0.2±0.27	**0.002**

Tablo 4.11: Grup 1'de izlemin 2. yılını tamamlayan 9 olgunun antropometrik özellikleri

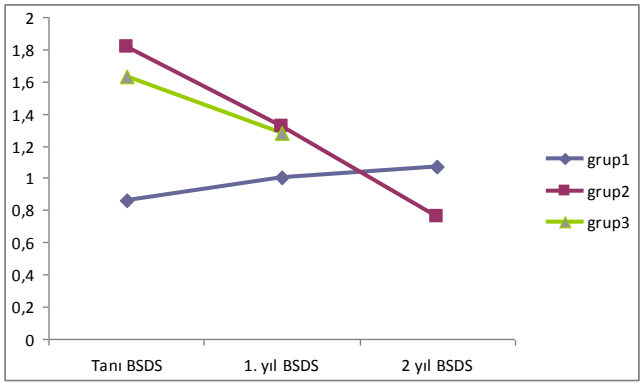
Hasta Sayısı: 9	TY (yıl)	BSDS	VKİ SDS	Puberte evresi	Uzama hızı (cm/yıl)	Uzama hızı SDS	Kemik Yaşı (yıl)	KY/TY	ΔKY/TY	2. yıl ÖSB (cm)	2. yıl ÖSB SDS
E. Ç.	**10.75**	**0.93**	**0.67**	**3**	**4.5**	**-1.68**	**12.5**	**1.16**	**1.5**	**162.8**	**0.42**
M. T.	**10.22**	**0.59**	**2.11**	**1**	**3.3**	**-2.73**	**12**	**1.17**	**1**	**155.7**	**-0.77**
S. K.	**9.65**	**1.37**	**1.99**	**3**	**6.1**	**0.69**	**12**	**1.24**	**1**	**156.6**	**-0.57**
Y. Ç.	**9.08**	**0.96**	**1.32**	**1**	**7.5**	**2.39**	**11.5**	**1.26**	**2.7**	**152**	**-1.34**
İ. G.	**9.39**	**1.71**	**1.35**	**2**	**5.5**	**0.14**	**11**	**1.17**	**1**	**157.8**	**-0.37**
S. B.	**9.78**	**0.68**	**1.86**	**1**	**4.4**	**1.21**	**11**	**1.12**	**1**	**159.4**	**-0.1**
I. Ö.	**10.52**	**1.95**	**2.16**	**3**	**7**	**1.42**	**11**	**1.04**	**0.5**	**167.7**	**1.24**
B. M.	**10.08**	**1.33**	**1.64**	**3**	**5**	**-0.82**	**11**	**1.09**	**1**	**160**	**0**
N. Y.	**10.33**	**1.07**	**-0.4**	**3**	**6**	**0.3**	**12.5**	**1.21**	**1.5**	**154.7**	**-0.94**
Ortalama±SD	**9.97±0.54**	**1.17±0.45**	**1.41±0.82**	**3 (1-3)**	**5.47±1.33**	**0.1±1.6**	**11.6±0.65**	**1.16±0.07**	**1.24±0.62**	**158.52±4.67**	**-0.27±0.7**

Tablo 4.12: Grup 2'de izlemin 2. yılını tamamlayan 8 olgunun antropometrik özellikleri

Hasta Sayısı:8	TY (yıl)	BSDS	VKİ SDS	Puberte evresi	Uzama hızı (cm/yıl)	Uzama Hızı SDS	KY (yıl)	KY/TY	ΔKY/TY	ÖSB (cm)	ÖSB SDS
A. K.	9.39	3	3.22	3	5	-0.41	12	1.27	0	166.7	1.07
N. A.	9.69	0.59	2.06	1	4.3	-1.32	11	1.13	0	154.9	-0.91
B. A.	10.25	1.26	1.87	3	5	-0.82	13	1.26	0.5	152.3	-1.34
D. Y.	11.75	-0.56	2.38	4	3.4	-3.33					
Z. Ü.	11.62	0.93	1.19	3	6	-0.34	12.5	1.07	0	164.1	0.64
A.E. Y.	11.52	0.51	2.38	4	3.2	-3.49	12.5	1.04	0.5	161.5	0.2
B. C.	10.98	2.54	2.03	4	2.2	-4.41	14.5	1.32	0.5	163.2	0.5
B. Y.	11.22	0.51	2.49	4	4	-2.51	12.5	1.14	0.5	160.1	0.01
Ortalama±SD	10.8±0.91	1.09±1.16	2.2±0.58	3.5(1-4)	4.13±1.2	-2±1.56	12.41±0.86	1.17±0.08	0.2±0.27	159.6±6.04	-0.1±1.01

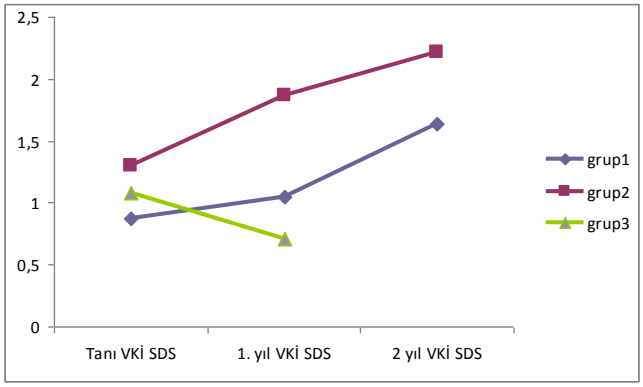
Aşağıda Şekil 4.1-4.3'te çalışma gruplarında tanıda, izlemin 1. ve 2. yılında BSDS, VKİ SDS ve ΔKY/ΔTY değişim grafikleri verilmiştir.

Gruplar BSDS açısından karşılaştırıldığında tanı esnasında tedavi gruplarında BSDS kontrol grubuna benzerdi. Tedavi gruplarında ise Grup 2'de Grup 1'e göre fazlaydı (p=0.002). İzlemin 1. yılında BSDS her 3 grupta, izlemin 2. yılında ise tedavi gruplarında benzerdi (Şekil 4.1).



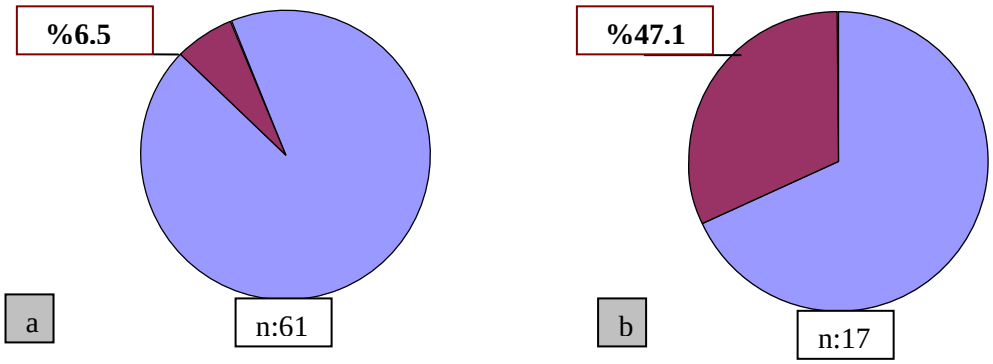
Şekil 4.1: Grupların BSDS değişim grafiği

Gruplar VKİ SDS açısından karşılaştırıldığında tanıda ve izlemin 1. yılında her 3 grupta VKİ SDS'ler benzerdi. İzlemin 2. yılında VKİ SDS Grup 2'de Grup 1'den fazlaydı (p=0.04) (Şekil 4.2)



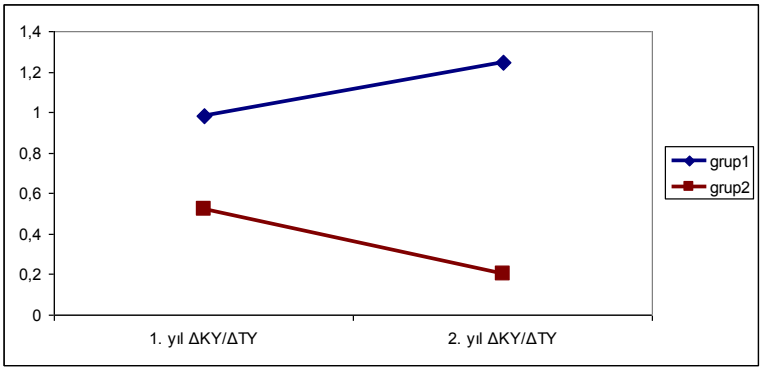
Şekil 4.2: Grupların VKİ SDS değişim grafiği

VKİ SDS tanıda 61 olgunun %6.5'unda (n:4) obezite ile uyumluyken, gruplara ayırmaksızın 2 yıllık tedavisini tamamlayan olgular değerlendirildiğinde ise 17 olgunun %47.1'i (n:8) obezdi ve istatistiksel olarak fark anlamlıydı (p=0.031) (Şekil 4.3)



Şekil 4.3: Tanı esnasında (a) ve 2. yıl sonunda (b) obez olguların tüm olgulara oranı

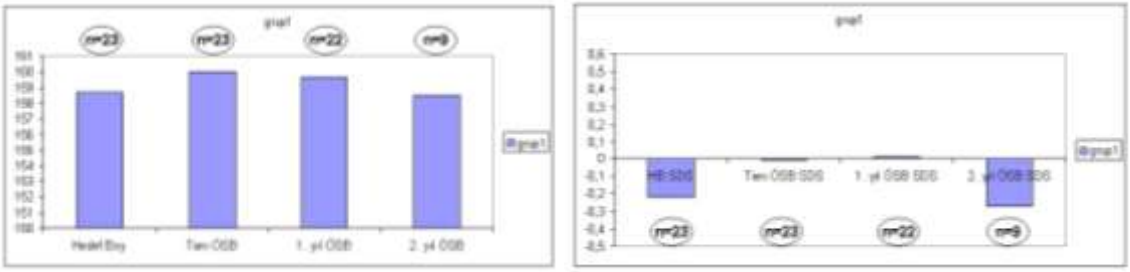
Tedavi gruplarında izlemin 1. ve 2. yıllarında ΔKY/ΔTY Grup 1'de Grup 2'den fazlaydı (1. yıl için p=0.04, 2. yıl için p=0.002) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Gruplarda ΔKY/ΔTY değişim grafiği

4.4. GRUPLARIN KENDİ İÇLERİNDE HEDEF BOY-ÖNGÖRÜLEN SON BOY KARŞILAŞTIRMALARI

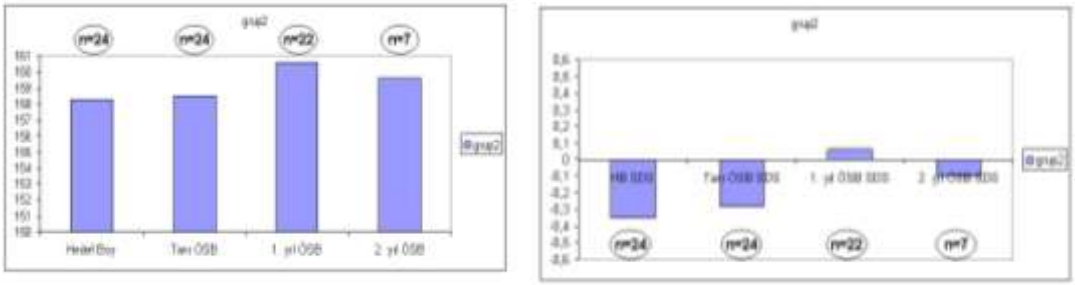
Grup 1



Şekil 4.5: Grup 1'de HB, ÖSB ve SDS'lerin karşılaştırılması (p>0.05)

Grup 1'de hedef boy, tanıdaki ÖSB, 1. yıl ÖSB ve 2. yıl ÖSB değerleri (p=0.563) ve SDS'leri (p=0.212) arasında fark yoktu (p=0.563) (Şekil 4.5).

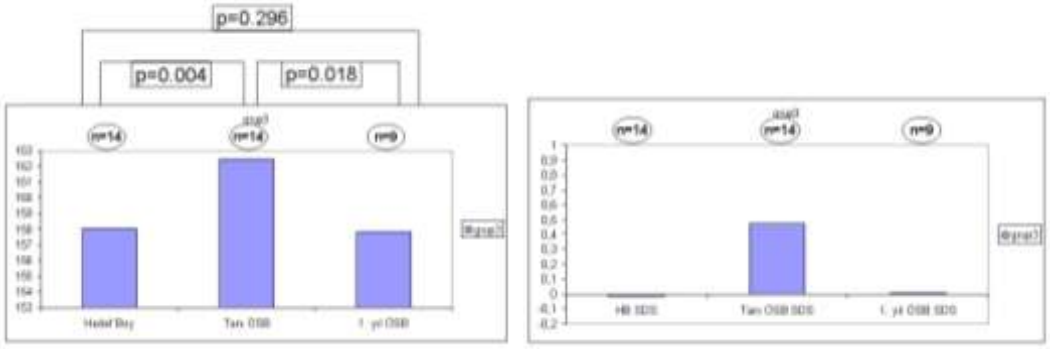
Grup 2



Şekil 4.6: Grup 2'de HB, ÖSB ve SDS'lerin karşılaştırılması (p>0.05)

Grup 2'de hedef boy, tanıdaki ÖSB, 1. yıl ÖSB ve 2. yıl ÖSB (p=0.160) ve SDS'leri arasında fark yoktu (p=0.160) (Şekil 4.6).

Grup 3 (Kontrol Grubu)



Şekil 4.7: Grup 3'de HB, ÖSB ve SDS'lerin karşılaştırılması (p>0.05)

Grup 3'de tanıda ÖSB hedef boydan istatistiksel olarak fazlaydı (p=0.004). İzlemin 1. yılında ÖSB hedef boydan farklı (p=0.296) olmazken tanı ÖSB'den azdı (p=0.018). Ancak bu grupta değerlendirme SDS yönünden yapıldığında 3 parametrede de istatistiksel olarak fark yoktu (p=0.156) (Şekil 4.7).

4.5. GRUPLAR ARASINDA HEDEF BOY-ÖNGÖRÜLEN SON BOY KARŞILAŞTIRILMASI

Grup 1, 2 ve 3 arasında hedef boy (p=0.921) ve SDS'ler (p=0.730) istatistiksel olarak farklı değildi.

Grup 1, 2 ve 3 arasında tanıdaki ÖSB (p=0.132) ve ÖSB SDS'ler (p=0.063) istatistiksel olarak farklı değildi.

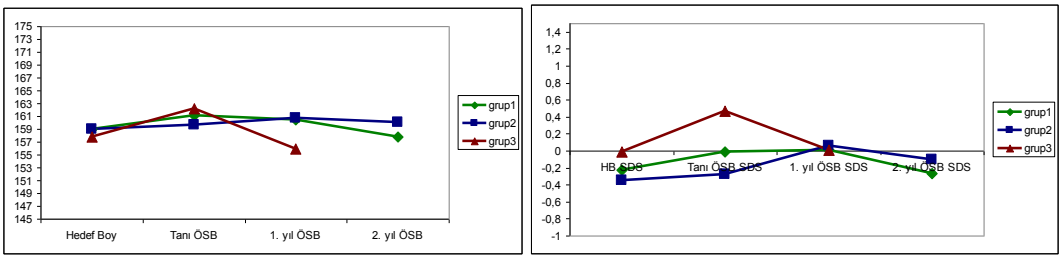
Grup 1, 2 ve 3 arasında izlemin 1. yılında ÖSB'lar (p=0.538) ve ÖSB SDS'ler (p=0.987) istatistiksel olarak farklı değildi.

Grup 1 ile Grup 2 arasında izlemin 2. yılında ÖSB (p=0.710) ve ÖSB SDS'lerde de istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0.739). Gruplar arasında HB-ÖSB ve HB SDS-ÖSB SDS aşağıda Tablo 4.13'te karşılaştırıldı.

Tablo 4.13: Grupların HB, ÖSB ve SDS'lerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Hedef boy (cm)	158.69±5.55 n=23	158.31±5.55 n=24	158.01±3.19 n=14	0.921
Hedef boy SDS	-0.22±0.93 n=23	-0.35±0.94 n=24	-0.01±0.98 n=14	0.730
Tanı ÖSB (cm)	160.03±5.33 n=23	158.54±6.85 n=24	162.47±3.78 n=14	0.132
Tanı ÖSB SDS	-0.00±0.89 n=23	-0.28±1.15 n=24	0.47±0.56 n=14	0.063
1. yıl ÖSB (cm)	159.67±5.72 n=22	160.61±5.91 n=22	157.82±5.69 n=9	0.538
1. yıl ÖSB SDS	0.01±0.97 n=22	0.06±0.99 n=22	0.00±1.02 n=9	0.987
2. yıl ÖSB (cm)	158.52±4.67 n=9	159.62±6.04 n=7		0.710
2. yıl ÖSB SDS	-0.27±0.77 n=9	-0.1±1.01 n=7		0.739

Tüm gruplarda hedef boy ve öngörülen son boy ve SDS değişim grafiği Şekil 4.8'de verildi.



Şekil 4.8: Tüm gruplarda HB-ÖSB ve HB SDS-ÖSB SDS değişim grafiği

4.6. TEDAVİSİ KESİLEN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm grubun final boya kadar izlemleri tamamlanmadığı için ve tedavi alan olguların hepsinde tedavi kürleri tamamlanmadığı için gruplar göz önüne alınmaksızın tedavi kürünü tamamlayan 24 olgunun tanıdaki ve tedavi kesimindeki verileri Tablo 4.15 ve 4.16'da verildi. Tanı ile tedavi kesimindeki veriler Tablo 4.14'de karşılaştırıldı.

Tablo 4.14: Tedavisi kesilen olgularda tedavi öncesi ile tedavi kesimindeki verilerin karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi n:24	Tedavi Kesimi n:24	p
BSDS	1.74±0.84	1.25±0.95	0.001
KY (yıl)	11.2±1.03	12±0.83	0.000
KY/TY	1.23±0.09	1.15±0.07	0.000
VKİ SDS	1.13±0.86	1.52±0.89	0.002
ÖSB (cm)	159.84±6.43	161.02±5.88	0.149
ÖSB SDS	-0.06±1.1	0.19±0.98	0.129

Tedavi kesiminde tanıya göre BSDS (p=0.001) ve KY/TY oranındaki (p=0.000) azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedavi kesiminde tanıya göre VKİ SDS'de artış anlamlıydı (P=0.002). Tedavi kesiminde ÖSB ve SDS tanıdaki ÖSB ve SDS'den ve hedef boy ve SDS'den istatistiksel olarak farklı değildi (p>0.05).

Tedavisi kesilen 24 olgunun 12'sinde tedavi kesiminden 9.8±3 ay sonra, ortalama 11.35±0.37 yaşta menarş görüldü. Kontrol grubundan menarş olan 9 vakada menarş yaşı ortalaması 9.96±0.44 olup, tedavi ile menarş yaşında ileri öteleme sağlanılmıştı ve menarş yaşları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.000).

Tablo 4.15: Tedavisi Kesilen 24 Olgunun Tedavi Öncesi Özellikleri

Toplam Hasata Sayısı: 24	Grup	Yaş (yıl)	BSDS	VKİ SDS	KY (yıl)	Hedef Boy (cm)	ÖSB (cm)	HB SDS	ÖSB SDS
E.Ç.	**1**	**8.86**	**2.12**	**0.36**	**10.5**	**157.5**	**165.3**	**-0.47**	**0.84**
M.T.	**1**	**8.26**	**0.73**	**2.2**	**9.4**	**162.5**	**158.6**	**0.37**	**-0.28**
B.M.	**1**	**8.12**	**1.35**	**1.03**	**9.5**	**160**	**165.6**	**0**	**0.94**
I.Ö.	**1**	**8.37**	**2.06**	**1.64**	**10**	**162.5**	**161.2**	**0.42**	**0.2**
B.Y.	**1**	**8.37**	**0.11**	**-0.12**	**10**	**159**	**154.6**	**-0.16**	**-0.91**
G.Ü.	**1**	**8.38**	**1.44**	**1.34**	**10**	**156.5**	**164.2**	**-0.59**	**0.7**
N.Y.	**1**	**8.14**	**0.57**	**-0.36**	**10.5**	**162**	**151.2**	**0.33**	**-1.46**
E. Y.	**2**	**8.62**	**2.63**	**-0.45**	**11**	**161.9**	**161.9**	**0.87**	**0.26**
E. B.	**2**	**8.84**	**2.11**	**1.1**	**12**	**155.9**	**155.9**	**-0.09**	**-0.74**
B. T.	**2**	**9.6**	**2.7**	**0.32**	**11**	**168.17**	**168.17**	**-0.21**	**1.32**
N. A.	**2**	**7.72**	**0.47**	**1.79**	**11**	**145.3**	**145.3**	**-1.9**	**-2.52**
E. A.	**2**	**9.67**	**0.99**	**1.29**	**13**	**150.7**	**150.7**	**-1.14**	**-1.61**
B. A.	**2**	**8.44**	**1.12**	**1.89**	**11**	**152**	**152**	**1.21**	**-1.39**
M. Z.	**2**	**9.41**	**1.65**	**0.37**	**11**	**160.8**	**160.8**	**-0.21**	**0.08**
D. A.	**2**	**8.55**	**2.52**	**1.05**	**11**	**160.8**	**160.8**	**0.21**	**0.08**
D. Y.	**2**	**9.74**	**2.43**	**1.91**	**11**	**160.2**	**160.2**	**-1.53**	**-0.01**
Z. Ü.	**2**	**9.56**	**1.42**	**0.29**	**12**	**174**	**174**	**-1.03**	**2.31**
A. E. Y.	**2**	**9.6**	**1.89**	**1.74**	**12**	**159.8**	**159.8**	**-0.17**	**-0.08**
B. C.	**2**	**9.09**	**3.55**	**1.84**	**13.5**	**159.9**	**159.9**	**1.51**	**-0.06**
A. D.	**2**	**9.91**	**1.96**	**1.25**	**12**	**164**	**164**	**0.13**	**0.62**
S. Ç.	**2**	**9.9**	**1.2**	**1.35**	**12**	**155.3**	**155.3**	**-2.12**	**-0.84**
B. Y.	**2**	**9.16**	**1.51**	**3.17**	**11.5**	**156.6**	**156.6**	**-0.84**	**-0.62**
S. E.	**2**	**9.69**	**2.91**	**1.17**	**12**	**167.6**	**167.6**	**1,01**	**1.23**
A. G.	**2**	**9.41**	**2.34**	**1.04**	**12**	**162.5**	**162.5**	**0.45**	**0.42**
Ortalama±SD		**8.97±0.5**	**1.74±0.84**	**1.13±0.86**	**11.24±1.03**	**159.18±5.43**	**159.84±6.43**	**-0,16±0.94**	**-0.06±1.1**

Tablo 4.16: Tedavisi Kesiminde Olguların Özellikleri

Toplam Hasata Sayısı: 24	Grup	Tedavi Süresi	Yaş (yıl)	BSDS	VKİ SDS	KY (yıl)	ÖSB (cm)	ÖSB SDS	Tedavi Sonrası Menarş	Menarş yaşı (yıl)	Yaklaşık Final boy (cm)	Final Boy (cm)
E.Ç.	**1**	**24 ay**	**10.75**	**0.93**	**0.67**	**12.5**	**162.8**	**0.42**	**9**	**11.4**		
M.T.	**1**	**27 ay**	**10.5**	**0.18**	**2.05**	**12**	**157,6**	**-0,45**				
B.M.	**1**	**24 ay**	**10.08**	**1,33**	**1,64**	**11**	**165,7**	**0,92**				
I.Ö.	**1**	**18 ay**	**9.77**	**2**	**2,47**	**10,5**	**160**	**0**	**13**	**10,8**		
B.Y.	**1**	**21 ay**	**10.18**	**-0.17**	**1**	**11**	**151,8**	**-1,42**				
G.Ü.	**1**	**21 ay**	**10.15**	**1.67**	**2.5**	**11**	**161,4**	**0,19**	**10**	**11,7**	**158.3**	
N.Y.	**1**	**12 ay**	**9.31**	**0.86**	**-0.55**	**11**	**155.1**	**-0.82**				
E. Y.	**2**	**15 ay**	**9.82**	**2.63**	**-0.4**	**12**	**166,4**	**1,05**	**14**	**11**		**166**
E. B.	**2**	**21 ay**	**10.3**	**2.11**	**1.92**	**13**	**157,7**	**-0,43**	**9**	**11**	**162,3**	
B. T.	**2**	**12 ay**	**10.7**	**2.7**	**0.61**	**12**	**170.47**	**1.71**				
N. A.	**2**	**33 ay**	**10.38**	**0.47**	**1.86**	**11,5**	**150,5**	**-,165**				
E. A.	**2**	**12 ay**	**10.67**	**0.99**	**1.63**	**13**	**154.4**	**-0.94**	**6**	**11,23**		
B. A.	**2**	**30 ay**	**10.71**	**1.12**	**2.08**	**13**	**153,7**	**-1,1**	**9**	**11,5**	**155,9**	
M. Z.	**2**	**12 ay**	**10.48**	**1.65**	**0.52**	**12**	**163.7**	**0.57**				
D. A.	**2**	**15 ay**	**10.1**	**2.52**	**2.08**	**12,5**	**166,8**	**1,1**				
D. Y.	**2**	15 ay	**10.92**	**2.43**	**1.91**	**11**	**160,4**	**0,03**	**9**	**11,75**		
Z. Ü.	**2**	**18 ay**	**11.09**	**1.42**	**1.98**	**12,5**	**164,2**	**0,67**				
A. E. Y.	**2**	**18 ay**	**11.02**	**1.89**	**2.3**	**12**	**162**	**0,28**				
B. C.	**2**	**12 ay**	**10.18**	**3.55**	**2**	**14**	**162**	**0.28**	**14**	**11,2**		**163.5**
A. D.	**2**	**9 ay**	**10.62**	**1.96**	**1.65**	**12,5**	**163**	**0,47**				
S. Ç.	**2**	**12 ay**	**10.6**	**1.2**	**1.61**	**12.5**	**155.3**	**-0.84**	**4**	**11**	**152**	
B. Y.	**2**	**21 ay**	**10.89**	**1.51**	**3.2**	**12,5**	**158**	**-0,38**	**9**	**11,67**	**152.3**	
S. E.	**2**	**15 ay**	**11.04**	**2.91**	**0.98**	**12,5**	**173,1**	**2,16**	**12**	**12**		
A. G.	**2**	**12 ay**	**10.34**	**2.34**	**0.92**	**12**	**168.6**	**1.45**				
Ortalama±SD		**17.8±6.34**	**10.44±0.44**	**1.25±0.95**	**1.52±0.89**	**12±0.83**	**161.02±5.88**	**0.19±0.98**	**9.83±3.04**	**11.35±0.37**	**156.16±4.31**	**164.75±1.76**

4.7. HORMONAL DEĞERLENDİRME

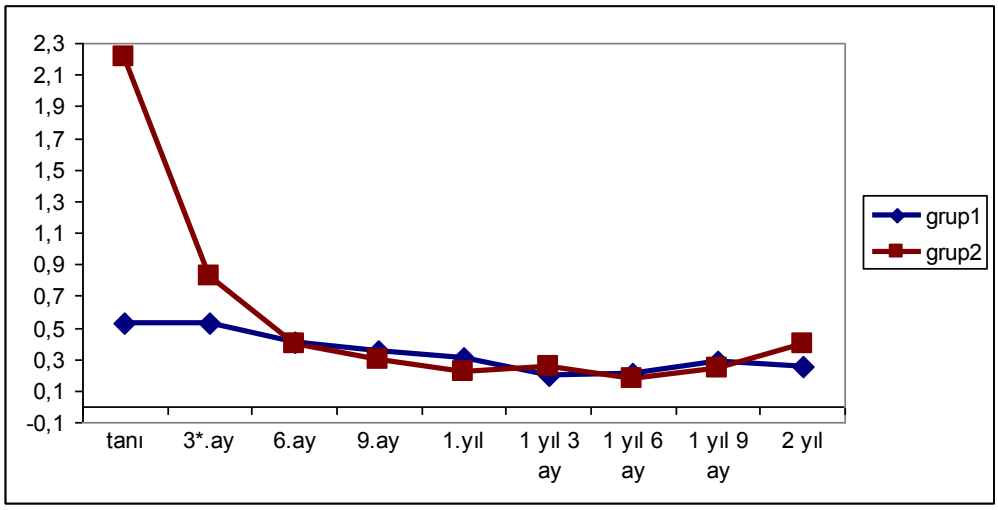
Tanıda tüm erkence ergenlikli kızlar değerlendirildiğinde bazal LH ortalaması 0.96 mIU/ml, pik LH ortalaması 9.22 mIU/ml, bazal FSH ortalaması 4.53 mIU/ml, pik FSH ortalaması 13.96 mIU/ml, östradiol ortalaması ise 33.69 pg/ml idi. Altmış bir olgunun %31.1'inde (n:19) bazal LH < 0.3 mIU/ml altında bulunurken %75.4'ünde (n:46) östradiol ≥12 pg/ml idi. Çalışma gruplarının tanıda bazal hormon değerlerinin ve GnRH uyarı testi sonuçlarının ortalamaları aşağıda Tablo 4.17'de verildi.

Tablo 4.17: Grup 1, 2, 3 ve tüm grupta bazal ve pik gonadotropin ve östradiol düzey ortalamaları

	Grup 1 n=23	Grup 2 n=24	Grup 3 N=14	Tüm grup N=61
Bazal LH (mIU/ml)	0.54 (0.09-3.32)	2.15 (0.02-18.51)	1.39 (0.1-9.17)	0.96 (0.02-18.51)
Pik LH (mIU/ml)	8.73 (4.9-20.83)	11.02 (4.05-26.64)	7.3 (5.05-19.32)	9.22 (4.05-26.64)
Bazal FSH (mIU/ml)	3.5 (1.11-6.67)	5.33 (0.45-9.63)	4.81 (0.7-7.41)	4.53 (0.45-9.63)
Pik FSH (mIU/ml)	14.04 (7-23.26)	14.06 (5.27-19.22)	13.87 (6.1-20.56)	13.96 (5.27-23.26)
Östradiol (pg/ml)	40 (5.52-67)	31.45 (11.75-65.7)	25.72 (5-89)	33.69 (5-89)

Tedavi grupları hormonal değerlendirme açısından karşılaştırıldığında tanıda Grup 2'de bazal LH ve FSH değerleri Grup 1'e göre yüksekti ($p<0.05$). Östradiol düzeyleri ise her iki grupta istatistiksel olarak farklı değildi. GnRH uyarı testinde pik LH ve pik FSH değerleri arasında da istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

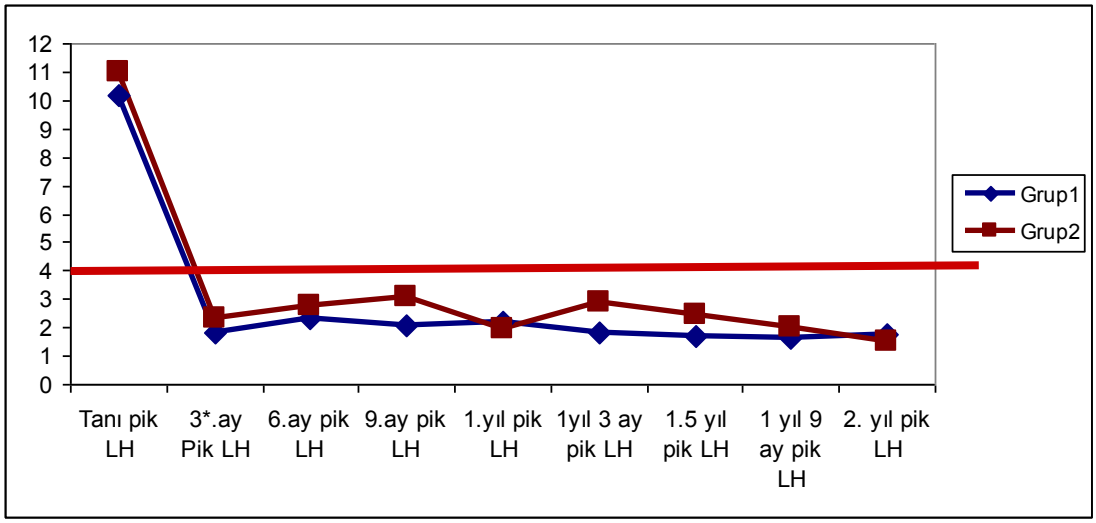
Tedavi altında 3 ay aralarla yapılan denetimlerde gruplardaki bazal LH değişimi Şekil 4.9'da görülmektedir.



*Standart GnRH uyarı testi (diğer testler GnRH analog testidir)

Şekil 4.9: Tanıda ve izlemde bazal LH değişim grafiği

Tedavi altında 3 ay aralarla yapılan denetimlerde gruplardaki pik LH değişimi Şekil 4.10'da görülmektedir.



*Standart GnRH uyarı testi (diğer testler GnRH analog testidir)

Şekil 4.10: Tanıda ve izlemde pik LH değişim grafiği (GnRHa testlerinde HHG eksen baskılanma kriteri olarak kabul edilen 4 değeri kırmızı çizgi ile gösterildi)

Grup 1 ve Grup 2'de tedavinin 3. ayında hormonal kontrolü değerlendirmek amacıyla yapılan standart GnRH uyarı testinde pik LH yanıtı Grup 1'de 1.82 (0.49-5.17) mIU/ml, Grup 2'de ise 2.35 (0.88-10.24) mIU/ml idi (Şekil 9). Her iki grupta da olguların çoğunda HHG ekseni baskılanmıştı. Sadece Grup 1'den 2 olguda, Grup 2'den ise 3 olguda pubertal progresyon kanıtları ve/veya uyarılmış LH pubertal değerleri saptanılınca 2 olguda doz aralıkları 28 günden 21 güne inilirken, geriye kalan 3 olguda ise doz 7.5 mg'a çıkıldı.

4.8. ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Grup 1 ve Grup 2'de tanı anında uterus uzunluğu, uterus ve over volümleri pubertaldi. Grup 2'de bu değerler Grup 1'den istatistiksel olarak fazla bulundu (Tablo 4.18).

Tablo 4.18: Tanıda tedavi gruplarında pelvik ultrasonografi bulguları

	Grup 1	Grup 2	P
Uterus transvers boyutu	38.45 (15-47)	49 (32-65)	0.000
Uterus volümü	3.12 (0.51-11.94)	8.64 (3.13-47.8)	0.000
Sağ over volümü	2.91 (0.98-5.57)	4.42 (1.28-14.66)	0.008
Sol over volümü	2.15 (0.58-5.7)	4.15 (1.91-8.53)	0.001

4.9. BULGULARIN ÖZETİ

1. Erkence ergenlik yakınması olan kızlar ortalama 8.53 yaşında ve 3. pubertal evrede başvurmuşlardı.
2. Semptom süresi tüm grupta ortalama 11 aydı.
3. Prematüre pubarş, intrauterin büyüme geriliği gibi tanımlanmış risk faktörleri %4.9 oranında saptandı.
4. Başvuruda bu kızların sadece %6.5'u obez olmakla birlikte fazla kiloluluk göz önüne alındığında oran %60.5'ti.
5. Anne menarş yaşı ortalaması 11.9±0.91 yaş olup, Türk toplum ortalaması ile uyumluydu.
6. Tedavi ve kontrol grupları doğum ağırlığı, doğum haftası, anne menarş yaşı, anne, baba boyu, hedef boy, öngörülen son boy ve SDS'leri yönünden benzerdi.
7. Tanıda yaş, pubertal evre ve zaten öyle planlanıldığından KY Grup 2'de Grup 1'den ileriydi.
8. Tanıda tedavi gruplarında BSDS kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildi. Tedavi gruplarında ise Grup 2'de Grup 1'e göre BSDS fazlaydı. İzlemin 1. ve 2. yıllarında gruplar arasındaki BSDS farkı ortadan kalktı.
9. Tanıda ve izlemin 1. yılında VKİ SDS 3 grupta benzerdi. Tanı anında obezite oranı %6.5 iken (4/61), tedavi altında izlemin 2. yılında bu oran %47.1'e (8/17) yükseldi ve bu artış anlamlıydı.
10. Kemik yaşı ilerleme hızı ΔKY/ΔTY tedavi gruplarında kontrol gubuna göre istatistiksel olarak azdı. Tedavi gruplarından KY ileri olan Grup 2'de beklenildiği şekilde izlemde kemik yaşının Grup 1'den daha az ilerlediği görüldü.
11. KY'nın ileri olduğu Grup 2'de izlemin 1. ve 2. yılında uzama hızı Grup 1'den azdı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1. yıl yıllık uzama hızı Grup 1'de kontrol grubuna benzer iken, Grup 2'nin kontrol grubundan azdı.

12. Tedavi gruplarının ve kontrol grubunun 1. yıl ÖSB ve SDS'leri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Tedavi gruplarının 2. yıl ÖSB ve SDS'leride benzerdi.
13. Her 3 grupta tanıda ve izlemde ÖSB SDS'ler ile hedef boy SDS'ler arasında fark yoktu.
14. Tedavisi kesilen olgular gruplara ayrılmaksızın değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlar izlemin 1. ve 2. yıl sonuçları ile uyumluydu. Tedavisi kesilen olgularda tanıya göre BSDS ve KY/TY oranı istatistiksel olarak azdı. Tedavi kesiminde VKİ SDS'de artış anlamlıydı. Tedavi kesiminde ÖSB ve SDS hem hedef boy ve SDS'sinden, hem ÖSB ve SDS'sinden istatistiksel olarak farklı değildi. Tedavi alan grupta kontrol grubuna göre menarş yaşı ortalaması ileriydi, tedavi ile menarşta öteleme sağlanılmıştı.

5. TARTIŞMA

Kızlarda daha düşük fizyolojik yaş aralığında pubertenin başlaması erken değil fakat erkene kaymış puberte olarak bilinir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda erken puberte yakınması ile pediyatrik endokrinoloji polikliniğine başvuran olgular arasında bu grubun sıklığının arttığı bildirilmektedir. Erkene kaymış puberteli olgular için belirlenmiş sabit bir yaş aralığı yoktur. Sekiz-on yaş (2,3), 7.5-8.5 yaş (4), 8-9 yaş (5) ve hatta 6-8 yaş aralığı bile (6) bu gurubun tanımlanmasında önerilmektedir. Erkene kaymış puberte normal olarak düşünülmesine karşın bu olguların pubertelerinin hızlı ilerleyebileceği ve 10 yaş öncesinde Tanner evre 4'e ulaşılması ile birlikte erken menarş görülebileceği endişesi vardır.

Biz çalışmamızda erkene kaymış normal puberteli olgularda öncelikle tedavi etkinliğini denetlemeyi amaçladık. Erken puberte semptomları 7 ile 8.5 yaş arasında başlayan çalışma grubumuzda ortalama hastaneye başvuru yaşı 8.53±0.84'tü ve olgular ortalama 3. pubertal evrede tanı almışlardı. Uzun süreli semptom veren olgular doğal olarak hastaneye daha geç başvurmuşlardı. Tüm grupta anne menarş yaşı ortalaması 11.9'du. Ülkemizden pubertedeki yüzyıllık trendi analiz etmek amacıyla 2008 yılında yapılan bir çalışmada menarş yaşı için ortalamanın 12.2±0.9 yaş olduğu ve bu yaşın 1955-1960'lı yıllarda belirlenmiş menarş yaşı için ortalama değer olan 12.4 yaşla benzer olduğu bildirilmiştir (148,149). Bizim çalışmamızda da anne menarş yaşı ortalaması Türk toplum ortalamaları ile benzer bulunmuştur.

5.1. ERKENE KAYMIŞ NORMAL PUBERTE İLE BAŞVURAN TÜM OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda erkene kaymış puberteli 61 kız olgunun %4.9 (n:3)'unda intrauterin büyüme geriliği saptandı. Fransa'da term doğan ve İUBG olan 236 kız çocukta yapılan bir çalışmada bu çocukların normal yaşta puberteye girdiği ve menarş yaşlarının İUBG olmayan çocuklarla benzer olduğu bildirilmiştir (150). Hollanda'da İUBG ile doğan çocukların puberteleri değerlendirildiğinde puberte başlangıç yaşının, puberte süresinin ve menarş yaşının kontrol grubu ile benzer olduğu ancak puberte başlangıç yaşının normal aralık içerisinde görece erken olduğu

belirtilmiştir (151). Term yenidoğanlarda İUBG insidansının gelişmiş ülkelerde %3, gelişmekte olan ülkelerde %10'un üzerinde olduğu bildirilmiştir (152). Bu sıklıkla karşılaştırdığımızda bizim çalışma grubumuzda erkene kaymış puberteli olgular arasında İUBG olan vaka sayısının genel toplumdaki sıklığa benzer olması erkene kaymış pubertede İUBG'nin risk faktörü olma ihtimalinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda erkene kaymış puberteli 61 kız olgunun %4.9 (n:3)'unda öyküde prematüre pubarş vardı. Prematüre pubarşlı 127 kız olgunun longitudinal olarak izlenildiği bir çalışmada bu kızlarda pubertenin erken-normal aralıkta başladığı ve pubertal temponun normal olduğu bildirilmiştir (153). Bir başka çalışmada ise düşük doğum ağırlığı olan prematüre pubarşlı kızlarda puberte başlangıç yaşının ve menarş yaşının düşük doğum ağırlığı olmayan prematüre pubarşlı kızlardan daha erken olduğu; 12 yaş öncesinde menarşın prematüre pubarşlı kızlarda kontrol grubundan 2 kat daha sık olduğu buna düşük doğum ağırlığı eklenildiğinde ise bu sıklığın 3 katına çıktığı bildirilmiştir (154). Bizim çalışma grubumuzda erkene kaymış puberteli olgular arasında prematüre pubarş olan vaka sayısının az olması erkene kaymış pubertede prematüre pubarşın risk faktörü olmadığını düşündürmekle birlikte öyküye dayalı olduğundan kesin bir sonuca varmak mümkün değildir.

Otuz beş yıl öncesinde Frisch ve Revelle kız adolesanlarda büyüme sıçraması ve menarş başlangıcı için kritik bir ağırlığa ulaşmanın gerekliliğine dikkat çekmişlerdir (155,156). İzleyen yıllarda yapılan çalışmalarda da erken pubertal gelişimin obezite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Wang ve arkadaşları erken pubertal gelişim gösteren kızlarda VKİ, cilt altı yağ dokusu kalınlığı ve obezite prevalansının normal ve geç pubertal gelişim gösteren kızlardan fazla olduğunu yayınlamışlardır (41). Adain ve Gordon-Larsen erken (<11 yaş) menarş olan kızlarda kiloluluk prevalansının (%41.5) daha fazla, geç (>14 yaş) menarş olan kızlarda ise daha az (%18.7) olduğunu bildirmişlerdir. Onbir ile 13 yaş arasında ortalama yaşta menarş olan kızlarda ise kiloluluk prevalansının %25 olduğunu ve erken yaşta bu oranın ikiye katlandığını göstermişlerdir (157). Davison ve arkadaşları 183 beyaz Amerikan kızı 5 yaştan 9 yaşa kadar izledikleri çalışmalarında kiloluluk ve şişmanlık prevalansının bu yaş aralığında hafif düzeyde arttığını ve en büyük artışın 7 ile 9

yaşlar arasında olduğunu belirtmiş ve 5 yaşında vücut yağ yüzdesi daha fazla olan ve 7 yaşında vücut yağ yüzdesi, VKİ persentili ve bel çevresi daha fazla olan kızların 9 yaşlarına ulaştıklarında daha ileri pubertal gelişim gösterdiklerini yayınlamışlardır (158). Frontini ve arkadaşları Bogaluse Heart çalışmasının longitudinal verilerini analiz ettikleri çalışmalarında 12 yaş öncesi ve sonrası menarş gören kız olguları karşılaştırmışlardır. Erken menarş gören kızların 5-7 yaşlar arasında VKİ'lerinde anlamlı farklılıklar olduğunu ve bu farklılığın menarş ötesinde de devam ettiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte bu çalışmada erken menarş gören kızların 5-7 yaşlar arasında obez ve kilolu gruba girmediği de belirtilmiştir (159). Çalışmamızda erkene kaymış puberteli 61 kız olgunun tanıda %6.5'u obez, %60.6'sı ise kiloluydu. Ülkemizden pubertal yaştaki değişimi analiz etmek amacıyla yakın dönemde yapılan bir çalışmada 4868 kız olgu değerlendirilmiş ve on yaş civarında pubertesi ortalama evre 3 olan 510 olguda VKİ SDS ortalaması 0.3±0.05 olarak bulunmuştur (160). Bizim gurubumuzda erkene kaymış puberteli olgularda tanıda VKİ SDS ortalamasının 1.02±0.84 olması ve ulusal örneklemdeki VKİ SDS'ye göre bu değerin fazla olması puberte başlangıç yaşının erkene kaymasında kilololuğun ve şişmanlığın etken olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde SEP'li kızlarda GnRHa tedavisi altında VKİ etkilenimine işaret eden onbir çalışma vardır (10,63,127,128,129-135). Bu çalışmalardan 2'si erkekleri de içermekteyken, biri ise 8-9 yaş aralığında başlayan erkene kaymış puberteli kız olguları içermekte olup GnRHa tedavisi öncesi tüm kızlarda ortalama VKİ SDS ortalamanın üzerindeyken, başvuru yaşını dikkate almaksızın tedavi sonrası VKİ SDS'nin artmadığı ve erişkin boya ulaşıldığında ortalama VKİ SDS'nin tedavi öncesine göre hafif azaldığı belirtilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda başvuruda 61 kız olgunun 4'ü (%6.5) obez, 33'ü (%54) kiloluydu. İzlemde ortalama VKİ SDS değişmedi ancak izlemin 2. yılında obez olguların sayısında anlamlı artış saptandı. Bu durum GnRHa tedavisi altında obeziteye eğilimin artabileceği şeklinde yorumlandı.

Erkene kaymış puberteli olguları içeren tüm grupta başvuru özelliklerinin belirlenmesini takiben bu olgularda tedavi etkinliğinin denetlenmesi ve kemik yaşı erken iken başvuran olguların, kemik yaşı ileriyken başvuran olgulara göre boy kazanımı yönünden avantajlı olup olmadıklarının denetlenmesi için çalışma grupları

oluşturuldu. Çalışma gruplarının doğum ağırlığı, doğum haftası, anne menarş yaşı, anne, baba boyu, hedef boyu, öngörülen son boyu ve SDS'leri benzerdi. Böylece karşılaştırma için dağılımları homojen olan grupların oluşumu sağlanıldı ve gruplardaki tek değişkenin kemik yaşı olmasına dikkat edildi. Tanıda homojenliği sağlanmış olan gruplarda tedavi altında HHG ekseni baskılıydı böylece hormonal denetimleri kurulmuş olan guplar izlemde de karşılaştırıldı.

5.2. GnRHa TEDAVİSİNİN BOY VE BÜYÜME HIZI ÜZERİNE ETKİLERİ

Erken puberteli olgularda GnRH analoglarıyla ilk yapılan çalışmaların sonuçlarında tedavi boyunca öngörülen son boyda önemli oranda düzelme olduğu gösterilmiştir (161-163). Bu durum pediyatrik endokrinologlar arasında fizyolojik olan normal ergenlikli olguların tedavi edilmesi yönündeki eğilimin artışına yol açmıştır (164). Çok daha yakın dönemde ise hem tedavi edilen hemde tedavisiz hastaların final boylarından elde edilen verileri içeren uzun dönem çalışmalardan farklı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (78,165-167). Bu sonuçlardaki farklılıkların çalışmalarda yaş gruplarının farklı dağılımına, olgu sayılarının azlığına, değişik son noktaların kullanımına, uygun kontrol gruplarının oluşturulmasındaki yetersizliğe ve bireysel cevaplardaki değişkenliğe bağlı olabileceği öne sürülmüştür (83).

Erken puberte 6-8 yaş arasında görüldüğü zaman GnRHa tedavisinin verilmesine bağlı boydaki yararlanımın ölçüsü tartışmalıdır. Lazar ve arkadaşları 6 yaştan sonra tanı alan SEP'li olgularda tedavi sonrası boy uzama hızının azaldığını gözlemlediler ve bu durumu tedavi öncesi büyüme plağında oluşan intrensek değişikliklerin final boya olumsuz etkisi şeklinde yorumladılar (10). Buna karşın Brito ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada tedavi başlangıcındaki takvim yaşı ile tedavi sonrası lineer büyüme arasında anlamlı bir ilişki bulamadılar. Bu çalışmada tedavi başlangıcındaki yaş erişkin final boyla negatif ilişkide olmasına karşın, normal final boya ulaşan kızların çoğuna GnRHa tedavisi 6 yaştan sonra başlanılmıştı ve bu durum 6 yaşından büyük kızlarda GnRHa tedavisiyle genetik hedef boy potansiyellerinin tedaviyle korunabileceği gözlemine yol açtı (107). Benzer şekilde Carel ve arkadaşları pubertenin 6-8 yaş arasında başladığı 42 hastada tedaviyle erişkin boy ve öngörülen erişkin son boyda anlamlı artış olduğunu bildirdiler (11). Pubertal bulguları 8-10 yaş aralığında başlamış ilerlemiş puberteli olgularda ise

GnRHa ile yapılmış çalışma sayısı azdır (8,12,13). Ancak bu çalışmalarda kontrol gruplarının bulunmaması bu yaş grubunda sorunun yanıtsız kalmasına neden olmuştur (3). GnRH analoglarıyla tedavi edilen 637'den fazla kız olgunun değerlendirildiği bir metaanalizde olguların %75'inin final boylarının hedef boylarına uygun olduğu belirtilmiştir. Final boy tedavi başlangıcındaki öngörülen son boyla karşılaştırıldığı zaman, en iyi sonuçlar tedavinin daha erken başlanıldığı hastalarda elde edilmiştir. Ancak puberte başlangıcının 8-10 yaş arasında olduğu kızlarda ise GnRH analoglarıyla tedavi sonrası öngörülen son boyda pozitif etkilenme sağlanılamamıştır (106).

Bizim yaptığımız çalışmada 7-8.5 yaş arasında semptomları başlayan erkene kaymış normal puberteli kız olgularda final boydaki kazanımların karşılaştırılması asıl amaç olmakla birlikte tez çalışmasında bu kohortun ilk 2 yıl sonuçları değerlendirildi. Hedef boyları birbirine benzeyen 3 grupta tanıda ÖSB'lar da benzerdi. Tedavi gruplarında izlemin 1. yılında yapılan değerlendirmede ÖSB'ların kontrol grubuna benzer olduğu görüldü. Tedavi gruplarında birinci yıl ÖSB'da tanıdaki ÖSB'a ve hedef boya göre artış olmamıştı. Kontrol grubunda ise tanıda ÖSB hedef boydan fazla olmasına karşın SDS olarak değerlendirildiğinde aynı fark saptanmadığından ve izlemin 1. yılında ÖSB 'un hedef boydan farkı ortadan kalktığından tanıda ÖSB'deki fazlalığın klinik anlamının olmadığı düşünüldü. İzlemin 1. yılında ÖSB'un her 3 grupta hedef boya benzer olması bu yaş grubundaki olguların tedavisiz genetik hedef boy potansiyellerine ulaşabileceklerini düşündürdü.

Tedavi grupları karşılaştırıldığında ise kemik yaşı ileri iken tedavi başlanılan Grup 2'nin izlemin 1. ve 2 yıllarında ÖSB sonuçları Grup 1'den farklı değildi. Tanı anında KY'nin ileri olması izlemin 1. ve 2. yıllarında tedavi altında ÖSB'da olumsuz etkilenmeye yol açmamıştı. Bunun nedeni tanıda kemik yaşı ileri olan Grup 2'de izleyen yıllarda KY ilerleme hızının diğer gruplardan az olması ve bu grupta başvuruda boyların uzun olması, pubertal boy kazanımlarının önemli bir kısmının başvuru öncesi kazanılmış olması olabilirdi. Bu durum ilerlemiş kemik yaşlarına rağmen erken hızlı puberteli kızlarda hem boy kazanımlarının başvuru öncesi sağlanmış olabileceği hem de tedavi ile büyüme potansiyellerinin korunabileceği şeklinde yorumlanabilirdi. Nitekim Lazar ve arkadaşları 8-9 yaş arasında erken hızlı puberteli kızlarda ortalama final boyun tedavi verilen grupta 157.26±6.16 cm,

tedavisiz grupta 156.66±5.7 cm olduğunu, final boyun hedef boy aralığında olduğunu ve her iki grupta da hedef boy aralığında veya üzerinde final boya ulaşan olguların sayısının benzer olduğunu buldular. Bu sonuçlarına ek olarak final boy ile Tanner evre 2'deki KY/TY oranı arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmasını birlikte değerlendirdiklerinde GnRHa tedavisinin final boyda artış sağlamadığını bildirdiler. Kemik uzama potansiyeli pubertenin çok erken evrelerinde, tedavi başlanılmasından çok daha önce belirlenir ve erken hızlı puberteli kızlarda ilerlemiş kemik yaşlarına karşın tedavi ile büyüme potansiyelleri korunur yorumunu yaptılar (134).

Cassio ve arkadaşları 7.5-8.5 yaş arasında pubertesi başlamış 46 hasta grubunun yarısını GnRHa ile tedavi ederek, yarısını tedavisiz izleyerek yaptıkları çalışmalarında ortalama final boyun iki grupta benzer olduğunu ve hedef boydan farklı olmadığını bildirdiler. Tedavi verilen grupta final boya ulaşan 20 hastanın 14'ünde, tedavisiz grupta final boya ulaşan 18 hastanın 12'sinde final boy hedef boylarına eşit veya fazlaydı. (4). Bu çalışmada kötü başlangıç boy prognoz kriterleri olarak kemik yaşının kronolojik yaşa göre 18 aydan daha fazla ileri olması ve boy yaşı/kemik yaşı oranının 0.9'dan az olması alındığında ise bu hastalarda final boyun iyi başlangıç boy prognozu olan hastalardan anlamlı oranda daha düşük olduğunu ancak kötü başlangıç boy prognozuna sahip olan olgularda tedavinin final boya katkı sağlamadığını belirlediler. Bu makalede araştırmacılar 7.5-8.5 yaş arasındaki olgularda tedavinin final boy üzerine olumlu etkisinin olmadığını ve boy prognozuna göre iyi veya kötü prognoza sahip olan olgularda da tedavi verilmesinin son boya katkı sağlamadığını belirttiler. Casio ve arkadaşları final boyun normal pubertede de tanımlandığı şekilde yalnızca puberte başlangıcındaki boy ve hedef boydan etkilendiğini ve tedavi öncesi boy prognozunun tedaviyle düzelmediğini bildirdiler. Ancak bu sonuca varmalarında, başlangıçta kötü boy prognozuna sahip hastaların çalışmalarında bulunmasının etkili olabileceğini vurguladılar. Nitekim benzer şekilde Magiakou ve arkadaşları 7.9 yaşında idiyopatik SEP'li GnRHa ile tedavi edilen olgulardaki final boyun tedavisiz grupta ulaşılan final boydan farklı olmadığını bildirmişlerdir (83). Pasquino ve arkadaşları ise ortalama 6.5 yaşında GnRHa ile tedavi edilen 87 kızı, ortalama 6.8 yaşında tedavisiz izlenen 32 kız olguyla karşılaştırdıklarında tedavi edilen grupta final boyu 159.8 cm, tedavisiz grupta 154.4 cm buldular ve farkın anlamlı olduğunu belirttiler (135). Bu çalışmadaki olguların

yaşının küçük olmasının ve bu olgulara daha uzun zaman periyodunda GnRHa verilmiş olmasının final boy üzerine olumlu sonuçların nedeni olabileceğini belirttiler ve pubertenin 8 yaş civarında başladığı olgularda tedavinin final boyda ancak olsa olsa minimal bir düzelmeye neden olabileceğini düşündüler (83). Biz ise bu yaş grubunda pubertesi başlayan kız olgularda kemik yaşının ileri olduğu grupta ÖSB'un kontrol grubundan farksız olduğunu gözlemledik ve bu durumu erkene kaymış normal puberteli kızlarda ileri kemik yaşı başvurusunda bu olguların boyları daha uzunken tedaviye başlanıldığından tedavi verilerek büyüme potansiyellerinin korunabileceği şeklinde yorumladık. Ancak henüz final boya ulaşıp, kontrol grubu ile karşılaştırmadığımızdan tedavinin yararını kesin olarak vurgulayamayız. Ancak kontrol grubundan daha iyi bir final boya bu grup ulaşabilirse bu yorum geçerli olacaktır.

Tanaka ve arkadaşları 1989-2004 yılları arasında SEP üzerine leuprorelin acetate etkilerini araştırdıkları 2 prospektif klinik çalışmaya (faz 2 ve faz 3 çalışmalar) kaydettikleri SEP'li çocukları izleyerek bu çocukların 76'sında (63 kız ve 13 erkek) erişkin final boyu elde ettiler. Tedavi başlangıcında takvim yaşları 7.7±2.2, kemik yaşları 10.2±1.5 olan kız olguların %90'nının hedef boy aralığında final boya ulaştıklarını ve ulaştıkları final boyun hedef boydan farklı olmadığını bildirdiler (168). Bizim çalışmamızda 2 yıllık bir süreç içerisinde tedavi ÖSB'da artış sağlamamış, tedavi grubunda ve kontrol grubunda izlemde ÖSB hedef boya benzer bulunmuştur. Sonuçlarımız Tanaka ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur.

Bouvattier ve arkadaşları 8.4 ile 10 yaş arasında evre 2-3 meme gelişimi olan, kemik yaşının 10.5 yaştan ileri olduğu ve tanıda ÖSB SD -1 ila -3 SD arasında olan ilerlemiş puberteli kız olgularda GnRHa tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için kontrollü bir çalışma yaptılar. İki yıl süreyle GnRHa tedavisi verilen 20 olgu ile tedavi almayan 10 olguyu karşılaştırdılar. Tedavi öncesi 8.3±1.8 cm/yıl olan büyüme hızı GnRHa tedavisi sırasında tedavinin ilk yılında 6.4±1.3 cm /yıla ve tedavinin 2. yılında 4.3±0.3 cm/yıla geriledi. Tedavisiz grupta ise başvuru öncesi uzama hızı 8.3±0.4 cm/yıl iken izlemin 1. yılında 8±1.8 cm, izlemin 2. yılında 6.1±1.4 cm yıla geriledi. Boyun tedavi edilen grupta 2. yıl daha kısa olduğu ve GnRHa tedavisinin kesilmesi sonrası yakalama büyümesi yaptığı gözlendi. Tedavisiz kızlarda ise büyüme hızı giderek azaldı. Bu kinetikler her iki grupta kemik yaşındaki değişim ile

açıklandı ve ikinci yıl tedavi edilen kızlarda kemik yaşında tam 1 yıllık gerilik olduğu belirtildi (3). Bizim çalışma grubumuzda 1. yıl yıllık uzama hızı Grup 1'de 6.13±1.35 cm, Grup 2'de 5.25±1.26 cm, kontrol grubunda ise 6.85±1.64 cm idi. Tedavi başlangıcında KY ileri olmayan Grup 1'de 1. yıl yıllık uzama hızı kontrol grubuna benzerdi. Tedavi başlangıcında KY ileri olan Grup 2'de yıllık uzama hızı Grup 1'den ve kontrol grubundan azdı. İzlemin 2. yılını tamamlayan tedavi gruplarında Grup 1'de 2. yıl yıllık uzama hızı 5.47±1.33 cm, Grup 2'de 4.13±1.2 cm olup 1. yıla benzer şekilde Grup 2'de Grup 1'den istatistiksel olarak azdı. Grup 2'de kemik yaşının tanıda ileri olması uzama hızında azalmayla sonuçlanmıştı. Grup 2'de 2. yıl uzama hızının en düşük olmasını biz de Bouvattier ve arkadaşları gibi kemik yaşındaki değişim ile açıklıyoruz. ΔKY/ΔTY bu grupta 2. yıl 0.2 ile tüm gruplar ve yıllar arasında en düşük değerdeydi. İleri kemik yaşına sahip bu grupta tedavinin 2. yılında neredeyse kemik yaşında hiç değişim olmamıştı. Uzama hızını etkileyebilecek diğer değişkenlerle (takvim yaşı, pubertal evre) korelasyon değerlendirildiğinde ise Grup 2'de uzama hızı kemik yaşına benzer şekilde 1. yıl ve 2. yıl o yıl ki pubertal evre ile negatif koreleydi. Diğer gruplarda bu değişkenlerle yıllık uzama hızı arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Sonuç olarak Grup 2'de kemik yaşı ile birlikte pubertal evrenin ileri olması, tedavi ile kemik yaşının değişmemesi yıllık uzama hızında azalmayla sonuçlanmıştı. Çalışmamıza benzer şekilde Massart ve arkadaşları ortalama tanı yaşı 7.4±0.81 olan idiyopatik yavaş ilerleyici (ÖSB ≥-1 SD) SEP'li 47 kız olguda GnRH analog tedavisinin 2 formunu karşılaştırdıkları çalışmalarında tedavinin 1. 2. ve 3. yıllarında büyüme hızı ve ΔKY/ΔTY azaldığını ve bu azalmanın tedavinin 24. ayından sonra anlamlılık kazandığını bulmuşlardır (169).

Weise M ve arkadaşları GnRHa tedavisinde gözlenen büyüme hızındaki azalmanın nedeninin önceki östrojen maruziyetinin indüklediği büyüme plağındaki yaşlanmaya bağlı olduğu hipotezini öne sürmüşlerdir (46). Büyüme plağındaki yaşlanma kondrosit proliferasyon oranında, longitudinal büyüme hızında, büyüme plağının uzamasında, büyüme plağının herbir zonundaki kondrosit sayısında azalma gibi büyüme plağı kartilajında yaşın ilerlemesi ile meydana gelen normal yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri yansıtır (170). Bu süreç ratlarda ve tavşanlarda yaygın bir

şekilde çalışılmış, benzer yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin çocukluk dönemi boyunca insan büyüme plağında da dereceli olarak meydana geldiği ve epifizyal füzyon ile sonlandığı bildirilmiştir (171). Bu araştırmacılar SEP için GnRHa tedavisi alan, tedavi öncesi yaşları 5.8±2.1 olan 100 kız çocukta kemik yaşı ileriliğinin GnRHa tedavisi boyunca büyümedeki patolojinin ciddiyeti kadar büyüme hızı içinde tek en iyi belirteç olduğu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde KY'nın ileri olduğu Grup 2'de yıllık uzama hızının düşük olması ve uzama hızının önceki östrojen maruziyetinin belirteçlerinden pubertal evre ile negatif korelasyon göstermesi önceki östrojen maruziyetinin büyüme plak yaşlanmasındaki rolünü destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada erkene kaymış puberteli olgularda tanımlanmış risk faktörlerinden prematüre pubarş ve intrauterin büyüme geriliğine beklenenden daha az oranda rastlanmıştır. Erkene kaymış pubertede tanıda olguların %60.5'unun obez ve kilolu olması VKİ'deki artışın pubertenin erkene kaymasında etken olabileceğini düşündürmüştür. GnRHa tedavisi sırasında da obez olguların sayısında anlamlı artış olduğu görülmüştür. İzlemin 1. ve 2. yıllarında ÖSB'un her 3 grupta hedef boya benzer olması bu yaş grubundaki olguların tedavisiz genetik hedef boy potansiyellerine ulaşabileceklerini düşündürmüştür. Bu yaş grubunda tedavi verilmesi izlemin 1. ve 2. yıllarında ÖSB'da düzelmeye neden olmamıştır. Tanı anında KY'nin ileri olması izlemin 1. ve 2. yıllarında tedavi altında ÖSB'da olumsuz etkilenmeye yol açmamıştır. Bu grupta izleyen yıllarda tedavi altında kemik yaşında ilerleme hızının diğer gruplardan belirgin az olduğu görülmüş ve başvuruda boyları daha uzun olduğu için pubertal boy kazanımlarının önemli bir kısmının başvuru öncesi kazanılmış olduğu düşünülmüş ve tedavi verilerek büyüme potansiyellerinin korunabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ancak, boy prognozu hakkında 2 yıllık izlem süresi ile kesin sonuçlara ulaşmak mümkün değildir. Bu olgular final boya ulaştıklarında erkene kaymış pubertede tedavi etkileri üzerine son söz söylenebilecektir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma ile dahil olma kriterlerine uyan 47 hasta tedavi grubuna, 14 hasta tedavi almayan kontrol grubuna dahil edilerek ve tedavi grubu kemik yaşı temelinde 2 gruba ayrılarak (kemik yaşı ≤ 10.5 yaş olan olgular Grup 1; kemik yaşı > 10.5 yaş olan olgular Grup 2), 7 ile 8.5 yaş arasında semptom veren erkene kaymış puberteli kızların genel başvuru özelliklerinin belirlenmesi ve tedavinin kısa dönemde ÖSB, uzun dönemde final boy üzerinde etkilerinin denetlenmesi ve bunun kontrol grubundaki verilerle karşılaştırılması planlandı. Ayrıca başvuruda kemik yaşı olarak daha erken başvuranlar ile başvuruda daha ileri kemik yaşı ile başvuran olgular karşılaştırıldığında son boy açısından erken kemik yaşı başvurusunun daha avantajlı olup olmadığı sorusuna yanıt aranması amaçlandı.

Bu çalışma ile demografik özellikleri, hedef boyları ve tanıdaki öngörülen son boyları benzer olan 3 grup karşılaştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır.

1. Bu çalışmada erkene kaymış puberteli olgularda tanımlanmış risk faktörlerinden prematüre pubarş ve intrauterin büyüme geriliğine beklenenden daha az oranda rastlanmıştır.
2. Erkene kaymış pubertede tanıda olguların %60.5'unun obez ve kilolu olması VKİ'deki artışın pubertenin erkene kaymasında etken olabileceğini düşündürmüştür. GnRHa tedavisi sırasında de obez olguların sayısında anlamlı artış olduğu görülmüştür.
3. İzlemin 1. ve 2. yıllarında ÖSB'un her 3 grupta hedef boya benzer olması bu yaş grubundaki olguların tedavisiz genetik hedef boy potansiyellerine ulaşabileceklerini düşündürmüştür.
4. Bu yaş grubunda tedavi verilmesi izlemin 1. ve 2. yıllarında ÖSB'da düzelmeye neden olmamıştır.
5. Tanı anında KY'nin ileri olması izlemin 1. ve 2. yıllarında tedavi altında ÖSB'da olumsuz etkilenmeye yol açmamıştır. Bu grupta izleyen yıllarda tedavi altında kemik yaşında ilerleme hızının diğer gruplardan belirgin az olduğu görülmüş ve başvuruda boyları daha uzun olduğu için pubertal boy

kazanımlarının önemli bir kısmının başvuru öncesi kazanılmış olduğu düşünülmüş ve tedavi verilerek büyüme potansiyelleri korunabilir şeklinde yorumlanmıştır.

6. Boy prognozu hakkında 2 yıllık izlem süresi ile kesin sonuçlara ulaşmak mümkün değildir. Bu olgular final boya ulaştıklarında erkene kaymış pubertede tedavi etkileri üzerine son söz söylenebilecektir.

7. ÖZET

Erkene Kaymış Puberteli Kız Olguların Klinik Özellikleri ve GnRH Analog Tedavisinin Kemik Yaşına Göre Boya Etkisi: 2 Yıllık İzlem

Giriş: Erkene kaymış puberteli olgularda GnRHa tedavisinin final boy üzerine etkileri ile ilgili yapılmış çalışma sayısı azdır. Biz bu çalışmamızda 7 ile 8.5 yaş arasında semptomları başlayan erkene kaymış puberteli kızlarda başvuru özelliklerini belirlemeyi, tedavinin kısa dönemde ÖSB, uzun dönemde final boy üzerine etkilerini kontrol grubu ile karşılaştırmayı ve kemik yaşı erken iken tedavi başlanılan grubun boy kazanımı yönünden kemik yaşı geç iken başvuran olgulardan avantajlı olup olmadıklarını denetlemeyi amaçladık.

Yöntem: Başvuruda en az Tanner evre 2 meme gelişimi olan ve klinik ve hormonal değerlendirme ile idiyopatik gerçek erken puberte tanısı konulan olgularda antropometrik değerlendirme yapıldı. Sol el bilek grafisi çekilerek kemik yaşı değerlendirildi ve ÖSB ve SDS hesaplandı. Anne ve baba boyları ölçülerek hedef boy ve SDS'si belirlendi. Tedaviyi kabul eden olgular kemik yaşı temelinde 2 gruba ayrıldı. Kemik yaşının ≤ 10.5 yaş olduğu olgular Grup 1'i, kemik yaşının >10.5 olduğu olgular Grup 2'yi oluşturdu. Tedavi onamı alınamayan olgular kontrol grubu olan Grup 3'ü oluşturdu. GnRHa tedavisi altında her 3 ayda bir antropometrik ölçümler tekrarlandı. Depo leuprolidenin ilk 3 doz uygulanmasından 3-4 gün sonra 3. ayda olgulara standart intravenöz GnRH uyarı testi yapıldı. Bu testte pik LH'nın < 3 IU/L 'den küçük olması HHG ekseninde baskılanma olarak kabul edildi. Bu baskılanmanın sağlandığı olgularda 3.75 mg depo leuprolide enjeksiyonuna 28 günde bir devam edildi. Bu olgularda denetim 3 ay ara ile GnRH analog enjeksiyonu öncesi ve GnRH analog enjeksiyonu sonrası 120. dakikada alınan kan örnekleminde LH düzeyi ölçümü yapılarak sürdürüldü. GnRH analog testinde ise pik LH yanıtının < 4 IU/L olması HHG ekseninde baskılanma kriteri olarak kabul edildi.

Bulgular: Erkence ergenlik yakınması olan kızların ortalama 8.53 yaşında ve 3. pubertal evrede başvurdukları belirlendi. Tüm grupta semptom süresi ortalaması 11 aydı. Risk faktörü olarak hem prematüre pubarş hem intrauterin büyüme

geriliği %4.9 oranında saptandı. Başvuruda tüm grubun sadece %6.5'u obez olmakla birlikte bu oran fazla kiloluluk da göz önüne alındığında %60.5'tu. Tüm grupta anne menarş yaşı ortalaması 11.9±0.91 yaş olup, Türk toplum ortalaması ile uyumluydu. Tedavi ve kontrol grupları doğum ağırlığı, doğum haftası, anne menarş yaşı, anne, baba boyu, hedef boy, öngörülen son boy ve SDS'leri yönünden benzerdi. Tanıda tedavi gruplarında BSDS kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildi. Tedavi gruplarında ise Grup 2'de Grup 1'e göre BSDS fazlaydı. İzlemin 1. ve 2. yıllarında gruplar arasındaki BSDS farkı ortadan kalktı. Tanıda ve izlemin 1. yılında VKİ SDS 3 grupta benzerdi. Ancak tanı anında obezite oranı %6.5 iken (4/61), tedavi altında izlemin 2. yılında bu oran %47.1'e (8/17) yükseldi ve bu artış anlamlıydı. Kemik yaşı ilerleme hızı ΔKY/ΔTY tedavi gruplarında kontrol gubuna göre istatistiksel olarak azdı. KY'nın ileri olduğu Grup 2'de izlemin 1. ve 2. yılında uzama hızı Grup 1'den azdı. Kontol grubu ile karşılaştırıldığında 1. yıl yıllık uzama hızı Grup 1'de kontrol grubuna benzer iken, Grup 2'nin kontrol grubundan azdı. Tedavi gruplarının ve kontrol grubunun 1. yıl ÖSB ve SDS'leri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Tedavi gruplarının 2. yıl ÖSB ve SDS'leride benzerdi. Her 3 grupta tanıda ve izlemde ÖSB SDS'ler ile hedef boy SDS'ler arasında fark yoktu.

Sonuç: Erkene kaymış puberteli kızlarda kontrol grubunda ve tedavi gruplarında izlemde ÖSB'un hedef boya benzer olması ve her 3 grubun tanıda ve izlemde ÖSB değerlerinde fark bulunmaması bu yaş grubundaki olguların tedavisiz genetik hedef boy potansiyellerine ulaşabileceklerini düşündürmüştür. Boy prognozu hakkında 2 yıllık izlem süresi ile kesin sonuçlara ulaşmak mümkün değildir. Bu olgular final boya ulaştıklarında erkene kaymış pubertede tedavi etkileri üzerine son söz söylenebilecektir.

Anahtar Sözcükler: Boy, erkene kaymış puberte, erken puberte, GnRHa tedavisi, kız

8. SUMMARY

Clinical Characteristics of Girls with Early Puberty and Effect of GnRHa Treatment on Height depending on the Bone Age: A-two-year Follow-up

Background: There are only few studies about the effect of GnRHa treatment on final height in early puberty patients. In this study, we aimed to define application properties, the effects of treatment on short term predicted adult height and in long term on final height by comparing to control group and whether timing of treatment has advantage or not in applied patients with early bone age when compared to patients with advanced bone.

Methods: Anthropometric evaluation was done during the application to the patients who had at least Tanner stage 2 breast development and were diagnosed as idiopathic central precocious puberty depending on clinical and hormonal evaluations. Bone age was determined by left hand X-ray and predicted adult height and standart deviation score were calculated. Target height and standart deviation score were defined after the measurement of parents' heights. Patients who accepted treatment were divided into 2 groups according to their bone ages. Patients with bone age ≤ 10.5 years composed Group 1, whereas the others with bone age > 10.5 years composed Group 2. Patient who did not accept treatment were included in Group 3 as control group. Anthropometric measurements were repeated in every 3 months during the GnRHa treatment. Three-four days after the first 3 administrations of depot leuprolide acetate, intravenous GnRH stimulation test was applied to patients. Peak LH < 3 IU/L was accepted as supression in HHG axis. Depot leuprolide injection as 3.75 mg was continued in every 28 days to patients who showed this supression. Patient were evaluated by LH level measurements in blood samples just before and 120 minutes after the GnRHa injection in 3 months periods. Peak LH response < 4 IU/L at GnRHa test was accepted as HHG axis supression criteria.

Results: Girls with early puberty had mean age of 8.53 years and pubertal stage 3 at application. General mean symptom duration was 11 months in whole group. Both premature pubarche and intrauterine growth retardation were defined as risk factors in rates of 4.9%. Although the obesity rate was 6.5% at application, when

overweight was countered, it increased tp 60.5%. Mean mother's menarche age was 11.9±0.91 years which was compatible with mean of Turkish population. Treament and control groups did not show significant differences in birth weight, gestational week, mother's menarche age, parental height, target height, predicted adult height and Standard deviation score. Height SDS was not statistically different in treatment and control groups during the diagnosis. In treatment groups, height SDS was greater in Group 2 when compared to Group 1. At the end of 1st and 2nd years of the treatment, the difference between groups disappeared. Both at diagnosis and at the end of first years, body mass index SDS were similar in three groups, but although obesity rate was 6.5% (4/61) at diagnosis, it increased to 47.1% (8/17) at the second year of the treatment and this was statistically significant. ΔBone age/Δchronological age was statistically lower in treatments groups in comparison to control group. Growth velocity was lower in Group 2 which had advanced bone age in comparison to Group 1. Although growth velocity was similar between Group 1 and control group at the end of the first year, it was lower in Group 2. There were not statistically significant differences in first year predicted adult height and SDS of treatment and control groups. Also 2nd year predicted adult height and SDS of treatment groups were similar. In each group, predicted adult height and SDS did not show difference to target height both at diagnosis and on follow-up.

Conclusion: Similarity of predicted adult height to target height in girls with early puberty both in control and treatment groups on follow-up and no difference in predicted adult height both at diagnosis and follow-up in three groups suggest that patients in that age group has potential to reach genetic target height without treatment. It is difficult to have certain results about height prognosis by a-two-year follow-up. When these patients reach their final heights, it may be clear to have idea on effects of treatment in early puberty.

Key words: early puberty, girl, GnRHa treatment, height, precoious puberty

9. KAYNAKLAR

1. Mul D, Oostdijk W, Drop SLS. Early puberty in girls. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2002;16(1):153-163.
2. Mul D, de Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Drop SL. Auxological and biochemical evaluation of pubertal suppression with the GnRH agonist leuprolide acetate in early and precocious puberty. Hormone Research 1999;51:270-276.
3. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, Bougneres PF. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999;84:3575-3578.
4. Cassio A, CacciariE, 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. Archives of Disease in Childhood 1999;81:329-332.
5. Lebrethon MC, Bourguignon JP. Management of central isosexual precocity: diagnosis, treatment, outcome. Current Opinion in Pediatrics 2000;12:394-399.
6. 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. Pediatrics 1999;104:936-941.
7. Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HFL. Idiopathic precocious puberty in girls: long term effects on adolescent behavior. Acta Endocrinologica (Cophenh) 1986;279 (Suppl): 247-253.
8. Kletter GM, Klech RP. Clinical review 60: effects of gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy on adult stature in precocious puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1994;79:331-334.
9. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, on behalf of the members of the ESPE-LWPES GnRH Analogs Concensus Conference Group.

Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics 2009;123:752-762.

10. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007;92 (9):3483-3489.

11. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J, Chaussain JL. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999;84:1973-1978.

12. Kauli R, Korneich L, Laron Z. Pubertal development, growth and final height in girls with sexual precocity after therapy with the GnRH analog D-TRP-6-LHRH. Hormone Research 1990;33:11-17.

13. Brauner R, Adan L, Malandry F, Zantleifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1994;79:415-420.

14. Wheeler MD. Physical changes of puberty. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1991;29:1-14.

15. 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. Endocrine Reviews 2003;24:668-693.

16. Kaprio J, Rimpela A, Winter T, Viken RJ, Rimpela M, Rose RJ. Common genetic influences on BMI and age at menarche. Human Biology 1995;67:739-753.

17. Eaves L, Silberg J, Foley D, Bulik C, Maes H, Erkanli A, Angold A, Costello EJ, Worthman C. Genetic and environmental influences on the relative timing of pubertal cahnge. Twin Research and Human Genetics 2004;7:471-481.

18. Styne DM. The physiology of puberty. In: Brook CG, Hindmarsh P.C (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. 4th Ed. London Blackwall Science Ltd. 2001, p.140-164.

19. Hayes FJ, Crowley WF. Jr. Gonadotropin in pulsations across development. Hormone Research 1998;49:163-168.

20. Wildt L, Marshall G, Knobil E. Experimental induction of puberty in the infantile female rhesus monkey. Science 1980;207:1373-1375.

21. Ojeda SR, Heger S. New thought on female precocious puberty. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 2001;14:245-256.

22. Bouguignon JP, Gerard A, Alvarez Gonaales ML, Franchimont P. Neuroendocrine mechanism of onset of puberty. Sequential reduction in activity of inhibitory and facilitatory N-metil-D-aspartat reseptors. The Journal of Clinical Investigation 1992;90:1736-1744.

23. Ojeda SR, Urbanski HF. Puberty in the rat. In Knobil E, Neill JD (eds), The physiology of reproduction. New York: Raven Press, 1994;363-407.

24. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. Hormone Research 2002;57 (suppl 2):2-14.

25. Delmarre-van de Wall HA. Regulation of puberty. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2002;16:1-12.

26. Zamorano PL, Mahesh VB, Sevilla LD, Brann DW. Excitatory aminoacid reseptors and puberty. Steroids 1998;63:268-270.

27. Terasawas E, Luchansky LL, Kasuya E, Nyberg CL. An increase in glutamate release follows a decrease in GABA and the pubertal increase in LHRH release in female monkeys. Journal of Neuroendocrinology 1999;11:275-282.

28. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, Matagne V, Mungenast AE. The neuroendocrine regulation of puberty: Is the time ripe for a systems biology approach? Endocrinology 2006;147:1166-1174.

29. Seminara S, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinof KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J,

Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF Jr, Aparicio SA, Colledge WH. The GPR54 gene as aregulator of puberty. The New England Journal of Medicine 2003;349:1614-1627.

30. Messager S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Thresher RR, Malinge I, Lomet D, Carlton MB, Colledge WH, Caraty A, Aparicio SA. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2005;102:1761-1766.

31. 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. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2005;102:2129-2134.

32. Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Castellano JM, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, Gaytan F, Aquilar E, Pinilla L, Diequez C, Tena-Sempere M. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. The Journal of Physiology 2004;561:379-386.

33. d'Anglemont de Tassigny X, Fagg LA, Dixon JP, Day K, Leitch HG, Hendrick AG, Zahn D, Franceschini I, Caraty A, Carlton MB, Aparicio SA, Colledge WH. Hypogonadotropic hypogonadism in mice lacking a functional Kiss 1 gene. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2007;104:10714-10719.

34. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, Seminara SB, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. The New England Journal of Medicine 2008;358:709-715.

35. Hiney JK, Srivastava V, Nyberg CL, Ojeda SR, Dees WL. Insulin-like growth factor I of peripheral origin acts centrally to accelerate the initiation of female puberty. Endocrinology 1996;137:3717-3728.

36. Childs GV. Growth hormone cells as co-gonadotropes: partners in the regulation of the reproductive system. Trends in Endocrinology and Metabolism 2000;11:168-175.

37. Marshall W. Interrelationships of skeletal maturation, sexual development and somatic growth in man. Annals of Human Biology 1974;1:29.

38. Boyar RM, Finkelstein JW, David R, Roffwarq H, Kapen S, Weitzman ED, Hellman L. Twenty-four hour patterns of plasma luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in sexual precocity. The New England Journal of Medicine 1973;289:282.

39. Tanner J, Whitehouse R. A note on the bone age at which patients with true isolated growth hormone deficiency enter puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1975;41:788.

40. Frisch R. Body fat, puberty, and fertility. Biological Reviews 1984;5:161-188.

41. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. Pediatrics 2002;110:903-910.

42. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin misense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. Nature Genetics 1998;18:213-215.

43. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Lank E, Bottomley B, Lopez-Fernandez J, Ferraz-Amaro I, Dattani MT, Ercan O, Myhre AG, Retterstol L, Stanhope R, Edge JA, McKenzie S, Lessan N, Ghodsi M, De Rosa V, Perna F, Fontana S, Barroso I, Undlien DE, O'Rahilly S. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. The New England Journal of Medicine 2007;356:237-247.

44. Apter D, Butzow T, Laughlin G, Yen S. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1993; 76:940-949.

45. Öcal G. Pubertal fizyoloji. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 2003;137-153.

46. Weise M, Flor A, Barnes KM, Cutler GB, Baron J. Determinants of growth during gonadotropin-releasing hormone analog therapy for precocious puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004;89(1):103-107.

47. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. Archives of Disease in Childhood 1969;44:291-303.

48. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. Clinical Endocrinology 2002;56:129-148.

49. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeir CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in Office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings Network. Pediatrics 1997;99:505-512.

50. Herman-Giddens ME, Kaplowitz PB, Wasserman R. Navigating the recent articles on girls'puberty in Pediatrics: what do we know and where do we go from here? Pediatrics 2004;113:911-917.

51. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Pediatrics 2002;110:752-757.

52. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Ryan AS. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. Pediatrics 2002;110:911-919.

53. Kaplowitz P, Oberfield S, the Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Pediatrics 1999;104:936-941.

54. Rosenfield RL, Bachrach LK, Chernausek SD, Gertner JM, Gottschalk M, Hardin DS, Pescovitz OH, Saenqer P. Current age of onset of puberty. Pediatrics 2000;106:622-623.

55. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? Pediatrics 2003;111:47-51.

56. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sorensen TI, Dunkel L, Himes JH, TeilmannG, Swan SH. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. Pediatrics 2008;121(Suppl 3):S172-S191.

57. Lee JM, Appuqliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC. Weight status in young girls and the onset of puberty. Pediatrics 2007;119:e624-e630.

58. Sloboda DM, Hart R, Doherty DA, Pennell CE, Hickey M. Age at menarche: influences of prenatal and postnatal growth. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007;92:46-50.

59. Berberoglu M. Precocious puberty and normal variant puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology 2009;1(4):164-174.

60. Brito VN, Latrorico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia and Metabologia 2008;52(1):18-31.

61. Papadimitriou A, Beri D, Tsialla A, Fretzayas A, Psychou F, Nicolaidou P. Early growth acceleration in girls with idiopathic precocious puberty. Journal of Pediatrics 2006;149:43-46.

62. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Archives of Disease in Childhood 1970;45:13-23.

63. 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. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999;84(12):4583-4590.

64. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999;84:411-414.

65. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Philip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. European Journal of Endocrinology 2006;154:891-898.

66. 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. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999;84:415-423.

67. Leger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment ? Journal of Pediatrics 2000;137:819-825.

68. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MBF, Thirone ACP, Jorge BH, Arnhold IJP, Mendonca BB. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999;84:3539-3544.

69. Oerter KE, Manasco PK, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler Jr GB. Adult height in precoicous puberty after long-term treatment with deslorelin. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1991;73:1235-1240.

70. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, Stene M. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. Journal of Pediatrics 1995;127:40-46.

71. Cavallo A, Richards GE, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotrophin-releasing hormone test for precocious puberty. Clinical Endocrinology (Oxf) 1995;42:641-646.

72. Eckert KL, Wilson DM, Bachrach LK, Anhalt H, Habiby RL, Olney RC, Hintz RL, Neely EK. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. Pediatrics 1996;97:517-519.

73. 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. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004;89:4338-4342.

74. 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. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007;92:1424-1429.

75. Bhatia S, Neely EK, Wilson DM. Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy. Pediatrics 2002;109:E30.

76. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. Human Reproduction Update 2004;10:135-147.

77. Bayley N, Pinneau S. Tables for predicting adult height from skeletal age. Journal of Pediatrics 1952;14:432-441.

78. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzelan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by Bayley-Pinneau method. Hormone Research 1997;47:54-61.

79. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. Journal of Pediatrics 1995;126:955-958.

80. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. European Journal of Pediatrics 1995;154(3):182-186.

81. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, Bertelloni S, Urso L, Galluzzi F, Pasquino AM, Pozzan G, Guarneri MP, Cisternino M, De Luca F, Gargantini L, Pilotta A, Sposito M, Tonini G. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 2000;13:Suppl 1:687-693.

82. Carel JC, Leger J. Precocious Puberty. The New England Journal of Medicine 2008;358(22):2366-2377.

83. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Lavidou G, Vakaki M, Papaefstathiou A, Lalioti N, Kanaka-Gantenbein C, Piaditis G, Chrousos GP, Dacou-Voutetakis CD. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010;95(1):109-117.

84. Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. Precocious puberty. A report of 96 cases. American Journal of Diseases of Children 1968;115:309-321.

85. Murram D, Dewhurst J, Grant DB. Precocious puberty: a follow-up study. Archives of Disease in Childhood 1984;59:77-78.

86. Schoevaart CE, Drop SLS, Otten BJ, Slijper FME, Degenhart HJ. Growth analysis up to final height and psychosocial adjustment of treated and untreated patients with precocious puberty. Hormone Research 1990;34:197-203.

87. Kletter GB, Kelch RP. Effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1994;79:331-334.

88. Boepple PA, Frisch LS, Wierman ME. Growth, final height, and reproduction function following GnRH agonist-induced pituitary-gonadal supression in central precocious puberty. Proc of the 75th Annual Meet of The Endocrine Society. 1993, 10.

89. Marti-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. Journal of Pediatrics 1997;131:618-621.

90. Tremblay L, Frigon JY. Precocious puberty in adolescent girls: a biomarker of later psychosocial adjustment problems. Child Psychiatry and Human Development 2005;36:73-94.

91. Partsch CJ, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2002;16:165-189.

92. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, Borrelli P, Crisafulli G, Wasniewska M, De Luca F. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height

outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. European Journal of Endocrinology 1999;141(2):140-144.

93. 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. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001;86(10):4711-4716.

94. Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1995;80(2):546-551.

95. Kaltiala-Heino R, Marttunen M, Rantanen P, Rimpela M. Early puberty is associated with mental health problems in middle adolescence. Social Science and Medicine 2003;57(6):1055-1064.

96. Roger M, Lahlou N, Chaussain JL. Gonadotropin-releasing hormone testing in pediatrics. In: Ranke MB, ed. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents. Heidelberg, Germany: Johann Ambrosius Barth; 1996;346-369.

97. Garibaldi LR, Aceto T Jr, Weber C, Pang S. The relationship between luteinizing hormone and estradiol secretion in female precocious puberty: evaluation by sensitive gonadotropin assays and the leuprolide stimuation test. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1993;76(4):851-856.

98. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Virdis R, Gussinye M, Carrascosa A, Saenger P, Vicens-Calvet E. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1994;78(1):30-35.

99. Bay K, Anderson AM, Skakkebaek NE. Estradiol levels in prepubertal boys and girls: analytical challenges. International Journal of Andrology 2004;27(5):266-273.

100. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, Bindi G, Borrelli P, De Sanctis V, Farello G, Galluzzi F, Gardantini L, Lo Presti D, Sposito M, Tato L. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 2000;13(suppl 1):695-701.

101. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implicationsin pediatrics. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 2000;13:S723-S737.

102. Toguchi H. Pharmaceutical manipulation of leuprorelin acetate to improve clinical performance. Journal of International Medical Research 1990;18(suppl):35-41.

103. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. Paediatric Drugs 2004;6(4):211-231.

104. Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M, Chaussain JL. Treatment of central precocious puberty with depot leuproprelin. French Leuprorelin Trial Group. European Journal of Endocrinology 1995;132(6):699-704.

105. Partsch CJ, Hümmelink R, Peter M, Sippell WG, Oostdijk W, Odink RJ, Drop SL. Comparison of complete and incomplete suppression of pituitary-gonadal activity in girls with central precocious puberty: influence on growth and predicted final height. The German-Dutch Precocious Puberty Study Group. Hormone Research 1993;39:111-117.

106. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. Endocrine Development 2005;8:94-125.

107. Brito VN, Latronico AC, Cuiker P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold IJP, Mendonca BB. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008;93(7):2662-2669.

108. Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M, Lucas C, Chaussain JL. Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuprorelin 3-month depot (11.25 mg). Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2002;87:4111-4116.

109. Eugster EA, Clarke W, Kletter GB, Lee PA, Neely EK, Reiter EO, Saenger P, Shulman D, Silverman L, Flood L, Gray W, Tiernay D. Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in children with central precocious puberty: a multicenter trial. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007;92(5):1697-1704.

110. Tanaka T, Hibi I, Kato K, Saito S, Shimizu N, Suwa S, Nakajima H. A dose finding study of a super long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analog (leuprolide acetate depot, TAP-144-SR) in the treatment of central precoicous puberty. The TAP-144-SR CPP Study Group. Endocrinologia Japonica 1991;38:369-376.

111. Lee PA. Central precocious puberty. An overview of diagnosis, treatment, and outcome. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1992;28:901-918.

112. Neely EK, Wilson DM, LeePA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. Journal of Pediatr ics 1995;127(1):47-52.

113. Lee PA. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine 1994;148:369-376.

114. Cook JS, Doty KL, Conn PM, Hansen JR. Assessment of depot leuprolide acetate dose-adequacy for central precocious puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1992;74:1206-1209.

115. Witchel SF, Baens-Bailon RG, Lee PA. Treatment of central precocious puberty: comparison of urinary gonadotropin excretion and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation tests in monitoring GnRH analog therapy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996;81:1353-1356.

116. Klein KO, Baron J, Barnes KM, Pescovitz OH, Cutler GB Jr. Use of an ultrasensitive recombinant cell bioassay to determine estrogen levels in girls with precocious puberty treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998;83:2387-2389.

117. Salerno M, Di Maio S, Gasparini N, Mariano A, Machia V, Tenore A. Central precocious puberty: a single blood sample after gonadotropin-releasing hormone agonist administration in monitoring treatment. Hormone Research 1998;50:205-211.

118. 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. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999;84:4536-4540.

119. Neely EK, Wilson DM, Bachrach LK. Efficacy of depot leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty. Pediatric Research 1993;29(suppl):83A.

120. Kappy MS, Ganong CS. Advances in the treatment of precocious puberty. Advances in Pediatrics 1994;41:223-261.

121. Parker KL, Baens-Bailon RG, Lee PA. Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1991;73:50-52.

122. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, Wintergerst K, Chi C, Klein KO, Neely EK. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2006;91(5):1862-1867.

123. Mul D, Versluis-den Bieman HJ, Slijper FM, Oostdijk W, Waelkens JJ, Drop SL. Psychological assessments before and after treatment of early puberty in adopted children. Acta Paediatrica 2001;90(9):965-971.

124. Xhrouet-Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C, Craen M, Dooms L, Malvaux P, Kanen F, Bourguignon JP. Longitudinal study of behavioral and affective

patterns in girls with central precocious puberty during long-acting triptorelin therapy. Acta Paediatrica 1997;86(8):808-815.

125. Grigorova M, Sherwin BB, Tulandi T. Effects of treatment with leuprolide acetate depot on working memory and executive functions in young premenopausal women. Psychoneuroendocrinology 2006;31(8):935-947.

126. Boot AM, de Muinck Keizer-Schrama S, Pols HA, Krenning EP, Drop SL. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998;83:370-373.

127. 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. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999;84:4480-4488.

128. 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. Clinical Endocrinology (Oxf) 2004;61:626-634.

129. Van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2002;87(2):506-512.

130. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, Tato L. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and withour calcium supplementation. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2003;88(3):1096-1101.

131. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Seqni M, Rosano M, Messina MF, Lombardo F. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-

suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. European Journal of Endocrinology 2004;150(4):533-537.

132. Messaaoui A, Massa G, Tenoutasse S, Heinrichs C. Treatment of central precocious puberty with gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) in girls: breast development, skeletal maturation, height and weight evolution during and after treatment (in French). Revue Medicale de Bruxelles 2005;26(1):27-32.

133. Traggiai C, Perucchin PP, Zerbini K, Gastaldi R, De Biasio P, Lorini R. Outcome after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: effects on body mass index and final height. European Journal of Endocrinology 2005;153(3):463-464.

134. Lazar L, Kauli R, Pertzelan 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. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2002;87(5):2090-2094.

135. 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. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008;93(1):190-195.

136. Unal O, Berberoglu M, Evliyaoglu O, Adıyaman P, Aycan Z, Ocal G. Effects on bone mineral density of gonadotropin releasing hormone analogs used in the treatment of central precocious puberty. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 2003;16(3):407-411.

137. Pasquino AM, Municchi G, Pucarelli I, Segni M, Mancini MA, Troiani S. Combined treatment with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone in central precocious puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996;81:948-951.

138. Pucarelli I, Segni m, Ortore M, Arcadi E, Pasquino AM. Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult

height in precocious puberty: a further contribution. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 2003;16:1005-1010.

139. Vottero A, Pedori S, Verna M, Pagano B, Cappa M, Loche S, Bernasconi S, Ghizzoni L. Final height in girls with central idiopathic precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog and oxandrolone. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2006;91:1284-1287.

140. Roth C. Therapeutic potential of GnRH antagonists in the treatment of precocious puberty. Expert Opinion on Investigational Drugs 2002;11(9):1253-1259.

141. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Paediatrica 2006;95(12):1635-1641.

142. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. Acta Paediatrica 2006;95(2):194-198.

143. Dannemann A, Ernert A, Rücker P, Bau AM, Martus P, Krude H, Babitsch B, Wiegand S. Ethnicity and comorbidities in an overweight and obese multiethnic childhood cohort in Berlin. ActaPaediatrica 2011; 100(4): 578-584.

144. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press.

145. Bayley N, Pinneau S. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with Greulich-Pyle hand standards. Journal of Pediatrics 1952;40:423-441.

146. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near final-height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000;85(10):3653-3660.

147. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents. Archieves of Disease in Childhood 1970;45:755-762.

148. Bundak R, Darendeliler F, Günöz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology 2008;1(1):8-14.

149. Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual maturation in Turkish girls. Annals of Human Biology 1975;2:49-59.

150. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porguet D, Collin D, Czernichow P. Reduced final height and indications for early development of insulin resistance in a 20 year old population born with intrauterine growth retardation. British Medical Journal 1997;315:341-347.

151. Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: five-year results of a randomized, double blind-response trial. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999;84:3064-3070.

152. Ferraz EM, Cray RH, Cunha TM. Determinants of preterm delivery and intrauterine growth retardation in North-East Brazil. International Journal of Epidemiology 1990;19:101-108.

153. Ibanez L, Virdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizzoni L, Albisu MA, Carrascosa A, Bernasconi S, Vicens-Calvet E. Natural history of premature pubarche: an auxological study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1992;74(2):254-257.

154. Ibanez L, Jimenez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. Pediatrics 2006;117:117-121.

155. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. Science 1970;169:397-399.

156. Frisch RE, Revelle R. The height and weight of girls and boys at the time of initiation of the adolescent growth spurt in height and weight and the relationship to menarche. Human Biology 1971;43:140-159.

157. Adair LS, Gordon-Larsen P. Maturational timing and overweight prevalence in US adolescent girls. American Journal of Public Health 2001;91:642-644.

158. Davison KK, Susman EJ, Birch LL. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. Pediatrics 2003;111:815-821.

159. Frontini MG, Srinivasan SR, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: the Bogalusa Heart Study. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders 2003;27:1398-1404.

160. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. Puberty and influencing factors in schoolgirls living in İstanbul: End of the secular trend? Pediatrics 2011;128:e40-e45.

161. Boepple PA, Mansfield MJ, Crawford JD, Crigler IF, Jr Blizzard RM, Crowley WF, Jr. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central puberty: an analysis of growth data in a developmental context. Acta Paediatrica Scandinavica Supplement 1990;367:38-43.

162. Brauner R, Malandry F, Rappaport R. Predictive factors for the effect of gonadotrophin releasing hormone analogue therapy on the height of girls with idiopathic precocious puberty. European Journal of Pediatrics 1992;151:728-730.

163. Hummelink R, Oostdijk W, Partsch CJ, Odink RJ, Drop SL, Sippel 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. Hormone and Metabolic Research 1992;24:122-126.

164. Kreiter ML, CaraJF, Rosenfield RL. Modifying the outcome of complete precocious puberty: to treat or not to treat. In: Grave GD, Cutler GB, eds. Sexual precocity. New york: Raven Pres, 1993;109-120.

165. Oerter KE, Manasco PK, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler GB, Jr. Effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonistson final height in luteinizing hormone-releasing hormone-dependent precocious puberty. Acta Paediatrica Supplement 1993;388:62-68.

166. Cacciari E, Cassio A, Balsamo A, Colli C, Cicognani A, Pirazzoli P, Tani G, Brondelli L, Mandini M, Bovicelli L. Long-term follow-up and final height in girls with central precocious puberty treated with luteinizing hormone-releasing hormone analogue nasal spray. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine 1994;148:1194-1199.

167. Osstdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwe C, Jansen M, Gevrer WJ, Waelkens J, Drop S. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. Archives Disease in Childhood 1996;75:292-297.

168. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, Satoh M, Kugu K. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005;90(3):1371-1376.

169. Massart F, Federico G, Harrell JC, Saggese G. Growth outcome during GnRH agonist treatments for slowly progressive central precocious puberty. Neuroendocrinology 2009;90:307-314.

170. Weise M, De-Levi S, Barnes KM, Gafni RI, Abad V, Baron J. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2001;98:6871-6876.

171. Byers S, Moore AJ, Byard RW, Fazzalari NL. Quantitative histomorphometric analysis of the human growth plate from birth to adolescence. Bone 2000;27:495-501.

10. EKLER

EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın Gönüllü,

KIZLARDA ERKENE KAYMIŞ PUBERTEDE GONADOTROPİN SALGILATICI HORMON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI adlı çalışma ile gonadotropin salgılatıcı hormon tedavisinin erkene kaymış pubertede pubertal süreç ve öngörülen son boy üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılım gönüllük esasına dayanmakta, gönüllü araştırmaya katılmayı red etme hakkına sahip olduğu gibi, ayrıca çalışma başladıktan sonra da ayrılma hakkı olmakta veya gönüllünün kendi rızasına bakılmaksızın araştırmacı tarafından da araştırma harici bırakılabilecektir.

Çalışma ile çocuğunuzdaki ergenlik bulgularının ilerleme hızı takip edilecek, tedavinin öngörülen son boy üzerine olumlu etkisinin olup olmadığı araştırılacaktır. Bu çalışmadan elde edilecek bilgi ile literatürde tedavinin erişkin final boy üzerine etkisi hakkında net verilerin bulunmadığı erkene kaymış pubertede ilgili verilerin elde edilmesi ve bunlara dayanarak gerekli düzenlemelerin yapılması hedeflenmektedir.

Sayın veli kız çocularında meme gelişiminin 7 yaş altında başlaması erken ergenlik, 7-8 yaş arasında başlaması erkene kaymış ergenliktir. 8-8.5 yaş arası meme gelişimi olup da kısa süre içinde ikincil ergenlik bulgusu olarak pubik bölgede kıllanma gelişmesi de hızlı ilerleyen normal erken ergenlik olarak tanımlanmaktadır. Erken ergenlik gelişen kız çocuklarında tedavi verilmezse başlangıçta boy büyümesi hızlanmakta ancak beraberinde kemik olgunlaşmasıda hızlandığı için büyüme plağı erken kapanmakta ve sonuçta erişkin boy kısa kalmaktadır. Ayrıca çocukların erken ergenliği kabullenmedeki zorlukları psikososyal bir takım sorunlar yaratmaktadır. 7-8 yaş arasında erken ergenlik gelişen (erkene kaymış ergenlik) ve 8-8.5 yaş arası olupta ergenlik bulgularının hızlı ilerlediği kız çocuklarında ise tedavinin erişkin boya olumlu katkısının olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, tedavinin olumlu katkısının olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Bu çalışmada 7-8,5 yaş arasında meme gelişimi şikayeti ile getirilen kız çocuklarını değerlendirilecektir. Bu

bulgularla getirilen kız çocuğunuza hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğinde boy ve vücut ağırlığı ölçümü yapılacak, puberte evresi fizik muayene ile, kemik olgunlaşması (kemik yaşı) sol el bilek grafisi ile değerlendirilecektir. Kesin ergenlik tanısı için standart GnRH uyarı testi yapılacaktır. Bu test çocuk endokrinoloji polikliniğinde yapılacaktır. Bu test sırasında çocuğunuza damar yolu açılacak, çocuğunuz kan alma işlemi sırasında olduğu gibi kısa süreli ağrı duyabilecek ancak bu ağrı hissi kısa süre içinde geçecektir. Damar yolu açılmasının nedeni hem test maddesinin verilmesi hem de test sırasında alınacak kanların çocuğunuzun tekrar ağrı hissetmesini engellemek için aynı yerden alınabilmesidir. Çocuğunuza damar yolundan GnRH ampul 100 mcg dozunda verilecek ve çocuğunuzdan 0-10-20-30-40-60-90-120. dakikalarda damar yolundan kan alınacaktır. Testin bitiminde damar yolundaki iğne çekilecektir. Bu testte en yüksek LH değeri 5 mIU/ml ve üzerinde ise çocuğunuza erken ergenlik tanısı konulacaktır. Başvuruda çektirilen pelvik ultrasonografide over volümü >1.5 cm^3 ve uterus uzun boyutu >35 mm ise ergenlik başlamış demektir. Erken ergenlik tedavisinde kas içi enjeksiyonla Leuprolide acetat 3.75 mg 28 günde bir kullanılmaktadır. Bu tedavi sırasında bulantı, kusma ve kilo alım artışı gibi yan etkiler yönünden çocuğunuz takip edilecektir. İzlemde tedavinin 3. ayında standart GnRH uyarı testi uygulanacaktır. Bu testte LH düzeyi baskılı ise (<3 mIU/ml) daha sonraki izlemlerde tedavi denetimi için 3 ay ara ile kısa GnRH analog testi yapılacaktır. Bu testte ise çocuk endokrinoloji polikliniğinde Leuprolide acetat ı.m. (tedavi ilacı) uygulanmasından önce ve 120. dakika sonrasında kan örneği alınacaktır. Her iki test sırasında gelişebilecek lokal reaksiyonlar (enjeksiyon yapılan bölgenin çevresi) yönünden çocuğunuz takip edilecektir. İzlemde üç ayda bir boy ve ergenlik bulguları; yılda bir kemik yaşı değerlendirilecektir. Çalışmaya gönüllük esasına dayanılarak toplam 65 çocuğun katılması öngörülmektedir. Çalışma ile sizin veya sosyal güvencenizi sağlayan kurumun mali yük altına girmeyeceğini bildirmek isteriz.

Çalışmaya katılımınız için teşekkür eder, her türlü sorunuz için Uzm.Dr. Şenay Savaş ERDEVE'ye 0505 4812150 veya 5956791 nolu telefonlar ile ulaşabileceğinizi belirtmek isteriz.

EK 2. HASTALARIN BAŞVURU FORMU

Hasta Adı Soyadı:	Hasta No:
Adres:	Tarih:
Tel:	Dosya No:
Çalışma grubu: 1 2 3	Doğum Tarihi:
Anne menarş yaşı:	

Doğum ağırlığı:	Gestasyon haftası:
Zor doğum:	Travma:
Menenjit hikayesi:	1 yaş VA:

Takvim Yaşı:	Boy:		Boy SDS:
Vücut ağırlığı:	VKİ:		VKİ SDS:
Büyüme hızı:	Anne Boyu:		Baba Boyu:
Hedef Boy (HB):	HB SDS:		
Öngörülen son boy (ÖSB) :	ÖSB SDS:		
Puberte: Telarş:	Pubarş:	Menarş:	

LABORATUVAR

Kemik Yaşı: KY/TY:

LH: FSH: E_2:

GnRH testi: Bazal LH: pik LH: pik LH/pik FSH:

Bazal FSH: pik FSH:

Pelvik USG: Uterus:

Sağ over:

Sol over:

Endometrium:

Tedavi: Preparat: Doz:

EK 3. HASTALARIN İZLEM FORMU

Hasta Adı Soyadı:	Hasta NO:
Dosya No:	Tarih:
Tedavi süresi:	

Takvim yaşı:

Boy: Boy SDS:

Vücut Ağırlığı: VKİ: VKİ SDS:

Puberte Evresi:

Telarş: Pubarş: Menarş:

Yıllık Uzama Hızı: Yıllık Uzama Hızı SDS:

Kemik yaşı: Kemik Yaşı/Takvim Yaşı:

ÖSB: ÖSB SDS:

LABORATUVAR

LH: FSH: E_2:

GnRHa testi: Bazal LH: pik LH: pik LH/pik FSH:

Bazal FSH: pik FSH:

Pelvik USG: Uterus:

Sağ over:

Sol over:

Endometrium:

Tedavi: Preparat: Doz:

Yan etki: Baş ağrısı Karın ağrısı Diğer:

İştah artışı Eklem ağrısı