



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

**SANTRAL PUBERTE PREKOKS HASTALARINDA
TAHMİNİ HEDEF BOY HESAPLAMADA
KULLANILAN YÖNTEMLERİN KİYASLANMASI**

Dr. Nisa Nur TURAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Temmuz, 2024
İSTANBUL**



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

**SANTRAL PUBERTE PREKOKS HASTALARINDA
TAHMİNİ HEDEF BOY HESAPLAMADA
KULLANILAN YÖNTEMLERİN KİYASLANMASI**

Dr. Nisa Nur TURAN

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aşan ÖNDER ÇAMAŞ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Temmuz, 2024
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Nisa Nur TURAN'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “SANTRAL PUBERTE PREKOKS HASTALARINDA TAHMİNİ HEDEF BOY HESAPLAMADA KULLANILAN YÖNTEMLERİN KİYASLANMASI” başlıklı uzman tezi başarılı kabul edilmiştir

İMZA

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Aşan ÖNDER ÇAMAŞ
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

(imza)

Üyeler

Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Neonatoloji Bilim Dalı,
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

(imza)

Prof. Dr. Çağatay NUHOĞLU
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi)

(imza)

Tarih: __/__/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“SANTRAL PUBERTE PREKOKS HASTALARINDA TAHMİNİ HEDEF BOY HESAPLAMADA KULLANILAN YÖNTEMLERİN KIYASLANMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Nisa Nur TURAN;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Temmuz, 2024

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Aşan ÖNDER ÇAMAŞ katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Nisa Nur TURAN

TEŞEKKÜR

Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ailesine katıldığım ilk günden bu yana desteğini esirgemeyen, bana her zaman yol gösterici olan, hem çocuk sağlığı hastalıkları hem de yenidoğan bölümü ile ilgili geniş ilmiyle eğitimime katkısı çok büyük olan Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI'ya,

Kendisinin öğrencisi olduğum için kendimi şanslı hissettiğim, akademik başarılarıyla bizlere her zaman örnek olan Avrupa Anne Sütü Derneği başkanı Sayın Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum; mesleki, insani ve etik değerleri ile her zaman örnek aldığım; tecrübelerinden çok bilgi edindiğim; gerek asistanlık gerek sosyal hayatta desteğini yakından hissettiğim; tez sürecinin planlanması ve yürütülmesinde yolumu aydınlatan; akademik tecrübesi ve bilgi birikimi ile akademik gelişimimde ilerleme kaydetmemi sağlayan sayın tez hocam Doç. Dr. Aşan ÖNDER ÇAMAŞ'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bizlere ışık tutan değerli hocalarıma, klinik şeflerine, eğitim sorumlularına ve uzman hekimlerimize,

Bu hastanedeki en büyük şansım olan, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, birlikte gülüp birlikte ağladığım canım eşkıdemlerime,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, her zaman destekçim olan, sevgi ile büyümemi sağlayan canım annem, babam ve ağabeyime,

Ve en büyük teşekkürü hak eden, en zor zamanımda bile hep yanımda olan, sevgisini, desteğini her an hissettiğim, elimi hiç bırakmayan sevgili eşim Tolga TURAN'a ve sonsuz sevgisiyle hayatımı aydınlatan canım kızım Güneş Vera Turan'a

En içten teşekkürlerimle.

Dr. Nisa Nur TURAN

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. NORMAL PUBERTE.....	3
2.1.1. Pubertenin tanımı	3
2.1.2. Puberte fizyolojisi ve endokrinolojisi	3
2.1.3. Puberte başlama zamanına etki eden faktörler	4
2.1.4. Puberte aşamaları	5
2.1.5. Büyüme atağı	5
2.1.6. Normal pubertal gelişim	6
2.2. NORMAL PUBERTAL VARYANTLARI	7
2.2.1. Prematür telarş	7
2.2.2. Prematür adrenarş – pubarş.....	8
2.2.3. Prematür menarş	8
2.3. PUBERTE PREKOKS.....	8
2.3.1. Santral puberte prekoks	9
2.3.1.1. Epidemiyolojisi.....	9
2.3.1.2. Etiyoloji	9
2.3.1.3. Tanı	10
2.3.1.3.1. Öykü-fizik muayene	10
2.3.1.3.2. Laboratuvar bulgular.....	10
2.3.1.3.3. Görüntüleme	11
2.3.1.4. Tedavi	12
2.3.1.5. Tedavinin Yan Etkileri.....	13

2.3.1.6. Tedavi izlemi	14
2.3.1.7. Tedavinin sonlandırılması.....	14
2.3.2. Periferik puberte prekoks.....	15
2.4. TAHMİNİ HEDEF BOY HESAPLAMADA KULLANILAN YÖNTEMLER	15
2.4.1. Roche-Wainer-Thissen (RWT) yöntemi.....	16
2.4.2. Bayley-Pinneau yöntemi.....	16
2.4.3. Kemik yaşını persantil eğrisine yerleştirerek izdüşümünde öngörülen hedef boy (KYPEYİ).....	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	42
EKLER.....	48
EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU.....	48
EK 2. İNTİHAL RAPORU	50

KISALTMALAR

ARC	: Arkuat Nükleus
AVPN	: Anteroventralperiventriküler Çekirdek
BP	: Bayley-Pinneau
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfatın
E2	: Estradiol
ECL	: Elektrokemilüminesans
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GAT	: GABA Transporter
GH	: Growth Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GnRH_a	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Anologları
GPR54	: G Protein-Coupled Reseptör 54
HH	: Hipotalamik Hamartom
HHG	: Hipotalamus-Hipofiz-Gonad
ICC	: Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı
ICMA	: İmmünokemilüminesans
IFMA	: İmmüno florometrik
IGF1	: İnsülin Benzeri Growth Faktör 1
İSP	: İdiopatik Santral Puberte Prekoks
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KNDy	: Kisspeptin-Nörokinin B-Dinorfin
KY	: Kemik Yaşı
KYPEYİ	: Kemik Yaşı Persentil Eğrisine Yerleştirilerek İzdüşümündeki boy
LH	: Luteinizan Hormon
LHRH	: Luteinizeing Hormone Releasing Hormone
MPH	: Ailevi Hedef Boy (mid parenteral height)
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NE	: Nörepinefrin
NK3R	: Nörokinin 3 Reseptörü
NPY	: Nöropeptit Y
PA	: Prematür Adrenarş

PAH	: Tahmini Hedef Boy (predicted adult height)
PP	: Puberte Prekoks
PPP	: Periferik Puberte Prekoks
PT	: Prematür Telarş
RWT	: Roche-Wainer-Thissen
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SPP	: Santral Puberte Prekoks
TY	: Takvim Yaşı
VKİ	: Vücut Kitle Endeksi



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Kızlarda Tanner ve Marshall evrelemesine göre meme gelişimi.....	7
Tablo 2.2. Kızlarda Tanner ve Marshall evrelemesine göre pubik kıllanma	7
Tablo 2.3. SPP etiyojisi.....	10
Tablo 2.4. Kızlarda ilerleyici santral puberte prekoks düşündüren bulgular	13
Tablo 2.5. Kemik yaşı takvim yaşıdan bir yıl veya daha ileri olan kızların yüzdeleri ve tahmini erişkin boyları	17
Tablo 4.1. Olguların başlangıçtaki klinik/ antropometrik verileri	22
Tablo 4.2. Başvuru anında Tanner evrelerinin dağılımı.....	23
Tablo 4.3. Başvuru anında VKİ dağılımları.....	23
Tablo 4.4. Hastaların ortanca tedavi başlama yaşı ve tedavi süresi.	24
Tablo 4.5. Tedavi kesimindeki antropometrik veriler.....	24
Tablo 4.6. Tedavi sonu VKİ dağılımları.	25
Tablo 4.7. GnRH testi yapılma oranı.	25
Tablo 4.8. Laboratuvar verilerinin dağılımı.....	25
Tablo 4.9. VKİ değerlerinde tedavi ile oluşan değişimin incelenmesi	26
Tablo 4.10. Final boy farklarının dağılımı.	26
Tablo 4.11. Hedef boy hesaplama teknikleri ile final boy arasındaki uyumunun incelenmesi.	27
Tablo 4.12. Final boy ile üç farklı yöntemle göre değerlendirilen tahmini hedef boylar arasındaki farkın incelenmesi.	27
Tablo 4.13. Hastaların tahmini hedef boya ulaşma başarıları ile tedavi başlama yaşı arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	28
Tablo 4.14. Hastaların hedef boya ulaşma başarılarının ile tedavi süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi.	29
Tablo 4.15. Hastaların hedef boya ulaşma başarılarının ile telarş evresi arasındaki ilişkinin incelenmesi.	30
Tablo 4.16. Hastaların hedef boya ulaşma başarılarının ile pubarş evresi arasındaki ilişkinin incelenmesi.	32
Tablo 4.17. Hastaların hedef boya ulaşma başarılarının ile aksillarş varlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi.	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	HHG aksına genel bakış.....	4
Şekil 2.2.	Tanner ve Marshall evrelemesi.....	7
Şekil 2.3.	Puberte prekoksun klinik olarak değerlendirilmesi	15
Şekil 2.4.	RWT yönteminin Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin (ÇEDD) online sitesi üzerinden gösterimi.	16
Şekil 3.1.	KYPEYİ öngörülen hedef boyu hesaplama yöntemi gösterimi.....	20



ÖZET

SANTRAL PUBERTE PREKOKS HASTALARINDA TAHMİNİ HEDEF BOY HESAPLAMADA KULLANILAN YÖNTEMLERİN KIYASLANMASI

Bu çalışmanın amacı, İdiopatik Santral Puberte Prekoks (ISPP) tanısı alarak GnRH analogları ile tedavi edilen ve final boya ulaşan hastalarda tahmini hedef boy hesaplamada kullanılan üç farklı yöntemin etkinliğini retrospektif olarak karşılaştırmaktır. Bu yöntemler Bayley-Pinneau(BP), Roche-Wainer-Thissen (RWT) ve klinik pratiğimizde kullandığımız kemik yaşı persantil eğrisine yerleştirerek izdüşümünde (KYPEYİ) ön görülen hedef boy hesaplama yöntemleridir.

Çalışmaya, 2015-2024 yılları arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğinde idiyopatik santral puberte prekoks (İSPP) tanısı konulan ve GnRH analogu tedavisi verilen 50 kız hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, laboratuvar sonuçları, görüntüleme çalışmaları ve ebeveyn boyları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların final boyları, üç yöntemle hesaplanan tahmini boylarla karşılaştırılmıştır.

İlk semptomların başlama yaşı ortalama 7.16 ± 0.84 yıl, telarş başlama yaşı 7.3 ± 0.7 yıl ve pubarş başlama yaşı 8.7 ± 1.6 yıl olarak bulunmuştur. Tedavi başlama yaşı ortalama 8.3 ± 1.0 yıl, tedavi süresi ise ortalama 28.4 ± 11.9 ay olarak hesaplanmıştır. Tedavi sonunda ortalama boy 149.5 ± 6.3 cm, final boy ise ortalama 163.0 ± 6.4 cm olarak kaydedilmiştir. Bayley-Pinneau, RWT ve KYPEYİ yöntemleriyle hesaplanan tahmini final boyları, gerçek final boylarla anlamlı korelasyon göstermiş olup, Bayley-Pinneau yöntemi en yüksek korelasyonu sergilemiştir.

Çalışmamızda her üç yöntem de başarılı bir şekilde final boya çok yakın sonuçlar tahmin etmektedir. Klinik pratiğimizde kullanılan KYPEYİ ile öngörülen hedef boy hesaplama yöntemi poliklinik şartlarında çok kısa sürede tahmini hedef boyunu

hesaplamamızı sağlamakta ve SPP hastalarında final boy tahmini için pratikliği ile öne çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Santral Puberte Prekoks, Tahmini Hedef Boy, Bayley-Pinneau Yöntemi, Roche-Wainer-Thissen Yöntemi, Kemik Yaşı, Persantil Eğrisi.



ABSTRACT

COMPARISON OF THE METHODS USED IN THE CALCULATION OF ESTIMATED TARGET HEIGHT IN CENTRAL PUBERTY PRECOCIOUS PATIENTS

The aim of this study was to retrospectively compare the efficacy of three different methods used to calculate the estimated target height in patients with Idiopathic Central Puberty Precocious (ISPP) who were treated with GnRH analogs and reached the final height. These methods are Bayley-Pinneau (BP), Roche-Wainer-Thissen (RWT) and the projection of bone age on a percentile curve (PBAC), which we use in our clinical practice.

The study included 50 female patients diagnosed with idiopathic central puberty precocity (CPPP) and treated with GnRH analogs in the Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic of Istanbul Medeniyet University Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital between 2015 and 2023. Demographic characteristics, anthropometric measurements, laboratory results, imaging studies and parental height were retrospectively analyzed. The final heights of the patients were compared with the estimated heights calculated by three methods.

The mean age at onset of first symptoms was 7.16 ± 0.84 years, the mean age at onset of telarche was 7.3 ± 0.7 years and the mean age at onset of pubarche was 8.7 ± 1.6 years. The mean age at treatment initiation was 8.3 ± 1.0 years and the mean duration of treatment was 28.4 ± 11.9 months. The mean height at the end of treatment was 149.5 ± 6.3 cm and the mean final height was 163.0 ± 6.4 cm. The estimated final heights calculated by Bayley-Pinneau, RWT and KYPEYI methods showed significant correlation with the actual final heights, with Bayley-Pinneau method showing the highest correlation.

In our study, all three methods successfully predicted results very close to the final length. The predicted target height calculation method with KYPEYI used in our clinical practice

allows us to calculate the predicted target height in a very short time under outpatient clinic conditions and stands out with its practicality for final height prediction in SPP patients.

Keywords: Central Puberty Precocity, Predicted Target Height, Bayley-Pinneau Method, Roche-Wainer-Thissen Method, Bone Age, Percentile Curve



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Puberte, çocuklarda büyümenin hızlandığı, ikincil cinsiyet özelliklerinin geliştiği, fiziksel-psikososyal gelişimi içeren bir geçiş aşamasıdır (1). Bu geçiş döneminde; sekonder cinsiyet karakterlerinde belirginleşme olur, vücut yağ oranı ve dağılımı değişir, iskelet gelişiminde hızlanma ve boy uzama hızında artış olur. Epifizler zamanla kapanır ve final boya ulaşılır; cinsiyete ait üreme potansiyeli kazanılır(2). Pubertenin başlangıcında multifaktöriyel etkilerin rol aldığı düşünülmektedir. Puberte başlangıç yaşını genetik ve etnik özellikler, sosyoekonomik faktörler, beslenme düzeni, kronik hastalıklar, coğrafi yerleşim gibi durumlar etkiler(3).

Puberte prekoks (erken ergenlik) (PP) kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce sekonder seks karakterlerinin oluşmaya başlamasıdır. PP, hormon üretiminin primer kaynağına bağlı olarak santral (gonadotropin bağımlı) puberte prekoks ve periferik (gonadotropin bağımsız) puberte prekoks olarak sınıflandırılabilir(4). Santral puberte prekoks (SPP), HHG (hipotalamus- hipofiz- gonad) ekseninin normalden daha erken olgunlaşması ve aktive olması nedeniyle meydana gelir. Kızlarda daha sık görülmektedir. Nedeni genellikle idiyopatiktir. Erkek çocuklarda altta yatan patoloji ihtimali daha fazladır(5). 1980'lerden beri SPP tedavisinde gonadotropin salgılatıcı hormon analogları (GnRHa) kullanılmaktadır(6). Tedaviye erken başlamak, yetişkin boyun korunmasında önemlidir ama tedavi başarısını etkileyen ek birçok faktör bulunmaktadır. SPP'nin geliştiği yaş, tedaviye başlama yaşı, kemik yaşındaki ilerleme ve tedavi süresi gibi faktörler ile tedavi başarısı ilişkili bulunmuştur. Tedavinin kesilmesinden sonra HHG eksenine normale döner. Bu çocuklar genelde tedavi sonlandıktan sonra normal bir puberte ilerlemesine sahip olurlar. Tedavinin uzun vadeli metabolik, endokrin, üreme ve psikolojik sonuçları hakkında daha çok veriye ihtiyaç bulunmaktadır(7).

PP tanısı alan hastalarda tahmini hedef boy hesabında kullanılan çeşitli yöntemler vardır. Bayley-Pinneau (BP) yöntemi ile nihai boy çocuğun o sırada ölçülen boyu ve Greulich Pyle kemik atlasına göre kemik yaşı kullanılarak hesaplanır(8).

Roche-Wainer-Thissen (RWT) yöntemi, tek bir çocukluk muayenesinde kaydedilen boy, ağırlık, ortalama hedef boy (ebeveynlere göre) ve kemik yaşı ile bireyin yetişkin boyunu tahmin eder(9).

Bu yöntemlere ek olarak polikliniğimizde pratik olarak kullandığımız bir yöntem daha bulunmaktadır. Neyzi ve arkadaşları tarafından sayısal olarak ifade edilen büyüme grafiğindeki(10) yüzdelik çizgilere hesaplanan kemik yaşı prezente edilerek çizginin bitimindeki (18 yaş) izdüşümüne denk gelen boyu, ön görülen final boyu olarak kabul etmekteyiz (KYPEYİ: Kemik Yaşı Persentil Eğrisine Yerleştirilerek İzdüşümündeki boy).

Bu çalışmada, hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğinde 2015-2023 yılları arasında santral erken ergenlik tanısı konulan ve tedavi alıp final boya ulaşan hastalarda, tahmini hedef boy hesaplamada kullanılan üç farklı yöntemin etkinliğini (BP, RWT, KYPEYİ) retrospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NORMAL PUBERTE

2.1.1. Pubertenin tanımı

Puberte çevresel, genetik, nütrisyonel ve sosyoekonomik faktörlerden etkilenen bir cinsel gelişim dönemidir(11).

Bu dönemde, birincil (genital ve gonad yapılar) ve ikincil (testis hacminde artış, meme gelişimi, ses değişikliği, pubik kıllanma, erişkin tipi vücut kokusu) cinsiyet karakterleri gelişir. Cinsel olgunlaşma ve büyüme tamamlanır, üreme yeteneği kazanılır. Bu fiziksel değişimlere ek olarak psikososyal açıdan da değişiklikler gözlenir(12).

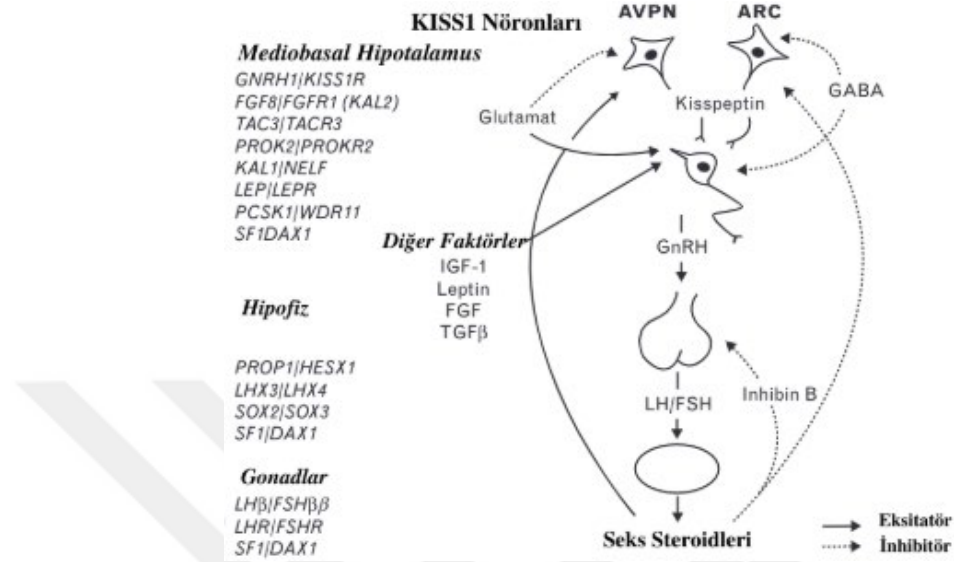
2.1.2. Puberte fizyolojisi ve endokrinolojisi

Normal koşullarda HHG aksı intrauterin dönemde aktiftir. Doğum sonrasında yaklaşık 15. günden itibaren tekrar aktifleşerek postnatal 1- 3 aylık dönemde en yüksek aktiviteye ulaşıır. Bu dönemde seks steroidlerinin düzeyi yaklaşık olarak orta pubertal dönemdeki seks steroidi düzeyleriyle benzerlik gösterir. İnfant dönemindeki bu aktiviteye “mini puberte dönemi” denir. Mini puberte dönemi bittikten sonra HHG aksı puberte başlangıcına kadar baskılı kalmaktadır(13).

Puberte başlangıcında en önemli rolü GNRH oynar. GNRH, 10 aminoasitten oluşıan bir dekaeptittir. GnRH  retiminde rol oynayan nöronlar, embriyoda merkezi sinir sistemi (MSS) dışındaki primitif olfaktör plaktan köken alır ve olfaktör bulbus ve traktı geçerek medial bazal hipotalamusa g   eder(14). Gonadotropin salınımının uyarılması için, GnRH nöronlarının uygun şekilde konumlandırılması ve pulsatil tarzda salgılaması gerekmektedir. Pulsatil GnRH salınımı, pubertenin başlamasında anahtar role sahiptir ancak puberteyi başlatan faktörler hala tam olarak bilinmemektedir(15).

Anteroventralperiventrik ler  ekirdekten (AVPN) ve arkuat nükleus(ARC)`taki nöronlardan salgılanan kisspeptin, GnRH salınımını uyarır. Buna yanıt olarak gonadlar seks steroidleri salgılar. Seks steroidleri ARC`yi inhibe eder, AVPN`yi indükler. İnsülin benzeri growth faktör 1 (IGF-1) ve leptin de GnRH sekresyonunun kontrolünde rol oynamaktadır.

Pubertal büyüme atağı esas olarak gonadal seks steroidleri, büyüme hormonu (GH) ve IGF-1'in sinerjistik etkisiyle olur. Androjen ve östrojen; IGF-1 ve diğer büyüme faktörlerinin üretimini uyarırlar ve buna bağlı olarak büyümeyi artırıcı etki yaratırlar(16). HHG aksı şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. HHG aksına genel bakış(16).

Pubertal dönemde HHG aksı yeniden aktive olmakta ve GnRH pulsatil salınımı artmaktadır. Bunun sonucunda ön hipofiz bezinden folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) salgılanır(13). GnRH'ya cevap olarak artan serum LH seviyesi puberteye girişin bir habercisidir(17). FSH salınımları ise LH salınımlarıyla her zaman senkronize değildir. LH salınımında geceleri meydana gelen artış ile birlikte, erkeklerde testosteron seviyesinde, kızlarda ise sabah vakitlerinden sonra oluşan östradiol seviyesinde artış görülür. Puberte ilerledikçe LH salınım pulslarının sıklık ve genişlikleri artar. LH seviyesi kademeli olarak hem gece hem de gündüz boyunca artar. Puberte boyunca gece-gündüz ritmi bu şekilde sürdürülür(18).

2.1.3. Puberte başlama zamanına etki eden faktörler

Dünya genelindeki normal bireylerde pubertenin zamanlaması, ilerlemesi ve matürasyonu farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar nöroendokrin faktörler, genetik, genel sağlık, egzersiz, beslenme, kimyasallar gibi çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır(19).

Bazı batı ülkelerinde, yabancı evlat edinme için göç eden çocuklardaki erken puberte gelişimi insidansında artış görülmüştür. Bu duruma, göç sonrasında beslenmenin iyileşmesiyle büyümenin yakalanmasının neden olduğu düşünülmektedir. Farklı kıtalardan

olan bu göçler erken puberte gelişiminde genetik yatkınlıktan bağımsız olarak çevresel faktörlerin ne denli etkili olduğunu göstermektedir(20).

2.1.4. Puberte aşamaları

Pubertede gonadarş ve adrenarş olmak üzere iki temel fizyolojik süreç meydana gelir. Gonadarş; hipotalamusta GnRH'ın pulsatil salınımının artmasıyla başlar. LH ve FSH tarafından gonadlar uyarılır, cinsiyet steroidleri (kadınlarda östradiol, erkeklerde testosteron) salgılanır. Östradiol ve testosteron seviyelerinin yükselmesi, cinsiyete özgü özelliklerin ortaya çıkmasına sebep olur. Östradiol, pubertenin başlangıcında meme gelişimini ve iskeletin büyümesini uyarır. Somatik büyüme hızlanır. Aynı zamanda östradiol kemik olgunlaşma sürecinin en sonundaki basamak olan epifizyal birleşmeden ve büyümenin durmasından da sorumludur. Pubertenin ilerleyen aşamalarında, FSH ve LH hormonlarının salgılanmasıyla birlikte over folikülleri östradiol üretimini artırır ve bu hormonlar arasındaki etkileşim yumurtlama ve adet döngülerinin gerçekleşmesine sebep olur(21).

Adrenarş; adrenal bezin zona retikülaris tabakasının gelişmesi ve bununla birlikte adrenal androjen yapımında görevli enzimlerin ve kofaktörlerin ekspresyonunun artması adrenarş olarak tanımlanır(22). Adrenal androjenlerin etkisiyle pubik ve aksiller kıllanma, akne ve vücut kokusu değişimi meydana gelir(23). Adrenarş varlığının serumdaki göstergesi, dehidroepiandrosteron sülfatın (DHEAS) konsantrasyonunun artmasıdır. Bu süreç HHG aksının aktivasyonundan birkaç yıl önce, genellikle 6 yaş civarında başlamaktadır (24). Kızlarda 8-10, erkeklerde 10-12 yaşlarında da adrenarşın klinik bulguları gözlenir. Pubarş, hipofiz-gonad olgunlaşması veya gonadarştan bağımsız olarak gelişmekte olup puberte başlangıç belirteci olarak kabul edilmemektedir (25).

2.1.5. Büyüme atağı

Puberte başladığında hızlı büyüme atağı görülmektedir. Çocukluk dönemi boyunca ortalama 6 cm/yıl boy uzaması gerçekleşir. Puberte başlamadan önce boy uzamasında bir miktar duraklama görülür. Ergenlik başladığı zaman boy uzama hızı artar ve ergenliğin ortalarına gelindiğinde zirveye ulaşır. Zirve dönemi kızlarda menarştan önce, erkeklerde spermarştan hemen önce gelir (26).

IGF-1 ve GH uzunlamasına kemik büyümesinde temel düzenleyici rolü üstlenmektedir. Pubertal büyüme atağındaki hızlı büyüme, IGF-1 ve pulsatil GH salgısındaki artmanın sonucudur. Östrojen artışıyla birlikte pubertede GH ve IGF-1 artışı görülmektedir. Puberte bittiği zaman ise GH salgısı ve IGF-1 düzeyi düşmektedir (27).

Büyüme atağı kızlarda Tanner evre 2-3, erkeklerde evre 3-4'te gerçekleşir. Pubertede kızlar yaklaşık 15-20 cm, erkekler 20-25 cm boy kazanırlar (12).

2.1.6. Normal pubertal gelişim

Puberte, vücudun şeklinde, ağırlığında ve bileşiminde hızlı değişiklikler olan dinamik bir gelişim dönemidir. Pubertedeki belirgin işaretlerden biri büyüme atağıdır. Vücut yağının bölgesel dağılımı da dahil olmakla birlikte vücut bileşiminde belirgin değişiklikler gözlemlenmektedir.

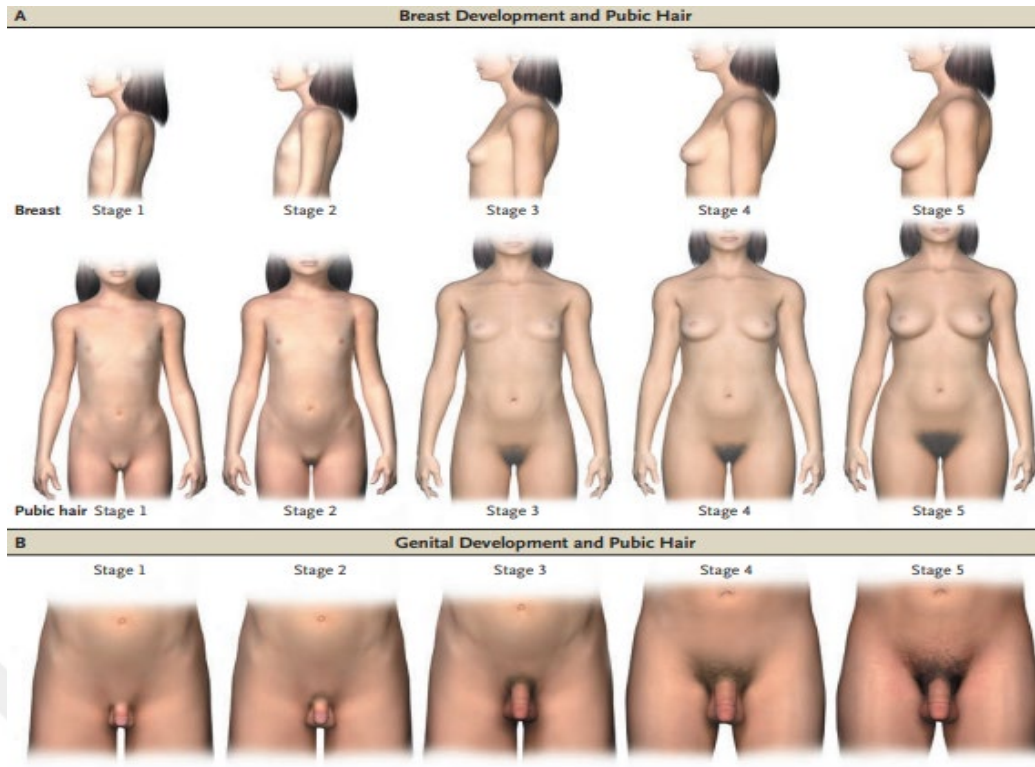
Puberte, HHG aksının aktifleşmesiyle ve GnRH'nın pulsatil salınımıyla başlamaktadır. Bu aksın aktivasyonu ile birlikte seks karakterleri ortaya çıkar, büyümenin hızlanır, kemik mineral yoğunluğunda artış ve vücut kitle indeksinde artış olur(28).

Fiziksel gelişimin puberte sınıflandırmasında Tanner-Marshall evrelemesi kullanılmaktadır. Erkeklerde testis volümü ve pubik kıllanma (pubarş), kızlarda meme gelişimi (telarş) ve pubarş beş evrede sınıflandırılmaktadır (29)(30) .

Kızlarda puberte 8 ile 13 yaş arasında telarş (meme büyümesi) ile başlamaktadır. Bunu pubik kıllanma (pubarş), aksiller kıllanma (aksillarş) ve adet görme(menarş) takip eder. Pubarş meme gelişiminden yaklaşık 6- 12 ay sonra, menarş ise 2-2,5 yıl sonra gelişir; fakat 6 yıla kadar uzayabildiği bildirilmiştir (18).

Pubertede meme, pubik kıllanma ve genital bölge gelişimi 5 evrede incelenir: 1. evre ergenlik öncesi ve 5. evre erişkin halini gösterir. Pubertenin ilk bulgusu meme gelişiminin başlamasıdır (telarş) (29). Puberte evlemesi Tanner ve Marshall sınıflandırmasına göre yapılmaktadır. Tanner ve Marshall evrelemesi şekil 2.2'de gösterilmiştir. Meme gelişimi ve pubik kıllanma evrelemelerinin açıklamaları da Tablo 2.1 ve Tablo 2.2 de gösterilmiştir.

Tanner sınıflandırmasında her evre yaklaşık 12-15 ay sürer . Puberte dönemi ortalama 3-4 yılda tamamlanmaktadır. Ortalama 11-12 yaşlarında boy uzamasında sıçrama görülür. Menarş sonrasında ortalama 4-6 cm boy uzaması görülür. Puberte boyunda da ortalama 20-25 cm uzama olur. Bu dönemde boy uzamasına ek olarak vücut yağ oranı ve vücut ağırlığında da artış olur (31). Tanner evre 2 ile 3 arasında büyüme hızı artmaya başlamaktadır. Evre 4'te zirveye ulaşır ve menarş oluşabilir (32). Menarştan önce ne kadar çok cinsiyet steroidine maruz kalınırsa menarştan sonraki yapısal büyüme daha az olacaktır. Ortalama olarak menarştan sonra 4-6 cm uzama olmaktadır. Menarş başlamadan önce daha uzun süreli veya daha fazla östrojen stimülasyonu olanlar 4 cm'den daha az büyüyebilir. Genellikle erken zamanda başlayan adet döngüleri, daha kısa yetişkin boyu ile ilişkili olmaktadır (33).



Şekil 2.2. Tanner ve Marshall evrelemesi (5).

Tablo 2.1. Kızlarda Tanner ve Marshall evrelemesine göre meme gelişimi(29).

Evre 1	Prepubertal. Herhangi bir glandüler gelişim yok.
Evre 2	Memede tomurcuklanma, areola çapı artmıştır.
Evre 3	Meme ve areola belirgin büyümüş, areola ve papilla sınırı belirsizdir.
Evre 4	Areola ve papilla memenin üstünde ayrı düzey oluşturur.
Evre 5	Matür meme, areolada kabarıklık yok, yalnızca papilla belirgindir.

Tablo 2.2. Kızlarda Tanner ve Marshall evrelemesine göre pubik kıllanma(29).

Evre 1	Pubik kıllanma yoktur.
Evre 2	Uzunlamasına büyüyen, seyrek, hafif pigmente, düz veya hafif kıvrımlı, en çok labia boyunca yerleşimli ince tüyler vardır.
Evre 3	Kıllar oldukça koyu, kalın ve daha kıvrıktır. Pubis'in birleşme yerlerinde seyrek olarak yayılmıştır.
Evre 4	Kıl erişkin tiptedir ama daha az yer kaplar.
Evre 5	Tip olarak erişkin tiptedir. Klasik feminen paterndeki ters üçgen şekilde ve uyluğun yanlarına yayılmıştır.

2.2. NORMAL PUBERTAL VARYANTLARI

2.2.1. Prematür telarş

8 yaşından önce izole meme gelişimi görülmesine prematür telarş (PT) denir ve erken puberte varyantları arasında en sık görülendir(34). HHG aksındaki geçici aktivasyon

meydana gelir ve buna bağı olarak serum FSH seviyeleri üst sınıra yaklaşır. Bu hastalarda GnRH uyarısına bağı FSH yüksek bulunur ancak LH seviyesi puberte öncesi dönem gibidir(12). Genellikle meme gelişimi kendiliğinden geriler. Bazı vakalarda ilerleme olmaz ancak bazı vakalar santral puberte prekoksia ilerleyebilir, bu nedenle yakın takip gereklidir(13).

2.2.2. Prematür adrenarş – pubarş

Prematür adrenarş (PA) ve prematür pubarş terimleri farklı tanımlardır. PA, adrenal bezdeki zona retikularisin erken aktivasyonu ile androjen artışını tanımlar. Prematür pubarş, kız çocuklarda 8 yaş, erkek çocuklarda ise 9 yaşından önce androjen artışının klinik yansımalarının başlamasını tanımlar. Prematür adrenarşta aksilla/pubiste kıllanma artışı görülmektedir. DHEAS düzeyi bir miktar artmaktadır (40 ila 115 mcg/dl arasında). Ciltte yağlanma ve akne oluşumu gözlenmektedir. Apokrin ter kokusu gelişmektedir (35)(36). Prematür pubarşta HHG aksı aktive olmaz, meme gelişimi görülmez (37). Prematür pubarşlı çocukların ayrıntılı aile öyküsü alınmalı, fizik muayene yapılmalı ve kemik yaşı tayini için radyografi çekilmelidir (13). Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi (KAH), androjen üreten tümörler, eksojen androjen alımı gibi durumlar aynı klinik tablo ile gelebilirler . Prematür adrenarş görülen hastalarda polikistik over sendromu, metabolik sendrom, insülin direnci gelişme olasılığı vardır (38).

2.2.3. Prematür menarş

Başka puberte belirtisi olmadan sadece prepubertal vajinal kanama varlığına prematür menarş denmektedir. Genellikle kendini sınırlandırmaktadır ve iyi huyludur. Sebebinin hormonal etkilenme olup olmadığı ayırt edilmelidir (39). Genellikle bu hastalarda pubertal gelişim normaldir. Ayırıcı tanısında erken puberte, over enfeksiyonları, kistleri ve tümörleri, cinsel istismar, yabancı cisim, McCune Albright sendromu olabilir. Bir dışlama tanısıdır. Vajinal kanama durana kadar hastalar takipte kalmalıdır (40).

2.3. PUBERTE PREKOKS

Puberte prekoks; kız çocuklarda 8 yaşından önce telarşin başlaması ya da 10 yaşından önce menarşın başlamasıdır. Erkek çocuklarda ise 9 yaşından önce testis hacminin 4 ml ve üzerine çıkması puberte prekoks olarak tanımlanır. İkincil cinsiyet özelliklerin başlama yaşı nüfus normlarına göre -2 ila -2.5 standart deviasyon skoru (SDS) erken olmaktadır (41).

Prevalans ve insidans, farklı toplumlar arasında büyük miktarda farklılık göstermektedir ve kesin sayıyı tahmin etmek zordur. Puberte prekoks iki ana kategoriye ayrılmaktadır; GnRH salınımına bağlı olarak santral puberte prekoks (SPP) gelişirken, GnRH bağımsız olarak seks steroidlerinin artışı sonucu periferik puberte prekoks (PPP) gelişmektedir (4).

2.3.1. Santral puberte prekoks

HHG aksının normal zamanından erken olgunlaşması sonucu gonadotropin salınımına bağlı gelişmektedir. Bu sebeple gonadotropin bağımlı puberte prekoks / gerçek erken puberte olarak da adlandırılmaktadır. Kız çocuklarda 5-10 kat daha fazla görülmektedir (42). GnRH nöronlarındaki baskılayıcı sistemler etkisini yitirir ve uyarıcı sistemler ön plana çıkar, bunun sonucunda GnRH salgılanır. GnRH salgılanmasına yanıt olarak pulsatil hipofizer gonadotropin salınımı oluşur, LH salınımı baskındır . Gonadların uyarılması başlamış olur (43).

2.3.1.1. Epidemiyolojisi

Santral Puberte prekoks prevalansını açıklayan çok az sayıda çalışma mevcuttur. İspanya'daki bir çalışmada, SPP'nin yıllık insidansının 100.000 kişide 0.02 ile 1.07 vaka arası olduğu görülmüştür (35). Kore'de yapılan bir çalışmada, SPP prevalansının 100.000 erkekte 1,7, 100.000 kızda 55.9 ve olduğu görülmüştür. Kore'de bildirilen genel SPP insidansı; 100.000 erkekte 0.6, 100.000 kızda 15.3 tür. İnsidans ve prevelans, farklı toplumlar arasında önemli derecede farklılık gösterir . Bu sebeple kesin sayıları tahmin etmek zordur (4).

2.3.1.2. Etiyoloji

SPP hastalarının %75'i idiyopatiktir (44). Kızlarda vakaların %90'ı idiyopatik, erkeklerin %60-70 'inin sebebi organik sebeplerdir (39). Hipotalamik hamartom (HH), santral puberte prekoks sebepleri arasında en yaygın beyin lezyonudur. HH tanısını dört yaşından önce olan hastalarda SPP görülme ihtimali %10'dur. Nörofibromatozis tip 1, neonatal ensefalopati, meningomyelosel tanılı hastalarda da SPP sıklığının arttığı bildirilmiştir (13)(44)(45). SPP; idiyopatik, beyin tümörlerine sekonder, MSS hasarına sekonder, periferik inhibisyonun kalkmasına sekonder ve genetik hastalıklarla ilişkili olarak gelişebilir. Tablo 2.3'te SPP etiyolojisi özetlenmiştir.

Tablo 2.3. SPP etiyolojisi (44).

İdiyopatik (% 75) <i>Sporadik</i> <i>Familyal</i>
Beyin Tümörlerine Sekonder (% 15-20) <i>Hipotalamik Hamartomalar</i> <i>Optik Gliomalar</i> <i>Astroitomalar</i>
MSS Hasarına Sekonder (%5-10) <i>Malformasyon (Hidrosefali)</i> <i>Araknoid Kist</i> <i>Kafa Travması</i>
Periferel İnhibisyonun Kalkmasına Sekonder (% 5-10) <i>Geç Başlangıçlı KAH (Tedavi Sonrası)</i> <i>McCune Sendromu (Tedavi sonrası)</i> <i>Evlat Edinme</i>
Genetik Hastalıklarla İlişkili

2.3.1.3. Tanı

2.3.1.3.1. Öykü-fizik muayene

Puberte prekokstan şüphelenildiğinde, klinik değerlendirme yaparken puberte bulgularının başlangıç yaşı, ilaç kullanımı, seks steroidlerine maruz kalıp kalmadığı, fiziksel değişiklikteki ilerleme durumu, MSS semptomları (kişilik değişikliği, baş ağrısı, poliüri veya polidipsi, görme bozukluğu), MSS enfeksiyonu öyküsü, travmatik beyin hasarı, aile öyküsü ve antenatal- postnatal öykü sorgulanmalıdır. Kombine oral kontraseptiflerin yanlışlıkla yutulma durumu, androjen veya östrojen içeren maddelere cildin temasının olup olmadığı, ekzojen seks steroidlerine maruz kalınıp kalınmadığını anlamak için sorgulanmalıdır. Anne-baba ve kardeşlerde (sesin değişmesi, ilk tıraş ve büyüme atağı, menarş yaşı) ve erken ergenliğe girmiş olan diğer aile üyelerinde ergenliğin ne zaman ve nasıl başladığı hakkında bilgi edinmek de çok önemlidir. Fizik muayenede, antropometrik ölçümler alınır. Büyüme hızı hesaplanır. Sekonder seks karakterleri, Tanner sınıflamasına göre değerlendirilir. Testis hacmi, orşidometre ile ölçülür. Kızlarda fazla kilo veya obezlik durumunda gerçek glandüler meme dokusu ile memedeki artmış yağ dokusu (lipomasti) arasındaki farka dikkat edilmelidir. Areolanın altında sıkı glandüler doku bulunması, telarşi gösterir. Cilt muayenesi yapılmalı; café-au-lait lekeleri araştırılmalı, McCune Albright Sendromu veya nörofibromatozis tip 1 açısından değerlendirilmelidir (46).

2.3.1.3.2. Laboratuvar bulguları

Puberte prekoks tanısı koymak için FSH, LH, gonadal seks steroidlerinin seviyelerini mutlaka kontrol etmek gerekmektedir. Günümüzde sadece bazal LH ve bazal FSH değerlerine bakılarak prepubertal ve pubertal ayrımı net olarak yapılamamaktadır. Bu

sebeple PP tanısı koyabilmek için GnRH stimulasyon testi altın standarttır (47). Gonadotropin düzeyini ölçmek için immüno florometrik (IFMA), immünokemilüminesans (ICMA) ve elektrokemilüminesans (ECL) gibi ölçüm yöntemleri kullanılır. Her ölçüm yönteminde farklı referans değer kullanılır. Prepubertal dönemde LH düzeyleri genellikle ölçülemeyecek derecede düşüktür. Ancak SPP'li erkeklerin ise çoğunda, kızların %60-75'inde ölçülebilir düzeye yükselmektedir. Kızlarda da erkeklerde de bazal LH değerlerinin IFMA ile $\geq 0,6$ IU/L, ICMA ve ECL ile $\geq 0,3$ IU/L üstünde olması SPP açısından anlamlı kabul edilir. Ancak referans değer düzeyinin altında kalan sonuçlar SPP ihtimalini dışlamaz (48)(49). Ön tanıda SPP düşünülen ancak tanısız olmayan bazal LH değerine sahip olan hastalarda HHG aks aktivasyonunu göstermek için GnRH uyarı testi kullanılır (altın standart) (50). Hastaya GnRH uyarı testi intravenöz yöntemle yapılır. Bu testte hastaya 100 mcg gonadorelin verilir. 0, 20, 40 ve 60. dakikalardaki FSH ve LH değerlerine bakılır. Bakılan değerlerde pik LH >5 mIU/mL ve pik LH/FSH $>0,66$ ölçülmesi ile HHG eksenin aktif olduğu ve pubertenin başladığı anlaşılır (39)(46)(51). Erkeklerde cinsel erken gelişme için testosteron düzeyine bakılır. Bu hormonun prepubertal konsantrasyonlarda olmasıyla PP tanısı dışlanır. Ancak kızlarda, düşük estradiol (E2) konsantrasyonları PP tanısını ekarte etmek için yeterli değildir. SPP'ye sahip kızların yaklaşık %40'ında puberte öncesi seviyelerde E2 konsantrasyonları vardır. Bununla birlikte, baskılı veya düşük konsantrasyonlarda gonadotropin varlığı ve bununla birlikte yüksek E2 konsantrasyonları varsa ön planda periferik puberte prekoks tanısına yaklaştırır (39). Erkeklerdeki bazal testosteron düzeyinin >20 ng/dl olması ve kızlarda E2 >12 pg/ml olması tanı kriteri değildir (52).

2.3.1.3.3. Görüntüleme

a) Kemik yaşı değerlendirmesi: Kemiklerin bir ya da her iki ucunda bulunan ve diafizden ayrı olarak kemikleşen bölgelere epifiz denilmektedir. Ulna, radius, tibia gibi büyük ve uzun kemiklerin her iki ucunda da epifiz hattı bulunmaktayken, falanks, metatars, metakarp gibi küçük boyutlu kemiklerin bir tane epifiz hattı bulunur. Kemiklerdeki diafizlerde bir tane kemikleşme merkezi, epifizlerinde ise birden çok kemikleşme merkezi olabilir (53). Kemiklerdeki gelişim sürecinde oluşan mineralizasyon, boyut ve şekil değişiklikleri ile bireylerde yaş tahmini yapılabilir. Radyografide değerlendirilen karakteristik özellikler; epifizlerin radyografide görülmeye başlaması, şekli ve boyutu; kıkırdak yapısının genişliği ve şekli ile epifiz ve diafizler arasındaki füzyonun derecesidir. Bu bulgulara göre hastaların hangi pubertal büyüme fazında oldukları, büyüme hızı ve kalan büyüme potansiyeli analiz edilebilir (54).

Kemik yaşı değerlendirmesi SPP şüphesi durumunda tanı koymak için ve eğer tanı koyulmuş ise hastalarda tedavi etkinliğini takip etmek için kullanılmaktadır (45). Kemik yaşı tayini, sol el bilek grafisi değerlendirilerek yapılır. En çok Greulich & Pyle kemik yaşı atlası kullanılır (55). Ölçülen kemik yaşı (KY)'nın takvim yaşı (TY)'ndan +2 SDS ileri olması PP lehine bir bulgudur. KY kızlarda 14 yaşı, erkeklerde ise 16 yaşı olduğu zaman epifizler kapanmaktadır (56). Epifizler kapandıktan sonraki bir yıl içinde hasta <2 cm den az uzamış ise final boya ulaşmış olarak kabul edilir (57).

b) Kranial MRG: Daha önce de belirtildiği gibi SPP'in erkeklerdeki nedeni çok yüksek oranda organik nedenler iken kızlarda idiyopatiktir. Santral puberte prekoks tanısı alan tüm erkek çocuklara ve 6 yaşı altı kız çocuklara kranial MRG çekilmelidir. 6 yaşımdan büyük kızlarda kranial görüntüleme çekilip çekilmemesi hala tartışmalıdır. Bu olgularda, nörolojik bir semptom yoksa santral görüntüleme önerilmemektedir. Ayrıca bu çocukların aile öyküleri MSS lezyonları açısından mutlaka sorgulanmalıdır. Hızlı ilerleme gösteren, kemik yaşı ileri olan, 5 yaşımdan küçük vakalarda MSS lezyon insidansı daha yüksektir (36)(58).

c) Pelvik ultrasonografi: Ultrasonografi puberte prekoksun kesin tanısı için kullanılan noninvaziv yardım yöntemidir ve iç genital organlar hakkında bilgi vermektedir. Kızlarda pelvik USG ile uterus ve over boyutları değerlendirilmelidir. USG'de over hacmi ≥ 2 ml, uterus uzun eksen ≥ 35 mm ve korpus-serviks oranı ≥ 1 olması puberte lehine değerlendirilmektedir.

Multifoliküler overlerin varlığı santral uyarımı göstermektedir. Overler iki taraflı büyüdüğünde SPP düşünülür (19)(59). Ayrıca adrenal veya over patolojilerini ekarte etmek için de USG endikedir (60). Yapılan çalışmalarda uterin arter renkli doppler analizinin SPP ve onun ara formlarını ayırt etmek için iyi bir tanı aracı olabileceği bildirilmiştir. GnRH stimülasyon testinin sonuçlarıyla uyuştuğu görülmüştür. GnRH stimülasyon testinden sonra görülen LH piki ve LH/FSH oranı ile uterin arter direnci arasında ters ilişkili bulunmuştur. Östradiolun, uterin arter damar duvarında vazokonstriktör sinir aktivitesini azaltarak vasküler direncin azalmasına neden olarak bu rolü üstlendiği düşünülmektedir (61).

2.3.1.4. Tedavi

Tedavi kararını verirken çocuğun yaşı ve pubertenin ilerleme derecesi dikkate alınır. 7 yaşımdan küçük kızlarda ve 9 yaşımdan küçük erkeklerde İlerleyici SPP kliniği varsa GnRHa tedavisi gereklidir. İlerleyici pubertal progresyon olan çocuklarda, erişkinlik dönemine ulaştığında boy kısalığı riski artmaktadır. Tablo 2.4'te kızlarda ilerleyici SPP

düşündüren bulgular anlatılmaktadır. Hastalar 7 yaşından büyükse tedavi kararı tartışmalıdır. Pubertal bulgusu mevcut olan 7-9 yaş aralığındaki kızlarda boy ortalamanın üzerindeyse ve kemik yaşında belirgin ilerleme yoksa tahmini final boyunun normal olma ihtimali yüksektir. Bu hastalara tedavi önerilmemektedir. 4-6 aylık aralıklarla klinik olarak izlenmektedir. Klinik olarak ilerleme durumuna göre tedavi kararı verilmektedir (52). SPP 'ta tedavi; pulsatil gonadotropin salgılanmasını engellenmek, pubertal gelişimi baskılamak, ikincil cinsiyet özelliklerini durdurmak ve gerilemesinin sağlamak, kızları yüksek östrojen sebebiyle oluşabilecek geç komplikasyonlardan korumak, erken epifiz kapanması sebebiyle final boy kaybını önlemek ve çocuğun psikososyal iyilik halini sağlamak amacıyla verilir (62).

Tablo 2.4. Kızlarda ilerleyici santral puberte prekoks düşündüren bulgular

3-6 aydan daha kısa sürede meme evrelemesinde ilerleme
Büyüme hızı>6cm/yıl
1.5-2 yıldan fazla kemik yaşı ilerlemesi
Öngörülen son boyun, hedef boyun altında olması veya öngörülen son boyun takipte azalması
Uterus hacmi>2,0 ml, uzun çap>35 mm
Over hacmi>2-3 ml
LHRH testinde pik LH>5,0 IU/L, pik LH/FSH oranı >0.66
Bazal LH >0,3 IU/L, saptanabilir bazal E2

Uzun etkili GnRH agonistleri 1980'lerin ortalarından beri santral puberte prekoks tedavisinde altın standarttır. Leuprolide, triptorelin, goserelin, ve histrelin GnRH agonistleridir (63). Gonadotropin salgılatıcı hormon, hipotalamusta üretilir. Hipofiz bezinde bulunan gonadotropin hücrelerinin yüzeyindeki GnRH reseptörlerine etki eder. FSH ve LH salınımını uyarır. Bir dekaeptittir. GnRH pulsatil salgılanır. Sentezi erkeklerde testosteron, kadınlarda ise östrojen miktarı ile düzenlenmektedir. GnRH analogları, doğal dekaeptitten daha güçlüdür ve daha kalıcıdır. Seks hormonu sentezinin düzenlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır(63). Depot preparatlar genellikle ayda bir uygulanır. Eğer etkili olmazsa 21 günde bir uygulanabilir. Bu konuda yapılan çalışmalarda farklı dozlarda verilen tedavilerin pubertal bulguları baskılamada ve final boy üzerine etkilerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (64)(65)(66).

2.3.1.5. Tedavinin Yan Etkileri

GnRH analogları genellikle iyi tolere edilen bir tedavidir. Çocukların %10-15'inde enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, ısı artışı, şişlik, granülom oluşumu gibi yan etkiler görülebilmektedir. Uzun etkili depo formları kullanıldığında steril abse oluşumu %0,6-3

oranında görülmüştür (51). Nadiren baş ağrısı, mide bulantısı, sıcak basması, duygusal değişiklikler gibi şikayetler görülebilir. Genellikle bu yan etkiler kendiliğinden ya da semptomatik tedaviler ile kısa sürede düzelmektedir. Artan LH ve seks steroidlerinin etkisi ile ilk GnRH enjeksiyonundan sonra geçici vajinal çekilme kanaması gözlenebilmektedir (60). İlaça bağlı anaflaksi olguları çok nadir de olsa bildirilmiştir (63). Tedavi kesildikten sonra (yaklaşık 1 yıl içinde) HHG aksı tekrar aktifleşir. Hastaların büyük bir kısmında ortalama 16-18. ayda menarş görülmektedir (67). Üreme fonksiyonlarında bozulma ya da infertilite görülmez (68). Yağ kütlesinde ve vücut kitle indeksinde artışla birlikte kardiyovasküler hastalık ve obezite riskinde artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Henüz bu durumun mekanizması aydınlatılamamıştır (69). Artmış olan vücut kitle endeksi (VKİ)'nin, sürecin beklenen bir durumu mu yoksa tedavinin bir sonucu mu olduğu ayırt edilememektedir. Vücut ağırlığındaki olası artışı minimumda tutabilmek için fiziksel aktivitede artış yapmak gibi önleyici tedbirler alınabilir (63).

2.3.1.6. Tedavi izlemi

GnRH analogu tedavisi düzenli uygulanmalıdır. 3-6 aylık aralıklarla hastalar kontrole çağrılmalıdır. Klinik bulgulara duraksama veya gerileme varsa, yıllık kemik yaşındaki artışın, takvim yaşındaki artışa oranı <1.2 ise, LHRH testi sonrasında alınan LH yanıtı ya da tedavi öncesi bakılan bazal LH değeri baskılandıysa tedavi başarılıdır. Tedavinin izleminde hastalar final boya ulaşıncaya kadar belirli aralıklarla çağrılmalıdır. Her poliklinik kontrolünde boy, vücut ağırlığı, büyüme hızı, ikincil cinsiyet özelliklerindeki gelişme mutlaka kaydedilmelidir. 3 ay aralarla yapılan GnRHa enjeksiyonu sonrasında, her iki cinsiyette bazal LH bakılmalı, erkeklerde ise ayrıca total testosteron bakılmalıdır (70)(71). Tedaviye başladıktan 6 ay sonra LHRH testi ile LH yanıtının baskılanması değerlendirilmelidir. USG ile uterus ve over boyutları kontrol edilmelidir (60). Kemik matürasyonunu değerlendirmek için yılda bir kemik yaşı tayini yapılmalıdır. Bu tedavinin izleminde HHG aksının yeterli baskılanmadığı düşünülürse, hastalarda tedavideki 28 günlük süre önce 21 güne düşürülebilmekte, sonrasındaysa gerekirse doz artışı denenebilmektedir (13)(60).

2.3.1.7. Tedavinin sonlandırılması

Tedaviyi sonlandırmak için kesin bir zaman dilimi yoktur. Kızlarda; takvim yaşı 11-11,5 yaşa, kemik yaşı 12-12,5 yaşa ulaştığında, erkeklerde takvim yaşı 12, kemik yaşı 13-13,5 yaşa ulaştığında tedavinin kesilmesi önerilir (39)(72). Eğer tedavi gereğinden daha uzun süre devam ederse GH/IGF-1 ekseni baskılanacağı için final boy olumsuz etkilenebilir (63).

2.3.2. Periferik puberte prekoks

GnRH tan bağımsız olarak ikincil seks karakterlerinde erken gelişme olmasıdır. Eksojen ya da endojen olarak seks steroidlerinin üretilmesi nedeniyle oluşmaktadır. Sıklıkla östrojen fazlalığı nedeniyle, daha az sıklıkla da over veya adrenal tümörlerden salgılanan androjen sebebiyle oluşur. Çok nadir görülmektedir. LH ve FSH değerleri prepubertaldir ve GnRH testiyle önemli ölçüde artma görülmemektedir(44). Gonadotropin konsantrasyonu düşükken, seks steroidi konsantrasyonunun fazla olması, periferik puberte prekoksı düşündürmektedir (39). Başlıca nedenleri arasında over, testis, adrenal bez patolojileri, McCune Albright sendromu, insan koryonik gonadotropini salgılayan tümörler bulunmaktadır. İzoseksüel ya da heteroseksüel olabilir. Salgılanan seks steroidinin tipine göre çocuğun fenotipi değişebilir ve buna göre isimlendirilir (44): Sekonder seks karakterleri erken geliştiğinde çocuğun kendi genetik cinsiyetiyle uyumluysa izoseksüel, değilse heteroseksüel puberte prekoks olarak kabul edilir (13). Santral ve periferik puberte prekoksı ayırmak için fizik muayene yapılmakta, kemik yaşı değerlendirilmekte, GnRH uyarı testi ve pelvik USG yapılmaktadır(44). Fizik muayene ve yapılan testlere göre tanısal yaklaşım Şekil 2.3'te özetlenmiştir.



Şekil 2.3. Puberte prekoksun klinik olarak değerlendirilmesi (44).

2.4. TAHMİNİ HEDEF BOY HESAPLAMADA KULLANILAN YÖNTEMLER

Puberte prekokssta çocuğun final boyunu tahmin edebildiğimiz yöntemler bulunmaktadır. Bayley-Pinneau (BP) yöntemi, Roche Wainer Thissen (RWT) yöntemi,

Tanner Whitehouse (TW) yöntemi, ebeveyn boyuna göre hedef boyun hesaplanması bu yöntemlerden bazılarıdır.

Bunların dışında bu yöntemlere ek olarak polikliniğimizde pratik olarak kullandığımız bir yöntem daha bulunmaktadır. Neyzi ve arkadaşları tarafından sayısal olarak ifade edilen büyüme grafiğindeki yüzdelik çizgilere hesaplanan kemik yaşı prezente edilerek çizginin 18 yaş izdüşümüne denk gelen boyu, ön görülen final boyu olarak kabul etmekteyiz.

2.4.1. Roche-Wainer-Thissen (RWT) yöntemi

Roche-Wainer-Thissen (RWT) yöntemi, tek bir çocukluk muayenesinde kaydedilen verilerden bireyin yetişkin boyunu tahmin eder. Gerekli veriler boy, ağırlık, ortalama hedef boy (ebeveynlere göre) ve kemik yaşıdır (9). RWT yöntemine göre öngörülen hedef boy hesaplamada kullanılan Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin web sitesi görünümü Şekil 2.4'te gösterilmiştir.

Öngörülen Erişkin Boy Hesabı

Bayley&Pinnaeu RWT

Ağırlık: 10,5
Boy: 85
Hedef Boy: 162
Cinsiyet: ☐ Erkek ☒ Kadın
Kaynak Türü: ☐ CDC ☒ Neyzi ☐ WHO
Takvim Yaşı: 1,75
Kemik Yaşı: 2

Sıfırla Hesapla

RWT Sonuçlar

Öngörülen Erişkin Boy	164,9 cm
Detay için ▼	
Öngörülen Erişkin Boy Sds	0,31
Öngörülen Erişkin Boy Persentil	62,17

Şekil 2.4. RWT yönteminin Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin (ÇEDD) online sitesi üzerinden gösterimi.

<https://www.ceddcozum.com/Home/Pah?FileId=0&CalculatedPah=False&Height=85&Gender=False&TakvimYasi=1.85251141552511&Weight=10.5&TargetHeight=162&KemikYasi=0&TabId=0&KaynakTuru=0>

2.4.2. Bayley-Pinneau yöntemi

1952 de Bayley ve Pinneau, çocukların erişkin boyunu kemik yaşına göre tahmin etmek için on bir tablodan oluşan bir dizi yayınlamıştır. Bayley-Pinneau yöntemi ile nihai boy, çocuğun o sırada ölçülen boyu ve Greulich Pyle kemik atlasına göre kemik yaşı kullanılarak hesaplanır. Kemik yaşı kronolojik yaşlarına göre geri veya ileri olan kız ve

erkek çocuklar için her kemik yaşında erişilen yetişkin boyunun ondalık kesrini gösterir (8). BP yöntemi Tablo 2.5'te gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Kemik yaşı takvim yaşından bir yıl veya daha ileri olan kızların yüzdeleri ve tahmini erişkin boyları (8).

TABLE III C																					
ACCELERATED GIRLS																					
PERCENTAGES AND ESTIMATED MATURE HEIGHTS FOR GIRLS WITH SKELETAL AGES ONE YEAR OR MORE ADVANCED OVER THEIR CHRONOLOGICAL AGES																					
<i>Skeletal Ages 7 Through 11 Years</i>																					
Skeletal Age	7-0	7-3	7-6	7-10	8-0	8-3	8-6	8-10	9-0	9-3	9-6	9-9	10-0	10-3	10-6	10-9	11-0	11-3	11-6	11-9	
% of Mature Height Ht. (inches)	71.2	72.2	73.2	74.2	75.0	76.0	77.1	78.4	79.0	80.0	80.9	81.9	82.8	84.1	85.6	87.0	88.3	88.7	89.1	89.7	
37	52.0	51.2																			
38	53.4	52.6	51.9	51.2																	
39	54.8	54.0	53.3	52.6	52.0	51.3															
40	56.2	55.4	54.6	53.9	53.3	52.6	51.9	51.0													
41	57.6	56.8	56.0	55.3	54.7	53.9	53.2	52.3	51.9	51.3											
42	59.0	58.2	57.4	56.6	56.0	55.3	54.5	53.6	53.2	52.5	51.9	51.3									
43	60.4	59.6	58.7	58.0	57.3	56.6	55.8	54.8	54.4	53.8	53.2	52.5	51.9	51.1							
44	61.8	60.9	60.1	59.3	58.7	57.9	57.1	56.1	55.7	55.0	54.4	53.7	53.1	52.3	51.4						
45	63.2	62.3	61.5	60.6	60.0	59.2	58.4	57.4	57.0	56.3	55.6	54.9	54.3	53.5	52.6	51.7	51.0				
46	64.6	63.7	62.8	62.0	61.3	60.5	59.7	58.7	58.2	57.5	56.9	56.2	55.6	54.7	53.7	52.9	52.1	51.9	51.6	51.3	
47	66.0	65.1	64.2	63.3	62.7	61.8	61.0	59.9	59.5	58.8	58.1	57.4	56.8	55.9	54.9	54.0	53.2	53.0	52.7	52.4	
48	67.4	66.5	65.6	64.7	64.0	63.2	62.3	61.2	60.8	60.0	59.3	58.6	58.0	57.1	56.1	55.2	54.4	54.1	53.9	53.5	
49	68.8	67.9	66.9	66.0	65.3	64.5	63.6	62.5	62.0	61.3	60.6	59.8	59.2	58.3	57.2	56.3	55.5	55.2	55.0	54.6	
50	70.2	69.3	68.3	67.4	66.7	65.8	64.9	63.8	63.3	62.5	61.8	61.1	60.4	59.5	58.4	57.5	56.6	56.4	56.1	55.7	
51	71.6	70.6	69.7	68.7	68.0	67.1	66.1	65.1	64.6	63.8	63.0	62.3	61.6	60.6	59.6	58.6	57.8	57.5	57.2	56.9	
52	73.0	72.0	71.0	70.1	69.3	68.4	67.4	66.3	65.8	65.0	64.3	63.5	62.8	61.8	60.7	59.8	58.9	58.6	58.4	58.0	
53	74.4	73.4	72.4	71.4	70.7	69.7	68.7	67.6	67.1	66.3	65.5	64.7	64.0	63.0	61.9	60.9	60.0	59.8	59.5	59.1	
54		74.8	73.8	72.8	72.0	71.1	70.0	68.9	68.4	67.5	66.7	65.9	65.2	64.2	63.1	62.1	61.2	60.9	60.6	60.2	
55				74.1	73.3	72.4	71.3	70.2	69.6	68.8	68.0	67.2	66.4	65.4	64.3	63.2	62.3	62.0	61.7	61.3	
56					74.7	73.7	72.6	71.4	70.9	70.0	69.2	68.4	67.6	66.6	65.4	64.4	63.4	63.1	62.8	62.4	
57							73.9	72.7	72.2	71.3	70.5	69.6	68.8	67.8	66.6	65.5	64.6	64.3	64.0	63.5	
58								74.0	73.4	72.5	71.7	70.8	70.0	69.0	67.8	66.7	65.7	65.4	65.1	64.7	
59									74.7	73.8	72.9	72.0	71.3	70.2	68.9	67.8	66.8	66.5	66.2	65.8	
60											74.2	73.3	72.5	71.3	70.1	69.0	68.0	67.6	67.3	66.9	
61												74.5	73.7	72.5	71.3	70.1	69.1	68.8	68.5	68.0	
62													74.9	73.7	72.4	71.3	70.2	69.9	69.6	69.1	
63														74.9	73.6	72.4	71.3	71.0	70.7	70.2	
64															74.8	73.6	72.5	72.2	71.8	71.3	
65																74.7	73.6	73.3	72.9	72.5	
66																	74.7	74.4	74.1	73.6	
67																				74.7	

2.4.3. Kemik yaşını persantil eğrisine yerleştirerek izdüşümünde öngörülen hedef boy (KYPEYİ)

Bu yöntemlere ek olarak polikliniğimizde pratik olarak kullandığımız bir yöntem daha bulunmaktadır. Neyzi ve arkadaşları tarafından sayısal olarak ifade edilen büyüme grafiğindeki yüzdelik çizgilere hesaplanan kemik yaşı prezente edilerek çizginin 18 yaşındaki izdüşümüne denk gelen boyu, ön görülen final boyu olarak kabul etmekteyiz.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 2015-2023 yılları arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji polikliniğine başvuran idiopatik santral puberte prekoks (İSPP) tanısıyla takip edilerek GnRH analogu tedavisi verilen ve final boya ulaşan hastaların çalışmaya alınması planlandı.

SPP tanısıyla izlenen/ tedavi almış, ek kronik hastalığı olmayan ve final boya ulaşmış olan (kızlarda 14 yaşını erkeklerde 16 yaşını doldurmuş ve uzama hızı <2 cm/yıl) hastalar çalışmaya alındı. Araştırmaya dahil edilememe kriterleri eşlik eden ek kronik hastalık ve/veya hipotalamohipofizer bölgede kitle/travma/radyoterapi öyküsü olan, sendromik hastalık, başka bir hastalık için tedavi gören hastalar olarak belirlendi. Tedaviyi yarım bırakan hastalar çalışmaya alınmadı.

2015-2023 tarihleri arasında hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran SPP tanılı iki bin hasta, hasta dosyaları/ hastane işletim sistemi üzerinden tarandı. Çalışma kriterlerimizin tamamını karşılayan 50 kız hasta seçildi.

Araştırma protokolü İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca 20/12/2023 tarih, 2023/0966 karar numaralı yazısı ile onaylandı.

Çalışmada hastalara ait demografik özellikler (yaş, cinsiyet), şikayetlerinin başlama zamanı, antropometrik (vücut ağırlığı, boy, VKİ) ölçümler, pubertenin bulgularının varlığı (Tanner evreleri), laboratuvar (FSH, LH, E2) sonuçları ve görüntülemeleri (sol el bilek grafisi), anne-baba boyları, MPH değerleri hasta dosyalarından retrospektif olarak tarandı.

Tedavi başlangıç zamanı 0. ay olarak kabul edildi ve tedavi başlamasını takip eden 12-24-36. aylarda ve tedavi bitiminde hastalara ait boy, boy SDS, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS ve kemik yaşları kayıt altına alındı.

Hastaların semptomlarının başlama yaşı, tedavinin başlandığı kontroldeki takvim yaşı, kemik yaşı, boy uzunluğu, boy uzunluğu SDS, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, VKİ, VKİ SDS, puberte bulgularının Tanner evrelemesi, aksiller kıllanma varlığı, bazal FSH,

bazal LH, bazal E2, kemik yaşı, GnRH testine LH ve FSH cevabı kayıt altına alındı. Anne-baba boy, ailevi hedef boy (MPH) değerleri kaydedildi.

Ailevi hedef boy (MPH); Kız çocuk için= [anne boyu (cm)+ baba boyu (cm)-13]/2, Erkek çocuk için = [anne boyu (cm)+ baba boyu (cm)+13]/2 formülüne göre hesaplandı.

Hastaların final boya ulaşma yaşı, final boyu, final boyu SDS değerleri kaydedildi.

Boy ölçümü Harpenden stadyometresi kullanılarak 0.1 cm hassasiyetle ölçüldü. (SECA, Hamburg Almanya). Çıplak ayak üzerinde ayaklar yan yana ve zemin üzerinde düz şekilde tutularak topuklar, kalça ve skapula ölçüm aletine temas ettirilerek yapıldı. Boy uzunluğu SDS, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin (ÇEDD) Oksoloji Hesaplama Programının (Neyzi ve ark. tarafından yayınlanan Türkiye standartlarına göre çevrimiçi bir hesap makinesi- Child Metrics)(73) yardımı ile Türk çocukları için hazırlanan referans veriler doğrultusunda hesaplandı.

Ağırlık, SECA marka tartı ile ölçüldü. Sonrasında vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölümü (kg/m²) ile VKİ hesaplandı. VKİ SDS, ÇEDD'nin Oksoloji Hesaplama Programının yardımı ile Türk çocukları için hazırlanan referans veriler doğrultusunda hesaplandı (<https://www.ceddcozum.com/>).

İki yaş üzeri çocuklarda VKİ, 5 persantil altı zayıf, 5-85 persentil arası normal tartılı, 85-95 p arası fazla tartılı, 95. persentilin üzerinde ise obez olarak değerlendirildi. VKİ SDS>2 SDS olması obezite olarak tanımlandı.

Meme ve pubisteki pubertal gelişim ile aksiller kıllanma değerlendirildi. Çocuk Endokrinoloji Uzmanı tarafından yapılan fizik muayene ile meme ve pubis gelişimi Tanner evreleme sistemi kullanılarak evrelendirildi. Aksiller kıllanmanın durumu var veya yok olarak belirtildi.

Biyokimyasal değerlendirme kapsamında bazal FSH, LH, E2 ve uyarılmış LH, FSH değerlerine bakıldı. Bakılan tüm hormon testleri için kuru jelli tüplere alınan numuneler Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda ICMA (immuno-kemiluminesans) yöntemi ile kullanılarak çalışıldı.

Bazal LH, FSH ve E2 testleri sabah 08.00-10.00 saatleri arasında istendi ve çalışıldı. Tanı için bazal LH değerinin ≥ 0.3 IU/L olması anlamlı kabul edildi. Tanısal olmayan bazal LH değerine sahip olgularda ve/veya şüpheli klinik durumlarda Luteinizeing Hormone Releasing Hormone (LHRH) uyarı testi uygulandı. Testin uygulamasında 100 mikrogram lüteinize hormon salgılatıcı hormon (LHRH Ferring 0.1 mg/mL flakon) intravenöz yoldan verildikten sonra 0.dk, 30.dk, 60.dk ve 90.dk'da LH ve FSH değerleri ve bazal östradiol

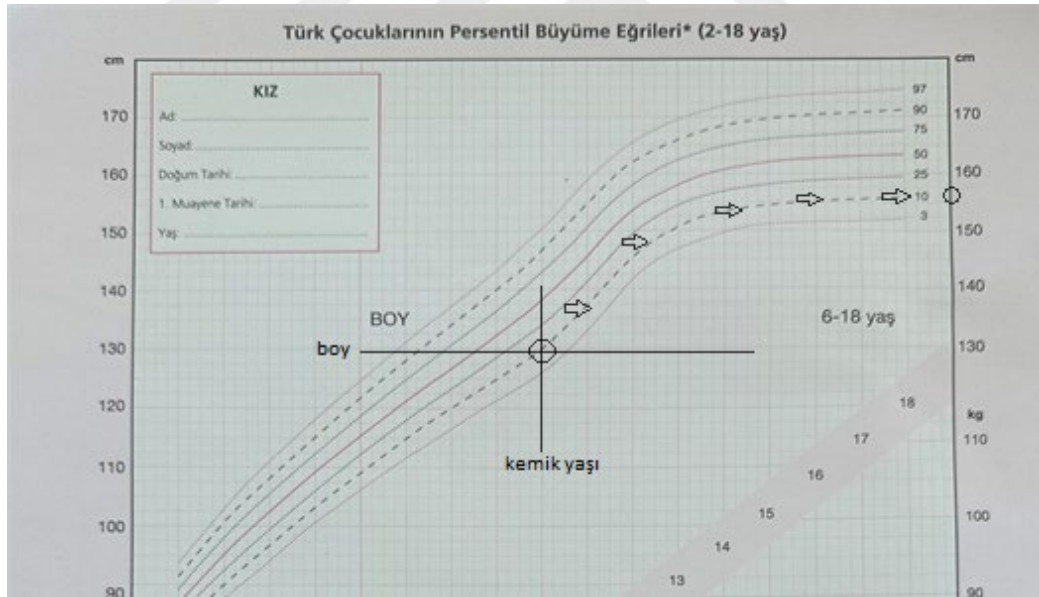
düzeyleri ölçüldü. Uyarı testinde tepe LH değerinin ≥ 5 IU/L veya tepe LH/FSH oranının $>0,66$ bulunması PP ile uyumlu kabul edildi.

Tüm hastalarda sol el bilek grafisinin tek yönlü görüntülemesi yapıldı. Greulich&Pyle kemik yaşı atlasındaki standartlar kullanılarak çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından kemik yaşı saptandı. Kemik yaşının takvim yaşına oranının >1.2 olması SPP lehine değerlendirildi ve tedavi takibinde oranın gerilemesi olumlu tedavi cevabı olarak değerlendirildi.

Hastaların tedavi başlangıcındaki, tedavinin 1.-2.-3.yılındaki ve tedavi bitimindeki boylarına ve kemik yaşlarına göre öngörülen son boyları Bayley-Pinneau(BP), Roche-Wainer-Thissen (RWT) yöntemi ve klinik pratiğimizde kullanılan kemik yaşını persantil eğrisine yerleştirerek izdüşümünde ön görülen hedef boy (KYPEYİ) yöntemi ile hesaplandı.

BP ve RWT hesaplamaları Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin (ÇEDD) PAH hesaplama kısmından hesaplandı.

KYPEYİ yöntemi uygulama metodu Şekil 3.1'de gösterilmektedir.



Şekil 3.1. KYPEYİ öngörülen hedef boyu hesaplama yöntemi gösterimi.

Neyzinin Türk çocukları için oluşturmuş olduğu persantil eğrisine hastanın o andaki kemik yaşı ve boyu yerleştirildi. İşaretlenen yer kaçınıcı persantile denk geliyorsa, 18 yaşındaki izdüşümüne kadar o persantil eğrisi takip edildi. Son noktada çıkan sonuç hastanın öngörülen hedef boyu olarak hesaplandı.

İstatistik:

Çalışmada tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde ile, ölçümsel veriler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerlerinden uygun olanı ile gösterilmiştir. Kategorik verilerde bağımlı grupların karşılaştırılmasında McNemar-Bowker Testi, bağımsız grupların karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher testleri kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. Ölçümlerin normal dağılım varsayımının incelenmesinde Kolmogorov Smirnow testi ve histogram grafikleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren ölçümlerin arasındaki farkların karşılaştırılmasında Tek örneklemlili T testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Hedef boyların final boylar ile uyumu Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (ICC) ile incelenmiştir. Post hoc analizler için p değerinde bonferonni düzeltmesi yapılmıştır. Analizler IBM SPSS 20 istatistik programı ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma tamamı kızlardan oluşan toplamda 50 hasta verisi ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların ilk semptomun başladığı yaş ortalama $7,16 \pm 0,84$ yıl olarak belirlenmiştir. Telarş başlama ortalama yaşı $7,3 \pm 0,7$ yıl olarak kaydedilirken, pubarş başlama yaşı ortalama $8,7 \pm 1,6$ yıldır. Aksillarş başlama ortalama yaşı ise $9,3 \pm 1,6$ olarak belirlenmiştir. Tedavi başlangıç boyu ortalama $136,4 \pm 8,1$ cm'dir. Tedavi başlangıç boyu SDS (Standart Sapma Skoru) ortalama değeri $1,43 \pm 1,24$ 'dür. Tedavi başlangıç ortalama kilosu ortalama $33,9 \pm 6,6$ kg'dir. Tedavi başlangıç kilosu SDS ortalama değeri $1,13 \pm 0,92$ SDS olarak belirlenmiştir. Tedavi başlangıcı ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $17,99 \pm 2,11$ kg/m² olup, VKİ SDS ortalama değeri $0,69 \pm 0,74$ 'tür.

Baba boy ortalaması $172,3 \pm 7,5$ cm, anne boy ortalaması $157,1 \pm 5,3$ cm'dir. Ailevi hedef boy ortalaması $158,2 \pm 5,3$ cm olup, ailevi hedef boy SDS $-0,83 \pm 0,90$ SDS olarak belirlenmiştir. Tedavi başlangıcındaki kemik ortalama yaşı $9,7 \pm 1,7$ yıl olarak hesaplanmıştır.

Olguların başlangıçtaki antropometrik verileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların başlangıçtaki klinik/ antropometrik verileri .

	Ortalama $\pm$ Std. Sapma
<i>ilk semptomun başladığı yaş (yıl)</i>	$7,16 \pm 0,84$
<i>Tedavi başlangıç boyu (cm)</i>	$136,4 \pm 8,1$
<i>Telarş başlama yaşı (yıl)</i>	$7,3 \pm 0,7$
<i>Pubarş başlama yaşı (yıl)</i>	$8,7 \pm 1,6$
<i>Aksillarş başlama yaşı (yıl)</i>	$9,3 \pm 1,6$
<i>Tedavi başlangıcındaki kemik yaşı (yıl)</i>	$9,7 \pm 1,7$
<i>Tedavi başlangıç boyu SDS</i>	$1,43 \pm 1,24$
<i>Tedavi başlangıç vücut ağırlığı (kg)</i>	$33,9 \pm 6,6$
<i>Tedavi başlangıç vücut ağırlığı SDS</i>	$1,13 \pm 0,92$
<i>Tedavi başlangıcı vki (kg/m²)</i>	$17,99 \pm 2,11$
<i>Tedavi başlangıcı vki SDS</i>	$0,69 \pm 0,74$
<i>Tedavi başlangıcındaki vki persantili (%)</i>	$71,7 \pm 21,7$
<i>Baba boy (cm)</i>	$172,3 \pm 7,5$
<i>Anne boy (cm)</i>	$157,1 \pm 5,3$
<i>Ailevi hedef boy (cm)</i>	$158,2 \pm 5,3$
<i>Ailevi hedef boy SDS</i>	$-0,83 \pm 0,90$

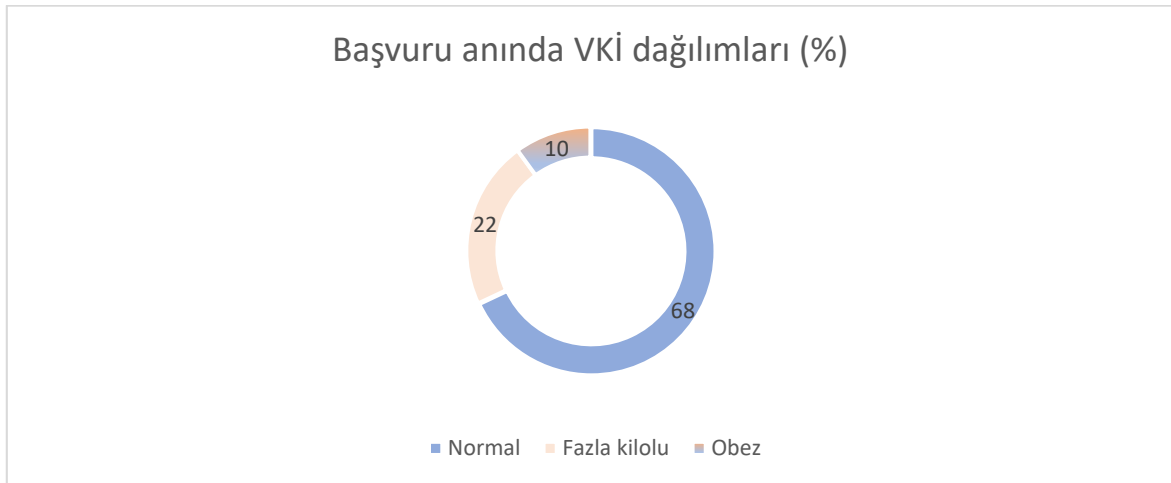
Tanner evrelerine baktığımızda, hastaların %72'sinin (n=36) T2 evresinde ve %28'inin (n=14) T3 evresinde olduğu görülmektedir. Pubarş evrelerinde ise hastaların %56'sı (n=28) P1, %36'sı (n=18) P2, %6'sı (n=3) P3 ve %2'si (n=1) P4 evresindedir. Aksillarş varlığı açısından değerlendirildiğinde, hastaların %60'ında (n=30) aksillarş yokken, %40'ında (n=20) aksillarş bulunmaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Başvuru anında Tanner evrelerinin dağılımı.

		N	(%)
Telaş evresi	T2	36	(72,0)
	T3	14	(28,0)
Pubarş evresi	P1	28	(56,0)
	P2	18	(36,0)
	P3	3	(6,0)
	P4	1	(2,0)
Aksillarş varlığı	Yok	30	(60,0)
	Var	20	(40,0)

Başvuru anında VKİ (Vücut Kitle İndeksi) dağılımlarını incelendiğinde hastaların VKİ grupları şu şekilde belirlenmiştir: Hiçbir katılımcı zayıf kategorisinde yer almazken hastaların %68,0'ı (n=34) normal, %22,0'si (n=11) fazla kilolu ve %10,0'u (n=5) obez kategorisindeki yer almıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Başvuru anında VKİ dağılımları.



Tedavi başlama ortalama yaşı $8,3 \pm 1,0$ yaş, ortalama tedavi süresi ise $28,4 \pm 11,9$ ay olarak hesaplanmıştır (Tablo-4.4).

Tablo 4.4. Hastaların ortalama tedavi başlama yaşı ve tedavi süresi.

	Ortalama $\pm$ Std. Sapma
<i>Tedavi başlama yaşı (yıl)</i>	8,3 $\pm$ 1,0
<i>Tedavi süresi (ay)</i>	28,4 $\pm$ 11,9

Çocukların tedavi sonlanma yaşları ortalama 10,65 $\pm$ 0,27 yıl olarak belirlenmiştir. Bu süreçte ulaşılan ortalama boy 149,5 $\pm$ 6,3 cm olup, bu boy için ortalama SDS değeri 1,01 $\pm$ 1,04 SDS bulunmuştur. Tedavi sonu ortalama ağırlık ise 46,7 $\pm$ 7,8 kg olarak hesaplanmıştır ve ağırlığın SDS değeri 1,17 $\pm$ 0,82 olarak belirtilmiştir.

Tedavi sonrası VKI ortalama değeri 20,8 $\pm$ 2,5 olarak ölçülmüş ve VKI'nin SDS değeri ortalama 0,93 $\pm$ 0,69 olarak hesaplanmıştır.

Tedavi sonu kemik ortalama yaşı 11,4 $\pm$ 0,9 yıl olarak belirlenmiştir. Ortalama final büyüme yaşına ulaşma 14,1 $\pm$ 0,7 yaşında gerçekleşmiş ve bu süreçte ulaşılan ortalama boy 163,0 $\pm$ 6,4 cm olarak ölçülmüştür. Final boyun SDS değeri ise 0,46 $\pm$ 1,10 olarak belirtilmiştir.

Final ortalama vücut ağırlığı 57,3 $\pm$ 11,5 olarak hesaplanmış ve ağırlığın ortalama SDS değeri 0,43 $\pm$ 1,38 olmuştur. Final VKI ise 21,50 $\pm$ 3,70 olarak ölçülmüş ve VKI'nin ortalama SDS değeri 0,22 $\pm$ 1,17 olarak hesaplanmıştır.

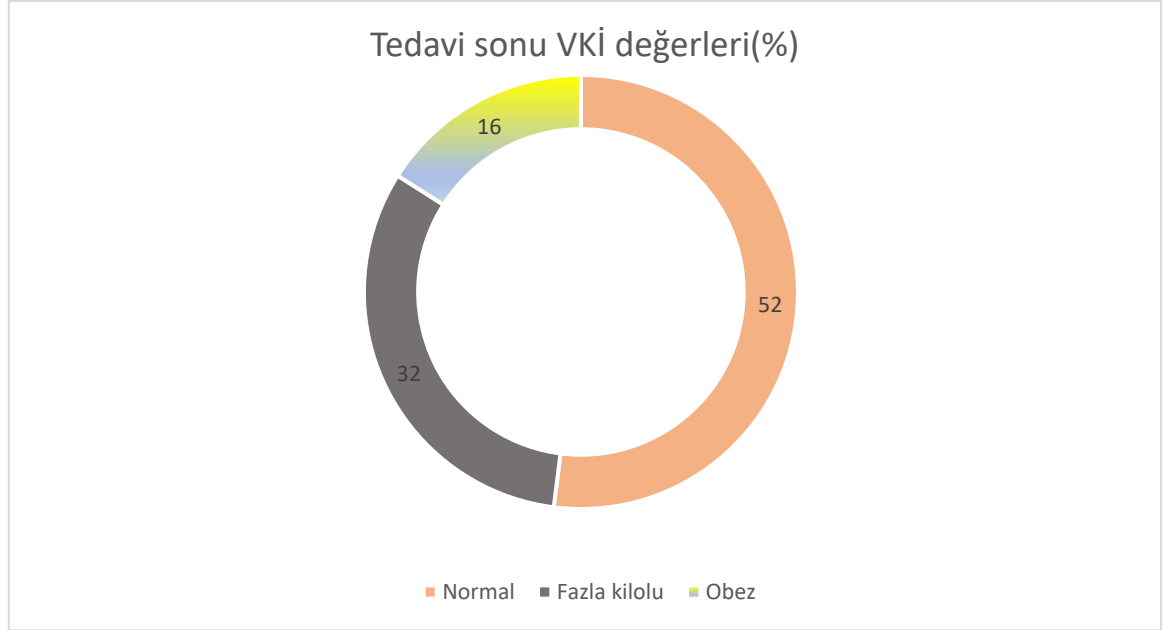
Olguların tedavi bitimindeki antropometrik değerlendirmeleri Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Tedavi kesimindeki antropometrik veriler.

	Ortalama $\pm$ Std. Sapma
<i>Tedavi sonlanma yaşı (yıl)</i>	10,65 $\pm$ 0,27
<i>Tedavi sonu boy (cm)</i>	149,5 $\pm$ 6,3
<i>Tedavi sonu boy SDS</i>	1,01 $\pm$ 1,04
<i>Tedavi sonu vücut ağırlığı (kg)</i>	46,7 $\pm$ 7,8
<i>Tedavi sonu vücut ağırlığı SDS</i>	1,17 $\pm$ 0,82
<i>Tedavi sonu vki (kg/m²)</i>	20,8 $\pm$ 2,5
<i>Tedavi sonu vki SDS</i>	0,93 $\pm$ 0,69
<i>Tedavi sonu vki persantili (%)</i>	77,8 $\pm$ 17,6
<i>Tedavi sonu kemik yaşı (yıl)</i>	11,4 $\pm$ 0,9
<i>Final boya ulaşma yaşı (yıl)</i>	14,1 $\pm$ 0,7
<i>Final boyu (cm)</i>	163,0 $\pm$ 6,4
<i>Final boyu SDS</i>	0,46 $\pm$ 1,10
<i>Final vücut ağırlığı (kg)</i>	57,3 $\pm$ 11,5
<i>Final vücut ağırlığı SDS</i>	0,43 $\pm$ 1,38
<i>Final vki (kg/m²)</i>	21,50 $\pm$ 3,70
<i>Final vki SDS</i>	0,22 $\pm$ 1,17

Tedavi sonu VKI dağılımları incelendiğinde zayıf kategorisinde hiç çocuk bulunmamaktadır. Normal VKI aralığındaki çocukların oranı %52,0 (n=26), fazla kilolu olan çocukların oranı %32,0 (n=16) ve obez olan çocukların oranı ise %16,0 (n=8) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tedavi sonu VKI dağılımları.



İncelenen grupta LHRH testi yapılan çocukların oranı %72,0 (n=36) iken, LHRH testi yapılmayan çocukların oranı ise %28,0 (n=14) olarak belirlenmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. LHRH testi yapılma oranı.

		n	(%)
LHRH testi var mı?	Yok	14	(28,0)
	Var	36	(72,0)

LHRH yapılmayanlarda bazal LH değeri 1'in altında olan hasta bulunmamaktadır. LHRH yapılanlarda ise LH/FSH oranı 0,66'nın altında olan sadece bir hasta bulunmaktadır (%2,8). Tanıdaki laboratuvar verileri Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Laboratuvar verilerinin dağılımı.

	Ortalama $\pm$ Std. Sapma
<i>LH bazal(tanıda)(tüm hastalar) (IU/L)</i>	0,8 $\pm$ 1,0
<i>FSH bazal(tanıda) (tüm hastalar) (IU/L)</i>	3,3 $\pm$ 2,0
<i>E2 bazal (tanıda) (tüm hastalar) (pg/ml)</i>	23,5 $\pm$ 15,9
<i>Pik LH (tanıda) (LHRH testi yapılanlar) (mIU/mL)</i>	9,7 $\pm$ 7,1
<i>Pik FSH (tanıda) (LHRH testi yapılanlar) (mIU/mL)</i>	8,8 $\pm$ 3,3
<i>Pik LH/FSH (tanıda) (LHRH testi yapılanlar)</i>	1,09 $\pm$ 0,76

VKI değerlerinde tedavi ile oluşan değişim incelendiğinde tedavi öncesi dönemde, 50 hastanın %68,0'u (n=34) normal, %22,0'i (n=11) fazla kilolu ve %10,0'u (n=5) obez iken tedavi sonrasında hastaların %52,0'si (n=26) normal, %32,0'si (n=16) fazla kilolu ve %16,0'sı (n=8) obez bulunmuş ve değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,040) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. VKI değerlerinde tedavi ile oluşan değişimin incelenmesi

		Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		P*
		n	(%)	n	(%)	
VKI	Normal	34	(68,0)	26	(52,0)	0,040
	Fazla kilolu	11	(22,0)	16	(32,0)	
	Obez	5	(10,0)	8	(16,0)	

*McNemar-Bowker Test

Final boy-mph (final boy ile mph arasındaki fark) için ortalama değer $4,9 \pm 5,6$ cm, Final boy sds-mph sds (final boy SDS ile mph SDS arasındaki fark) ise ortalama $1,29 \pm 0,94$ SDS olarak hesaplanmıştır. Mph-başlangıç boy ölçümünde de (mph ile başlangıç boy arasındaki fark) ortalama değer $24,4 \pm 20,3$ cm bulunmuştur. Mph sds-başlangıç boy sds (mph SDS ile başlangıç boy SDS farkı) ise ortalama $-2,11 \pm 1,49$ SDS olarak hesaplanmıştır. Final boy - başlangıç boy farkı ortalama $26,5 \pm 7,6$ cm olarak saptanmıştır. Final boy SDS ve başlangıç boy SDS farkı için de ortalama değer $-0,96 \pm 1,08$ SDS bulunmuştur (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Final boy farklarının dağılımı.

	Ortalama $\pm$ Std. Sapma
<i>Final boy-mph (cm)</i>	$4,9 \pm 5,6$
<i>Final boy sds-mph sds</i>	$1,29 \pm 0,94$
<i>Mph-başlangıç boy (cm)</i>	$24,4 \pm 20,3$
<i>Mph sds-başlangıç boy sds</i>	$-2,11 \pm 1,49$
<i>Final boy- başlangıç boy(cm)</i>	$26,5 \pm 7,6$
<i>Final boy sds- başlangıç boy sds</i>	$-0,96 \pm 1,08$

Hedef boy hesaplama teknikleri ile final boy arasındaki uyum Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (ICC) ile incelendiğinde 3. yıl tedavi sonu Kemik Yaşını Persantil Eğrisine Yerleştirerek İzdüşümünde (KYPEYİ) ön görülen hedef boyu dışındaki tüm parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı bir uyum varlığı bulunmuştur. Uyum düzeyi yüksekten düşüğe doğru sıralandığından final boy ile en yüksek uyumunun Tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyu ile sağlandığı anlaşılmıştır. Final boy ile Tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyu, 2. yıl tedavi sonu RWT hedef boyu ve 3. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyu arasında

yüksek düzeyde, Final boy ile 1. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyu ve Tedavi başlangıcı KYPEYİ ön görülen hedef boyu arasında düşük düzeyde, Final boy ile diğer parametreler arasında orta düzeyde uyum varlığı saptanmıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hedef boy hesaplama teknikleri ile final boy arasındaki uyumunun incelenmesi.

	<i>ICC</i>	<i>p</i>
<i>Tedavi başlangıcı Bayley-Pinneau hedef boyu</i>	0,504	<0,001
<i>Tedavi başlangıcı RWT hedef boyu</i>	0,639	<0,001
<i>Tedavi başlangıcı KYPEYİ ön görülen hedef boyu</i>	0,262	0,032
<i>1. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyu</i>	0,582	<0,001
<i>1. yıl tedavi sonu RWT hedef boyu</i>	0,656	<0,001
<i>1. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyu</i>	0,268	0,030
<i>2. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyu</i>	0,686	<0,001
<i>2. yıl tedavi sonu RWT hedef boyu</i>	0,734	<0,001
<i>2. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyu</i>	0,449	0,003
<i>3. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyu</i>	0,727	0,006
<i>3. yıl tedavi sonu RWT hedef boyu</i>	0,608	0,024
<i>3. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyu</i>	0,488	0,076
<i>Tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyu</i>	0,749	<0,001
<i>Tedavi sonu RWT hedef boyu</i>	0,676	<0,001
<i>Tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyu</i>	0,566	<0,001

Final boy ile üç farklı yöntemle göre değerlendirilen tahmini hedef boylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı incelendiğinde final boyun 2. Yıl, 3. Yıl ve tedavi sonunda Bayley-Pinneau yöntemine göre tahmin edilen hedef boyuna göre anlamlı düzeyde daha kısa olduğu anlaşılmıştır (sırasıyla p:0,007, p:0,036 ve p:0,004). Final boy ile incelenen diğer tahmini hedef boylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Final boy ile üç farklı yöntemle göre değerlendirilen tahmini hedef boylar arasındaki farkın incelenmesi.

	Hedef Boy	Final Boy	P*
	Ortalama± Std. Sapma	Ortalama± Std. Sapma	
Tedavi başlangıcı Bayley-Pinneau	163,2 ± 6,4	163,0 ± 6,4	0,861
Tedavi başlangıcı RWT	164,1 ± 4,9	163,0 ± 6,4	0,250
Tedavi başlangıcı KYPEYİ	163,1 ± 5,6	163,0 ± 6,4	0,948
1. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau	164,0 ± 6,2	163,0 ± 6,4	0,297
1. yıl tedavi sonu RWT	163,3 ± 4,4	163,0 ± 6,4	0,776
1. yıl tedavi sonu KYPEYİ	163,4 ± 6,0	163,0 ± 6,4	0,694
2. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau	165,6 ± 7,4	163,0 ± 6,4	0,007
2. yıl tedavi sonu RWT	163,0 ± 4,9	163,0 ± 6,4	0,965

Tablo 4.12 (Devam). Final boy ile üç farklı yöntemle göre değerlendirilen tahmini hedef boylar arasındaki farkın incelenmesi.

	Hedef Boy	Final Boy	P*
	Ortalama± Std. Sapma	Ortalama± Std. Sapma	
2. yıl tedavi sonu KYPEYİ	164,2 ± 6,4	163,0 ± 6,4	0,208
3. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau	165,0 ± 5,1	163,0 ± 6,4	0,036
3. yıl tedavi sonu RWT	163,0 ± 2,8	163,0 ± 6,4	0,965
3. yıl tedavi sonu KYPEYİ	164,3 ± 4,2	163,0 ± 6,4	0,172
Tedavi sonu Bayley-Pinneau	165,8 ± 6,1	163,0 ± 6,4	0,004
Tedavi sonu RWT	162,9 ± 4,4	163,0 ± 6,4	0,878
Tedavi sonu KYPEYİ	164,4 ± 4,9	163,0 ± 6,4	0,141

* Tek örneklemlili t-test

Hastaların hedef boya ulaşma durumlarına göre tedavi başlama yaşı karşılaştırıldığında; Final boyu 1. yıl tedavi sonunda tahmin edilen Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaşan hastalarda ortalanca tedavi başlama yaşı ulaşmayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p:0,032). Final boyu 3. yıl tedavi sonunda tahmin edilen RWT hedef boyuna ulaşan hastalarda ise ortalanca tedavi başlama yaşı ulaşmayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,038). Diğer tahmini hedef boya ulaşma durumları ile tedaviye başlama yaşı arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastaların tahmini hedef boya ulaşma başarıları ile tedavi başlama yaşı arasındaki ilişkinin incelenmesi.

		Tedavi başlama yaşı	p
		Median (Min-Max)	
Final boyu tedavi başlangıcı Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	8,5 (7,3-9,9)	0,130 ^m
	Hayır	8,3 (5,4-9,2)	
Final boyu tedavi başlangıcı RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	8,3 (7,1-9,9)	0,410 ^m
	Hayır	8,4 (4,5-9,8)	
Final boyu tedavi başlangıcı KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	8,5 (5,4-9,9)	0,478 ^m
	Hayır	8,3 (4,5-9,8)	
Final boyu 1. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	8,1 (7,3-9,5)	0,032 ^m
	Hayır	8,8 (5,4-9,8)	
Final boyu 1. yıl tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	8,3 (7,3-9,5)	0,365 ^m
	Hayır	8,4 (4,5-9,8)	
Final boyu 1. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	8,3 (7,3-9,8)	0,537 ^m
	Hayır	8,5 (4,5-9,6)	
Final boyu 2. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	8,1 (6,8-8,5)	0,125 ^m
	Hayır	8,3 (4,5-9,0)	

Tablo 4.13 (Devam). Hastaların tahmini hedef boya ulaşma başarıları ile tedavi başlama yaşı arasındaki ilişkinin incelenmesi.

		Tedavi başlama yaşı	p
		Median (Min-Max)	
Final boyu 2. yıl tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	8,1 (7,1-8,5)	0,258 ^m
	Hayır	8,3 (4,5-9,0)	
Final boyu 2. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	8,1 (6,8-8,5)	0,088 ^m
	Hayır	8,4 (4,5-9,0)	
Final boyu 3. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	7,3 (5,4-8,1)	0,476 ^m
	Hayır	6,9 (4,5-7,5)	
Final boyu 3. yıl tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	7,4 (6,3-8,1)	0,038^m
	Hayır	6,1 (4,5-6,9)	
Final boyu 3. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	7,3 (5,4-8,1)	0,730 ^m
	Hayır	7,0 (4,5-7,8)	
Final boyu tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	8,1 (6,3-9,5)	0,215 ^m
	Hayır	8,5 (4,5-9,9)	
Final boyu tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	8,1 (6,3-9,9)	0,066 ^m
	Hayır	8,7 (4,5-9,8)	
Final boyu tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	8,3 (7,3-9,9)	0,445 ^m
	Hayır	8,6 (4,5-9,8)	
Final boyu ailevi hedef boya ulaştı mı?	Evet	8,3 (4,5-9,9)	0,050 ^m
	Hayır	9,0 (6,8-9,8)	

^m Mann Whitney U testi

Hastaların hedef boya ulaşma durumlarına göre tedavi süresi karşılaştırıldığında; final boyu 3. yıl tedavi sonundaki tahmini RWT hedef boyuna ulaşan hastalarda ortalanca tedavi süresi ulaşmayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha kısa bulunmuştur (p:0,038). Diğer hedef boya ulaşma durumları ile tedavi süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastaların hedef boya ulaşma başarıları ile tedavi süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi.

		Tedavi süresi (ay)	p
		Median (Min-Max)	
Final boyu tedavi başlangıcı Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	25,0 (11,0-42,0)	0,090 ^m
	Hayır	29,0 (17,0-68,0)	
Final boyu tedavi başlangıcı RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	27,0 (11,0-42,0)	0,781 ^m
	Hayır	24,0 (14,0-68,0)	
Final boyu tedavi başlangıcı KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	25,0 (11,0-68,0)	0,264 ^m
	Hayır	29,0 (14,0-66,0)	
Final boyu 1. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	29,0 (11,0-42,0)	0,096 ^m
	Hayır	24,0 (14,0-68,0)	

Tablo 4.14 (Devam). Hastaların hedef boya ulaşma başarıları ile tedavi süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi.

		Tedavi süresi (ay)	p
		Median (Min-Max)	
Final boyu 1. yıl tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	27,0 (11,0-42,0)	0,880 ^m
	Hayır	24,0 (14,0-68,0)	
Final boyu 1. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	27,0 (11,0-42,0)	0,968 ^m
	Hayır	24,5 (15,0-68,0)	
Final boyu 2. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	31,0 (25,0-48,0)	0,082 ^m
	Hayır	27,0 (22,0-68,0)	
Final boyu 2. yıl tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	30,0 (22,0-42,0)	0,525 ^m
	Hayır	29,0 (24,0-68,0)	
Final boyu 2. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	30,0 (24,0-48,0)	0,230 ^m
	Hayır	27,5 (22,0-68,0)	
Final boyu 3. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	42,0 (36,0-68,0)	0,610 ^m
	Hayır	45,0 (38,0-66,0)	
Final boyu 3. yıl tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	39,0 (36,0-49,0)	0,038^m
	Hayır	57,0 (47,0-68,0)	
Final boyu 3. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	42,0 (36,0-68,0)	>0,999 ^m
	Hayır	43,5 (37,0-66,0)	
Final boyu tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	27,0 (11,0-49,0)	0,538 ^m
	Hayır	24,0 (11,0-68,0)	
Final boyu tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	28,0 (11,0-49,0)	0,285 ^m
	Hayır	24,0 (14,0-68,0)	
Final boyu tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	27,0 (11,0-42,0)	0,819 ^m
	Hayır	24,0 (14,0-68,0)	
Final boyu ailevi hedef boya ulaştı mı?	Evet	27,0 (11,0-68,0)	0,100 ^m
	Hayır	22,0 (14,0-48,0)	

^m Mann Whitney U testi

Hastaların hedef boya ulaşma durumlarına göre tedavi başlangıcı telarş evresi karşılaştırıldığında hedef boya ulaşma durumları ile telarş evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hastaların hedef boya ulaşma başarıları ile telarş evresi arasındaki ilişkinin incelenmesi.

		Tedavi başlangıcı telarş evresi				P
		T2		T3		
		N	(%)	N	(%)	
Final boyu tedavi başlangıcındaki tahmini Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	19	(54,3)	6	(42,9)	0,470 ^c
	Hayır	16	(45,7)	8	(57,1)	
Final boyu tedavi başlangıcı RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	16	(44,4)	4	(28,6)	0,304 ^c
	Hayır	20	(55,6)	10	(71,4)	
Final boyu tedavi başlangıcı KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	19	(52,8)	6	(42,9)	0,529 ^c
	Hayır	17	(47,2)	8	(57,1)	

Tablo 4.15 (Devam). Hastaların hedef boya ulaşma başarıları ile telarş evresi arasındaki ilişkinin incelenmesi.

		Tedavi başlangıcı telarş evresi				P
		T2		T3		
		N	(%)	N	(%)	
Final boyu 1. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	17	(50,0)	4	(28,6)	0,174 ^c
	Hayır	17	(50,0)	10	(71,4)	
Final boyu 1. yıl tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	17	(48,6)	5	(35,7)	0,414 ^c
	Hayır	18	(51,4)	9	(64,3)	
Final boyu 1. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	14	(40,0)	7	(50,0)	0,523 ^c
	Hayır	21	(60,0)	7	(50,0)	
Final boyu 2. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	14	(53,8)	2	(22,2)	0,135 ^f
	Hayır	12	(46,2)	7	(77,8)	
Final boyu 2. yıl tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	15	(57,7)	3	(33,3)	0,264 ^f
	Hayır	11	(42,3)	6	(66,7)	
Final boyu 2. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	17	(65,4)	2	(22,2)	0,050 ^f
	Hayır	9	(34,6)	7	(77,8)	
Final boyu 3. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	3	(33,3)	1	(100,0)	0,400 ^f
	Hayır	6	(66,7)	0	(0,0)	
Final boyu 3. yıl tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	6	(66,7)	0	(0,0)	0,400 ^f
	Hayır	3	(33,3)	1	(100,0)	
Final boyu 3. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	4	(50,0)	1	(100,0)	>0,999 ^f
	Hayır	4	(50,0)	0	(0,0)	
Final boyu tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	14	(38,9)	3	(21,4)	0,327 ^f
	Hayır	22	(61,1)	11	(78,6)	
Final boyu tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	19	(52,8)	5	(35,7)	0,278 ^c
	Hayır	17	(47,2)	9	(64,3)	
Final boyu tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı	Evet	16	(44,4)	4	(28,6)	0,304 ^c
	Hayır	20	(55,6)	10	(71,4)	
Final boyu ailevi hedef boya ulaştı mı?	Evet	28	(77,8)	11	(78,6)	>0,999 ^f
	Hayır	8	(22,2)	3	(21,4)	

^c Kikare testi, ^f Fisher testi

Hastaların hedef boya ulaşma durumlarına göre tedavi başlangıcı pubarş evresi karşılaştırıldığında Final boyun ailevi hedef boya ulaşma durumu ile anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Post hoc analiz sonuçlarına göre pubarş evresi P2 olan hastalarda final boyun ailevi hedef boya ulaşma oranı pubarş evresi P3 ve P4 olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,017). Üç farklı yöntemle tahmin edilen hedef boy değerlerine ulaşma durumları ile pubarş evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastaların hedef boya ulaşma başarıları ile pubarş evresi arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Tedavi başlangıcı pubarş evresi								P
		P1		P2		P3		P4		
		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		
Final boy tedavi başlangıcındaki tahmini Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	12	(44,4)	11	(61,1)	2	(66,7)	0	(0,0)	0,489 ^f
	Hayır	15	(55,6)	7	(38,9)	1	(33,3)	1	(100,0)	
Final boy tedavi başlangıcı RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	10	(35,7)	10	(55,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,189 ^f
	Hayır	18	(64,3)	8	(44,4)	3	(100,0)	1	(100,0)	
Final boy tedavi başlangıcı KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	13	(46,4)	11	(61,1)	1	(33,3)	0	(0,0)	0,519 ^f
	Hayır	15	(53,6)	7	(38,9)	2	(66,7)	1	(100,0)	
Final boy 1. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	11	(40,7)	9	(52,9)	1	(33,3)	0	(0,0)	0,800 ^f
	Hayır	16	(59,3)	8	(47,1)	2	(66,7)	1	(100,0)	
Final boy 1. yıl tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	11	(39,3)	10	(58,8)	1	(33,3)	0	(0,0)	0,430 ^f
	Hayır	17	(60,7)	7	(41,2)	2	(66,7)	1	(100,0)	
Final boy 1. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	9	(32,1)	11	(64,7)	1	(33,3)	0	(0,0)	0,100 ^f
	Hayır	19	(67,9)	6	(35,3)	2	(66,7)	1	(100,0)	
Final boy 2. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	11	(52,4)	5	(45,5)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,625 ^f
	Hayır	10	(47,6)	6	(54,5)	2	(100,0)	1	(100,0)	
Final boy 2. yıl tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	11	(52,4)	7	(63,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,325 ^f
	Hayır	10	(47,6)	4	(36,4)	2	(100,0)	1	(100,0)	
Final boy 2. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	12	(57,1)	6	(54,5)	1	(50,0)	0	(0,0)	0,920 ^f
	Hayır	9	(42,9)	5	(45,5)	1	(50,0)	1	(100,0)	
Final boy 3. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	4	(50,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,467 ^f
	Hayır	4	(50,0)	2	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
Final boy 3. yıl tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	4	(50,0)	2	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,467 ^f
	Hayır	4	(50,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
Final boy 3. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	4	(57,1)	1	(50,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	>0,999 ^f
	Hayır	3	(42,9)	1	(50,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
Final boy tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	10	(35,7)	7	(38,9)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,803 ^f
	Hayır	18	(64,3)	11	(61,1)	3	(100,0)	1	(100,0)	
Final boy tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	13	(46,4)	11	(61,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,151 ^f
	Hayır	15	(53,6)	7	(38,9)	3	(100,0)	1	(100,0)	
Final boy tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	10	(35,7)	9	(50,0)	1	(33,3)	0	(0,0)	0,747 ^f
	Hayır	18	(64,3)	9	(50,0)	2	(66,7)	1	(100,0)	
Final boy ailevi hedef boya ulaştı mı?	Evet	21	(75,0)	17	(94,4)	1	(33,3)	0	(0,0)	0,017 ^f
	Hayır	7	(25,0)	1	(5,6)	2	(66,7)	1	(100,0)	

^c Kikare testi, ^f Fisher testi

Hastaların hedef boya ulaşma durumlarına göre tedavi başlangıcı aksilları varlığı karşılaştırıldığında, üç farklı yöntemle tahmin edilen hedef boya ulaşma durumları ile aksilları varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hastaların hedef boya ulaşma başarıları ile aksilları varlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi.

		Tedavi başlangıcı aksilları varlığı				P
		Yok		Var		
		N	(%)	N	(%)	
Final boyu tedavi başlangıcı Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	14	(48,3)	11	(55,0)	0,644 ^c
	Hayır	15	(51,7)	9	(45,0)	
Final boyu tedavi başlangıcı RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	12	(40,0)	8	(40,0)	>0,999 ^c
	Hayır	18	(60,0)	12	(60,0)	
Final boyu tedavi başlangıcı KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	14	(46,7)	11	(55,0)	0,564 ^c
	Hayır	16	(53,3)	9	(45,0)	
Final boyu 1. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	12	(41,4)	9	(47,4)	0,683 ^c
	Hayır	17	(58,6)	10	(52,6)	
Final boyu 1. yıl tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	12	(40,0)	10	(52,6)	0,386 ^c
	Hayır	18	(60,0)	9	(47,4)	
Final boyu 1. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	11	(36,7)	10	(52,6)	0,271 ^c
	Hayır	19	(63,3)	9	(47,4)	
Final boyu 2. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	9	(45,0)	7	(46,7)	0,922 ^c
	Hayır	11	(55,0)	8	(53,3)	
Final boyu 2. yıl tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	10	(50,0)	8	(53,3)	0,845 ^c
	Hayır	10	(50,0)	7	(46,7)	
Final boyu 2. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	11	(55,0)	8	(53,3)	0,922 ^c
	Hayır	9	(45,0)	7	(46,7)	
Final boyu 3. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	4	(50,0)	0	(0,0)	0,467 ^f
	Hayır	4	(50,0)	2	(100,0)	
Final boyu 3. yıl tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	4	(50,0)	2	(100,0)	0,467 ^f
	Hayır	4	(50,0)	0	(0,0)	
Final boyu 3. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	4	(57,1)	1	(50,0)	>0,999 ^f
	Hayır	3	(42,9)	1	(50,0)	
Final boyu tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	11	(36,7)	6	(30,0)	0,626 ^c
	Hayır	19	(63,3)	14	(70,0)	
Final boyu tedavi sonu RWT hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	13	(43,3)	11	(55,0)	0,419 ^c
	Hayır	17	(56,7)	9	(45,0)	
Final boyu tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyuna ulaştı mı?	Evet	10	(33,3)	10	(50,0)	0,239 ^c
	Hayır	20	(66,7)	10	(50,0)	
Final boyu ailevi hedef boya ulaştı mı?	Evet	22	(73,3)	17	(85,0)	0,489 ^f
	Hayır	8	(26,7)	3	(15,0)	

^c Kikare testi, ^f Fisher testi

5. TARTIŞMA

Çocuklarda büyümenin hızlandığı, ikincil cinsiyet özelliklerinin geliştiği ve psikososyal olarak gelişimin olduğu geçiş aşamasına puberte denilmektedir (1). Santral puberte prekoksta, HHG aksının erken olgunlaşır, bunun sonucunda gonadotropin salınımı artar. Kızlarda 8 yaştan önce meme gelişimi olur, erkeklerde ise 9 yaştan önce testis hacminin ≥ 4 ml üstüne çıkar (41). Prevalans ve insidans, farklı topluluklar arasında büyük ölçüde farklılık gösterir. Bu sebeple kesin sayıları tahmin etmek zordur. SPP kızlarda daha sık görülmektedir ve nedeni sıklıkla idiyopattır. Tedavisinde GnRH agonistleri kullanılmaktadır. Semptomların başlama yaşı, tedaviye başlama yaşı, kemik yaşının ilerleme hızı ve tedavi süresi gibi faktörler tedavi başarısı ile ilişkili bulunmuştur. Tedavi kesildikten sonra HHG eksenine normale dönmektedir. Bu sebeple çocuklarda tedavi kesildikten sonra puberte, normal hızında ilerlemeye devam etmektedir (7).

Puberte prekoksta çocuğun final boyunu tahmin edebildiğimiz yöntemler bulunmaktadır. Bayley-Pinneau yöntemi, Roche Wainer Thissen (RWT) yöntemi, Tanner Whitehouse yöntemi ve polikliniğimizde pratik olarak kullandığımız kemik yaşını persantil eğrisine yerleştirerek 18 yaş izdüşümünde ön görülen hedef boyu bu yöntemlerden bazılarıdır.

Çalışmamızda idiyopatik santral puberte prekoks tanısıyla takip edilerek GnRH analogu tedavisi verilen ve final boya ulaşan 50 kız hastayı retrospektif olarak değerlendirerek üç yöntemin final boyu tahmin etme etkisini değerlendirdik.

Santral puberte prekoks kızlarda daha sık görülmektedir. Soriano-Guille ve arkadaşlarının SPP insidansına ilişkin İspanya’da 34 farklı merkezde gerçekleştirdiği gözlemsel çalışmaya göre, kadınlarda erkeklere göre on kat daha fazla tanı koyulduğu görülmüştür (74). Bizim çalışmamızda SPP tanısı ile takibe alınarak verileri toplanan 50 hastanın tamamının kız olduğu görülmüştür. Bunun sebebi çalışmamıza final boya ulaşmış hastaların alınması ve kliniğimizde SPP tanısıyla tedavi alan erkek hastaların henüz final boya ulaşmamış olması sebebiyle çalışmamıza dahil edilememesidir.

SPP tanılı hastalarla yapılan çalışmalarda, tanı ve tedavi anındaki takvim yaşı yıllara ve ülkelere göre farklılık göstermektedir. Tedaviye başlama yaşı; 2011 yılında ABD’de Fuld

ve ark. 54 hasta ile yaptıkları çalışmada $8,09 \pm 2,1$ yıl (65), Kore’de 2018 yılında Lee ve ark. 84 hasta ile yaptıkları çalışmada $8,2 \pm 0,6$ yıl (75) bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, tedaviye başlama yaşı Vurallı ve ark.’nın 2020 yılında 138 hasta ile Ankara’da yaptığı çalışmada $8,5 \pm 1,0$ yıl (76), yine 2020 yılında Ankara’da Onat ve ark. 54 hasta ile yaptığı çalışmada $8,37 \pm 0,97$ yıl (77) olarak saptanmıştır. Kağızmanlı ve ark. da 48 hasta ile yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşını 8,8 yaş olarak vermiştir (78). Yıldırım ve ark. 2022 yılında 145 kız hasta ile yapmış olduğu çalışmada ortalama tanı yaşı $7,2 \pm 0,97$ (range: min-max 1,75-8 yıl) bulunmuştur (79). Matias ve ark.’nın 138 hasta ile yaptıkları çalışmalarında da başvuru anında kızlardaki ortalama yaş $8,86 \pm 3,2$ yıldır (80). Çalışmamızda ise tedavi başlama ortalama yaşı $8,3 \pm 1,0$ yıl, ortalama tedavi süresi $28,4 \pm 11,9$ ay bulunmuştur. Çalışmamızda; tedavinin başlangıç yaşı ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile kıyaslandığında benzerlik göstermekte, gelişmiş ülkeler ile karşılaştırıldığında ise bir miktar daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki hasta sayısının yukarıda bahsedilen çalışmalardaki hasta sayısından daha az olduğu görülmektedir. Bunun nedeni çalışmamıza dahil edilen hastaların SPP tanısı alıp tedavisini tamamlamış ve final boya ulaşmış olması sebebiyle kriterlerimizi karşılayan hasta sayısının daha az olmasıdır.

2022 yılında Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı 145 kız hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların başvuru sırasındaki puberte evreleri incelendiğinde; 109’u (%75,17) Tanner evre 2, 30’u (%20,69) Tanner evre 3 ve 6’sı (%4,14) Tanner evre 4 olarak görüldü. Hastaların hiçbirinde menarş yoktu (79). Prete ve arkadaşları, 353 İSPP tanılı hastayı aldıkları çalışmalarında hastaların %20’sinde (70 vakada) izole meme gelişimi saptamışlardır (81). Eklioğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da erken ergenlik sebebi ile başvuran kız çocuklarının tanı anı fizik muayenelerinde %14,6’sında meme büyümesi, %4,2’sinde pubik-aksiller kıllanma, %3,1’inde menarş- regl kanaması ve %21,9’u ise ergenlik gelişimin normal varyantları bulunmakta olduğu görülmüştür (82). Kaplowitz’in 2004 yılında 104 SPP tanılı olguyla yapmış olduğu çalışmada en sık görülen başvuru şikayetinin memede büyüme (%89) olduğu görülmüştür (83). Giabicanı ve arkadaşlarının 493 SPP tanılı kız olguyla yaptığı çalışmada ise hastaların tanı anında başvuru yakınmasının %20,1’inde izole memede büyüme olduğu görülmüştür (84). Çalışmamızda; hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde tamamının memede büyüme şikayetiyle başvurduğu, %16 sında izole meme büyüklüğü, %44 ünün meme büyümesine ek olarak genital kıllanma şikayetinin olduğu, %40 hastanın da meme büyümesine ek olarak aksiller kıllanma şikayeti ile başvurduğu görüldü. Tanner evrelerine baktığımızda, hastaların %72’sinin (n=36) T2 evresinde ve %28’inin (n=14) T3 evresinde olduğu görülmektedir. Pubarş evrelerinde ise hastaların %56’sı (n=28) P1, %36’sı (n=18) P2, %6’sı (n=3) P3 ve

%2'si (n=1) P4 evresindedir. Aksilları varlığı açısından değerlendirildiğinde, hastaların %60'ında (n=30) aksilları yokken, %40'ında (n=20) aksilları bulunmaktadır. Sonuçlarımızın diğer çalışmalar ile benzer olduğu görüldü.

SPP tanısı sebebiyle tedavi alan hastalarda LHRH uyarı testi sonuçlarını içeren çalışmalar değerlendirildiğinde pik LH değerini Lee ve ark. yaptıkları iki farklı çalışmada $13,3 \pm 14,0$ IU/L ve $22,87 \pm 12,61$ IU/L bulmuş olup (66)(75), Giabicani ve ark. $11,19 \pm 4,37$ bulmuştur (84). Pik LH/FSH değerini ise Lee ve ark. $1,37 \pm 0,86$ (66), Giabicani ve ark. $0,9 \pm 1,12$ (84) olarak bulmuştur. Çalışmamızda incelenen grupta GnRH testi yapılan çocukların oranı %72,0 (n=36) iken, LHRH testi yapılmayan çocukların oranı ise %28,0 (n=14) olarak belirlenmiştir. GnRH yapılmayanlarda bazal LH değeri 1'in altında olan hasta bulunmamaktadır. GnRH yapılanlarda ise LH/FSH oranı 0,66'nın altında olan sadece bir hasta bulunmaktadır (%2,8). Pik LH ortalama değeri $9,7 \pm 7,1$, Pik FSH ortalama değeri $8,8 \pm 3,3$. Pik LH/FSH oranı ortalama değeri $1,09 \pm 0,76$ bulunmuştur. Literatüre göre östradiol değerinin 12 pg/ml üzerinde olması SPP lehine olarak değerlendirilmektedir. Prematür telarşta ise östradiol değerleri prepubertaldir (13). Çalışmamızda Bazal E2 ortalama değeri $23,5 \pm 15,9$ pg/ml bulunmuştur. Bu değer literatür ile uyumludur.

Yüksek östrojen seviyesi, santral puberte prekoks tanısıyla izlenen kızlarda lineer büyümeyi ve kemik olgunlaşmasını hızlandırmakta ve böylece büyüme plaklarda erken kapanmaya neden olmaktadır. Bu da final boyu etkilemektedir (85). Weise ve ark. SPP tanılı 100 kız hastayı inceledikleri çalışmada, boy SDS'nin GnRH agonist tedavisi verildikten sonra azalma eğiliminde olduğunu saptamışlardır. Oluşan bu bozulmuş büyüme anormalliğinin, artmış olan östrojen maruziyeti sebebi ile büyüme plakasının indüklenerek yaşlanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (86). Paterson ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada SPP tanısı ile ortalama 2.9 (0.7-8.9) yıl GnRHa tedavisi almış 46 hasta incelenmiştir. Bu hastaların tedavi başlama yaşları ortalama 8.3 (1.8-10.5), tedavi öncesi boy SDS 0.72, tedavi sonunda boy SDS 0.28 bulunmuştur (67). Bizim çalışmamızda tedavi başlangıç boyu sds $1,43 \pm 1,24$, tedavi sonlanma boy sds $1,01 \pm 1,04$ bulunmuş olup literatür ile uyumlu görülmüştür.

Park ve arkadaşlarının SPP tanısı almış 59 kız olgu ile yaptığı çalışmada $VKİ \geq 85$ persentil olan %35.6 olgu bildirilmiştir (87). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında; erken puberteye girenlerde, zamanında ve geç puberteye giren kızlara göre vücut yağ ve VKİ yüzdesinin daha yüksek olduğunu raporlamışlardır (88). Onat ve arkadaşlarının SPP tanılı 54 kız hastayla yaptıkları çalışmasında başvuruda %3,7'si obez, %22,2'si ise fazla kiloluydu. VKİ SDS ortalaması ise $0,6 \pm 0,8$ SDS bulunmuştur (77). Çalışmamızda ise başvuru anında

hiçbir katılımcı zayıf kategorisinde yer almazken, hastaların %68,0'ı (n=34) normal, %22,0'si (n=11) fazla kilolu ve %10,0'u (n=5) obez kategorisindeki yer almıştır. Çalışmamızdaki hastaların tedavi başlangıcındaki VKİ değerlerine göre yaklaşık 1/3'ünün obez/fazla kilolu olduğu görülmüştür. Bu oran daha önce yapılan literatür verileriyle uyumlu görülmüştür. SPP tanısı sebebiyle verilen GnRH analoglarının (GnRHa) tedavi sırasında ve tedavi sonunda VKİ üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Kağızmanlı ve ark. 2023 yılında SPP tanılı 48 hasta ile yaptığı çalışmada, tanı anında hastaların VKİ SDS ortalaması SPP hastalarında $0,0 \pm 0,9$ SDS bulunmuştur (78). Yıldırım ve arkadaşlarının 145 kız hasta ile 2022 yılında yaptığı bir çalışmada tedavi öncesindeki ortalama VKİ SDS'si $0,11 \pm 0,99$ SDS, tedavinin sonunda ise $0,34 \pm 0,95$ SDS olarak hesaplanmış olup tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki VKİ-SDS değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (79). Lazar ve arkadaşları tarafından SPP tanısı sebebiyle tedavi edilmiş 100 kadın ve tedavi edilmeyen 42 kadın ile zamanında puberteye girmiş olan rastgele seçilmiş 413 kadın karşılaştırılmış ve GnRHa tedavisi almış olan SPP tanılı hastaların tanı anındaki VKİ değeri, tedavi almamış olan SPP tanılı hastalara oranla yüksek görülerek anlamlı olarak sonuçlanmıştır. Tedavi verilen hastaların VKİ persentilleri bir miktar artış göstermiş olup, geç ergenlik dönemi ve genç yetişkinlik döneminde ise azalma seyri göstermiştir. Tedavi verilmeyen olgularda ise VKİ persentillerinde değişiklik görülmemiştir (89). 2016 yılında Arcari ve ark. yayınladıkları çalışmada 113 kız hasta değerlendirilmiştir. Hastalara verilen GnRHa tedavisinin 1. ve 2. yıl izleminde VKİ -SDS değerinde artış görülmüştür. Tedavi bitiminden dört yıl sonra, final boya ulaşmış 60 olgunun ise VKİ-SDS değerinde azalma olduğu bildirilmiştir (90). 2008 yılında Pasquino ve ark yayınladığı çalışmada ise GnRH tedavisi sonrasında VKİ de anlamlı bir artış görülmemiştir (68). Huynh ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış olduğu 140 kız hastanın alındığı çalışmada tedavi başlangıcında VKİ ortalaması $18,6 \pm 0,2$ iken VKİ SDS ortalaması $0,8 \pm 0,8$ SDS; tedavi sonlandırıldığında VKİ ortalaması $20,7 \pm 0,2$ iken VKİ SDS ortalaması $0,8 \pm 0,7$ bulunmuştur (91). Çalışmamızda tedavi öncesi VKİ ortalama değeri $17,99 \pm 2,11$, VKİ SDS değeri $0,69 \pm 0,74$; tedavi sonrası VKİ ortalama değeri $20,8 \pm 2,5$ olarak ölçülmüş ve VKİ'nin SDS değeri ortalama $0,93 \pm 0,69$ olarak hesaplanmıştır. Final VKİ'nin ortalama SDS değeri $0,22 \pm 1,17$ olarak hesaplanmıştır. Tedavi sonu VKİ dağılımları incelendiğinde zayıf kategorisinde hiç çocuk bulunmamaktadır. Normal VKİ aralığındaki çocukların oranı %52,0 (n=26), fazla kilolu olan çocukların oranı %32,0 (n=16) ve obez olan çocukların oranı ise %16,0 (n=8) olarak hesaplanmıştır.

VKI değerlerinde tedavi ile oluşan değişim incelendiğinde tedavi öncesi dönemde, 50 hastanın %68,0'u (n=34) normal, %22,0'i (n=11) fazla kilolu ve %10,0'u (n=5) obez iken

tedavi sonrasında hastaların %52,0'si (n=26) normal, %32,0'si (n=16) fazla kilolu ve %16,0'sı (n=8) obez bulunmuş ve değişim anlamlı görülmüştür.

Sonuç olarak; çalışmamızda SPP tanısı alan hastaların tedavi başlangıcında yaklaşık $1/3$ 'ünün obez veya fazla kilolu olduğu gösterilmiştir. Tedavi verildikten sonra ise hastalarımızın yaklaşık $1/2$ 'sinin obez veya fazla kilolu olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi ile final boya ulaştıkları zamanki VKİ ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kore'de Baek JW ve arkadaşlarının çalışmasında SPP tanılı 71 Koreli kız hastanın ortalama tedavi süresi $27,9 \pm 9,0$, ortalama tedavi başlama yaşları $8,5 \pm 0,7$, MPH ise ortalama $161,6 \pm 3,6$ cm bulunmuştur. GnRH analogu tedavisi altında incelenen grubun tedavi öncesi tahmini hedef boy (PAH) $158,7 \pm 4,1$ cm iken tedavi bitiminden sonra bakılan PAH ortalaması ise $163,8 \pm 4,7$ cm bulunmuştur. Hastanın son kontrolünde ölçülen boyu ve son kontrolündeki bakılan kemik yaşına göre Bayley-Pinneau yöntemi ile hesaplanan PAH değeri tedavi başlangıcındaki PAH değeri ile karşılaştırılmış ve tedavi sonrasında anlamlı olarak artış gösterdiği görülmüştür (92). Bizim çalışmamızda ise tedavi başlangıcında Bayley Pinneau (BP) yöntemine göre hastaların ön görülen son boy ortalaması $163,2 \pm 6,4$ cm, tedavi sonundaki hastanın kemik yaşına göre Bayley Pinneau yöntemine göre ön görülen son boy ortalaması $165,8 \pm 6,1$ cm bulunmuştur. Bu sonuç bize tedavi ile birlikte kemik yaşının ilerlemesinin durmasıyla birlikte ön görülen final boyda bir artışa neden olduğunu düşündürmekle birlikte literatür ile uyumludur.

Wu ve arkadaşları mevcut tahmini hedef boy hesaplama yöntemlerinin tümünde coğrafi, ırksal ve beslenme özellikleri farklılıklar nedeniyle Çin popülasyonlarında yanlış tahminler elde etmiş olması nedeniyle 2023 yılında yaptıkları bir çalışmada ISPP tanılı 258 kız hastanın hedef boylarını tahmin etmeye yönelik bir model geliştirmişlerdir. Bu modelde tanı anındaki boy SDS, kemik yaşına göre boy SDS, hedef boy değişkenleri kullanılmıştır. Bu model tanısal faktör olarak pik LH/FSH oranı yerine kemik yaşına göre boy SDS'yi kullanmaktadır. Greulich Pyle atlası ve TW yöntemleriyle elde edilen kemik yaşı, tahmini boy hesabında kullanılmıştır. Bu çalışmayla öngörülen hedef boy ve final boylar birbirine çok yakın bulunmuştur (93).

Gnrh tedavisi almamış olan ve boy kısalığı ile başvuran kızları dahil eden bir çalışmada, BP yönteminin, üç farklı yöntem (Bayley Pinneau (BP), Tanner Whitehouse yöntemi (TW), Roche Wainer Thissen (RWT)) arasında final boyu tahmin eden en iyi yöntem olduğunu bulmuştur (94). Joss ve arkadaşları oksondrolon tedavisi alan kızlarda BP yönteminin çok güvenilir bir tahmin sağladığını ancak TW yönteminin nihai boyu 3,9 cm,

RWT yönteminin ise nihai boyu 6,3cm kadar fazla tahmin ettiğini öne sürmüştür (95). Erbaş ve arkadaşları büyüme hormonu eksikliği olan kızlarda RWT yönteminin yetişkin boyu tahmin etmede, BP ve TW yöntemleri ile karşılaştırdığında en doğru yöntem olduğunu, BP yönteminin nihai boyu eksik, TW yönteminin ise fazla tahmin ettiği sonucuna ulaşmışlardır (96). Maess ve arkadaşları ise TW yöntemi daha kesin PAH sonucu bulduğunu ve idiopatik boy kısalığı olan ve tedavi edilmemiş kızlar için tahmini son boyu $0,7+3,5$ cm eksik hesapladığını bulmuşlardır (97). Bramswig ve ark. TW, RWT ve BP yöntemlerinin puberte prekoks hastalarında yetişkin boyu tahmin etme konusunda eşit derecede yetersiz olduğunu savunmuşlardır (98). SPP tanılı GnRH tedavisi verilmemiş ve final boyuna ulaşmış 93 kız çocuğunun yer aldığı bir çalışmada Quiroga ve ark. BP ve RWT yöntemlerinin hedef boy tahminlerini karşılaştırdıklarında ise BP yönteminin tahmini hedef boyu 1,01 cm eksik tahmin ettiği, RWT yönteminin ise 0,96 cm fazla tahmin ettiğini bulmuşlardır. Benzer farklarla tahminde bulunan bu iki yöntem arasında da basitliği ve hedef boy hesaplamasındaki kullanışlılığı nedeniyle erken ergenlik düşünülen kızlarda boy uzunluğunun tahmin edilebilmesi için BP yönteminin kullanılmasını önermişlerdir (99). Baek ve ark. erken ergenlik tanılı 30 hastayı dahil ettikleri ve olguların tahmini hedef boyu hesaplamaları için BP ve TW yöntemlerini kullandıkları çalışmada ise; TW yönteminin hedef boy tahminini $159,3+4,2$ cm, BP yönteminin hedef boy tahminini $156,3 \pm 4,0$ cm bulmuş olup, TW yöntemiyle olan tahminin, BP yöntemine göre önemli ölçüde daha yüksek olması ve BP yöntemiyle olan tahminin final boyu daha yakın olması nedeniyle BP yönteminin tercih edilebileceğini öne sürmüşlerdir (92). Kağızmanlı ve ark. 2023'te yaptığı çalışmada ise RWT kullanılarak ölçülen ön görülen hedef boyun, final boyu oldukça yakın bulunmasına rağmen, aralarında yine de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. TW yöntemiyle öngörülen hedef boy hastaların ortalama final boyundan fazla tahmin edilmiştir. BP yöntemiyle ise elde edilen öngörülen hedef boy verilerinin ise final boyu çok yakın olduğu görülmüştür. BP yöntemi kullanılarak PAH ve final boy arasındaki fark diğer yöntemlere göre anlamlı olarak çok düşük bulunmuştur. Bu nedenle bu çalışmada BP yöntemini önermişlerdir (78).

Jang ve ark. 206 SPP tanısıyla tedavi edilen hastayla yaptıkları çalışmada MPH değerini $160,26 \pm 3,62$ cm olup, BP yöntemiyle tanı anındaki verilerine göre öngörülen hedef boy değerini $155 \pm 5,71$ cm bulmuşlardır. Hastaların final boy ortalaması $159,3 \pm 4,26$ cm olup, final boy- BP öngörülen hedef boy farkı ortalaması ise $4,17 \pm 3,89$ cm bulunmuştur. Hastaların tedavi başlangıcındaki ortalama boyu $133,9 \pm 5,15$ cm bulunmuştur. Yine aynı çalışmada final boy- başlangıç boy farkı 25,4 cm bulunmuştur (100). Matias ve ark. 138 hasta ile yaptıkları çalışmalarında BP ve TW yöntemleri kıyaslanmıştır. Kız hastaların final

boyu ortalaması $173,6 \pm 5,31$ cm bulunmuş olup, TW yöntemine göre tahmini hedef boy ortalaması $168,6 \pm 6,17$ cm, BP yöntemine göre tahmini hedef boy ortalaması $172,5 \pm 5,12$ cm bulunmuştur. BP yönteminin final boya çok yakın bir hedef boy tahmininin olduğu görülmüştür (80). Huynh ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış olduğu 140 kız hastanın alındığı çalışmada CPP'li kızların tedavi bitişindeki PAH, başlangıçtaki PAH'larından yaklaşık $4,2 \pm 0,6$ cm daha yüksektir (91). Bizim çalışmamızda final boy-mph (final boy ile mph arasındaki fark) için ortalama değer $4,9 \pm 5,6$ cm; final boy sds-mph sds (final boy SDS ile mph SDS arasındaki fark) ise ortalama $1,29 \pm 0,94$ SDS olarak hesaplanmıştır. Final boy - başlangıç boy farkı ortalama $26,5 \pm 7,6$ cm olarak saptanmıştır. Final boy SDS ve başlangıç boy SDS farkı için de ortalama değer $-0,96 \pm 1,08$ SDS bulunmuştur. Tedavi başlangıcı Bayley-Pinneau yöntemine göre öngörülen hedef boy ortalaması $163,2 \pm 6,4$, Tedavi başlangıcı RWT yöntemine göre öngörülen hedef boy ortalaması $164,1 \pm 4,9$, Tedavi başlangıcı KYPEYİ yöntemine göre öngörülen hedef boy ortalaması $163,1 \pm 5,6$ bulunmuş olup hastaların final boy ortalaması $163,0 \pm 6,4$ cm bulunmuştur. Hedef boy hesaplama teknikleri ile final boy arasındaki uyumu Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (ICC) ile incelendiğinde tedavi başlangıcı verilerine göre öngörülen hedef boy hesabında en uyumlu yöntemin Bayley Pinneau yöntemi olduğu görülmekle birlikte, her üç yöntem de final boya oldukça yakın tahminlerde bulunmuştur ve hedef boy tahmininde her üç yöntem de başarılı bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ise ; hedef boy hesaplama teknikleri ile final boy arasındaki uyum Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (ICC) ile incelendiğinde 3. yıl tedavi sonu kemik yaşı, persantil eğrisine yerleştirildiğinde izdüşümünde (KYPEYİ) öngörülen hedef boyu dışındaki tüm parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı bir uyum varlığı bulunmuştur. Uyum düzeyi yüksekten düşüğe doğru sıralandığından final boy ile en yüksek uyumunun ise hastaların tedavi sonu kemik yaşlarına göre hesaplanan Bayley-Pinneau hedef boyu ile sağlandığı anlaşılmıştır. Final boy ile tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyu, 2. yıl tedavi sonu RWT hedef boyu ve 3. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyu arasında yüksek düzeyde, final boy ile 1. yıl tedavi sonu KYPEYİ öngörülen hedef boyu ve tedavi başlangıcı KYPEYİ öngörülen hedef boyu arasında düşük düzeyde, final boy ile diğer parametreler arasında orta düzeyde uyum varlığı saptanmıştır. Klinik pratiğimizde kullanılan KYPEYİ ile öngörülen hedef boy hesaplama yöntemi poliklinik şartlarında çok kısa sürede tahmini hedef boyunu hesaplamamızı sağlamakta ve pratikliği sebebiyle faydalı olmaktadır. Her üç yöntem de birbirlerine yakın oranlarda sonuç vermektedir. Bu sebeple çalışmamızda pratikliği ve doğru sonuca ulaşma oranının yüksekliği sebebiyle KYPEYİ yöntemini tercih edilebilir bulduk .

Çalışmamızın çeşitli sınırlamaları bulunmaktadır. İlk olarak çalışmamızın retrospektif olması ve farklı pubertal evrelerde ve farklı dozlarda GnRHa verilen sayı olarak küçük bir hasta grubu üzerinde yapılmasıdır. İkinci olarak kemik yaşı değerlendirmesinin farklı gözlemciler arasında farklılık gösterebilmesidir. Ancak tüm radyografiler pediatrik endokrinoloji alanında oldukça tecrübeli bir araştırmacı tarafından incelendi. Diğer bir sınırlama da çalışmanın retrospektif olması nedeniyle, RWT yönteminde yatay pozisyonda boy ölçümü önerilmekteyken bizim çalışmamızda ayakta durarak yapılan ölçümün kullanılmasıdır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Mevcut çalışma bir üçüncü basamak sağlık merkezinde 8 yıllık bir süreç içerisinde PP tanısı koyulmuş ve tedavi edilmiş çocuklarının retrospektif olarak kapsamlı bir değerlendirmesini sunmaktadır. Çalışmamızın sonuçları aşağıdaki maddeler halinde özetlenmiştir.

- Çalışma tamamı kızlardan oluşan toplamda 50 hasta verisi ile gerçekleştirilmiştir.
- Hastaların ilk semptomun başladığı yaş ortalama $7,16 \pm 0,84$ olarak belirlenmiştir. Telarş başlama ortalama yaşı $7,3 \pm 0,7$ olarak kaydedilirken, pubarş başlama yaşı ortalama $8,7 \pm 1,6$ yıldır. Aksillarş başlama ortalama yaşı ise $9,3 \pm 1,6$ olarak belirlenmiştir. Tedavi başlangıç boyu ortalama $136,4 \pm 8,1$ cm'dir.
- Tedavi başlangıcı ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $17,99 \pm 2,11$ olup, VKİ SDS ortalama değeri $0,69 \pm 0,74$ 'tür. Tedavi başlangıcındaki ortalama VKİ persantili ise $71,7 \pm 21,7$ olarak kaydedilmiştir.
- Ailevi hedef boy ortalaması $158,2 \pm 5,3$ cm olup, ailevi hedef boy SDS $-0,83 \pm 0,90$ olarak belirlenmiştir.
- Tedavi başlangıcındaki kemik ortalama yaşı $9,7 \pm 1,7$ olarak hesaplanmıştır.
- Tüm hastalar meme büyümesi sebebiyle başvurmuştur. Tanner evrelerine baktığımızda, hastaların %72'sinin (n=36) T2 evresinde ve %28'inin (n=14) T3 evresinde olduğu görülmektedir.
- Tedavi başlama ortalama yaşı $8,3 \pm 1,0$, ortalama tedavi süresi $28,4 \pm 11,9$ ay olarak hesaplanmıştır.
- VKİ değerlerinde tedavi ile oluşan değişim incelendiğinde tedavi öncesi dönemde, 50 hastanın %68,0'u (n=34) normal, %22,0'i (n=11) fazla kilolu ve %10,0'u (n=5) obez iken tedavi sonrasında hastaların %52,0'si (n=26) normal, %32,0'si (n=16) fazla kilolu ve %16,0'sı (n=8) obez bulunmuş ve değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur
- Tedavi sonu kemik ortanca yaşı $11,5$ (9,0-13,0) olarak belirlenmiştir. Ortanca final büyüme yaşına ulaşma $14,0$ yaşında (12,5-15,0) gerçekleşmiş ve bu süreçte ulaşılan ortalama boy $163,0 \pm 6,4$ cm olarak ölçülmüştür.

- Final boy-mph (final boy ile mph arasındaki fark) için ortalama değer $4,9 \pm 5,6$ cm Final boy sds-mph sds (final boy SDS ile mph SDS arasındaki fark) ise ortalama $1,29 \pm 0,94$ SDS olarak hesaplanmıştır. Mph-başlangıç boy ölçümünde de (mph ile başlangıç boy arasındaki fark) ortalama değer $24,4 \pm 20,3$ cm bulunmuştur. Mph sds-başlangıç boy sds (mph SDS ile başlangıç boy SDS farkı) ise ortalama $-2,11 \pm 1,49$ SDS olarak hesaplanmıştır. Final boy - başlangıç boy farkı ortalama $26,5 \pm 7,6$ cm olarak saptanmıştır. Final boy SDS ve başlangıç boy SDS farkı için de ortalama değer $-0,96 \pm 1,08$ SDS bulunmuştur
- Hedef boy hesaplama teknikleri ile final boy arasındaki uyum Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (ICC) ile incelendiğinde 3. yıl tedavi sonu Kemik Yaşını Persantil Eğrisine Yerleştirerek İzdüşümünde (KYPEYİ) öngörülen hedef boyu dışındaki tüm parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı bir uyum varlığı bulunmuştur.
- Uyum düzeyi yüksekten düşüğe doğru sıralandığından final boy ile en yüksek uyumunun Tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyu ile sağlandığı anlaşılmıştır. Final boy ile Tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyu, 2. yıl tedavi sonu RWT hedef boyu ve 3. yıl tedavi sonu Bayley-Pinneau hedef boyu arasında yüksek düzeyde, Final boy ile 1. yıl tedavi sonu KYPEYİ ön görülen hedef boyu ve tedavi başlangıcı KYPEYİ ön görülen hedef boyu arasında düşük düzeyde, Final boy ile diğer parametreler arasında orta düzeyde uyum varlığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kiess W, Hoppmann J, Gesing J, Penke M, Körner A, Kratzsch J, et al. Puberty - Genes, environment and clinical issues. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(11):1229–31.
2. Laron Z. Age at first ejaculation (spermarche) - The overlooked milestone in male development. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010;7(3):256–7.
3. Wu FCW, Butler GE, Kelnar CJH, Sellar RE. Patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion before and during the onset of puberty in boys: A study using an immunoradiometric assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(3):629–37.
4. Kim SH, Huh K, Won S, Lee K wha, Park M jung. A Significant Increase in the Incidence of Central Precocious Puberty among Korean Girls from 2004 to 2010. 2015;1–8.
5. Carel J claudie, Léger J. Precocious Puberty. 2008.
6. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):129–48.
7. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: An update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2198–207.
8. Post EM, Richman RA. A condensed table for predicting adult stature. *J Pediatr.* 1981;98(3):440–2.
9. Roche AF, Wainer H, Thissen D. The RWT method for the prediction of adult stature. *Pediatrics.* 1975;56:1027.
10. NEYZİ O, SAKA HN. TÜRK ÇOCUKLARINDA ANTROPOMETRİK ARAŞTIRMALAR. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2002;63(3):211–28.
11. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol [Internet].* 2016;4(3):265–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00380-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00380-0)
12. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: Part I: The endocrine basis of puberty. *Pediatr Rev [Internet].* 2011 Jun [cited 2024 Feb 21];32(6):223–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21632873/>
13. Berberoğlu M. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management - Review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):164–74.
14. Schwanzel-Fukuda M, Jorgenson KL, Bergen HT, Weesner GD, Pfaff DW. Biology of normal luteinizing hormone-releasing hormone neurons during and after their migration from olfactory placode. *Endocr Rev.* 1992;13(4):623–34.
15. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: Minipuberty. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):73–80.
16. Choi JH, Yoo HW. Control of puberty: Genetics, endocrinology, and environment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(1):62–8.
17. Grumbach MM, Grumbach MM. The Neuroendocrinology of Human Puberty Revisited GnRH is synonymous with LHRH. *AM Neuroendocrinol Puberty Horm Res [Internet].* 2002;57(2):2–14. Available from: www.karger.com/journals/hre
18. Delemarre-Van De Waal HA. Regulation of puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16(1):1–12.
19. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet].* 2018;48:62–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.11.004>
20. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668–93.
21. Filicori M, Santoro N, Merriam GR, Crowley WF. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual Cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(6):1136–44.
22. Na JH, Kim YH, Hong SJ, Kim JK. Association between body mass index and serum dehydroepiandrosterone sulfate level in 8-year-old girls. *J Obes Metab Syndr.* 2018;27(2):110–6.
23. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(3):617–41.
24. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol [Internet].* 2016;4(3):254–64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00418-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00418-0)
25. Reinehr T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child*

- Adolesc Heal [Internet]. 2019;3(1):44–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30306-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30306-7)
26. Rosen DS. Physiologic growth and development during adolescence. *Pediatr Rev*. 2004;25(6):194–200.
27. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;33(3):101265. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.03.001>
28. Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at Puberty. *J Adolesc Heal*. 2002;31(02):192–200.
29. Marshall, W. A; Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls : A survey of middle-class children. *Arch Dis Child* [Internet]. 1969;44(44):291–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5785179/>
30. TANNER WAM and JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(1):13–23.
31. Bundak R, Darendeliler F, Günöz H, Baş F, Saka N, Neyzi O. Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2008;1(1):8–14.
32. Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G. Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty. 2019;7(May):1–7.
33. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth Pattern and Final Height after Cessation of Gonadotropin-Suppressive Therapy in Girls with Central Sexual Precocity. 2015;92(September):3483–9.
34. Khokhar A, Mojica A. Premature Thelarche. *Pediatr Ann*. 2018;47(1):12–5.
35. Voutilainen R, Jääskeläinen J. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology Premature adrenarche : Etiology , clinical findings , and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:226–36.
36. Kaplowitz P, Bloch C, Endocrinology ON, Development EP. Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty PUBERTY AFFECT MANAGEMENT OF. 2016;137(1).
37. IBANEZ L, DIMARTINO-NARDI J, POTAU N, SEANGER P. Premature Adrenarche-Normal Variant or Forerunner of Adult Disease?*. *Endocr Rev*. 2000;21(6):671–96.
38. Sopher AB, Jean AM, Zwany SK, Winston DM, Pomeranz CB, Bell JJ, et al. Bone Age Advancement in Prepubertal Children With Obesity and Premature Adrenarche : Possible Potentiating Factors. *Obesity*. 2009;19(6):1259–64.
39. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Da Silva PCA, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: Revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):163–72.
40. Nella AA, Kaplowitz PB, Ramnitz MS, Nandagopal R. Benign vaginal bleeding in 24 prepubertal patients : clinical , biochemical and imaging features. 2014;27:821–5.
41. Muir A. Precocious puberty. *Pediatr Rev*. 2006;27(10):373–81.
42. Delemarre-van de Waal HA. Secular trend of timing of puberty. *Endocr Dev*. 2005;8:1–14.
43. Bradley SH, Lawrence N. Precocious puberty. *TheBMJ*. 2020;(January):1–7.
44. Sultan C, Gaspari L, Kalfa N, Paris F. Clinical Expression of Precocious Puberty in. 2012;22:84–100.
45. Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A Pediatrician's Guide to Central Precocious Puberty. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;(December):1–11.
46. Cheuiche AV, Guimarães L, Cristina L, Paula P De, Regina I, Lucena S, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation : an updated review. 2021.
47. Resende EAMR, Lara BHJ, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of Basal and Gonadotropin-Releasing Hormone-Stimulated Gonadotropins by Assays in Normal Children. 2015;92(November):1424–9.
48. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A beth, Narwal R, et al. National , regional , and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries : a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162–72.
49. Alikasifoglu A, Vuralli D, Gonc EN, Ozon A, Kandemir N. Changing Etiological Trends in Male Precocious Puberty : Evaluation of 100 Cases with Central Precocious Puberty over the Last Decade. *Horm Res Paediatr*. 2015;1–5.
50. Bangalore K, John K, Alan SF, Karen DR, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children : Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr*. 2019;(July):1–16.
51. Chen M, Eugster EA, Chen M. Central Precocious Puberty : Update on Diagnosis and Treatment. *Pediatr Drugs*. 2015;1–9.
52. Bereket A. A Critical Appraisal of the Effect of Gonadotropin-Releasing Hormon Analog Treatment on Adult Height of Girls with Central Precocious Puberty. 2017;9(Suppl 2):33–48.
53. Demirkıran DS. Methods for age estimation. *Dicle Med Journal/Dicle Tıp Derg*. 2014;41(1):238–43.
54. de Souza Araujo MT, Cury-Saramago A de A, da Motta AFJ. Clinical and radiographic guidelines to predict pubertal growth spurt. *Dental Press J Orthod*. 2011;16(5):98–103.

55. Chaumoitre K, Saliba-Serre B, Adalian P, Signoli M, Leonetti G, Panuel M. Forensic use of the Greulich and Pyle atlas: prediction intervals and relevance. *Eur Radiol* [Internet]. 2017;27(3):1032–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4466-4>
56. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ CL. Effect of growth hormone treatment on height in children with idiopathic short stature. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(3):230–40.
57. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista the Genentech Inc. Coopera J. High Dose Recombinant Human Growth Hormone (GH) Treatment of GH-Deficient Patients in Puberty Increases Near-Final Height: A Randomized, Multicenter Trial 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3653–60.
58. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M. Routine Screening by Brain Magnetic Resonance Puberty Between the Ages of 6 and 8 Years. 2014;99(December):4455–61.
59. Vries L De, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. 2006;891–8.
60. Antoniazzi F, Zamboni G. Central Precocious Puberty Current Treatment Options. 2004;6(4):211–31.
61. Battaglia C, Mancini F, Venturoli S. Pelvic sonography and uterine artery color Doppler analysis in. 2002;386–91.
62. Abaci A, Çatli G, Aydın M. NORMAL PUBERTE VE PUBERTAL BOZUKLUKLAR. TÜRKİYE MİLLÎ PEDIATRİ DERNEĞİ VE YANDAL DERNEKLERİ İŞBİRLİĞİ İLE Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi KILAVUZLARI. 2014. 1–20 p.
63. Carel J claudie, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Mark R, Carel J claudie, et al. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. 2009.
64. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, et al. Sequential Comparisons of One-Month and Three-Month Depot Leuprolide Regimens in Central Precocious Puberty. 2015;91(October):1862–7.
65. Fuld K, Chi C, Neely EK. A Randomized Trial of 1- and 3-Month Depot Leuprolide Doses in the Treatment of Central Precocious Puberty. *J Pediatr*. 2011;159(6):982-987.
66. Lee PA, Klein K, Mauras N, Neely EK, Bloch CA, Larsen L, et al. Depot 11.25 Milligrams or 30 Milligrams for the Treatment of Central Precocious Puberty. 2012;97(May):1–9.
67. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MDC. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(5):626–34.
68. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: Impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):190–5.
69. Cruz JNZ, D M, Rodríguez ID, D M, Nishimurameguro E, D M. Change in body mass index among girls with precocious puberty under treatment. 2016;114(2):143–6.
70. Brito VN, Latronico ANAC, Arnhold IVOJP, Mendonca BB. A Single Luteinizing Hormone Determination 2 Hours after Depot Leuprolide Is Useful for Therapy Monitoring of Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty in Girls. 2004;89(July):4338–42.
71. Kunz GJ, Sherman TI, Klein KO. Luteinizing Hormone (LH) and Estradiol Suppression and Growth in Girls with Central Precocious Puberty : Is more suppression better ? Are Pre-injection LH Levels Useful in Monitoring Treatment ? 2007;1198:1189–98.
72. Lazar L, Phillip M. Pubertal Disorders and Bone Maturation. *Endocrinol Metab Clin NA*. 2012;41(4):805–25.
73. Demir K, Konakçı E, Özkaya G, Demir BK, Özen S, Aydın M, et al. New features for child metrics: Further growth references and blood pressure calculations. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(2):125–9.
74. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: Incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4305–13.
75. Lee HS, Yoon JS, Park KJ, Hwang JS. Increased final adult height by gonadotropin-releasing hormone agonist in girls with idiopathic central precocious puberty. *PLoS One*. 2018;1–8.
76. Vuralı D, Ozon ZA, Gonc EN, Alikasifoglu A, Kandemir N. Long-term effects of GnRH agonist treatment on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;1–7.
77. Onat PŞ, Erdevi ŞS, Çetinkaya S, Aycan Z. Effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment on final height in girls aged 6 – 10 years with central precocious and early puberty. *Türk Pediatr Arşivi*. 2020;55(4):361–9.
78. Kağızmanlı GA, Sevim RD, Besci Ö, Acinikli KY, Buran AH, Erbaş İM, et al. Which method is more effective in predicting adult height in pubertal girls treated with gonodotropin-releasing

- hormone agonist? *Hormones*. 2023;(22):501–6.
79. Yıldırım R, Ünal E. Santral Puberte Prekoks Tanısı Konulan Kız Çocuklarında GnRH Analogları Kilo Artışı Yapar mı ? *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2023;20(1):105–10.
80. Matias AK, Muginshtein-Simkovitch E, Twig G, Pearl L, Laron Z. Comparison of Commonly Used Methods to Predict the Final Height in Constitutional Tall Stature. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2023;15(1):42–5.
81. Prété G, Couto-Silva AC, Trivin C, Brauner R. Idiopathic central precocious puberty in girls: Presentation factors. *BMC Pediatr*. 2008;8:1–8.
82. Ekliloğlu BS, Atabek ME, Akyürek N, Sarıkaya E. Endokrinoloji Polikliniğine Puberte Bulguları ile Başvuran Olguların Etiyolojik Dağılımı ve Klinik Özellikleri The Etiologic Distribution and Clinical Features of Cases Presenting with the Findings of Puberty to the Pediatric Endocrinology Clinic. 2016;15–8.
83. Kaplowitz P. Clinical Characteristics of 104 Children Referred for Evaluation of Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3644–50.
84. Giabicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva AC, Brauner R. Presentation of 493 Consecutive Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Single-Center Study. *PLoS One*. 2013;8(7).
85. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update*. 2004;10(2):135–47.
86. Weise M, Flor A, Barnes KM, Cutler GB, Baron J, W DEBM. Determinants of Growth during Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Therapy for Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):103–7.
87. Park J, Hwang TH, Kim YD, Han HS. Longitudinal follow-up to near final height of auxological changes in girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog and grouped by pretreatment body mass index level. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23(1):14–20.
88. Wang Y. Is Obesity Associated With Early Sexual Maturation? A Comparison of the Association in American Boys Versus Girls. *Pediatrics*. 2002;110(5):903–10.
89. Lazar L, Meyerovitch J, De Vries L, Phillip M, Lebenthal Y. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: Long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(4):570–6.
90. Arcari AJ, Gryngarten MG, Freire A V., Ballerini MG, Ropelato MG, Bergadá I, et al. Body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty during and after treatment with GnRH analogues. *Int J Pediatr Endocrinol [Internet]*. 2016;2016(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13633-016-0033-7>
91. Huynh LTC, Huynh QTV. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in Vietnamese children with central precocious puberty. *MedPharmRes*. 2023;7(1):53–60.
92. Baek JW, Nam HK, Jin D, Oh YJ, Rhie YJ, Lee KH. Age of menarche and near adult height after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19(1):27.
93. Wu W, Zhu X, Chen Y, Yang X, Zhang Y, Chen R. Development and validation of a model for predicting the adult height of girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Pediatr [Internet]*. 2023;1627–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04842-3>
94. Jeong SW, Cho JH, Jung HW, Shim KS. Near final height in Korean children referred for evaluation of short stature: Clinical utility and analytical validity of height prediction methods. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23(1):28–32.
95. Joss EE, Schmidt HA, Zuppinger KA. Oxandrolone in constitutionally delayed growth, a longitudinal study up to final height. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69(6):1109–15.
96. Erbaş İM, Ölmez Z, Paketçi A, Demir K, Böber E, Abacı A. Comparison of the Effectiveness of Adult Height Prediction Methods in Children with Growth Hormone Deficiency. *Endocr Res*. 2021;46(3):140–7.
97. Maes M, Vandeweghe M, Du Caju M, Ernould C, Bourguignon JP, Massa G. A Valuable Improvement of Adult Height Prediction Methods in Short Normal Children. *Horm Res Paediatr*. 1997;48(4):184–90.
98. Brämswig JH, Fasse M, Holthoff ML, von Lengerke HJ, von Petrykowski W, Schellong G. Adult height in boys and girls with untreated short stature and constitutional delay of growth and puberty: Accuracy of five different methods of height prediction. *J Pediatr*. 1990;117(6):886–91.
99. Quiroga D, Bruera MJ, Vidaurre J, Cerda J, Cattani A, García H. What is the best method for estimating final height in patients with precocious puberty? *Andes Pediatr*. 2022;93(2):214–21.
100. Jang HJ, Kwak MJ, Kim YM, Choi SH, Park KH, Yoo HW, et al. Adult height in girls with central precocious puberty without gonadotropin-releasing hormone agonist treatment: a retrospective case-control study. *J Yeungnam Med Sci*. 2023;40:S81–6.

EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU					
SAYI:		Tarih: 20.12.2023			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Santral Puberte Prekoks Hastalarında Tahmini Hedef Boy Hesaplamada Kullanılan Yöntemlerin Kıyaslanması			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON	216 570 91 90			
	FAKS	216 565 55 26			
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Aşan Önder Çamaş- Dr. Nisa Nur Turan			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0966	Tarih: 20.12.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

EK 1 (Devam). ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 20.12.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Santral Puberte Prekoks Hastalarında Tahmini Hedef Boy Hesaplamada Kullanılan Yöntemlerin Kıyaslanması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

EK 2. İNTİHAL RAPORU

nisanurturantez.docx

ORJİNALLIK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%6

İNTERNET KAYNAKLARI

%0

YAYINLAR

%3

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi

Öğrenci Ödevi

%2

2

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%1

3

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

%1

4

openaccess.bezmialem.edu.tr

İnternet Kaynağı

%1

5

acikerisim.firat.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

6

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<%1

7

acikerisim.hakkari.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

8

acikerisim.pau.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%1

9

doaj.org

İnternet Kaynağı

<%1