



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PUBERTE PREKOKS TANILI HASTALARIN
KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ

Dr. Banu Bahar KARAÇUHA SAĞLAMCI
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Aralık, 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PUBERTE PREKOKS TANILI HASTALARIN
KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ

Dr. Banu Bahar KARAÇUHA SAĞLAMCI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ

İSTANBUL
Aralık, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Banu Bahar KARAÇUHA SAĞLAMCI'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "PUBERTE PREKOKS TANILI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2021

Yazar Bildirimi

“PUBERTE PREKOKS TANILI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Banu Bahar KARAÇUHA SAĞLAMCI

- 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 içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Aralık, 2021

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ 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. Banu Bahar KARAÇUHA SAĞLAMCI

Uzmanlık eğitimim sırasındaki kıymetli katkıları ve desteklerinden dolayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sn Prof. Dr. Fahri OVALI başta olmak üzere çocuk kliniğinin tüm değerli hocalarına,

Pediatric Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocam ve aynı zamanda tez danışmanım olan Doç. Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ'e

Her daim yanımda olan canım annem Dr. Sibel KARAÇUHA ve canım babam Prof.Dr.Ertuğrul KARAÇUHA'ya

Bu zorlu süreçte en büyük yardımcım biricik kardeşim Kamil KARAÇUHA'ya

Çalışma aşamasında beni yalnız bırakmayıp haftasonlarını heba eden, benimle beraber sabahlayan sevgili eşim Mehmet SAĞLAMCI'ya

Bu hastanedeki eğitimime başladığım ilk günden itibaren beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım iyi günde kötü günde hep beraber olduğum canım eş kıdemlerime ve tüm asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize,

Çok teşekkür ederim.

Dr. Banu Bahar KARAÇUHA SAĞLAMCI

b.baharkaracuha@gmail.com

Özet

PUBERTE PREKOKS TANILI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

AMAÇ: Çalışmamızda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine Ağustos 2015- Ağustos 2020 yılları arasında puberte prekoks semptomları ile başvurup puberte prekoks tanısı alan 141 hastanın başvuru anındaki demografik özelliklerini, başvuruda anne baba boylarına göre hesaplanan hedef boyları ile değerlendirmeyi, tedavi bitiminde yaş boy, kilo, vücut kitle indekslerinin nasıl değiştiğini ve bu değişimin erkek ve kız cinsiyet arasında fark gösterip göstermediğini görmeyi amaçladık. Bunun yanı sıra hastaların tedavi başlangıcındaki fazla tartılı/obezite oranını belirleyerek puberte prekoks olgulardaki sıklığını araştırmayı; tedavisi tamamlanarak hekim tarafından sonlandırılan hastaların başvuru ve tedavi bitimi ön görülen son boy tahminlerinin ve antropometrik ölçümlerinin değişimlerinin aldıkları puberte prekoks tedavisine göre karşılaştırılarak farklılık gösterip göstermediklerini değerlendirmeyi ön gördük. İki yıl ve üzeri tedavi alan hastaların tedavi başlanma yaşına göre tedaviden fayda görmelerini uzama hızının 6 cm/yıl ın altına düşmesi ve tedavi sırasında delta kemik yaşı/delta takvim yaş oranının $<1,2$ nin altına düşmesi kriterlerini baz alarak karşılaştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine Ağustos 2015- Ağustos 2020 yılları arasında puberte prekoks semptomları ile başvurup puberte prekoks tanısı alan 0-18 yaş arasındaki 141 hastanın dosyası retrospektif incelenerek yapıldı. Hastalardan sadece ikisinin periferik puberte prekoks sebebi ile takipli olduğu tespit edildiğinden değerlendirmeye 139 santral puberte prekoks tanısı konmuş hastaların verileri üzerinden devam edildi. Hastaların başvuru şikayetleri, şikayetlerinin başlama zamanı, fizik muayene bulguları, anne-baba boyları, hedef boyları, laboratuvar ve radyolojik tetkik sonuçları, tedavi öncesi ve tedavi bitimindeki boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri kaydedildi.

Tedavinin başlangıcı ve bitiminde kemik yaşına göre ön görülen son boyları hesaplandı.

BULGULAR: Değerlendirmeye alınan 139 vakanın 12'si erkek (%8,63), 127'si (%91,37) kız cinsiyettedir. Olguların başvuru takvim yaşı ortalaması 8,22, min 3,50 ve max 10,58'dir. Tüm erkek hastalar (%100) genital kılınma şikayeti ile başvurmuştur. Kızlarda ise memede büyüme şikayeti (%70) en sık başvuru sebebidir. Erkek ve kız hastalar; başvuru boyu, kilosu, VKİ, başvuru boy yaşı, kemik yaşı, takvim yaşı, preterm doğum öyküsü olması, doğum tartısı, anne menarş yaşı, ailelelerin antropometrik ölçüm değerleri, hedef boyları, tedavi başlanma yaşları açısından karşılaştırılmış ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Grubun genelinde hastaların 29'unda (%20,8) VKİ persentili 85-95 aralığında (fazla tartılı), 24'ünde (%17) 95-99 aralığında (obez) tespit edilmiştir. Tedavisi tamamlanan kız hastalarda tedavi bitiminde boy sds (p:0,004), boy persentil (p:0,007) değeri başvuru değerlerine göre azalırken, VA (p<0,001), VKİ (p<0,001), VKİ sds (p<0,001), VKİ persentil (p:0,012) değerleri ise başvuru değerine göre artmış bulundu. Ön görülen son boy kıyaslamasında anlamlı fark saptanmadı. Bu hastalar tedavide kullanılan ilaçlarına göre iki gruba ayırıp (leuprolide asetat-tripoterin asetat) boy, boy sdsi, boy persentili, vücut ağırlığı (VA),VA sds, VA persentil, VKİ, VKİ sds, VKİ persentil, kemik yaşı, ÖSB değişimleri açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı fark bulmadık. Tedavi etkinliğini değerlendirmek için en az 2 yıl tedavi almış kız hastaları tedavi başlanma yaşlarına göre (<8 yaş ve ≥8 yaş) iki gruba ayırıp uzama hızı kemik yaşı değişimi/takvim yaşı değişimi, VKİ SDS ve persentil değişimi açısından kıyasladığımızda anlamlı fark tespit edilmemiştir.

SONUÇ: Kısıtlı hasta grubumuzda tedavi sonrasında ÖSB'da değişiklik saptanmadı. Leuprolide asetat ve triptorelin asetat tedavisi alanlar arasında VA,boy,vki,kemik yaşı değişimi açısından fark görülmedi.8 yaşından önce ve sonra başlanan GnRHa analogunun etkinliğinde yaşa göre fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Puberte Prekoks, GnRHa, Ön Görülen Son boy

Abstract

EXAMINATION OF CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF PATIENTS DIAGNOSED WITH PRECOCIOUS PUBERTY

PURPOSE: In this study, it was aimed to evaluate the demographic characteristic at the admission of 141 patients, who applied to Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital Pediatric Endocrinology Polyclinic between August 2015 and August 2020 with the symptoms of precocious puberty and diagnosed with it, with their calculated target height by means of the heights of their parents, to understand how their ages, heights, weights and body mass indexes (BMI) changed, and whether it depended on the gender or not. Besides, it was anticipated to research the frequency of the precocious puberty cases by identifying the overweight/obesity ratio at the beginning of the treatment and to evaluate whether the changes of anthropometric measurements and the predicted final height estimations at the end of the treatments of the patients, the doctor of whom ended their treatment, differs or not by comparing the medicine used. It was planned to compare the benefit of the patients who received treatment for two years or more, according to the age at which the treatment was started, based on the criteria that the growth rate fell below 6 cm/year and the delta bone age/delta chronological age ratio fell below <1,2 during the treatment.

MATERIALS AND METHODS: This study was conducted by retrospectively examining the files of 141 patients aged 0-18 years who were diagnosed with precocious puberty and applied to the Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital Pediatric Endocrinology Clinic between August 2015 and August 2020 with the symptoms of precocious puberty. As it was determined that only two of the patients were under follow-up due to peripheral precocious puberty, the evaluation was carried on based on the data of 139 patients diagnosed with central precocious puberty. Patients' complaints at admission, onset time of complaints, physical examination findings, parental heights, target heights, laboratory and radiological examination results, height, weight, and body

mass index (BMI) values before and after treatment were recorded. Predicted final height according to bone age at the beginning and end of the treatment were calculated.

FINDINGS: Of the 139 cases evaluated, 12 (8.63%) were male and 127 (91.37%) were female. The mean chronological age of the cases was 8.22, min 3.50 and max 10.58 years. All male patients (100%) applied with the complaint of genital hair growth. In girls, breast development (70%) is the most common reason for admission. Male and female patients were compared in terms of application height, weight, BMI, height age at admission, bone age, chronological age, history of preterm birth existence, birth weight, maternal age of the mother, anthropometric measurement values of families, target heights, age at which treatment was started, and no significant difference was found between these two groups. In the whole group, BMI percentage was determined in the range of 85-95 (overweight) in 29 (20.8%) of the patients, and in the range of 95-99 (obese) in 24 (17%) patients. In female patients whose treatment was completed, height sds ($p:0.004$), height percentage ($p:0.007$) values at the end of the treatment decreased compared to the values at admission, while it is observed that VA ($p<0.001$), BMI ($p<0.001$), BMI sds ($p<0.001$), BMI percentile ($p:0.012$) values increased compared to the reference values at admission. No significant difference was found in the predicted adult height (PAH) comparison. When these patients were divided into two groups according to the drugs used in the treatment (leuprolide acetate-tripoterin acetate) and compared in terms of height, height sds, height percentage, body weight, body weight sds, body weight percentage, BMI, BMI sds, BMI percentage, bone age, PAH changes, no significant difference was detected. In order to evaluate the efficacy of the treatment, when the female patients who had received treatment for at least 2 years are divided into two groups according to the age of onset of treatment (<8 years and ≥ 8 years), and were compared in terms of growth rate, bone age change/chronological age change, BMI SDS and percentage change, no significant difference was found.

RESULTS: In our limited patient group, no change was detected in PAH after treatment. There was no difference between those who received leuprolide acetate and triptorelin acetate treatment in terms of change in

body weight, height, BMI and bone age during therapy. There was no difference in the efficacy of the GnRHa analogue, which was started before and after the age of 8 years.

Keywords: Precocious Puberty, GnRHa, Predicted Final Height



İçindekiler

Tablo Listesi	xii
Şekil Listesi	xiii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 PUBERTENİN TANIMI	3
2.2 PUBERTE BAŞLANGICININ FİZYOLOJİSİ VE ENDOKRİNOLOJİSİ.....	4
2.3 NORMAL PUBERTAL DEĞİŞİKLİKLER	8
2.4 PUBERTE ZAMANLAMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER	11
2.5 PUBERTE ZAMANLAMASININ YETİŞKİN DÖNEM ETKİLERİ	13
2.6 PUBERTE PREKOKS	14
2.6.1 Puberte Prekoks Etiyolojisi	15
2.6.1.1 Santral-Gonadotropin Bağımlı Puberte Prekoks	16
2.6.1.1.1 Tanı	18
2.6.1.1.1.1 Öykü-Fizik Muayene	18
2.6.1.1.1.2 Biyokimyasal Tetkikler	19
2.6.1.1.1.3 Radyolojik Değerlendirme	20
2.6.1.1.2 Tedavi	24
2.6.1.1.2.1 Tedavinin İzlemi	27
2.6.1.1.2.2 Uzun Dönem Sonuçlarının İzlemi	28
2.6.1.2 Periferik-GNRH Bağımsız Puberte Prekoks	28
2.6.1.3 Kombine Puberte Prekoks	29
2.7 NORMAL PUBERTE VARYANTLARI	29
2.7.1 Prematür Telarş	29
2.7.2 Prematur Adrenarş	30
2.7.3 Prematur Menarş	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1 ANTROPOMETRİK DEĞERLENDİRMELER.....	33
3.2 BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRMELER.....	34
3.3 GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	35
3.4 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	35
4. BULGULAR	36

5. TARTIŞMA ve SONUÇ	48
5.1 TARTIŞMA.....	48
5.1.1 Puberte Prekoks-Cinsiyet İlişkisi	49
5.1.2 Hastaların Başvuru Şikayetleri.....	49
5.1.3 Hastaların Başvuru Yaşı.....	50
5.1.4 Hastaların Başvuruda Muayene Bulguları.....	50
5.1.5 Ailede Puberte Prekoks Öyküsü Varlığı.....	51
5.1.6 Puberte Prekoks- Anne Menarş Yaşı İlişkisi.....	51
5.1.7 Santral Patolojilerin Tespiti	52
5.1.8 Puberte Prekoks-Preterm Doğum İlişkisi	53
5.1.9 Puberte Prekoks-Obezite İlişkisi	54
5.1.10 Hastaların Laboratuvar Sonuçları	55
5.1.11 Puberte Prekoks Tedavisi ve Tedavinin Etkileri.....	55
5.1.12 Verilen Tedavilerin Karşılaştırılması	57
5.1.13 Tedavinin Boy Üzerine Etkisi.....	58
5.1.14 Tedavinin VKİ Üzerine Etkisi	62
5.2 SONUÇ.....	63
Kaynaklar	66
Kurul Onay Formu	78

Tablo Listesi

2.1:	GnRH Aktivatör ve İnhibitörleri.....	5
2.2:	Kızlarda Meme Dokusunun Olgunlaşma Evreleri.....	9
2.3:	Kızlarda ve Erkeklerde Pubik Kılınma Evreleri	10
2.4:	Erkeklerde Dış Genitallerin Olgunlaşma Evreleri	10
2.5:	Kızlardaki Puberte Prekoksun Progresif Formlarının Non- progresiflerden Ayrılması için Kriterler.....	15
2.6:	Santral Puberte Prekoks: Kız ve Erkek Çocuklarındaki Etiyoloji ve Görülme Sıklığı.....	18
2.7:	Tablo Pelvik Ultrasonografi	21
2.8:	GnRH Analığı Preparatları	26
4.1:	Hastaların Dağılımı.....	36
4.2:	Hastaların Başvuru Şikayetlerinin Değerlendirilmesi.....	36
4.3:	Hastaların Başvuru Yaşlarının Değerlendirilmesi.....	37
4.4:	Hastaların Özgeçmişlerinin Değerlendirilmesi.....	37
4.5:	Hastaların Soygeçmişlerinin Değerlendirilmesi	38
4.6:	Hastaların Ailelerinin Antropometrik Değerlendirilmesi	38
4.7:	Hastaların Hedef Boylarının Değerlendirilmesi.....	39
4.8:	Hastaların İlk Başvurudaki Antropometrik Ölçümleri	39
4.9:	Hastaların Vücut Kitle İndekslerinin Değerlendirilmesi.....	40
4.10:	Hastaların İlk Başvurudaki Muayene Bulguları	41
4.11:	Hastaların Başvuru Anındaki Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	42
4.12:	İlk Başvuruda LHRH Testi Yapılanların Değerlendirilmesi	42
4.13:	Kız Hastalarda Pelvik Ultrasonografik Değerlendirme	43
4.14:	Kranial Görüntüleme Verileri.....	43
4.15:	Hastaların Tedavi Başlanma Zamanlarının Değerlendirilmesi	44
4.16:	Tedavisi Tamamlanan Hastaların Tedavi Başlangıcı ve Bitimi Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	45
4.17:	Leuprolide Asetat ve Triptorelin Asetat Tedavisi Alan Hastaların Karşılaştırılması	46
4.18:	İki Yıl ve Üzerinde Tedavi Alan Hastalarda Tedavi Etkinliğinin Karşılaştırılması	47

Şekil Listesi

2.1:	Puberte Evreleri.....	9
2.2:	Puberte Prekoks Semptomları ile Başvuran Hastada Tanıya Gidiş ..	23
3.1:	Hastaların Dağılımı.....	33
4.1:	Erkeklerde VKİ Dağılımı	40
4.2:	Kızlarda VKİ Dağılımı.....	41



AK.....	Aksiller Kılınma
ARK.	Arkadaşları
BMD	Kemik Mineral Yoğunluęu
CRH.....	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DHEA	Dihidroepiandrostenon
DHEAS	Dihidroepiandrostenonülfat
DHT.....	Dihidrotosteron
E2.....	Östradiol
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GABA.....	γ -aminobutirik Asit
GnRH.....	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GnRHa.....	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HHG	Hipotalamus-Hipofiz-Gonad
ICMA	İmmünokemilunometrik Yöntem
IFMA.....	İmmünoflonometrik Assay
IGF-I.....	İnsüline Benzer Büyüme Faktörü-I
IRMA.....	İmmünoradyometrik Yöntem
KAH.....	Konjenital Adrenal Hiperplazi
KY.....	Kemik Yaşı
LH.....	Lüteinize Edici Hormon
LHRH.....	LH Salgılatıcı Hormon
MBH	Medial Bazal Hipotalamus
MRI.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS.....	Merkezi Sinir Sistemi
NPY.....	Nöropeptid Y
ÖSB.....	Öngörülen Son Boy
PP	Puberte Prekoks
PPP	Periferik Puberte Prekoks
PK.....	Pubik Kılınma
PKOS	Polikistik Over Sendromu
RIA	Radyoimmünoassay
PT.....	Prematür Telarş
SDS	Standart Deviasyon Skoru
SPP.....	Santral Puberte Prekoks
TY	Takvim Yaşı

USG.....	Ultrason
VA.....	Vücut Ağırlığı
VKİ	Vücut Kitle İndeksi



GİRİŞ ve AMAÇ

Puberte prekoks, kızlarda 8 erkeklerde 9 yaşından önce sekonder seks karakterlerinin ortaya çıkmasıdır (1). Memede büyüme, kıllanma gibi Puberte prekoks şikayetleri ile başvuran hastalar çocuk endokrinoloji polikliniklerinin hasta popülasyonunun büyük bir kısmını oluşturmaktadırlar. Pubertede gelişen sekonder seks karakterlerinin belirginleşmesi, büyüme hızında artış ve epifiz plaklarının kapanması ile yetişkin boya ulaşma, iskelet maturasyonunda hızlanma, erkeklerde spermatogenezisin kızlarda ovulasyonun başlaması puberte prekoks hastalarında olması gerekenden erken gelişir (2). Puberte prekoks, büyümeyi bozarak, davranış bozuklukları riskini artırarak, cinsel aktivitenin erken başlaması ile olası istismar ihtimalini artırarak çocuklarda psikososyal ve diğer sağlık sorunlarına neden olabilir. Bu sebepten erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Tedavi verilmesinin en önemli sebepleri; seks steroidlerinin etkisi ile epifizlerin erken kapanmasının önüne geçilerek erişkin boyda kayba engel olmak ve yaşıtlarına uygunsuz olan pubertal gelişim nedeni ile gelişebilecek psikososyal sorunlardan çocuğu korumaktır. Altta yatan sebepler idiyopatik ya da genetik olabileceği gibi intrakranial kitleler, tümörler de olabilir. Bu sebeple çocuk hastalar ile çalışan her hekimin vakıf olması gereken bir konudur.

Puberte prekoksun en sık sebebi hipofiz-gonad aksının aktivasyonu sonucu gelişen santral puberte prekokstur. Tedavide Gonadotropin Releasing Hormone agonist (GnRHa) tedavisi verilererek hipofiz-gonad aksının baskılanması ve böylece seks steroidlerinin sekresyonunun azaltılması amaçlanır. Böylece kemik yaşındaki ilerleme yavaşlatılmaya ve büyüme potansiyeli korunmaya çalışılır (3). Bununla birlikte çalışmalarda verilen tedavilerle ilgili çocuklarda kilo alımını artırarak obeziteye yol

açabileceği ifade edilmektedir. Altı yaşından sonra tedavi başlanmasıyla erişkin boya katkısı olmayacağı savunan görüşler de mevcuttur. Çeşitli görüşlerin savunulduğu santral puberte prekoks tanılı vakalar ve tedavileri hakkında biz de çalışmamızda hastaları başvuru anındaki demografik özellikleri, başvuruda anne baba boylarına göre hesaplanan hedef boyları ile değerlendirmeyi planladık. İzlem sürecinde yaş boy, kilo, VKI, KY'larının nasıl ilerlediğini görmeyi amaçladık. Bunun yanı sıra hastaların tedavi başlangıcındaki fazla tartılı/obezite oranını belirleyerek puberte prekoks olgulardaki sıklığını araştırmayı; GnRH tedavisini tamamlayan hastaların başvuru ve tedavi bitimi ön görülen son boylarını karşılaştırarak değerlendirmeyi ön gördük. Tedavisi tamamlanarak sonlandırılan hastaların başvuru ve tedavi bitimi ön görülen son boy tahminlerinin, antropometrik ölçümlerinin değişimlerinin kullanılan ilaca göre kıyaslanarak farklılık gösterip göstermediklerini değerlendirmeyi planladık. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalardan GnRH analogu tedavisi başladığımız hastalar içinde iki yıl ve üzeri tedavi alan hastaların tedavi başlanma yaşına göre tedaviden fayda görmeleri açısından kıyaslanmayı planladık. İki yıl ve üzerinde tedavi almış olan hastalar tedavi başlanma yaşına göre 8 yaş öncesi ve sonrası olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grubu uzama hızının 6 cm/yıl ın altına düşmesi ve tedavi sırasında delta kemik yaşı/delta takvim yaş oranının <1,2 nin altına düşmesi kriterleri baz alınarak tedaviden fayda görmeleri açısından karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1 PUBERTENİN TANIMI

Puberte, sekonder seks karakterlerinin ve üreme kapasitesinin kazanıldığı, kemik maturasyonu ve hızlı büyüme ile karakterize olgunlaşma sürecidir. Genetik, metabolik, çevresel, etnik, coğrafi ve ekonomik faktörleri içeren ve hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG) ekseninin aktivasyonu ile sonuçlanan karmaşık ve çok yönlü bir zaman dilimidir. Bu dönemde çocukluk döneminden erişkin döneme geçilir, üreme fonksiyonlarının kazanılmasına psikososyal ve kognitif maturasyon eşlik eder (1,4). Meme dokusunda büyüme (telarş), ilk menstürel kanama (menarş), ilk sperm üretimi, aksiller ve inguinal kıllanma gerçekleşir. Vücut kokusunda değişiklik olur ciltte akne gelişir.

Bu sürecin temelini gonadarş (gonadların hipofiz hormonları olan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) tarafından aktivasyonu) ve adrenarş (adrenal korteks tarafından androjen üretiminin artması) oluşturur. Pubik ve aksiller kıllanma hipofiz-gonad aksından bağımsız olarak adrenarş sonucu görülürken; meme gelişimi, over kaynaklı östrojenlerin artışı sonucu başlar. Menarş ise over kaynaklı östrojenlerin daha da artması ile gerçekleşir. Kızlarda ergenliğin başlangıcı klinik olarak meme tomurcuklarının ilk görünümü olarak tanımlanırken, erkeklerde ise ilk pubertal bulgu testis büyümesidir. Her iki cinstede pubik kıllanma ergenliğin klinik başlangıcından önce, birlikte veya sonra başlayabilir (1).

2.2 PUBERTE BAŞLANGICININ FİZYOLOJİSİ VE ENDOKRİNOLOJİSİ

Puberte başlangıcının altında yatan anahtar mekanizma, hipofiz bezinden pulsatil bir şekilde salgılanan gonadotropin (Gn) seviyelerinin artması ile gonad stimülasyonudur. Merkezi sinir sistemi (MSS) fonksiyonundaki ve hipotalamo-hipofiz (HP) eksenindeki değişiklikler, özellikle LH ve FSH salgılanma sürecini temel alır. Gn stimülasyonunu takiben gonadal seks steroidi üretimindeki artış, genital bölge, cilt, göğüs, beyin, kas ve kemik dahil birçok dokudaki değişiklikten sorumludur (5). Bunun yanında, ergenlik çağında hızlı büyüme, davranışsal ve psikolojik değişiklikler meydana gelir ve böylece tam bir yetişkin fenotipi gelişir. Ergenliğin zamanlaması, güçlü genetik belirleyiciler ile nutrisyona kadar farklı endojen faktörler ve çevresel sinyaller içeren çok sayıda düzenleyici arasındaki etkileşimin sonucudur. Bu etkileşimler ergenlik geçişi ile sınırlı değildir, erken gelişim aşamalarında başlar. Böylece ergenlik, genlerin ve çevrenin dinamik etkileşimleriyle şekillenen olgunlaşma sürecinin son noktası olarak düşünülebilir (6).

Puberte oluşumunda en önemli rolü oynayan GnRH, 10 aminoasitten oluşan bir dekaeptittir. FSH LH sentez ve salınımını kontrol ettiğinden GnRH olmaksızın gonadotrop ve gonadlar işlevsel değildir; GnRH üretkenliğin devamı için şarttır. Hipotalamustan GnRH pulsatil sekresyonunda artışla LH sekresyonunda artış olur. LH salınımı öncesi eş zamanlı olarak oluşan ateşlemeler nedeniyle oluşan etki “GnRH Puls Jeneratörü” olarak adlandırılmıştır. GnRH’nın sirkadyen bir ritmi vardır. Sabahın ilk saatlerinde testosteronun maksimum serum düzeyine ulaşmasını sağlar. Gün içerisinde ise pulsatil salınımı olup her 90-120 dakikada bir pik yapar (7).

Pirimatlarda yapılan çalışmalarda ekzojen olarak sürekli GnRH infüzyonunun başlangıçta LH salınımını uyardığı sonrasında ise gonadotropların duyarsız hale gelmesi sonucu LH seviyesinin sıfır seviyesine düşmesine neden olduğu saptanmıştır. Fakat daha sonra pulsatil şekilde GnRH uygulandığında LH ve FSH salınımını yeniden eski seviyesine

geldiği görülmüştür. Böylece GnRH'nın pulsatil bir şekilde salınmasının normal gonadotropin salınımı için gerekli olduğu anlaşılmıştır (7,8).

GnRH sekresyonunun kontrol mekanizması karmaşıktır. Katekolaminler, opiatlar, nöropeptid Y, galanin, kortikotropin salgılayan hormon, kisspeptin, nörokinin B, dinorfin ve prolaktin ve gonadal steroidler görev alır. Ancak tam mekanizma henüz aydınlatılabilmiş değildir. Tablo 2.1'de GnRH aktivatör ve inhibitörlerine yer verilmiştir.

Tablo 2.1: GnRH Aktivatör ve İnhibitörleri (7)

Aktivatörler	İnhibitörler
Glutamat	GABA
N-metil D-aspartat	Opioidler
Noradrenalin	Dopamin
Adrenalin	Serotonin
Prostaglandin E ₂	Beta-endorfin
Büyüme Faktörleri	Melatonin
Kisspeptin	VIP
Nörokinin B	CRH

Kisspeptin ve reseptörü GPR54, GnRH salınımının kontrolünde ve pubertal gelişimde önemli bir role sahiptir. Birçok çalışmada kisspeptinin GnRH nöronlarını aktiveştiren hipotalamik yollar aracılığıyla gonadotropin salınımını uyardığı gösterilmiştir. İnsan ve farelerde kisspeptin reseptöründe meydana gelen mutasyon veya delesyon sonucu pubertenin oluşmadığı fark edilmiştir. GPR54 geni bakımından mutant olan farelerde, kisspeptinin gonadotropin salınımını uyaramadığı görülmüş ve kisspeptinin GPR54 reseptörü aracılığıyla etki gösterdiği anlaşılmıştır. Primatlar, kemirgenler ve daha birçok türde kisspeptin salınımı, KiSS1 mRNA, GPR54 aktivasyonu pubertal gelişim boyunca artar. Pubertede gonadal eksenin uyarılmasında, aktiveştirilmesinde; yetişkinlikte ise üreme faaliyetlerinin düzenlenmesinde yer alır (9,10). Seks steroidlerinin KiSS1 ve GPR54 genleri üzerinde etkili olduğu; östrojen ve testosteronun Kisspeptin-GPR54 sistemini negatif ve pozitif geri besleme mekanizması ile uyardığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (9). GnRH salınımının bir diğer uyarıcı da nörokinin B dir. Kisspeptin salgılayan nöronlar tarafından salgılanan nörokinin B yi kodlayan TAC3 genindeki ve nörokinin B reseptörünü

kodlayan TACR3'teki mutasyonlar hipogonadotropik hipogonadizme neden olabildiği gösterilmiştir (10).

Puberte başlangıcını etkileyen bir başka faktör de 167 amino asit dizisi içeren ve temel olarak beyaz adipoz dokudan eksprese edilen bir hormon olan leptindir. Leptin düzeyi, glukokortikoidler, katekolaminler, sitokinler ve seks steroidleri gibi birçok faktörden etkilenir. Yapılan çalışmalar ile seviyesinin vücut yağ oranı ve vücut kitle indeksiyle orantılı olduğu gösterilen leptinin temel işlevinin, özellikle hipotalamus üzerinde negatif feedback etkisi ile beslenme ve enerji metabolizmasının regülasyonunu sağlamak ve obezite gelişmesini engellemek olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra leptin, hipotalamus ve ön hipofizin gonadotrop hücrelerinde bulunan reseptörleri üzerinden direk uyarıcı etki ile GnRH salınımını uyarır (7). Leptin gen mutasyonlu homozigot (ob,ob) mutant obez ve infertil farelere leptin uygulaması ile sterilite düzelmiştir. Leptinin doğrudan üreme işlevinde meydana gelen bu değişimden sorumlu olduğu görülmüştür (11). İnsanlarda yapılan çalışmalarda leptin seviyesinin puberte öncesinde erkek çocuklarda maksimuma ulaştığı, kız çocuklarda ise puberte boyunca sürekli olarak arttığı saptanmıştır. Leptin proteinlerinin veya işlevsel leptin reseptörlerinin yokluğunda pubertenin geciktiği, FSH ve LH seviyelerinin de düşük olduğu görülmüştür. Leptin düzeyi adipoz doku miktarıyla orantılı olduğundan leptinin üreme ve menstrüasyonun devamı ve pubertenin başlayabilmesi için ihtiyaç duyulan gerekli enerji deposunun bilgisini beyne ileten bir sinyal olduğu düşünülmektedir (7,11).

İnhibitör ajanlardan ise GnRH puls jeneratörünü baskılayan prepubertal duraklamada önemli bir etkisi olduğu düşünülen γ -aminobutirik asit (GABA)'dan bahsetmek gerekir. Terasawa'nın grubu, GABA'nın maymunlarda puberte başlangıcının zamanlamasında önemli bir rol aldığını gösteren çalışmalar yapmıştır. Dişi maymunlarda mediyal eminens bölgesindeki GnRH salgısındaki artış, beynin bu bölgesindeki GABA içeriğindeki eşzamanlı bir azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bir başka çalışmada GABA-A reseptör antagonistinin üçüncü ventrikül tabanına tekrarlayan uygulamasının erken menarş ve erken ovulasyona yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca medial eminens bölgesine GABA enjeksiyonun, pubertal maymunlarda GnRH salgısını inhibe ettiği saptanmıştır (12,13).

Plant ve arkadaşları ise, erkek maymunlarda gelişim sırasında pulsatil GnRH salınımının merkezi inhibisyonundan nöropeptid Y (NPY) nöronlarının sorumlu olabileceği hipotezini çalışmışlardır. Bu çalışmalarda erkek maymunlarda medial bazal hipotalamusta (MBH) mRNA ve NPY'nin peptit seviyelerinin yenidoğan döneminde juvenil döneme göre oldukça düşük olduğu, ergenlik ile beraber MBH'daki mRNA ve NPY'nin seviyelerinin azaldığı, GnRH seviyesinin ise yükseldiği saptanmıştır (12).

Embriyolojik dönemde yarılanma ömrü 2-4 dk olan GnRH'yı üreten nöronlar primitif olfaktör plaktan köken alıp medial bazal hipotalamusa göç ederler. GnRH puls jeneratörü hipotalamusun mediobazal bölgesinde bulunur ve GnRH sekresyonundan sorumludur.

Doğum sonrası ilk ayda plasental seks steroidlerinin bir anda kesilmesi ve negatif geribesleme mekanizmasının bozulması FSH ve LH seviyelerinde yükselmeye yol açar. Erkek yenidoğanlarda doğumdan hemen sonra testesteron artışı takiben FSH seviyesi düşer. Yüksek olan LH seviyesi ise 6 ay içerisinde düşer ve puberte başlangıcına kadar düşük kalır. Aksine; dişi yenidoğanlarda, LH seviyesi yaşamın ilk birkaç ayında hafifçe yükselmeye devam eder, FSH seviyesi ise ilk 5 ay boyunca yüksek kalır. Kızlarda gonadotropin sekresyonu, özellikle FSH yüksekliği, 18. aya kadar sebat edebilir (7,14,15).

Gonadotropinler çocukluk döneminde, gonadlar henüz gelişmediği için negatif geribesleme mekanizması ile gonadal steroidlere oldukça duyarlıdır. GnRH puls jeneratörü; seks steroidlerinin negatif geri besleme mekanizması, GABA, nöropeptid Y ve diğer inhibitör nörotransmitterler tarafından baskılanır. Bu dönem boyunca GnRH puls jeneratörü uyku durumundadır ve gonadotropin sekresyonu inhibe edilmiştir (13).

Puberte başlangıcının temelinde pulsatil GnRH salınımındaki artış olsa da puberteyi başlatan faktörler henüz tam netleşmemiştir. GnRH puls jeneratörü aktifleşir ve pulsatil GnRH salınımı başlar. Yaklaşık her 90 dakikada bir özellikle uykuda daha belirgin tespit edilen GnRH artışları gözlenir. Buna yanıt olarak LH-FSH seviyeleri yükselir; gonadotropinlerin artışına yanıt olarak da gonadal hormon salınımı artar. Gonadal seks

hormonlarının artışı ile de beraber sekonder cinsiyet karakterleri gelişir (14).

GnRH'ya cevap olarak artmış serum LH seviyesi puberteye girişin habercisidir ve GnRH salınım genliğindeki artışı yansıtır. Bu artış sonucu ilk olarak geceleri, daha sonra puberte ilerledikçe 24 saatlik periyotlar boyunca oluşan LH ve FSH salınımlarındaki artışlar gerçekleşir (14).

Kızlarda FSH, over foliküllerinin büyümesini; LH ile birlikte overler tarafından östradiol sentezlenmesini uyarır. Östradiol ise puberte başlangıcında, meme gelişimini ve kemik maturasyonunu uyararak büyümenin hızlanmasına sonrasında da büyüme plaklarının füzyonuna ve boy uzamasının durmasına sebep olur. Sürecin devamında ise hipofizden salgılanan FSH ve LH ile over folikülleri tarafından salgılanan östradiol arasındaki etkileşim yumurtlama ve mensturasyon döngüsünü düzenler. Erkeklerde ise FSH, seminifer tübüllerin büyümesi ve testis hacminin artışı için sertoli hücrelerini uyarır. LH da testislerin leydig hücrelerini, seminifer tübüllerin büyümesini daha da uyanan testosteronu sekrete etmesi için uyarır. Testosteron ayrıca penis büyümesine, sesin kalınlaşmasına, saçların uzamasına ve kas kitlesinde artışa neden olur (16).

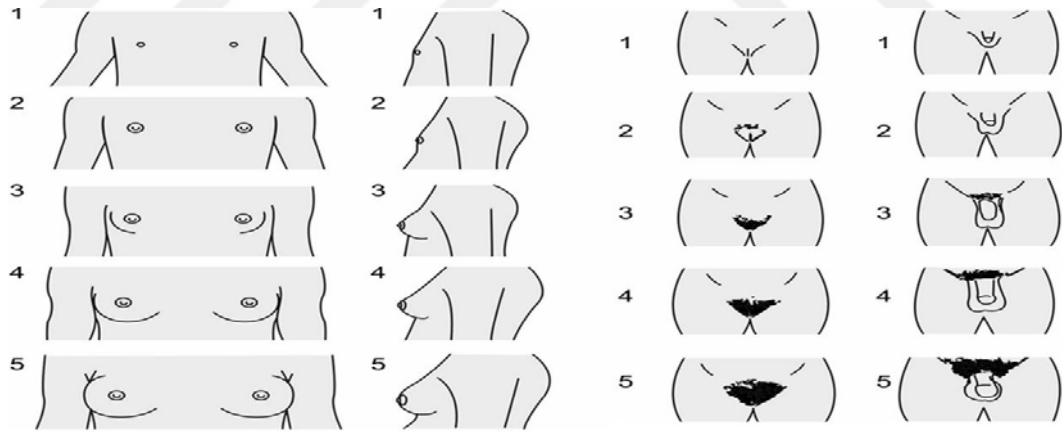
Pubertal gelişim; HHG aksının aktivasyonu ile başlayıp devam eden gonadarş ile HHG aksının maturasyonundan bağımsız adrenokortikotropik hormona (ACTH) yanıt olarak böbreküstü bezinden dihidroepiandrostenon (DHEA) ve dihidroepiandrostenonsülfat (DHEAS) salınımı ile karakterize adrenarş ile beraber olur. Bu androjenler pubik ve aksiller kıllanmadan, akne oluşumundan, vücut kokusu ve iskelet olgunlaşmasından sorumludurlar (16).

2.3 NORMAL PUBERTAL DEĞİŞİKLİKLER

Pubertal değerlendirme çoğunlukla seksüel matüritenin evrelendirilmesi ile yapılır. 1969-1970 yıllarında Marshall ve Tanner çocuklarda puberte sürecini cinsel olgunlaşma oranlarına göre evrelendirdiler. Şekil 2.1 de puberte evreleri gösterilmiştir. Tanner evrelemesi kızlarda meme gelişiminin değerlendirilmesini, erkeklerde genital değişiklikleri ve her iki cinsiyette de pubik kıllanmanın değerlendirilmesi ile yapılır. Pubik kıllanma, meme

gelişimi ve genital bulgular 5 evrede değerlendirilir. Evre 1 prepubertal dönemi gösterirken, evre 5'te tamamlanmış bir cinsel gelişimi belirtir (17). Kızlarda meme dokusunun olgunlaşma evrelerinin değerlendirilmesi Tablo 2.2'de; erkeklerde dış genitalerin olgunlaşma evrelerinin değerlendirilmesi Tablo 2.4'te verilmiştir.

Pubertal gelişim süreci ortalama 4,5 yıl (1,5-6 yıl) sürmektedir. Sağlıklı kızlarda genelde puberte, memelerin gelişimi ile başlamakta ve bunu genellikle aksiller ve pubik kıllanma takip etmektedir (18). Kızlarda ve erkeklerde pubik kıllanma evreleri Tablo 2.3 'de gösterilmiştir. Kızlarda artmış ovaryan estradiol sekresyonu ortalama 10 yaşında (8-12 yaşlar) meme gelişimine neden olur. Menarş ise tipik olarak meme gelişiminin başlangıcından 2,5 yıl sonra, ortalama 12-12,5 yaşında (10-15 yaş) gerçekleşir. Testis hacmi tipik olarak 1 ila 25 ml hacme sahip bir dizi üç boyutlu elipsoid olan Prader orşidometresi kullanılarak değerlendirilir. Erkek çocuklarda, pubertenin başlamasıyla testisler büyür. Bu bulgular gerçek ergenliğin ilk işaretleridir ve ortalama 11,5 yaşında (9-14 yaş) ortaya çıkar (19).



Şekil 2.1: Puberte Evreleri (20)

Tablo 2.2: Kızlarda Meme Dokusunun Olgunlaşma Evreleri (18)

Evre 1	: Prepubertal. Sadece meme başı (papilla) gözlenir. Subareolar disk (meme dokusu) palpe edilmez.
Evre 2	: Memelerde tomurcuklanma başlar. Meme başı altında bozuk para şeklinde subareolar disk palpe edilir. Areola (meme başı) halkası hafif genişler.
Evre 3	: Meme dokusu ve areola genişler, ancak konturları pek belirgin değildir ve birbirinden ayrılmaz.

- Evre 4 :** Memeler daha da büyür; areola, meme seviyesinin üstünde ikinci bir çıkıntı meydana getirir.
- Evre 5 :** Memeler erişkin halini alır. Oluşan ikinci areola çıkıntı meme seviyesine geriler, sadece papilla çıkıntılı bir şekilde görülür.

Tablo 2.3: Kızlarda ve Erkeklerde Pubik Kılınma Evreleri (18)

Tanner Evre	Kızlarda Pubik Kılınma Evreleri	Erkeklerde Pubik Kılınma Evreleri
I	Prepubertal, pubik kılınma yoktur.	Prepubertal. Pubik kıl yoktur. Pubis üzerinde birkaç ince tüy (vellus) olabilir.
II	Uzunlamasına büyüyen, seyrek, hafif pigmente, düz veya hafif kıvrımlı, en çok labia boyunca yerleşimli kılın vardır.	Penis kökünde tek tük koyu renkli kılın belirmeye başlar.
III	Kılın oldukça koyu, kalın ve daha kıvrıktır. Pubisin birleşme yerlerinde seyrek olarak yayılmıştır.	Kılın sıklaşır, koyulaşır, pubis üzerine yayılmaya başlar.
IV	Kıl yetişkin tiptedir ama daha az yer kaplar.	Kılın sık, koyu renkli, kıvrık ve iyice yaygındır. Ancak yine de erişkindeki kadar yaygın değildir.
V	Nicelik ve tip olarak yetişkin tiptedir. Klasik feminen yapıda ters üçgen şekilde ve uyluğun medialine yayılmıştır.	Kılın, erişkin şeklinde ve miktarında tüm pubik bölgeyi kaplar. Erişkin erkeklerin çoğunda kılın uyluk ve göbeğe doğru yayılım gösterir. Yüz ve göğüs kılın da çıkar. Bu evre ırk, etnik ve yapısal özelliklere göre çok farklılık gösterir.

Tablo 2.4: Erkeklerde Dış Genitallerin Olgunlaşma Evreleri (18)

Evre 1 :	Prepubertal. Testisler, skrotum ve penis erken çocukluk dönemi ile uyumluboyut ve orandadır.
Evre 2 :	Skrotum ve testisler büyümeye başlar, skrotum derisinde koyulaşma vardır.
Evre 3 :	Penis de büyümeye başlar. Hem boyu, hem de eninde artış vardır. Skrotum ve testislerdeki büyüme ilerler.
Evre 4 :	Penis ve glans büyümeye devam eder, glans belirginleşir. Testisler ve skrotum daha da büyür. Skrotum derisinin koyulaşması tamamlanır.
Evre 5 :	Genital bölge erişkin boyut ve şeklini almıştır.

Ergenliğin ayırt edici özelliklerinden biri, gelişimin bu aşamasında gerçekleşen hızlı büyüme hamlesidir. Çocukluktaki büyümeyle karşılaştırıldığında, pubertal büyümenin hormonal düzenlenmesi daha

karmaşıktır. Tiroid hormonu, kortizol ve insülin gibi faktörlerin normal seviyelerine duyulan gereksinimin yanı sıra, seks steroidleri (östrojenler ve androjenler) ile normal büyüme ve cinsel gelişim için çok önemli olan GH-IGF-1 eksenini arasında önemli etkileşimler vardır. GH ve IGF-1 konsantrasyonları öncelikle östrojen seviyelerindeki artışa yanıt olarak yükselir ve ergenlik tamamlandığında GH salgısı ve dolayısıyla dolaşımdaki IGF-1 konsantrasyonları düşmeye başlar. Bu sinerji cinsiyet hormon eksikliğinin olduğu hipogonadotropik hipogonadizmli hastalarda görülmez. Bu hastalarda azalmış pubertal büyüme atağı izlenir. GH ve IGF-1, uzunlamasına kemik büyümesinin temel düzenleyicileridir. Pubertal büyüme atağı sırasında görülen hızlı doğrusal büyüme, pulsatil GH sekresyonunda 1,5 katlık bir artışın ve IGF-1 sekresyonunda üç kattan fazla artışın bir sonucudur (5).

Büyüme hızı puberte öncesi yaklaşık 5 cm/yıldır. Erkekler ve kadınlar arasındaki ortalama yetişkin boyundaki farkın temel sebebi, erkek ve kız çocuklarındaki büyüme atağının zamanlaması ve büyüklüğünden kaynaklanmaktadır. Erkeklerde pubertal büyüme atağı kızlara göre yaklaşık iki yıl sonra başladığından, erkekler büyüme atağının başladığı zamanda ek iki yıllık prepubertal büyümeye (yılda 3 ila 8 cm oranında) sahiptir. Ayrıca, erkekler kızlara göre daha yüksek bir tepe yükseklik hızı yaşarlar (21). Dört yaşından puberteye kadar, en düşük büyüme hızı büyüme sıçramasından önceki yıl izlenir. Kızlar, Tanner evre 2 ve 3 sırasında (ortalama 8,3 cm/yıl, 11-12 yaş); erkekler evre 3 ve 4 (ortalama 9,5 cm/yıl, 13 veya 14 yaş) sırasında en yüksek boy uzama hızına ulaşırlar. Kızlarda uzama hızı ortalama 8,25 cm/yıldır ve puberte döneminde ortalama 20-25 cm boy artışı gözlenir. Menarştan sonra kızlar ortalama 7 cm uzar. Bu dönemde erkeklerde ise yıllık ortalama uzama hızı 9,5 cm/yıldır; puberte ile 25-30 cm uzarlar. Kemik yaşı kızlarda 15 erkeklerde 17 olduğunda doğrusal büyümenin %99'u tamamlanır (5,18).

2.4 PUBERTE ZAMANLAMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Puberte başlangıç, yaşında; toplumlar ve demografik gruplar arasında önemli farklılıklar tespit edilmiştir. Zamanlamasında genetik ve çevresel

faktörler en büyük etkiye sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da yapılmış büyük çalışma gruplarında, son 20-30 yılda kızlarda ve daha az olmak üzere erkeklerde, puberte başlangıç yaşının erkene kaydığı saptanmıştır ('Yüzyılın Eğilimi') (22-24). ABD'de, erkek çocukların ortalama 10 yaş civarında puberte bulguları gösterdiği, Latin Amerikalı ve Afro-amerikan erkek çocukların, beyaz Amerikalı erkek çocuklardan yaklaşık 6 ay önce pubertelerini tamamladıkları görülmüştür (25). Çalışmalar kız çocuklarının büyük kısmında, 9-10 yaşlarında pubertal bulguların görüldüğü (26-28), beyaz Amerikalı kızların %18'inde ve Afro-amerikan kızların %40'ında 8 yaş civarında meme gelişiminin başladığını rapor etmiştir (29). Puberte başlangıç yaşının erkene kaymasının yanında, çocukların büyüme atağı da artık daha erken yaşlarda izlenmektedir (30). Yüzyılın bu eğiliminin en önemli sebebinin çocukların beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerin olabileceği düşünülmektedir (31,32).

Menarş, yaşında ise son 100-150 yılda, ABD'de ve Avrupa'da, her dekada, yaklaşık 2-3 aylık bir gerileme olduğu tespit edilmiştir. Herman ve Giddens, 1997 yılında, 17 000 ABD'li kız çocukta yapmış oldukları çalışmada, ortalama menarş yaşını, beyaz Amerikalı kızlarda 12,88 yaş, Afro-amerikan kızlarda ise 12,16 yaş olarak saptamışlardır (25). Ancak menarş, yaşındaki bu düşüş, genel itibariyle, ABD'de ve Avrupa'da sona ermiştir. Pubertenin başlangıcı, meme tomurcuklanması ile tanımlandığından (Tanner evre 2 meme gelişimi), yüzyılın eğiliminin muhtemelen devam edeceği öngörülmektedir. Pubertenin tamamlandığı menarş yaşı, başladığı yaş, kadar değişim göstermediği için, adolesanların pubertede geçirdiği sürede uzama mevcuttur (33,34).

Genetik ve çevresel faktörler puberte zamanını etkiler. Kronik hastalık, malabsorpsiyon, malnütrisyon, ruhsal travma, yüksek rakım ve ağır fiziksel aktivite pubertede gecikmeye yol açabilir (31-33,35). Orta derecede obezite özellikle kız çocuklarda erken puberteye, patolojik obezite ise her iki cinsiyette gecikmiş puberteye neden olabilir (36,37). Genetiğin puberte zamanlamasındaki etkisi diğer faktörlerden daha belirgindir (%50-80) (31-33). Kızların annelerinkine yakın yaşta menarş olması, tek yumurta ikizlerinin menarş yaşları arasındaki farkın en fazla iki ay olması ve yapısal büyüme puberte gecikmesinde aile öyküsü, genetik etkiye örnek

gösterilebilir. Hipotalamus-hipofiz olgunlaşmasını etkileyen tek gen mutasyonları erken ya da gecikmiş puberteye neden olabilir. Son olarak 370.000'den fazla kadının yer aldığı geniş kapsamlı bir “genom-wide” çalışmasında, 389 genetik lokusta menarş yaşı ile ilişkili ortak varyantlar veya tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) saptanmıştır (38). Bu genetik lokusların birçoğu erkeklerde de pubertenin başlama zamanı ile ilişkili tespit edilmiştir (39).

Çevresel faktörler, puberteyi kontrol eden genlerin ekspresyonunu değiştirerek pubertenin başlama zamanını ve/veya hızını değiştirebilir. Beslenmeye bağlı enerji metabolizmasındaki ve vücut kompozisyonundaki değişiklikler, puberte bulgularının daha erken ya da daha geç yaşta ortaya çıkmasına neden olabilir. Orta derecede obez kızlarda daha erken yaşta meme gelişimi ve menarş görülmesi, malnütrisyonu veya kronik hastalığı olan çocukların puberte yaşının gecikmesi buna örnek verilebilir (31–33). Son yıllarda, birtakım endokrin bozucuların da (poliklorlu bifenil, bisfenol A, polibromlu bifenil) puberte yaşını etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Poliklorlu bifeniller; erkeklerde gecikmiş puberteye, kızlarda ise erken menarşa sebep olabilirler (40).

2.5 PUBERTE ZAMANLAMASININ YETİŞKİN DÖNEM ETKİLERİ

Puberte zamanlamasının, yetişkinlik dönemi yansımaları vardır. Çalışmalarda, erken menarş yaşının meme kanseri ile ilişkisi bildirilmiştir; menarşın ertelenmesi ile premenopozal meme kanseri için riskin yılda %7 ve postmenopozal meme kanseri için yılda %3 oranında azaldığı gösterilmiştir (41). Puberte prekoks aynı zamanda kadınlarda endometriyum, yumurtalık kanseri ve erkeklerde prostat kanseri için risk oluşturmaktadır (38). Ergenlik zamanlaması ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi daha karmaşıktır; kadınlarda hem erken hem de geç menarş yaşı, artan koroner kalp ve serebrovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (42). Ek olarak, erken menarş yaşı; tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı için artan risk ile de ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkinin bir kısmına artan adipoz doku sebep olabilirken bir kısmı adipoziteden bağımsızdır (43).

2.6 PUBERTE PREKOKS

Günümüzde puberte prekoks (erken ergenlik) için hala geçerli tanımlama; sekonder seks karakterlerinin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlaması olarak kabul edilmektedir. Bu tanımlamada kızlar için Tanner evrelendirmesine göre evre 2 meme gelişiminin (telarş) veya pubik kıllanmanın (pubarş) oluşması, erkekler için testis volumünün 4 ml ölçülmesi ve yine pubik kıllanmanın izlenmesi baz alınmıştır. Bu sınırlar, ortalama ergenlik başlangıç yaşının 2 ila 2,5 standart sapma (SD) altındadır. Fakat pubertal evrenin derecesi ve bulguların ilerleme hızı da dikkate alınmalıdır. Bu noktada kızlarda menarş için 10 yaştan öncesi erken olarak değerlendirilir (44).

Sebebi bilinmemekle beraber puberte prekoks kızlarda daha sıktır. ABD’ de tanımlı vakalarda erkek/kız oranı 1/15-20; tahmini insidans her 5000–10.000 kız için 1 vakadır. İspanya’da yapılan bir çalışmada ise prevalansı kızlarda 37/100.000; erkeklerde 0,46/100.000, Kore’de prevalans 100.000 kızda 55,9 ve 100.000 erkekte 1,7 olarak görülmüştür (20).

Erken puberte, pubertal değişikliklerin erken başlaması, hızlı büyüme, iskelet matürasyon hızında artış ile karakterizedir. Kemik yaşının hızlı ilerlemesi büyüme plaklarının erken kapanmasına neden olur. Bu durum erişkin boyda kayıp ile sonuçlanır. Puberte prekoks ile takipli hastaların klinik seyri değişkenlik gösterebilir. Erkene kaymış puberte kızlarda meme gelişiminin 8-9 yaşlarında, erkeklerde testis volümünün 9-10,5 yaşlarında 4ml’in üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır. Hızlanmış puberte ise puberte evrelerinin arasındaki geçiş süresinin 6 aydan kısa olmasıdır (18,45). Bazı durumlarda, puberte prekoks yavaş ilerler veya ilerlemez. Bu tip puberte prekoks varyantı, iyi huylu veya yavaş ilerleyen (non progresif) olarak tanımlanmıştır; etkilenen hastaların boyları için iyi prognoz ön görülür ve bu nedenle tedavi almaları gerekmebilir. Tablo 2.5’te, kızlarda hızlı ve yavaş ilerleyen varyantlar arasında olası klinik, fiziksel ve hormonal özellikleri gösterilmiştir. Genel olarak, fiziksel bulguların ilerleme hızı ve kemik olgunlaşmasının ilerleme hızı ana ayırt edici faktörlerdir (44).

Tablo 2.5: Kızlardaki Puberte Prekoksun Progresif Formlarının Non-progresiflerden Ayrılması için Kriterler (46)

Kriter	Progresif Santral Puberte Prekoks	Non-progresif Puberte Prekoks
Klinik		
Puberte Evrelerinin Aşamaları	Bir aşamadan diğer aşamaya ilerlemenin 3 ile 6 ay arası olması	Stabilizasyon, pubertal işaretlerinin gerilemesi veya bir evreden diğer evreye geçişinin en az bir yılın üzerinde olması
Büyüme Hızı	Hızlanmış (bir yılda 6cm den fazla)	Genellikle yaşa göre normal
Kemik Yaşı	Genellikle yıllık bazda bir yıldan fazla	İlerleme hızlanmış değil
Tahmini Yetişkin Boyu	Hedef aralığın altında veya seri kararlılıktaki düşüş	Hedef boy aralığının içinde
Uterus Gelişimi		
Pelvik Ultrasonografik Tarama	Uterus hacmi > 2.0 ml veya uzunluğu > 34 mm, armut şeklinde uterus, endometrial kalınlaşma (endometrial eko)	Rahim hacmi <2.0 mL veya uzunluğu <34 mm, prepubertal, tübüler şekilli uterus
Hormon Seviyeleri		
Östrodiol	Genellikle ilerleyen pubertal gelişimle birlikte ölçülebilir seviyede östrodiol	Tespit edilemeyen veya tespit limitlerine yakın östradiol
GnRH Sitimülasyon Testi Sonrası LH Piki	Pubertal aralıkta	Pubertal aralıkta

2.6.1 Puberte Prekoks Etiyolojisi

Puberte prekoks, HPG ekseninin erken olgunlaşması ile meydana geldiğinde santral puberte prekoks (SPP) (Gonadotropin bağımlı puberte prekoks), tümöral-ekzojen bir kaynaktan aşırı seks hormonları salgılanması veya genetik bir hastalığa ikincil olarak geliştiğinde periferik puberte prekoks (PPP) (Gonadotropin bağımsız puberte prekoks) olarak sınıflandırılır. Vakaların %80'i santral puberte prekoks olarak tanı alır ve bu nedenle gonadotropin bağımlıdır. SPP'li kızların yaklaşık %75-90'ında ve erkeklerin %25-60'ında neden idiyopattır. Tanımlanabilir nedenler ise kızlarda ve erkeklerde benzerdir (Tablo 2.6). En sık saptanan patalojiler hipotalamik hamartom, hidrosefali, ensefalit, nörofibromatozis tip 1, meningomiyelose ve neonatalensefalopattır. Bu nedenlere erkek çocuklarda çok daha

karşılaşılır. Merkezi sinir sistemi etiyojisi için temel risk faktörleri küçük yaş ve erkek cinsiyet olarak tespit edilmiştir (20).

2.6.1.1 Santral-Gonadotropin Bağımlı Puberte Prekoks

Gonadotropin bağımlı puberte prekoks hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) ekseninin organik bir nedenle ya da fonksiyonel olarak erkenden aktifleşmesi sonucu gelişir. Puberte ile ilgili tüm bulgular normal puberteye benzerdir. Santral puberte prekoks, santral inhibitör yolların GnRH nöronları üzerindeki etkinliğinin azalması ya da uyarıcı sistemlerin ön plana çıkması sonucu gelişmektedir. Bu değişime yapısal anomaliler, kafa içi organik lezyonlar sebep olabildiği gibi, tamamen fonksiyonel bir erken olgunlaşma da sebep olabilir; bu da idiyopatik santral puberte prekoks (İSPP) olarak adlandırılır. İSPP özellikle kız cinsiyette daha sık karşılaşılan bir durumdur, sporadik ya da ailevi olabilir. Gonadotropin bağımlı puberte prekoksta, organik nedenlerle ya da fonksiyonel olarak baskıdan kurtulan GnRH nöronlarından pulsatil LHRH salgısının frekans ve amplitudu artmakta ve buna yanıt olarak özellikle LH predominant hipofizer pulsatil gonadotropin salınımı oluşarak gonadlar uyarılmaktadır (47).

Santral puberte prekoksun en sık karşılaşılan şekli idiyopatik santral puberte prekokstur ve genellikle sporadiktir. Erkek hastalarda ise idiyopatik puberte prekoks tanısı koyabilmemiz için diğer tüm nedenlerin ekarte edilmiş olması gerekmektedir. Erkek cinsiyette duyarlı yöntemlerle (nörolojik muayene, göz dibi, BBT-MRI) ile intrakranial organik bir lezyon olmadığı gösterilmelidir. Yapısal defektlerin özellikle hamartomatoz lezyonların tespit oranı giderek artmaktadır. Bazı intrakranial lezyonu olan hastalar (özellikle hamartomlarda), yavaş büyüyen çok küçük boyuttaki tümörler nörolojik semptom vermeden puberte prekoks bulguları ile karşımıza gelebilirler. Organik lezyon saptanma olasılığı erkekler için daha yüksekse de özellikle küçük yaş grubu kızlarda da yaklaşık %10-15 oranında organik patoloji saptanabileceği unutulmamalıdır (47).

Santral puberte prekoks Silver-Russel sendromu, Kabuki Make-Up sendromu, Williams-Beuren sendromu gibi bazı dismorfik sendromlarla birliktelik gösterebilmektedir. Otozomal dominant kalıtımla geçen 3300 doğumda bir görülen deride kahve lekeleri, koltuk altında çillenme (Crown

belirtisi), gözde Lisch nodülleri (iris hamartomu), bir kısmında mental gerilik, yaygın nörofibromlar ile karakterize bir hastalık olan tip I Nörofibromatoziste (NFM), %13 oranında optik gliom, %3 oranında SPP, %2,5 oranında büyüme hormonu (BH) eksikliği görülebilir. Tip 1 NFM'li yetişkinlerde en sık rastlanan endokrinopati feokromositoma iken, çocuklarda SPP ve BH eksikliğidir. SPP un sebebi genellikle optik kiazmadaki gliomlardır. Olguların yaklaşık yarısında hipotalamik gliom asemptomatiktir (47,48).

Santral erken pubertenin en sık karşılaşılan organik sebeplerinden biri de her iki cinsiyet için de hipotalamik hamartomlardır. Bir santral sinir sistemi malformasyonu olan hamartomlar sinir dokusunun ektopik lokalizasyonlu tümör benzeri birikimleridir. Genellikle lezyonların çapları 1 cm'nin altındadır. Olguların yaklaşık %47'sinde nörolojik bulgular (ataksi, mental gerilik, davranış problemleri) görülebilmektedir. Hipotalamik hamartomlu olguların yaklaşık %14-36'sında SPP gelişir. Bu hastalarda gelişen SPP daha erken yaşlarda genellikle 3 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Pubertal ilerleme hızlıdır ve kızlarda erken vaginal kanamalar gözlenebilir. MRI görüntüleme yöntemi ile tespit edilen hamartomlarda bası belirtileri ve kontrol edilemeyen konvulsiyonlar izlenmiyor ise SPP tedavisi için cerrahi yaklaşım olmadan GnRH analogu tedavisi kullanılabilir. Tedavi yanıtızsız nörolojik sorunlar cerrahi girişim endikasyonudur (47,49).

Tablo 2.6: Kız ve Erkek Çocuklarında Santral Puberte Prekoks Etiyolojisi ve Görülme Sıklıkları (20)

Etiyoloji	Santral Puberte Prekoks	
	Kız	Erkek
İdiopatik	%75-90	%25-60
Genetik Sebepler		
KISS1R ve KISS1 genlerindeki aktive edici mutasyonlar	Nadir	Nadir
MKRN3 genindeki inaktive edici mutasyonlar (Ailesel SPP)	%43'e kadar	%43'e kadar
Kromozal Anomaliler	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Sex steroidlerine veya endokrin bozuculara mağruziyete sekonder	Bilinmiyor	Bilinmiyor
McCune-Albright Sendromu ^a	%85	%15
Kötü kontrollü konjenital adrenal hiperplazi ^b	%30'a kadar	%30'a kadar
SSS Anomalileri	%8-33	%40-90
Tümörler: hipotalamik hamartom, epandimom, astrositom, kraniyofarenjioma, hipotalamik gliom	%8,2-15	%40-75
Kongenital Malformasyonlar: araknoit kist, ektoptik pituitar lob, hidrosefali, meningomyelosel, spina bifida	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Hidrosefali ^b	%10-11	%10-11
Meningomyelosel ^b	%5-18	%5-18
Endinsel Hastalıklar: İnflamatuar süreçler (beyin absesi, ensefalit, menenjit, sarkoidoz, tüberküloz), radyasyon, travma, perinatal asfiksi	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Neonatal ensefalopati	%4,3	Bilinmiyor

a:Klasik belirtileri olan McCune-Albright sendromlu hastalarda santral erken puberte prevalansı

b:Belirtilen hastalığı olan hastalarda santral erken puberte prevalansı

2.6.1.1.1 Tanı**2.6.1.1.1.1 Öykü-Fizik Muayene**

Puberte prekoks tanısı şüphelenildiğinde, klinik değerlendirmede başlangıç yaşı, fiziksel değişikliklerin ilerleme hızı, seks steroidlerine maruz kalma durumu, ilaç kullanımı, MSS semptomlarının varlığı (baş ağrısı, görme bozukluğu, poliüri veya polidipsi, kişilik değişikliği), travmatik beyin hasarı veya MSS enfeksiyonu öyküsü, aile öyküsü ve antenatal ve postnatal öykü sorgulanmalıdır. Kombine oral kontraseptif hapların kazara yutulmasının, östrojen veya androjen içeren maddelere cildin temasının, ekzojen seks steroidlerine maruz kalınıp kalınmadığının tespiti için sorgulanması

gerekmektedir. Ebeveynlerde, kardeşlerde (menarş yaşı, sesin değişmesi, ilk tıraş ve büyüme atağı) ve ayrıca erken ergenliğe sahip diğer aile üyelerinde ergenliğin başlangıcı hakkında bilgi edinmek de önemlidir. Fizik muayenede, antropometrik ölçümlerin alınması, büyüme hızının hesaplanması ve Tanner sınıflamasına göre sekonder seks karakterlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Ergenliğin başlangıcından şüphelendiren temel bulgu, kızlarda telarşın evre 2 ve üzeri, erkeklerde testis hacminin ≥ 4 ml ve üzeri görülmesidir. Testiküler hacim, orşidometre kullanılarak bilateral değerlendirilmelidir. Fazla kilolu ve obez kızlarda memedeki artmış yağ dokusu (lipomasti) ile gerçek glandüler meme dokusu arasındaki ayrıma dikkat edilmelidir. Areolanın altındaki sıkı glandüler doku, telarşın göstergesidir. McCune Albright Sendromu veya nörofibromatozis tip 1'i düşündürebilecek café-au-lait lekelerini araştırmak için cilt muayenesi ihmal edilmemelidir (20).

2.6.1.1.1.2 Biyokimyasal Tetkikler

Tanıya giderken bulguların HHG aksının aktivasyonuna bağlı geliştiği gösterilmelidir. Biyokimyasal değerlendirme seks steroidlerinin ve gonadotropin düzeylerinin bazal veya uyarılmış sonuçlarının değerlendirilmesine dayanır. Bazal FSH, LH ve E2 düzeyleri görülmelidir. Bazal LH ve FSH düzeylerinin kullanılan yöntemle göre değişen prepubertal değerden büyük olması santral erken puberte açısından anlamlıdır. LH düzeyleri prepubertal dönemde çoğunlukla ölçülemeyecek kadar düşüktür fakat SPP'li kızların %60-75'inde, erkeklerin ise çoğunda ölçülebilir düzeye yükselir. Gonadotropin düzeylerini ölçmek için immüno florometrik (IFMA), immünokemilüminesans (ICMA) ve elektrokemilüminesans (ECL) gibi farklı yöntemler kullanılabilir. ICMA ve ECL en yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Özellikle kızlarda SPP tanısı için başlangıçta sabah serum LH duyarlılığı, cut-off değerine ve laboratuvar metodolojisine bağlı olarak %60 ile %100 arasında değişmektedir. Her iki cinsiyette de $> 0,6$ IU/mL (IFMA) veya $> 0,3$ mIU/mL (ICMA, ECL) bazal LH değerleri pubertal olarak kabul edilir. Bununla birlikte, bazal LH erken SPP'de prepubertal ölçülebilmektedir. HHG aksı aktivasyonunu göstermek için kısa etkili GnRH ile stimülasyondan sonra gonadotropinlerin (esas olarak LH) pulsatil yanıtı görülebilir. GnRH stimülasyon testi, SPP tanısı için altın standarttır. Farklı

protokoller kullanılmak ile beraber puberte prekoks şüphesi ile tetkik edilen hastada tanısız olmayan bazal LH varlığında SPP'den şüphelenildiğinde, kısa etkili bir GnRH (gonadorelin 100µg) ve ya GnRH agonisti (Leuprolide 20mcg/kg) intravenöz uygulanarak GnRH stimülasyon testi yapılmalıdır. Bu testte, IV puşe uygulaması yapıldıktan sonra verildikten sonra ilk 2 saatte 0, 30, 60, 90'ıncı dakikalarda LH ve FSH düzeylerine bakılarak hipotalamo-hipofizer gonadal aktivasyon değerlendirilmektedir. SPP'te LH baskın yanıt alınmaktadır. Test sonrası pik LH düzeyinin 5 IU/L'nin üzerinde olması ve pik LH/FSH oranının >0.66 olması pubertal yanıt olarak değerlendirilir (20,50,51).

Erkeklerde, sabah testosteron konsantrasyonu, erken cinsel gelişimin yararlı bir belirteçidir çünkü prepubertal konsantrasyonlar tanıyı puberte prekokstan uzaklaştırır. Kızlarda, düşük duyarlılıkları ve normal prepubertal ve pubertal değerlerinin dalgalı seyredebilmesi göz önüne alındığında, serum E2 seviyeleri SPP'ü teşhis etmek için kullanılmaz. Düşük östradiol seviyeleri, kızlarda puberte prekoks tanısını dışlatamamaktadır. Bununla birlikte, baskılanmış gonadotropinlerin varlığında yüksek östradiol konsantrasyonları, PPP'ü düşündürür (51). Hastalarda laboratuvar değerlendirmeleri puberte prekoks ile uyumlu sonuçlanmasa bile, klinik şüphe yüksekse hastalar zaman içinde izlenmeye devam edilmeli ve takipte yeniden test edilmelidir.

2.6.1.1.1.3 Radyolojik Değerlendirme

a) Kemik Yaşı Değerlendirilmesi: Kemik yaşı, baskın olmayan el bileği ve elin röntgeninin değerlendirilmesi ile yapılır. En sık kullanılan yöntem Greulich ve Pyle atlası ile yapılan değerlendirmedir. Seks steroidlerine, özellikle östrojene maruz kalma; kemik matürasyonunu hızlandırmaktadır. Erken ergenliğe sahip olgularda kemik yaşı genellikle ilerlemiştir ve ilerleme bir yıl veya iki standart sapmayı (SD) aştığında önemli kabul edilir. Kemik yaşı tayini olguların ön görülen son yetişkin boyunu tahmin etmek için de kullanılır, ancak bu yöntemin güvenilirliği gözlemciler arası değişkenlik gösterdiğinden düşüktür (20). Puberte prekoks erken tespit edilirse kemik yaşı ilerlemesinin daha az belirgin olabileceği unutulmamalıdır. Yavaş ilerleyen bir SPP varyantından şüpheleniliyorsa, bu hastaların tedavi

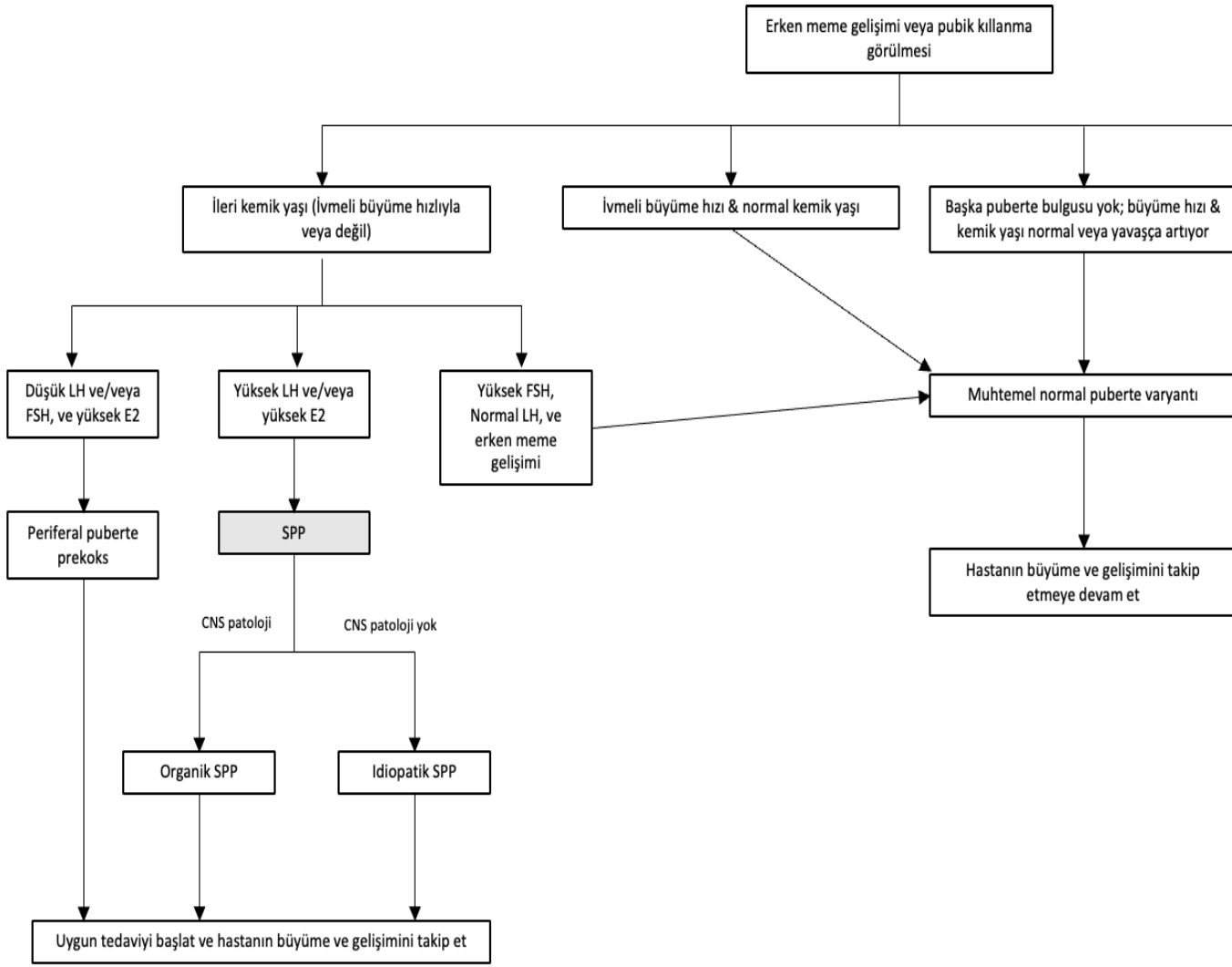
olmaksızın normal yetişkin boyuna ulaşabildikleri görüldüğünden, tedaviye başlamadan önce kemik yaşı değerlendirmesi ile ön görülen son boy tahmini yapılmalıdır. Tahmin edilen yetişkin boyu ile ebeveynin boy ölçümlerinden hesaplanan hedef boy karşılaştırıldığında, boy potansiyelindeki kaybın büyüklüğü değerlendirilebilir (44). Boy tahmin yöntemlerinin genellikle PP'li çocuklarda yetişkin boyunu fazla tahmin ettiği akılda tutulmalıdır. En yaygın olarak kullanılan yöntem Bayley ve Pinneau, çocuğun kemiğine ve mutlak boyuna dayalı olarak nihai yetişkin boyunu tahmin etmeye yardımcı olur (52).

b) Pelvik Ultrasonografi: Pelvik ultrasonografik değerlendirmenin erken pubertenin değerlendirilmesinde yeri büyüktür. Uterus ve yumurtalık boyutlarının kemik yaşı ile kronolojik yaştan daha güçlü bir korelasyona sahip olması ve 8 yaşına kadar SPP ile korelasyon göstermesi nedeniyle özellikle şüpheli durumlarda oldukça yararlıdır. Beklendiği gibi, SPP'li kızlar, prepubertal kızlara ve prematür telarşlı kızlara kıyasla daha büyük rahim ve yumurtalık hacimlerine sahiptirler (52). Puberte prekokslu kızlarda over ve uterus boyutlarını belirlemek, overlerin folliküler yapısını görmek, over kist ve tümörlerini gösterebilmek için pelvik ultrasonografi tercih edilen noninvazif bir yöntemdir. Kızlarda uterus uzun aksının 35 mm'in üzerinde olması; over hacmi 2ml den büyük olması puberte lehine değerlendirilir. Uterus uzun aksının büyümesi (≥ 35 mm) ve şeklinin armut benzeri bir görünüm alması ayırteci bir bulgudur. Östrojen maruziyeti sonucu endometrium ekojenitesi kalınlaşıp, belirginleştiği görülür. Endometrium kalınlığı 5 mm'e ulaşınca genellikle menarş başlamaktadır (47).

Tablo 2.7: Tablo Pelvik Ultrasonografi (53)

Aşama	Over hacmi (cm ³)	Over görünümü
Neonatal	1-3,5	Yaygın folikül ve kist
Pediyatrik	0,5-1,5	6 dan az folikül ve nadir kistler
Prepubertal	1-2	Yaygın folikül ve kistler
Pubertal	2-6	Yaygın folikül ve kistler
Yetişkin	4-16	Yaygın folikül ve kistler
Postmenapozal	1,2-5,8	Folikül ve kistler yaklaşık %15-20 sinde

c) Magnetik Rezonans Görüntüleme: SPP tanılı hastalarda altta yatan sebep araştırılırken erkeklerde intrakraniyal patolojilerle çok sık karşılaşıldığından SPP bulguları ile başvuran tüm erkek çocuklara magnetik rezonans görüntüleme (MRG) planlanması önerilir. Puberte prekoks bulguları ile başvuran 6 yaşından küçük kızlarda da merkezi sinir sistemi lezyonlarının tanımlanması için beynin manyetik rezonans görüntülemesinin kullanılması genel kabul görmüş bir ilkedir. Altı ila sekiz yaş arası kızlar için kranial MRG çekimi endikasyonu olup olmaması bu popülasyonda düşük intrakraniyal patoloji riski söz konusu olduğundan tartışmalıdır. Bununla birlikte, SPP'li kızlarda MRG sonuçlarının yakın zamanda yapılmış sistematik bir değerlendirmesi, MRG'deki patolojik bulguların 6 yaş ve üzeri kızlarda nadir olmadığını bildirmiştir (44,54).



Şekil 2.2: Puberte Prekoks Semptomları ile Başvuran Hastada Tanıya Gidiş

2.6.1.1.2 Tedavi

Santral puberte prekoksta tedavinin amacı pulsatil gonadotropin salınımının baskılanması, hızlanmış cinsel olgunlaşmanın kontrol altında tutulması, epifiz plaklarının erken kapanmasının ve final yetişkin boy kaybının önlenmesidir. Kızlarda erken yaşlardan itibaren yaşına göre yüksek östrojen maruziyetinin oluşturabileceği geç komplikasyonların önüne geçmek amaçlanmaktadır.

Tedavi başlanmadan önce şikayetlerin başlama yaşı, pubertal evreleme, bulguların ilerleme hızı, progresif gelişim bulgularının ortaya çıkışı ve ön görülen son boydaki gerileme değerlendirilmelidir (47). Hastalar çok farklı klinik seyirler gösterebilir. Ergenliğin seyri hızlı ilerleyen, yavaş ilerleyen veya ilerleyici olmayan formlarda olabilir. Hastanın takipleri ile ergenliğin seyrinin belirlenmesi tedavi başlanması düşünülen hastalar için oldukça önemlidir. Örneğin yavaş ilerleyen SPP'li bazı hastaların tedavisiz izleminde hedef boylarına erişebildikleri görülmüştür (56).

Erken ergenliğe sahip tedavi edilmemiş hastalardan elde edilen restrospektif veriler, erkekler için yaklaşık 20 cm ve kızlar için 10 cm boy kaybına işaret etmektedir (57). Bu da tanıli hastalar için tedavi almanın gerekliliğini vurgulamaktadır.

Diğer bir tedavi hedefi, erken pubertal değişikliklerin neden olduğu potansiyel psikososyal stresi azaltmaktır. Erken adet görme, genç bir kız için olduğu kadar annesi için de stresli olabilen bir konudur. Bugüne kadar literatür, erken ergenliği daha yüksek depresyon oranı, intihar düşünceleri ve davranış sorunları ile ilişkilendirmiştir Bu sonuçlar psikolojik sıkıntıyı çocuklarda SPP'nin bir göstergesi olarak anlamlı kılmak ile beraber erken ergenliğe sahip çocuklarda benlik imajı, benlik saygısı veya davranışsal sorunlarda herhangi bir farklılık bulunamadığı çalışma sonuçları da mevcuttur. Psikolojik endikasyon hasta bazında değerlendirilmelidir. Tedavi endikasyonları konusunda fikir birliği yoktur. Bu açıdan aileler ve hekimler riskleri tartışmalı ve tedaviye birlikte karar vermelidir (52).

Kızlarda bulgular 7 yaşından önce başlamışsa tedavi endikasyonu vardır. Yedi-sekiz yaş arasındaki gri bölgede (erkence puberte) ise tartışmalıdır. Erkene kaymış pubertede bulguların ilerleme hızı ve somatik gelişimi yakın

takip edilmelidir. Olgularda kemik yaşının hızlı ilerlemesi, ön görülen son boyda 1 SD'den fazla kayıp tahmini ve 10 yaşından önce menarş olasılığı tedavi endikasyonu olarak düşünülmelidir. Yıllık kemik yaşı artımının, takvim yaşı artımına oranı ($\Delta KY/\Delta TY$) 1,2'nin üstüne çıkması, iki pubertal evre arasının 3-6 ay kadar kısa olması hızlı progresyona işaret eder. Yavaş ilerleyen SPP'da tedavi endikasyonu olmamak ile beraber psikososyal problemler dikkate alınarak tedavi başlama kararı verilebilir. Erkeklerde ise pubertal bulgular 9 yaş öncesinde başlamışsa tedavi önerilmektedir (47).

GnRHa'lar, SPP tedavisi için standarttır. Bu ajanlar, hipotalamik GnRH'nin fizyolojik pulsatil sekresyonunun aksine, hipofiz gonadotropolarını sürekli bir şekilde uyarır. GnRHa, ön hipofiz üzerine etki eder, GnRH reseptörü için endojen GnRH ile rekabet eder, endositozu teşvik eder ve GnRH reseptörlerinin miktarını azaltır ("down-regulasyon"). Başlangıçta GnRHa, LH ve FSH'nin sentezini ve salgılanmasını uyarır, ancak kronik olarak uygulandığında, bu hormonların üretimini baskılar ve bu da gonadlar tarafından seks steroid hormonlarının üretimini baskılamış olur. Mevcut GnRHa'lardan leuprorelin asetat ve triptorelin en sık kullanılanlarıdır (51). Yeterli hormon baskılanması ile yönetim, pubertal ilerlemenin stabilizasyonu, büyüme hızında bir düşüş ve kemik yaşı ilerlemesinde azalma ile sonuçlanır. Tablo 2.8'de gösterildiği gibi, farklı preparatlar mevcuttur: kas içi 4 haftalık, 12 haftalık veya 6 aylık depo formları; 6 aylık deri altı enjeksiyon ve subkutan implant formları mevcuttur. GnRHa tedavisinin boy veya diğer sonuçlar üzerindeki etkilerini inceleyen randomize kontrollü çalışma yoktur. Boy sonuçları temel olarak retrospektif taranarak ve tedaviden önceki kemik yaşına dayalı olarak ulaşılan ve ön görülen son boy arasındaki farklar kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelerde kızlar için, son boydaki artışın 2 ila 10 cm arasında olduğu tespit edilmiştir. Altı yaşından önce GnRHa tedavisine başlayan kızlar en büyük faydayı görürken, 6-8 yaşları arasında ve 8 yaşından sonra tedaviye başlananların sonuçları değişkendir. Tedavi sonucu erişkin boyunun artmasıyla ilişkili faktörler, ergenliğin başlangıcında daha erken yaşta tanı alma, tanı anında daha düşük kemik yaşına sahip olma, tanı anında daha uzun boylu ve daha büyük hedef boya sahip olma ile ilişkili

bulunmuştur. Erkekler SPP'li hastaların küçük bir bölümünü oluşturdukları için tedavi verileri oldukça sınırlıdır (20).

Tablo 2.8: GnRH Analogu Preparatları (20)

Jenerik isim	Uygulama yolu	Uygun Doz (mg)	Uygulama süresi
Leuprolide asetat	Intramüskuler	3,75	4 hafta
	Intramüskuler	7,5	4 hafta
	Intramüskuler	11,25	12 hafta
	Intramüskuler	22,5	12 hafta
	Intramüskuler	30	12 hafta
	Subkutan	45	6 ay
Triptorelin	Intramüskuler	3,75	4 hafta
	Intramüskuler	11,25	12 hafta
	Intramüskuler	22,5	24 hafta
Goserelin	Subkutan enjeksiyon	3,6	24-28 gün
	Subkutan enjeksiyon	10,8	3 ay
Histrelin implant	Subkutan implant	50	1 yıl

Tedavinin izlenmesi lineer büyüme, Tanner evrelemesi ve iskelet olgunlaşmasının takibi gibi klinik parametrelere dayanır. Meme veya testis gelişiminin devam etmesi, kemik yaşı ilerlemesi ve yüksek büyüme hızı, tedavi başarısızlığını düşündürür. Tedavinin etkinliğini gösteren başlıca ölçütler: Klinik bulgulara gerileme, yıllık kemik yaşı, artımının takvim yaşı artımına oranının <1,2 olması, LHRH uyarısına alınan LH yanıtının baskılanmasıdır. Tedavide etkin olunamıyorsa önce 21 günde bir uygulamaya geçilip yine başarılı olunamazsa doz arttırımı yapılmaktadır (47).

GnRHa genellikle iyi tolere edilir ve yan etkileri nadirdir. Yan etkileri arasında lokal alerjik reaksiyonlar (vakaların %5-10'u), baş ağrısı, karın ağrısı, ilk GnRHa dozundan sonra vajinal kanama, bulantı, hipoöstrojenizme bağlı vazomotor semptomlar sayılabilir. Nadiren hiperprolaktinemi ve nadiren anafilaksi gelişebilir. Enjeksiyon yerinde gelişen GnRHa'nın emilimini bozan steril apse gelişimi ile karakterize lokal alerjik reaksiyona dikkat edilmelidir. GnRHa mevcut olmadığında veya yukarıda belirtildiği gibi lokal reaksiyon geliştiğinde alternatif olarak methoksiprogesteron asetat (MPA) veya siproteron asetat (SPA) tedavisi

düşünülebilir. Ancak bu ilaçların nihai boy üzerinde yararlı etkileri gösterilememiştir (51).

2.6.1.1.2.1 Tedavinin İzlemi

SPP tanılı hastalara GnRHa tedavisi başlandıktan sonra, HPG ekseninin yeterince baskılanması, sekonder seks karakter özelliklerin gelişiminin geciktirilmesi ve kemik yaşı ilerleme hızının azalmasının sağlanması dahil tedavi hedeflerine ulaşıldığının görülmesi için hastalar yakın izlenmelidir. Rutin izlem, pubertal gelişimin değerlendirilmesini ve yıllık kemik yaşı tayinini içermelidir. GnRHa tedavisi sırasında serum LH ve cinsiyet steroid konsantrasyonlarının rutin olarak izlenmesinin gerekli olup olmadığı tartışmalıdır. Tedavi planlamasında bu ölçümleri kullanmanın yetişkin boyu sonuçlarını iyileştirdiğini göstermek için yeterli veri yoktur. Bununla birlikte, tedavi başladıktan sonra devam eden pubertal progresyonun kanıtı varsa, bu ölçümler HPG ekseninin tam baskılanmasının sağlanıp sağlanmadığını değerlendirmek için kullanılabilir. HPG eksenini tamamen baskılandığında bile, rastgele LH konsantrasyonlarının sıklıkla prepubertal sonuçlanabileceği unutulmamalıdır. HHG aksının yeterince baskılanmadığı, büyüme hızının pubertal ölçülerde devam ettiği, puberte evresinde ilerleme kaydeden hastalarda GnRHa dozu arttırılmalı veya dozlar arasındaki aralık azaltılmalıdır (52).

Net belirlenmiş bir tedavi süresi olmamakla birlikte retrospektif çalışmalarda 11 yaş sonrası tedavinin hastaya ek bir kazanç getirmediği, takvim yaşı ~11,0 ve kemik yaşı ~12,0 iken tedavinin kesilmesinin optimal final boyu sağladığı gösterilmiştir (51). Tedavinin kesilmesinden sonra hastaların takibine devam edilen çalışmalarda, GnRHa'nın kesilmesinden menüstrüasyona kadar geçen ortalama süre $1,5 \pm 0,5$ yıl olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalarda, tedaviden önce menarş yaşayan kızlarda, olmayanlara göre bu süre biraz daha kısa bir süre tespit edilmiştir. Erkek çocuklar hakkında daha az şey bilinmesine rağmen, mevcut veriler tedavinin kesilmesinden sonraki 6 ay içinde Tanner evresinde ilerleme görülebileceğini desteklemektedir (56,58).

2.6.1.1.2.2 Uzun Dönem Sonuçlarının İzlemi

GnRHa tedavisi ile ilgili olarak bugüne kadar dile getirilen birkaç potansiyel uzun vadeli endişe olmuştur. Bazı yazarlar, tedavi sırasında VKİ 'nin arttığını iddia etmişlerdir. Bir diğer önemli endişe ise aslında tedavi ile gonadlarda baskılanma oluşturulması nedeniyle kızlarda tedavi sırasında gösterilen kemik mineral yoğunluğundaki (BMD) azalmadır. Bununla birlikte tedavi sonrası VKİ'nin yeniden kazanıldığı ve bu hastaların SPP öyküsü olmayan akranlarından önemli ölçüde farklı olmadıkları gösterilmiştir (52,59). Hastalar polikistik over sendromu (PKOS) gelişmesi açısından değerlendirildiklerinde ise oranların belirgin şekilde artırdığı ya da çok az veya hiç fark bulunamadığı değişken sonuçlar bildirilmiştir. GnRHa tedavisiyle ilgili son bir endişe de üreme fonksiyonları üzerine etkisi ile ilgili olsa da şimdiye kadarki uzun vadeli takip bilgileri, SPP'li tedavi gören kadınlarda normal doğurganlık oranı izlendiğini göstermiştir (60).

2.6.1.2 Periferik-GNRH Bağımsız Puberte Prekoks

Periferik puberte prekoks (PPP) gonodotropin bağımlı olmayan erken pubertal gelişimdir. Sürrenal patolojiler, seks steroidlerinin dışardan alınması, gonadal ya da ektopik hCG salgılayan lezyonlar PPP'a sebep olabilir. Erken gelişen sekonder seks karakterleri olgunun cinsiyeti ile uyumlu ise izoseksüel, uyumsuz ise heteroseksüel periferik erken puberte olarak değerlendirilir. Heteroseksüel erken pubertede kızlarda virilizan, erkeklerde feminizan bulgular geliştiği görülür. Periferik puberte prekokssta erken pubertede fazla salgılanan seks steroidleri HHG aksını baskılar. GnRH sitimülasyonuna prepubertal sonuçlanır (47).

Erkek cinsiyette konjenital adrenal hiperplazi (21-hidroksilaz, 11-hidroksilaz), adrenal androjen salgılayan tümörler, ailevi testotoksikoz (LH reseptörlerinde aktive edici mutasyon), nadiren de McCune-Albright sendromu gonodotropin bağımsız puberte prekoks nedenleri arasında sayılır. Kızlarda overde bulunan küçük kistik yapıların boyutları büyür (> 9mm) ve sayıları artarsa östrojen salgılayabilirler ve izoseksüel puberte prekoks bulgularının ortaya çıkmasına neden olabilirler. Kistlerin gerilemesi ile östrojen çekilme kanamaları oluşabilir. Kızlarda özellikle 21-hidroksilaz, 11-hidroksilaz ve 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği sonucu

oluşan konjenital adrenal hiperplazi ise heteroseksüel gelişen puberte prekoks sebebidir. LH ve hCG'nin alfa subunitleri benzer olduğundan ektopik hCG salgılayan tümörler her iki cinsiyette de PPP bulgularının gelişmesine sebep olabilir. Hepatoblastom, koryokarsinom, over ve testis teratomları, intrakranial korioepitelioma ektopik hCG salgılayan tümörlerden bazılarıdır (47). PPP tanısı alan hastalarda etiyoloji baz alınarak takip ve tedavi planlanır.

2.6.1.3 Kombine Puberte Prekoks

Periferik puberte prekoks neden olan durumlarda seks hormonlarının etkisi ile hasta belli bir maturasyona ulaştığında HHG eksenini aktifleştirebilir. Ya da periferik puberte prekoks tanılı vakalarda tedaviye başlanması ile gonadotropinler üzerindeki negatif geribesleme mekanizması ortadan kalktığında SPP tablosu ortaya çıkabilir. Bu dönemde doktora başvuran olgularda tanı koymak oldukça zordur (47).

2.7 NORMAL PUBERTE VARYANLARI

2.7.1 Prematür Telarş

Prematür telarş (PT), 8 yaşından önce diğer sekonder seks karakter özelliklerinin gelişmediği, pubik kıllanma olmaksızın tek veya çift taraflı izole meme gelişimi olarak tanımlanır. Kemik yaşı ile takvim yaşı uyumludur. Kızların %80'inde meme Tanner evre 2-3 olarak izlenir. Meme genellikle hassastır palpasyon ile ağrı duyulabilir. Çocuklukta biri ilk iki yaş ve diğeri 6-8 yaş arasında olmak üzere iki dönemde sık görülür. Yenidoğan dönemindeki meme tomurcuklanmasının, fizyolojik olarak gebelik sırasında maternal östrojenlere maruz kalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Prematur telarşlı olguların büyük kısmında altta yatan neden bilinmemektedir ve çoğunluğunda meme gelişimi bebeklik ve erken çocukluk döneminde kendiliğinden geriler. Bununla birlikte 6 yaşından sonra ortaya çıkan prematür telarşlı olguların %14'ünde SPP'ye ilerleme görülmüştür (61,62).

2.7.2 Prematur Adrenarş

Prematur adrenarş (PA), 8 yaşından küçük kızlarda ve 9 yaşından küçük erkeklerde kız çocuklarında meme gelişimi olmaksızın, erkek çocuklarda ise testis ve penis büyümesi olmaksızın pubik ve/veya aksiller kıllanmanın varlığı ile karakterize normal puberte varyantıdır. Nedenleri henüz açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte adrenal bezlerin retikülaris bölgesinin erken olgunlaşması ile, androjen seviyelerinde genellikle ergenliğin başlangıcında ulaşılan seviyelere benzer bir pikin yaşanmasının pubik kılların uzamasına neden olabileceği düşünülmektedir. 2006'da Vottero ve arkadaşları, prematür pubarşlı kızlarda ve Tanner evre II'li kızlarda hem periferik kan lökositlerinde hem de androjen hedef dokularında androjen reseptör (AR) işlevinde anormallikler saptamışlardır. Prematur pubarş tanılı grupta AR gen metilasyonunun azaldığını, AR gen aktivitesinde bir artış olduğunu görmüşlerdir. Dolayısıyla bunun da kıl foliküllerinde steroidlere aşırı duyarlılığa ve erken pubik kıl gelişimine yol açtığını keşfetmişlerdir (62,63).

Tanısı, puberte prekoks, nonklasik konjenital adrenal hiperplazi veya virilizan adrenal tümörler gibi diğer nedenlerin dışlanması ile konur. Ayırıcı tanı için laboratuvar değerlendirmesinde seviyeleri yaşa göre değişkenlik gösteren DHEA, DHEAS ve androstenedion düzeyleri ölçülür. Bu değerler normal aralığa göre hafif artmış saptanabilir (62). Günümüzde izole prematüre pubarş normal varyant, benin bir durum olarak kabul edilse de kemik yaşında ilerlemeye sebep olabilmesi, santral puberte prekoksü tetikleyebilme riskinin olması nedeniyle dikkatli izlem gerektiren bir durumdur (64). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, düşük doğum ağırlığı, çocuklarda metabolik sendrom ve polikistik over sendromu (PKOS) ile erken androjen artışı arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmektedir (62).

2.7.3 Prematur Menarş

Prematur menarş ise diğer pubertal gelişim belirtileri olmaksızın 9 yaşından küçük kızlarda adet benzeri vajinal kanama gelişmesi olarak tanımlanır. Beklenmedik vajinal kanamaların ayırıcı tanısında yumurtalık kistleri, genital sistem enfeksiyonları veya tümörleri, yabancı cisimler, travma, cinsel istismar, McCune-Albright sendromu veya santral puberte prekoks

düşünülmelidir. Prematur menarş, puberte öncesi kızlarda bir kez ortaya çıkabilen nadiren tekrarlayabilen ender görülen bir durumdur. Genellikle sonrasında normal bir puberte başlangıcı izlenir. Bu durumun ana nedeni hala bilinmemektedir, ancak endometriumun çok düşük östrojen seviyelerine aşırı duyarlılığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalarda yapılan ultrason muayenesi normal bir prepubertal uterin olgunlaşma durumunu gösterir (62).



GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine Ağustos 2015 - Ağustos 2020 yılları arasında puberte prekoks bulguları ile başvurup takibe alınan 141 çocuğun dosyaları incelenerek yapıldı. Dosyalar incelendiğinde periferik puberte prekoks tanılı sadece 2 hastanın görülmesi üzerine değerlendirmeye santral puberte prekoks hastaları üzerinden devam edildi. Şekil 3.1’de çalışmamızda değerlendirilen hastaların dağılımı gösterilmiştir.

Dosya kayıtlarından hastaların başvuru anındaki takvim yaşları, boy yaşları, kemik yaşları, şikayetleri, şikayetlerinin başlama zamanları, doğum tarihleri, cinsiyetleri, ağırlık, boy, VKİ, başvuru fizik muayenelerinde puberte evreleri, bazal FSH, LH, E2, total testesteron değerleri takipleri sırasında fizik muayenede gösterdikleri değişimleri, tedavi başlanma zamanı, tedavi bitimi değerlendirme verileri elde edildi.

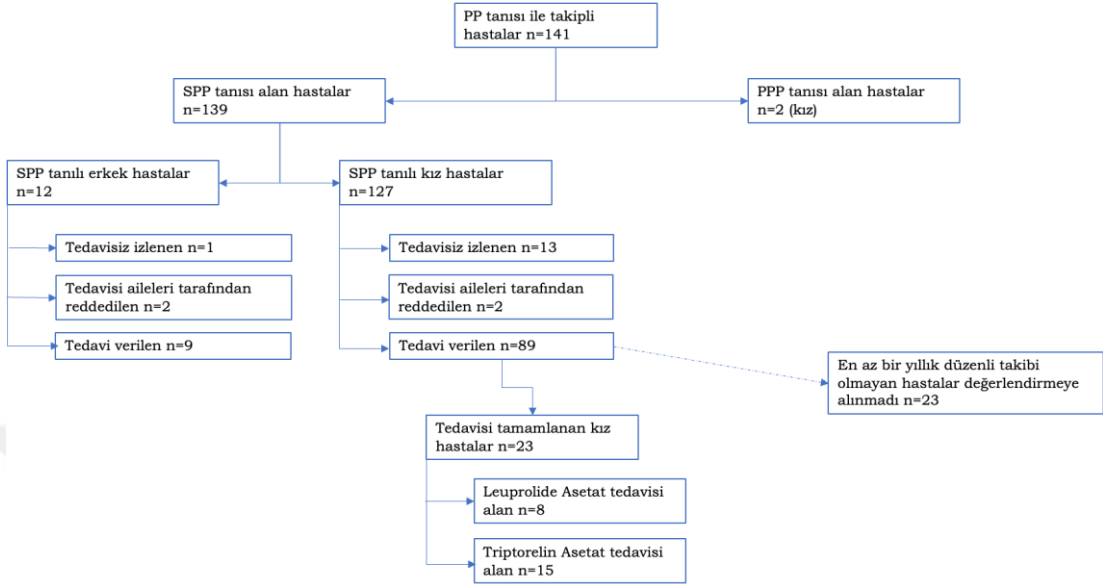
Hastaların öz ve soy geçmişi ile ilgili veriler (doğum boyu, doğum kilosu, anne baba boyuna göre hesaplanan hedef boy, ailede puberte prekoks öyküsü) hastane veri tabanından ve hasta takip dosyalarından öğrenildi.

Kemik yaşı tayini grafileri, pelvik ultrasonografi rapor sonuçları, hipofiz ve kranial MR görüntüleme bulguları kaydedildi.

Çalışma öncesi İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 18.11.2020 tarihinde 2020/0658 Karar No ile izin alındı. Hastalar aşağıdaki çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterlerine uygun olarak seçildi.

Çalışmaya dahil edilme kriteri: 0-18 yaş arası çocuk endokrinoloji polikliniğinde puberte prekoks tanısı ile takipli olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriteri: Hastanenin veri tabanında ve takip dosya kayıtlarında bilgileri yeterli olmayan hastalar



Şekil 3.1: Hastaların Dağılımı

3.1 ANTROPOMETRİK DEĞERLENDİRMELER

Vücut ağırlıkları; ADE M304641 marka aynı elektronik tartı aletiyle ile ölçüldü.

VKİ ise tartı/boyun karesi (kg/m^2) formülü kullanılarak hesaplandı. Hastaların VKİ persentili ve SDS hesaplanırken; Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin Oksoloji Hesaplama Aracı'nın Olcay Neyzi tarafından Türk toplumu için hazırlanan veriler referans alındı.

İki yaş üzeri çocuklarda VKİ, 85. persentilin üzerinde fazla tartılı, 95. persentilin üzerinde ise obez, 99. persentilin üzerinde ise ağır obez olarak değerlendirildi.

VKI SDS>2 olması obezite olarak tanımlandı.

Tüm hastaların boyları Harpenden Stadiyometresi ile ölçüldü. Ölçümler tekniğine uygun olarak çıplak ayak üzerinde ayaklar yan yana ve zemin üzerinde düz şekilde tutulup topuklar, kalça ve skapula ölçüm aletine temas ettirilerek, kolla vücudun yan tarafında gevşek şekilde uygun pozisyona getirildi.

Çalışmamıza dahil edilen tüm çocukların boyunun 50. persantile uyduğu yaşı bakılarak boy yaşı hesaplandı.

Hastaların başvuru ve tedavi bitimi kemik yaşlarına göre ön görülen son boyları Bayley-Pinneau yöntemi ile hesaplandı.

Tüm hastaların anne ve baba boyları ölçüldü. Belirtilen formüller kullanılarak hedef boyları hesaplandı.

Kız çocuk için= [anne boyu (cm)+ baba boyu (cm)-13]/2

Erkek çocuk için = [anne boyu (cm)+ baba boyu (cm)+13]/2

Hastaların pubertal özellikleri Tanner-Marshall evrelemesine göre değerlendirildi.

Erkeklerde Prader orşidometresi ile testis volümü ölçülüp testis volümünün 4 ml'nin üzerine çıkması; kızlarda meme gelişimi Tanner evre II olması anlamlı kabul edildi.

3.2 BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRMELER

İlk başvuruda hastanın bazal serum LH (luteinizan hormon), FSH (folikül stimulant hormon) ve estradiol (E2), total testosteron düzeyleri ICMA (immuno-kemiluminesans) yöntemi ile ölçüldü. Başlangıç ya da izlem süresince FSH, LH, E2 değerleri puberte lehine saptanmadığı halde ilerlemiş kemik yaşı, artmış büyüme hızı ve fizik muayenede evre 2 ve üzeri telarş; 4 ml üzeri testis hacmi saptanan hastalara LHRH (luteinizan hormon salgılatıcı hormon) testi uygulandı. Sabah 8:00 - 8:30'da standart GnRH uyarı testi 100 mcg GnRH (Gonadorelin Acetate, Ferring) intravenöz (IV) enjeksiyonu ile yapıldı ve serum LH ve FSH ölçümü için kan örnekleri 0, 30, 60, 90. dakikalarda alındı. Bu testte pik LH' nın 5 mIU/L ve üzerinde olması, pik LH/FSH oranının >0,66 üzerinde sonuçlanması puberte ile uyumlu kabul edildi (65).

3.3 GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalara sol el bileği grafisi çekilerek Greulich-Pyle atlasındaki standartlarla karşılaştırıldı ve kemik yaşı belirlendi. Yapılan pelvik ultrasonografilerin raporlarından uterus uzunluğu, endometrium kalınlığı, over üç boyutlu ölçümü geriye dönük olarak kaydedildi. Over volumleri child metrics organ hacim hesaplama bölümü kullanılarak hesaplandı. Over hacimlerinin 2ml'ün üzerinde olması endometrium uzun aksının ≥ 35 mm olması pubertal olarak kabul edildi (66). Hastane veri tabanındaki raporları kullanarak hastaların kranial ve hipofiz MRG'leri değerlendirildi.

3.4 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, medyan, min-max değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçülen değerlerdeki değişim grup içinde Wilcoxon Testi ile incelenmiştir. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmada 12 erkek, 127 kız olmak üzere toplam 139 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların başvuru takvim yaşı ortalaması 8,22, min 3,50 ve max 10,58'dir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların Dağılımı

Hastaların Dağılımı	n	%
Hasta Cinsiyeti		
Erkek	12	(8,63)
Kız	127	(91,37)
Başvuru takvim yaşı	8,22	3,50-10,58

*n yerine ortalama, %yerine min-max verilmiştir.

Cinsiyetlere göre başvuru şikâyetleri değerlendirildiğinde erkeklerin tamamı genital kıllanma şikayeti ile başvururken kızlarda en sık başvuru şikayeti memede büyüme idi (%70,88) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hastaların Başvuru Şikayetlerinin Değerlendirilmesi

Başvuru şikayetleri		Hasta Cinsiyeti			
		Erkek		Kız	
		n	%	n	%
Aksiller kıllanma		2	(16,67)	19	(14,96)
Genital kıllanma		12	(100,00)	59	(46,46)
Memede büyüme		0	(,00)	89	(70,08)
Kanama		0	(,00)	8	(6,30)
Başvuru şikayet sayısı	Bir şikayet ile başvuranlar	10	(83,33)	82	(64,57)
	Birden fazla şikayet ile başvuranlar	2	(16,67)	45	(35,43)
Kızlarda izole başvuru şikayeti	İzole memede büyüme şikayeti	*	*	52	(40,9)
	İzole genital kıllanma şikayeti	*	*	25	(19,6)
Kızlarda izole başvuru bulgusu	İzole telarş	*	*	42	(33,07)
	İzole pubarş	*	*	9	(7,08)
Ki-Kare Testi					

Cinsiyetlere göre başvuru takvim yaşı, başvuru şikâyeti ilk başlama zamanı, başvuru boy yaşı, başvuru kemik yaşı ve tedavi başlama yaşları karşılaştırılmıştır. Erkeklerde başvuru takvim yaşı kızlara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.3). Bu sonuç erkeklerin ergenliğe daha geç girmesi ile bağdaştırılmıştır.

Tablo 4.3: Hastaların Başvuru Yaşlarının Değerlendirilmesi

	Hasta Cinsiyeti						p
	Erkek			Kız			
	Ort.	s.s	Medyan	Ort.	s.s	Medyan	
Başvuru takvim yaşı	8,68	±1,74	9,12	8,18	±1,26	8,33	0,031
Başvuru şikayetinin ilk başlama zamanı	7,87	±2,05	8,29	7,61	±1,44	7,83	0,198
Başvuru boy yaşı	9,78	±1,89	10,47	9,11	±1,53	9,16	0,055
Başvuru kemik yaşı	10,25	±2,04	10,50	9,49	±1,68	10,00	0,127
Tedavi başlama yaşı	8,59	±2,44	9,21	8,41	±1,07	8,75	0,067
Mann Whitney U Testi							

Cinsiyetler arasında doğum haftası ve doğum kilosu karşılaştırılmış ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hastaların Özgeçmişlerinin Değerlendirilmesi

Özgeçmiş		Hasta Cinsiyeti				p ¹
		Erkek		Kız		
		n	%	n	%	
Doğum haftası	Preterm (<37)	0	(,00)	15	(11,81)	0,208
	Term (≥37)	12	(100,00)	112	(88,19)	
Doğum kilousu		3292,92±271,3	3375,0	3088,74±564,8	3100,0	0,101 ²

¹Ki-Kare Testi ²Mann Whitney U Testi

Cinsiyetlere göre hastaların soy geçmişleri puberte prekoks açısından sorgulandığında, erkeklerin 1'inin (%8,3), kızların 13'ünün (%10,2) akrabalarında puberte prekoks öyküsü tespit edilmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Hastaların Soygeçmişlerinin Değerlendirilmesi

Soygeçmiş		Hasta Cinsiyeti			
		Erkek		Kız	
		n	%	n	%
Aile Öyküsü	Yok	11	(91,67)	114	(89,76)
	Var	1	(8,33)	13	(10,24)
Aile öyküsü derece	1. derece akraba	1	(100,00)	7	(53,85)
	2. derece akraba	0	(,00)	4	(30,77)
	3. derece akraba	0	(,00)	1	(7,69)
	1. ve 2. derece akraba	0	(,00)	1	(7,69)

Erkek ve kız cinsiyetler ebeveynin boyları, ebeveyn boy sds-persentil değerleri, anne menarş yaşı açısından karşılaştırıldıklarında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Hastaların Ailelerinin Antropometrik Değerlendirilmesi

Aile özellikleri	Hasta Cinsiyeti						p
	Erkek			Kız			
	Ort.	s.s	Medyan	Ort.	s.s	Medyan	
Anne boyu sds	-,82	±1,15	-,87	-,54	±3,17	-,87	0,861
Anne boyu persentil	29,54	±30,58	19,22	26,88	±23,84	17,11	0,976
Anne boyu	158,28	±6,79	158,00	158,36	±5,62	158,00	0,889
Baba boyu	171,29	±7,08	170,25	172,59	±6,53	172,00	0,425
Baba boyu sds	-,80	±1,15	-,97	-,56	±1,10	-,68	0,388
Baba boyu persentil	30,33	±32,02	19,91	34,19	±28,51	25,00	0,406
Anne menarş yaşı	11,92	±,79	12,00	12,32	±1,72	12,25	0,126
Mann Whitney U Testi							

Çalışmada yer alan kız ve erkek çocukların ebeveyn boylarına göre hedef boy, hedef boy persentil ve sds değerleri değerlendirilmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Hastaların Hedef Boylarının Değerlendirilmesi

	Hasta Cinsiyeti						p
	Erkek			Kız			
	Ort.	s.s	Medyan	Ort.	s.s	Medyan	
Hedef boy	171,28	±5,27	172,25	159,00	±5,18	159,00	<0,001
Hedef boy sds	-,80	±,85	-,64	-,68	±,90	-,70	0,717
Hedef boy persentil	31,95	±28,14	27,68	29,67	±22,59	24,50	0,967
Mann Whitney U Testi							

Mann Whitney U Testi

Çalışmamızda yer alan kız ve erkek çocuklarının başvuru boyu, vücut ağırlığı ve vki sds-persentil değerleri hesaplanmıştır. Verileri karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında antropometrik ölçümler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamakla beraber her iki cinsiyette hastaların başvuru boyları ortalamanın üzerinde; VKİ'leri normal idi (Tablo 4.8). Boy sds'lerinin +1'in üzerinde boy persentillerinin 50 persentilin üzerinde olduğu görüldü.

Tablo 4.8: Hastaların İlk Başvurudaki Antropometrik Ölçümleri

Başvuru Antropometrik Değerlendirme	Hasta Cinsiyeti						p
	Erkek			Kız			
	Ort.	s.s	Medyan	Ort.	s.s	Medyan	
Başvuru boyu	136,93	±10,60	140,50	133,25	±9,31	133,00	0,085
Başvuru boyu sds	1,36	±1,32	1,28	1,01	±1,11	,93	0,301
Başvuru boyu persentil	80,40	±24,09	89,22	74,07	±24,44	81,33	0,293
Başvuru va	36,23	±8,48	36,25	32,81	±7,45	32,50	0,112
Başvuru va sds	1,34	±1,18	1,33	1,04	±1,05	1,04	0,262
Başvuru va persentil	81,87	±25,41	90,58	76,61	±22,56	85,00	0,260
Başvuru vki	19,08	±2,68	19,18	18,30	±2,86	17,99	0,165
Başvuru vki sds	,86	±1,11	,96	,73	±1,07	,82	0,433
Başvuru vki persentil	71,17	±30,82	77,32	70,89	±24,97	79,10	0,834

Mann Whitney U Testi

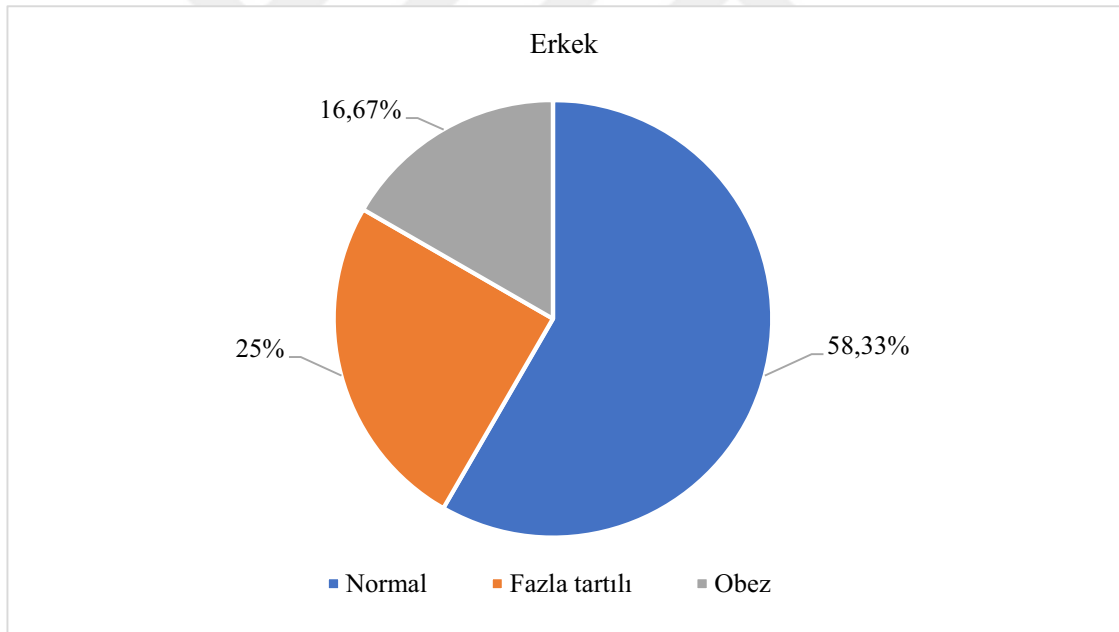
Bulgular

Hastaların başvuru VKİ dağılımları incelenmiştir ve 85 kişi normal kiloda, 29 kişi fazla tartılı, 24 kişi obez ve 1 kişi ise ağır obez tespit edilmiştir. Cinsiyetler arasında VKİ bakımından istatistiksel anlamlı fark yoktur (Tablo 4.9). Erkeklerde VKİ dağılımı Şekil 4.1’de; kızlarda VKİ dağılımı Şekil 4.2 de gösterilmiştir.

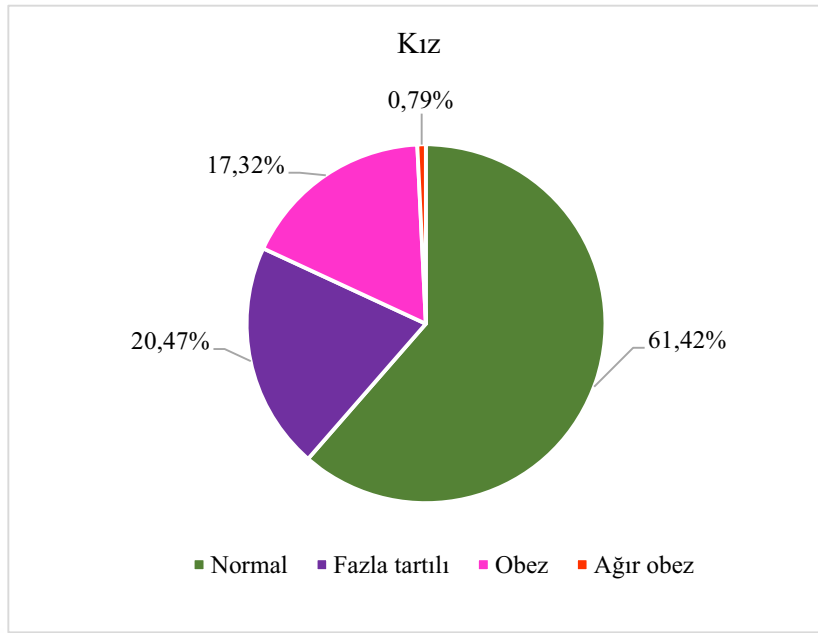
Tablo 4.9: Hastaların Vücut Kitle İndekslerinin Değerlendirilmesi

		Erkek		Kız		p
		n	%	n	%	
Başvuru VKİ persentili	Normal (5-85 p)	7	(58,33)	78	(61,42)	0,974
	Fazla tartılı (85-95 p)	3	(25,00)	26	(20,47)	
	Obez (95-99 p)	2	(16,67)	22	(17,32)	
	Ağır obez (>99p)	0	(,00)	1	(,79)	

Ki-Kare Testi



Şekil 4.1: Erkeklerde VKİ Dağılımı



Şekil 4.2: Kızlarda VKİ Dağılımı

Kız ve erkek çocukların ilk başvuru fizik muayene bulgularına bakıldığında kızlarda en sık evre 2 meme gelişimi ve aksiller kıllanma; erkeklerde ise testis hacminde artış (≥ 4 ml) saptanmıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Hastaların İlk Başvurudaki Muayene Bulguları

Başvuruda Fizik Muayene Bulguları		Hasta Cinsiyeti				p
		Erkek n:12		Kız n:127		
		n	%	n	%	
Başvuru telarş	Evre 1	0	(,00)	15	(11,90)	0,543 ¹
	Evre 2	0	(,00)	68	(53,17)	
	Evre 3	0	(,00)	38	(30,16)	
	Evre 4	0	(,00)	5	(3,97)	
	Evre 5	0	(,00)	1	(,79)	
Başvuru pubarş	Evre 1	0	(,00)	48	(37,80)	
	Evre 2	9	(75,00)	58	(45,67)	
	Evre 3	3	(25,00)	18	(14,17)	
	Evre 4	0	(,00)	3	(2,36)	
	Evre 5	0	(,00)	0	(,00)	
Başvuruda menarş	Var	0	(,00)	8	(6,30)	
Başvuruda aksiller kıllanma	Var	6	(50,00)	52	(40,94)	
Erkeklerde Pubertal (Testis hacmi ≥4)		11	(91,67)	0	(,00)	
Başvuru testis volum (ml)		6,75±5,21				

¹Ki-Kare Testi

Cinsiyetler arasında başvuru laboratuvar verileri karşılaştırılmış olup, erkeklerde başvuru LH/FSH ortalama değeri kızlara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Hastaların Başvuru Anındaki Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Laboratuvar verileri		Hasta Cinsiyeti				p ²
		Erkek		Kadın		
		n	%	n	%	
Başvuru LH	<0,3 mIU/mL	0	(0,00)	1	(0,79)	0,758
	>0,3 mIU/mL	12	(100,00)	126	(99,21)	
Başvuru LH/FSH oranı		0,66±0,60	0,35	0,28±0,33	0,14	0,004
Başvuru testesteron (pg/mL)		1,43±1,92	0,65	*	*	***
Başvuru E2 (pg/mL)		*	*	24,60±15,81	20,00	***
Başvurusu LH (mIU/mL)		1,49±1,58	1,21	1,16±1,59	0,39	0,210
Başvuru FSH (mIU/mL)		2,34±1,69	1,76	3,30±1,89	2,90	0,071

¹Ki-Kare Testi ²Mann Whitney U Testi *n yerine ort+ss, %yerine medyan verilmiştir.

Cinsiyetler arasında ilk başvuruda LHRH testi yapılanlar arasında test sonuçları değerlendirmesi yapılmıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucu kızlarda Pik FSH değeri erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: İlk Başvuruda LHRH Testi Yapılanların Değerlendirilmesi

İlk başvuruda LHRH testi Yapılanların, LHRH Testi Değerlendirmesi	Hasta Cinsiyeti				p
	Erkek n:3 (%25)		Kız n:38 (%29,9)		
	n	%	n	%	
Uyarılmış Pik LH/FSH oranı >0,66	2	(66,67)	17	(44,74)	
Uyarılmış Pik LH (>5 mIU/mL)	1	(33,33)	24	(63,16)	
Pik LH (mIU/mL)	3,83±2,63	4,62	9,89±11,02	6,53	0,176
Pik FSH (mIU/mL)	4,39±1,18	5,02	11,92±4,95	11,10	0,008
Pik LH/FSH ORANI	,80±,46	,90	,95±1,05	,59	0,652

Mann Whitney U Testi *n yerine ort+ss, %yerine medyan verilmiştir.

Kızlarda uterus ve overlerin ultrasonografik verileri değerlendirildiğinde ise uterus uzun aksı ölçümü ≥ 35 mm olan 47(%52), over hacmi ≥ 2 ml olan 57 kız hasta mevcuttur. Başvuru uterus boyutu ortalama $35,87 \pm 12,14$, Başvuru endometrium kalınlığı (mm) ortalama $3,63 \pm 2,34$, başvuru sağ over hacmi ortalama $2,73 \pm 2,03$ ve başvuru sol over hacmi $2,57 \pm 2,11$ 'dir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Kız Hastalarda Pelvik Ultrasonografik Değerlendirme

Kızlarda görüntüleme verileri		n	%
Kızlarda uterus boyutu ≥ 35 mm	Hayır	43	(47,78)
	Evet	47	(52,22)
Kızlarda over hacmi ≥ 2 ml	Hayır	35	(38,04)
	Evet	57	(61,96)
Başvuru uterus boyu (mm)		$35,87 \pm 12,14$	35,00
Başvuru endometrium kalınlığı (mm)		$3,63 \pm 2,34$	3,00
Başvuru sağ over hacmi (ml)		$2,73 \pm 2,03$	2,40
Başvuru sol over hacmi (ml)		$2,57 \pm 2,11$	1,84

Cinsiyetler arasında kranial görüntüleme verileri karşılaştırılmıştır. Erkeklerde kranial MR çekimi oranı kızlara göre daha yüksektir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Kranial Görüntüleme Verileri

Kranial Görüntüleme Verileri	Hasta Cinsiyeti				p
	Erkek		Kız		
	n	%	n	%	
Kranial MR	11	(91,67)	29	(22,83)	<0,001
Kranial MR Patoloji saptama	4	(36,36)	13	(44,83)	0,629
Ki-Kare Testi					

Puberte prekoks sebebi ile çocuk endokrinoloji polikliniğinde takibe alınan 139 hastanın 116'sının en az bir yıllık düzenli takibi mevcuttur. 102 hastaya ilk başvuruda veya izleminde GnRHa tedavisi başlanması planlanmıştır. Hastaların 4'ünün ailesi tedaviyi reddetmiştir. Hedef boyları ile ön görülen son boyları örtüştüğü için ve 10 yaşından önce menarşları beklenmediği için 14 hasta tedavisiz izlenmiştir. Hastalar başvuruda LHRH testi yapılması, başlanan ilaçlar, tedavi başlama zamanı ve takibinde tedavi başlama zamanları açısından değerlendirilmiştir. Erkeklerde 1 (%12) hastada kızlarda 11 (%13) hastada hızlı boy uzamasının devamının ve pubertal bulguların gerilemediğinin görülmesinin üzerine takipte tedavi uygulama sıklığı artırılarak 21 günde 1 GnRHa tedavisine geçilmiştir (Tablo 4.15). Toplamda 3 hastada (Puberte evreleri 4-5 olan) GnRHa tedavisinin ilk dozunun uygulanmasını takiben yan etki olarak kanama izlenmiştir.

Tablo 4.15: Hastaların Tedavi Başlama Zamanlarının Değerlendirilmesi

Tedavi		Hasta Cinsiyeti			
		Erkek		Kız	
		n	%	n	%
İlaç adı	Leuprolide asetat	7	(77,78)	63	(70,7)
	Triptorelin asetat	2	(22,22)	26	(29,29)
Tedavi başlama zamanı	İlk başvuru	6	(85,71)	30	(57,69)
	İlk başvuru/LHRH sonrası	1	(14,29)	22	(42,31)
İzlemde tedavi başlama durumu	Daha sonrasında başlananlar	2	(66,67)	37	(74,00)
	Tedavisiz izlem	1	(33,33)	13	(26,00)
Uygulama	21 günde 1 3,75 mg	1	(11,11)	6	(6,74)
	28 günde 1 3,75 mg	8	(88,89)	83	(93,25)
	Tedavi Değişikliği	1	(12,5)	11	(13)

Ki-Kare Testi

Tedavisi tamamlanan kız hastalarda başvuru ve tedavi bitimi yaş, boy, boy sds, boy persentil, VA, VA sds, VA persentil, VKİ, VKİ sds, VKİ persentil, kemik yaşı, ve ön görülen son boy değerleri karşılaştırılmıştır. Tedavisi tamamlanan kız hastalarda tedavi bitiminde boy sds, boy persentil değerleri başvuru değerlerine göre azalırken, VA, VKİ, VKİ sds değerleri ise başvuru değerine göre artmıştır. Ön görülen son boy tahminlerinde artış saptanmış olmakla beraber bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: Tedavisi Tamamlanan Hastaların Tedavi Başlangıcı ve Bitimi Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Tedavisi Tamamlanan Kız Hastalarda n:23	Başvuru			Tedavi bitimi			p
	Ort.	s.s	Medyan	Ort.	s.s	Medyan	
Yaş	7,91	±1,18	8,04	10,62	±,31	10,66	
Boy	131,81	±6,92	130,80	147,68	±4,99	146,80	
Boy sds	1,05	±1,07	,92	,75	±,87	,54	0,004
Boy persentil	76,06	±19,70	82,20	70,05	±19,49	70,25	0,007
VA	30,34	±5,21	30,25	44,31	±6,81	43,90	<0,001
VA sds	,88	±,91	,72	1,00	±,86	,87	0,114
VA persentil	73,71	±22,43	76,50	76,46	±20,04	80,00	0,135
VKİ	17,26	±2,10	16,81	20,23	±2,44	20,50	<0,001
VKİ sds	,51	±,82	,45	,80	±,72	,90	<0,001
VKİ persentil	62,23	±25,23	65,50	74,43	±21,51	81,50	0,012
Kemik yaşı	9,25	±1,87	9,04	11,74	±,90	11,50	
Ön görülen son boy	158,98	±7,90	159,05	160,75	±6,52	160,60	0,078
Ön görülen son boy sds	-,56	±1,24	-,46	-,17	±1,12	-,19	0,083
Ön görülen son boy persentil	36,46	±30,67	32,00	45,23	±31,49	42,00	0,201
Wilcoxon Testi							

Tedavisi biten kız hastalar tedavide kullanılan ilaçlarına göre iki gruba ayrıldıklarında başlangıç ve tedavi bitimi delta boy, delta boy sds, delta boy persentil, delta VA, delta VA sds, delta VA persentil, delta VKİ, delta VKİ sds, delta VKİ persentil, delta kemik yaşı, delta öngörülen son boy, delta öngörülen son boy sds, delta öngörülen son boy persentil değerlerinin farkları alınarak karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.17: Leuprolide Asetat ve Triptorelin Asetat Tedavisi Alan Hastaların Karşılaştırılması

Tedavisi Biten Kız Hastalarda	İlaç adı						p
	Leuprolide asetat n:8			Triptorelin asetat n:15			
	Ort.	s.s	Medyan	Ort.	s.s	Medyan	
Delta Boy	13,59	±7,55	12,55	17,74	±6,73	16,90	0,071
Delta Boy Sds	-,07	±,44	-,06	-,45	±,44	-,41	0,100
Delta Boy Persentil	-2,53	±10,54	,62	-8,33	±7,81	-11,10	0,087
Delta Va	12,56	±5,90	10,85	15,15	±7,21	14,50	0,438
Delta Va Sds	,34	±,36	,32	,00	±,56	,04	0,156
Delta Va Persentil	9,42	±13,09	3,50	-,88	±16,63	1,00	0,087
Delta VKİ	3,01	±1,45	2,67	3,02	±2,41	3,00	0,923
Delta VKİ Sds	,51	±,42	,44	,17	±,80	,26	0,401
Delta VKİ Persentil	15,76	±14,66	13,57	6,37	±23,92	7,00	0,366
Delta Kemik yaşı	1,92	±1,16	2,00	2,92	±1,64	2,92	0,112
Delta Öngörülen Son Boy	3,52	±3,44	4,70	1,83	±6,74	,50	0,333
Delta Öngörülen Son Boy Sds	,61	±,59	,81	,31	±1,16	,09	0,333
Delta Öngörülen Son Boy Persentil	9,17	±17,15	13,03	9,06	±34,83	2,68	0,478
Mann Whitney U Testi							

En az 2 yıl tedavi almış kız hastalar tedavi başlama yaşlarına göre (<8 yaş ve ≥8 yaş) iki gruba ayrılmıştır. Uzama hızı (yıl), Delta kemik yaşı/Delta takvim yaşı, Delta VKİ Sds ve Delta VKİ Persentil değerleri açısından karşılaştırılmıştır ve herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır. Sekiz yaşından sonra tedaviye başlanan hastalarda da GnRHa tedavisi etkin görülmüştür (Tablo 4.18).

Tablo 4.18: İki Yıl ve Üzerinde Tedavi Alan Hastalarda Tedavi Etkinliğinin Karşılaştırılması

2 yıl ve üzeri tedavi almış kız hastalarda		Tedavi başlama yaşı grup				p ¹
		<8 yaş		≥8 yaş		
		n	%	n	%	
Uzama hızı (yıl)	<6 cm	6	(50,00)	4	(50,00)	1,000
	≥6 cm	6	(50,00)	4	(50,00)	
Δ kemik yaşı/ Δ takvim yaşı	<1,2	6	(50,00)	7	(87,50)	0,085
	≥1,2	6	(50,00)	1	(12,50)	
Uzama hızı (yıl) <6 cm + Δ kemik yaşı/Δ takvim yaşı <1,2	Hayır	9	(75,00)	4	(50,00)	0,251
	Evet	3	(25,00)	4	(50,00)	
Δ vki sds		,17±,68	,20	,00±,64	,20	0,700 ²
Δ vki persentil		6,65±20,90	3,81	3,70±12,40	7,07	0,787 ²

¹Ki-Kare ²Mann Whitney U Testi *n yerine ort+ss, %yerine medyan verilmiştir.

Uzama hızı: En son boy-Başvuru boyu/Tedavi yılı

Δ kemik yaşı/ Δ takvim yaşı: En son ölçülen kemik yaşı-Başvuru kemik yaşı/Son takvim yaşı-ilk başvuru yaşı

Delta vki sds: Son vki sds-Başvuru vki sds

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Puberte prekoks sekonder seks karakterlerinin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce görülmesidir. Puberte prekoksta altta yatan neden idiyopatik olabileceği gibi, genetik sebepler, çeşitli tedaviler, inflamasyon, santral sinir sistemi tümörleri veya travma olabilir. Kızlarda puberte prekoks daha sık görülür ve büyük çoğunluğu idiyopatik SPP'dir. İdiyopatik vakalarda hipotalamus-hipofiz-gonad aksının neden erken aktif hale geldiği halen tam bilinmemekle birlikte metabolik, nütisyonel ve hormonal faktörlerin karmaşık etkileşiminin etkili olduğu düşünülmektedir. Erken pubertenin ilerleyici olduğu durumda her iki cinsiyette erken epifizyal kapanmaya bağlı kısa erişkin final boyu ve olumsuz psikososyal etkilenme gibi sorunlar yaşanabilir (44). Bu nedenle puberte prekoks bulguları ile başvuran hastalar tanınmalı ve bu olgular tedavi edilmelidirler.

SPP ile sık görülen puberte varyantlarını (prematur telarş, prematur adrenarş) birbirinden ayırmak, medikal tedaviye ihtiyacı olacak hastaları belirlemek açısından önemlidir. Ancak bu ayrımın yapılması oldukça güçtür ve bunu sağlayacak tek bir klinik ya da laboratuvar parametre bulunmamaktadır. Erken pubertal gelişim şikayetleri ile gelen hastalarda pubertenin heterojen bir doğasının olması farklı final boy sonuçlarına yol açmaktadır. Hastalarda pubertenin nasıl ilerleyeceğini önceden tespit etmek çok mümkün değildir. Çocuğun ilk başvurusundaki pubertal bulguları, boyu, genetik boy potansiyeli (hedef boy) ve fizyolojik gelişimi (kemik yaşı) önemlidir. Erken yaşta ve/veya ileri evre ergenlik bulguları ile başvuran çocukların tedavi adayı olma ihtimalleri yüksektir. Bunun dışındaki

çocuklara tedavi kararı vermeden önce çocukların 3-6 ay süre ile izlenmesi gerekebilir.

5.1.1 Puberte Prekoks-Cinsiyet İlişkisi

Puberte prekoks henüz ortaya net konamamış nedenlerle kızlarda daha sık görülür. İspanya'da Soriano-Guille ve arkadaşlarının 34 farklı merkezde gerçekleştirdikleri SPP insidansına ilişkin gözlemsel çalışmada, kadın cinsiyette erkeklerden yaklaşık on kat daha fazla etkilene olasılığı görülmüştür (67). Bizim çalışmamızda SPP tanısı ile takibe alınarak verileri toplanan 139 hastanın 127'si kız (%91); 12'si (%8,6) erkek cinsiyette tespit edilmiştir ve bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur.

5.1.2 Hastaların Başvuru Şikayetleri

Çalışmamızda SPP'li kız hastaların en sık karşılaşılan başvuru şikayetinin meme büyümesi (89, %70) olduğu, 12 erkek hastanın ise tamamının başvuru şikayetleri arasında genital kıllanma olduğu tespit edildi. Erkek çocukların hiçbirinin çocuk endokrinoloji kliniğine testislerde büyüme şikayeti ile başvurmadığı görüldü. Bu durum pubik kıllanma şikayeti ile başvuran her erkek çocuğuna PP tanısının atlanmaması bakımından testis muayenesinin yapılmasının önemini ortaya koymaktadır. Bu nedenle çocuk hekimleri erken yaşta izlenen her pubik kıllanmayı prematur adrenas olarak değerlendirmeden önce mutlaka sistemik muayenenin bir parçası olarak testis hacimlerini değerlendirmelidir.

Toplamda 7 kız hasta ise polikliniğe kanama şikayeti ile başvurarak puberte prekoks tanısı almıştır. Türkiye'de çocukların pubertal gelişim basamaklarının değerlendirildiği Semiz S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama menarş yaşı 12,7 yaş olarak görülmüştür (68) . Atay ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama menarş yaşı 12,7 (69); Bundak ve arkadaşlarının çalışmasında ise 12,2 tespit edilmiştir (70). Polikliniğimize kanama şikayeti ile başvurarak puberte prekoks tanısı alan 7 hastanın yaş ortalamasının ise 9,54 olduğu görülmüştür.

5.1.3 Hastaların Başvuru Yaşı

Çalışmamızda SPP tanısı ile takipli hastaların başvuru yaş ortalaması tüm grupta 8,22 (3,5-10,58) yıl idi. Giabicanı E ve arkadaşlarının 493 SPP tanılı kız hastada yaptıkları çalışmada SPP'li hastalarda ortalama tanı yaşı 7,5 yıl olarak raporlanmıştır (71). Prete ve arkadaşlarının ise Paris'te beş merkezde 1984-2006 yılları arasında 353 SPP tanılı kız hastayı retrospektif taradıkları çalışmada hastaların şikayetlerinin başlama yaşı $6,7 \pm 1,3$ yıl, başvuru yaşları $7,6 \pm 1,4$ yıl olarak belirlenmiştir (72). Bizim çalışmamızda ise erkeklerde başvuru şikayeti başlama yaşı $7,87 \pm 2,05$ yıl, başvuru yaşı $8,68 \pm 1,74$ yıl; kızlarda başvuru şikayeti başlama yaşı $7,66 \pm 1,44$ yıl, başvuru yaşı ise $8,18 \pm 1,26$ yıl olarak kaydedilmiştir.

Başvuru şikayetinin başlama yaşları arasında kız ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamış olmasına rağmen erkeklerde başvuru yaşı ortalaması 8,68 yıl, kızlarda başvuru yaşı ortalaması 8,18 yıl olarak görülmüş olup erkek cinsiyette başvuru yaşı anlamlı olarak daha ileri tespit edilmiştir. Bu durum normal fizyolojik süreçte kızların erkeklere göre daha erken yaşta ergenliğe girmelerine bağlı olabileceği gibi erkek cinsiyette erken yaşta pubik kıllanmanın aileler tarafından patolojik kabul edilmesinde gecikme yaşanmasından dolayı da olabileceği düşünülmüştür. Erkek cinsiyette SPP etiyolojisinde tespit edilebilen organik sebepler düşünülür ise erken tanı ve tedavi için ergenlik süreci hakkında aile ve hekim bilgilendirilmesinin önemi hatırlanmalıdır.

5.1.4 Hastaların Başvuruda Muayene Bulguları

Prete ve arkadaşlarının 353 İSPP tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmada 70 (%20) vakada izole meme gelişimi tespit edilmiştir (72). Giabicanı ve arkadaşlarının 493 SPP tanılı kız retrospektif taradıkları çalışmada ilk başvuruda 99 (%20,1) kız çocuğunda sadece tek bulgu (meme gelişimi) tespit edilmiştir (70). Çalışmamızdaki kız hastaların 52'si (%40,9) izole memede büyüme şikayeti, 25'i (%19,6) izole genital kıllanma şikayeti ile başvurmuş olup yapılan fizik muayeneleri sonucunda 42'sinde (%33,07) izole telarş, 9'unda (%7,08) izole pubarş tespit edilmiş; hastalar yapılan tetkik ve takipleri ile SPP tanısı almışlardır. Bu olgularda prematüre

telaş/pubarş ve SPP'yi prezentasyonundan ayırt etmek önemli ve zordur. Puberte prekoks tanısında dikkatli izlem oldukça önemlidir.

5.1.5 Ailede Puberte Prekoks Öyküsü Varlığı

Puberte prekoks bulguları ile başvuran hastalarda aile öyküsünün sorgulanması gerekir. İdiyopatik SPP'li 156 hastada %27,5'e varan ailesel vaka prevalansı bildirilmiştir ve bu da puberte prekoksun patogenezinde genetik faktörlerin rolünün ne denli etkili olduğuna işaret etmektedir. Soyağacında birden fazla etkilenen üyenin varlığı ailesel SPP'a işaret eder. Ailesel SPP'li çocukların %47,8'inde bir ebeveynde puberte prekoks öyküsü tespit edilmiştir (73). Çalışmamıza dahil edilen 12 erkek olgudan sadece 1 kişide 1.derece akrabada aile öyküsü varken, 127 kız olgudan 13 (%10) kişide aile öyküsü saptanmıştır. Sözel olarak alınan cevaplara göre saptanan bu düşük oran, tanı almayan vakalara ve ailenin soy geçmişi hakkında yeterli bilgi sahibi olmamasına bağlanmıştır. Puberte prekoks hakkında farkındalığın artırılması ile tanı alacak hasta sayısının artacağı öngörülmektedir. KISS1 geni, KISS1R geni ve MKRN3 genleri familial SSP etiyolojisinde etkisi gösterilmiş genlerdir. KISS1 ve KISS1R gen mutasyonları nadir görülmekle birlikte, MKRN3 gen mutasyonları familial SPP li hastaların %33'ünden sorumlu tutulmaktadır (74). Aile öyküsü anamnezi veren olgularda genetik çalışma yapılarak etiyoloji belirlendiğinde daha net tanıların konulabileceği düşünülmektedir.

5.1.6 Puberte Prekoks- Anne Menarş Yaşı İlişkisi

Kaplowitz ve ark.'nın çalışmasında anne menarş yaşlarına bakıldığında SPP tanılı olgularda anne menarş yaşı diğer olgularla benzer bulunmuş, SPP ile ilişki saptanmamıştır (75). Ersoy ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları anne ve çocuğun menarş yaşı ilişkisini araştıran bir çalışmada ise ortalama menarş yaşı $12,82 \pm 1,07$ yıl olarak tespit edilmiş olup; sosyoekonomik düzey, beslenme durumu ve fiziksel aktiviteden bağımsız olarak çocukların menarş yaşının anne menarş yaşıyla ilişkili olduğu saptanmış, ancak obez kızlarda bu ilişki gösterilememiştir (76). Neyzi ve arkadaşlarının 1975 yılında yaptıkları çalışmada Türk kızlarında ortalama menarş yaşı $12,36 \pm 0,01$ olarak görülmüştür (77). Bundak ve arkadaşlarının 2011 yılında ülkemizdeki menarş yaşı trendini görmek için 1022 olgu üzerinde

yaptıkları çalışmada ortalama menarş yaşı $12,2 \pm 0,9$ yıl (dağılım 9,6-14,0 yıl) saptanmış olup (70) bizim çalışmamızda da değerlendirilen olguların anne menarş yaşı erkeklerde $11,92 \pm 0,79$, kızlarda $12,32 \pm 1,72$ yıl olarak normal popülasyon ile benzer bulunmuştur. Kız ve erkek puberte prekoks olgularının anne menarş yaşları arasında anlamlı fark görülmemiştir.

5.1.7 Santral Patolojilerin Tespiti

Kızlarda SPP'nin en sık sebebi idiyopatikdir. Erkeklerde ise en sık sebep organik beyin lezyonlarıdır. Kızlardaki organik sebepli SPP prevalansı (%8-33) ile karşılaştırıldığında, erkeklerdeki bu oran (%40-90) çok daha yüksektir. Bu nedenle, mevcut kılavuzlar SPP tanısı alan erkek çocuklara rutin kranial görüntüleme yapılmasını önermektedir (2). Farklı ülkelerden erkeklerde organik nedene bağlı SPP sıklığını değerlendiren birçok çalışma vardır. Tespit edilen sıklık çalışmanın yapıldığı ülkeye, yıla ve örneklemin büyüklüğüne bağlı olarak farklılık göstermektedir. 2000 yılı öncesinde yapılan çalışmalara göre erkeklerde organik sebepli SPP prevalansı %73-%94 olarak ortaya konmuş, ancak sonrasında yapılan çalışmalarda bu prevalansın geniş bir aralığı olduğu (%25-%83) gözlenmiştir. 2015 yılında Türkiye'de Alikasifoğlu ve arkadaşlarının SPP'li 100 erkek çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların %26'sının organik, %74'ünün idiyopatik SPP tespit etmiştir (78). J. Lee ve arkadaşlarının 2017'de 71 erkek hasta incelemesinde 44 olgu (%62) idiyopatik SPP tanısı alırken, 27 olguda (%38) organik etiyoloji saptanmıştır. Daha önceki çalışmaların ve endokrin referansların aksine, son çalışmalarda erkek çocuklarda idiyopatik SPP, organik sebepli SPP'ye göre daha sık saptanmıştır. İdiyopatik SPP prevalansındaki artışın, SPP hastalarının sayısındaki gerçek bir artışın sonucu olup olmadığı açıkça gösterilememiş olmakla beraber çalışmada son 10 yılda, bu duruma ilişkin artan raporların nedeninin, genel pratisyenler arasında SPP'nin daha iyi tanınmasına ve ebeveynin ellerindeki bilgiler aracılığıyla erken ergenliğe ilişkin farkındalığının artmasına bağlanabileceği düşünülmüştür (79). Benzer başka çalışmalarda erkek çocuklarda idiyopatik SPP prevalansının arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da güncel literatür ile uyumlu olacak şekilde MR görüntülemesi yapılan SPP tanılı 11 erkek hastanın sadece 4'ünde (%36) organik patoloji saptanmış olup bu sonuç erkek cinsiyette de idiyopatik SPP oranının artma trendinde

olduğunu destekler yöndedir. Kızlarda ise 13 hastada (%10) organik patoloji saptanarak literatür ile benzer sonuçlar alınmıştır.

5.1.8 Puberte Prekoks-Preterm Doğum İlişkisi

Dünya çapında bebeklerin yaklaşık %11'i 37 haftadan erken bir gebelik haftasında doğar (80,81). Erken doğmuş bebeklerin hayatta kalma oranları gün geçtikçe iyileşmektedir ve bu nedenle hekimler preterm doğum öyküsü olan hastalarla ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde daha sık karşılaşmaktadırlar. Preterm bebekler kardiyometabolik bozukluk ve nörogelişimsel gerilik bakımından term bebeklere göre artmış risk altındadırlar. Çoğu durumda erken doğumun kesin mekanizması açıklanamasa da epidemiyolojik çalışmalar düşük sosyoekonomik durum ve olumsuz yaşam koşulları ile erken doğum riskinin artması arasında ilişki olduğunu göstermiştir (81). Erken ergenliğin de, özellikle kadın cinsiyette, daha düşük sosyoekonomik durum ve olumsuz yaşam koşulları ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. Bazı yazarlar, hem erken doğumu hem de daha erken ergenliği, tehdit edici bir gelişim ortamına yanıt veren bir dizi adaptif fenotipik değişikliğin ("öngörücü adaptif yanıt") parçası olarak varsayabileceklerini söylemişlerdir (81,82). Literatürde prematüre doğum ve puberte prekoks ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar vardır. Evenly J. ve arkadaşlarının erken doğum ve puberte prekoks arasındaki ilişkiyi incelemek için 1051 çalışma içerisinden dahil edilme kriterlerini karşılayan 16 çalışmayı değerlendirdikleri sistematik derlemede yapılan 8 çalışmada erken doğum öyküsü ile ilk menarş zamanı arasında bir ilişki bulamamışlardır. Beş çalışmada preterm doğan bebeklerde daha erken puberte yaşı saptanmışken, bir çalışmada ise daha geç başlangıçlı puberte yaşı tespit edilmiştir. Erkek cinsiyet için, 2 çalışmada erken doğum öyküsü olan grupta ergenliğin daha erken başladığını, 5 çalışma grubunda zamanlama açısından fark tespit edilmediğini ve 1'inde daha geç başlangıçlı puberte yaşı görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu sonuçlar ile, preterm doğum öyküsünün puberte başlangıç yaşının erkene kaymasına yol açmadığı sonucuna varmışlardır (81). Bizim çalışmamızda da tüm erkek cinsiyetli hastalarımızın tamamının 37 hafta ve üzerinde gestasyon haftası olduğu; kız hastalarımızın ise normal popülasyon ile uyumlu olacak şekilde %11

inde preterm doğum öyküsü olduğu görüldü. Çalışma grubumuzda puberte prekoks ile erken doğum arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

5.1.9 Puberte Prekoks-Obezite İlişkisi

Obezite, kızlarda puberte prekoks gelişimi açısından bazı yazarlarca risk faktörü olarak gösterilmektedir. De Simone ve arkadaşları, obez erkeklerin 13 yaşa, kızların 12,5 yaşa kadar sağlıklı akranlarından daha hızlı büyüdüklarını ancak obez ve obez olmayan çocukların final boya ulaştıklarında boylarının aynı olduğunu saptamışlardır (83). Klein ve arkadaşları obez çocukların benzer bir pubertal evrede obez olmayan akranlarından daha ileri kemik olgunlaşmasına sahip olduklarını bildirmişler. Bu durumun erkene kaymış ve/veya hızlanmış ergenlik ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (84). Davison ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada daha yüksek vücut yağ oranı, daha büyük VKİ persentili veya daha geniş bel çevresi olan kızların 9 yaşında daha ileri ergenlik gelişimine sahip olma riskinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (85). Mevcut çalışmalar, obezite-gonadal eksen arasındaki etkileşimin potansiyel mekanizmasının esas olarak insülin direnci, hiperinsülinizm ve leptin arasındaki ilişki ile alakalı olduğunu göstermiştir. Bunun yanı sıra obeziteye sıklıkla sitokinleri artıran ve androjen sentezini destekleyen inflamatuvar reaksiyonlar eşlik eder; androjenlerdeki bu tür değişikliklerin, konjenital adrenal hiperplazili hastalarda görüldüğü gibi erken pubertal gelişimi hızlandırabileceği düşünülmüştür. Çalışmalar, leptin düzeylerinin, leptin direnci ile ilişkili olabilen obezite ile pozitif korelasyon gösterdiğini; leptinin ise merkezi pulsatil gonadotropin salgılanmasını uyardığını ve GnRH salgılayan nöronlarındaki reseptörlere bağlanarak pubertenin zamanlamasını tetiklediğini göstermiştir (86). Park ve arkadaşlarının Ocak 2007 ve Ocak 2017 yılları arasında GnRHa tedavisi almış 59 kız hastayı inceledikleri çalışmada hastaların tedavi öncesinde 29'unun (%35.6) VKİ'si 85 persentilin üzerinde tespit edilmiştir (87). Ö. Kara 2015-2018 tarihleri arasında SPP tanılı 61 kız çocuğunda yaptığı çalışmada tanı anında hastaların %28'i obez, %25'i fazla kilolu saptanmıştır (88). Çalışmamızda puberte prekoks tanısı ile takibe alınan hastaların VKİ persentilleri değerlendirildiğinde literatür ile uyumlu olarak hastaların

%20'sinin (n:29) VKİ'si 85-95 p aralığında (fazla kilolu), %17'sinin (n:24) 95-99 p aralığında (obez) olduğu görülmüştür.

5.1.10 Hastaların Laboratuvar Sonuçları

Karen E. ve arkadaşlarının pubertal gonadotropin salgılanmasının en ideal değerlendirme indeksini belirlemek için, ergenliğin 5 aşamasının her birini temsil edilen toplam 37 kız ve 30 erkekte, 24 saat boyunca her 20 dakikada bir spontan LH ve FSH düzeylerini ve LHRH'ye LH ve FSH yanıtlarını ölçtükleri çalışmada, her iki cinsiyette ortalama LH, LH zirve değeri veya LH frekansında önemli cinsiyet farklılıkları saptamamışlardır. LHRH ile uyarılan pik LH/FSH oranı, puberte evreleri 1-3 olan erkeklerde kızlardan daha yüksek saptanmıştır. Kızlar için puberte gonadotropin sekresyonunun en doğru indeksi pubertal kızların %96'sını doğru saptayan 0,66'dan büyük LHRH ile uyarılmış pik LH/FSH oranı ve 5 IU/L'den büyük LH değeridir. Erkek grubunda kızlara göre LHRH ile uyarılmış pik LH/FSH oranı çok daha yüksek saptanmıştır, bu da bu testin yorumlanması için cinsiyete özgü kriterlerin kullanılmasını gerekebileceğini düşündürmüştür. Ergenliğin her aşamasında inhibin düzeyi erkeklerde kızlara göre iki kat daha yüksek ölçülmüştür. Bu da erkeklerde daha düşük pik FSH düzeyinin daha yüksek inhibin düzeyine sahip olmalarından kaynaklanabileceğine işaret etmektedir (89). Çalışmamızda erkeklerde başvuru Pik LH/FSH oranı kızlardan istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha yüksek sonuçlanmıştır. Bununla birlikte başvuru LH/FSH ortalama değeri kızlara göre anlamlı olarak daha yüksek ve ilk başvuruda yapılan LHRH testi sonuçlarında da kızlarda Pik FSH değerinin erkeklere göre daha yüksek bulunması bahsedilen hipotezi destekler şekilde sonuçlanmıştır.

5.1.11 Puberte Prekoks Tedavisi ve Tedavinin Etkileri

Puberte prekoks tanılı hastalarda kimlere tedavi başlanacağı, hangi hasta grubunun tedaviden fayda göreceği konusu tartışmalıdır. Çeşitli çalışmalarda 8 yaşından sonra başlanan idiyopatik SPP tedavisinin final boya katkısı gösterilememiş olsa da klinik uygulamalarda çoğu merkezde hasta bazında erken ergenliğin psikolojik ve diğer etkileri de düşünülerek bu hastalara da tedavi verilmektedir.

GnRHa formülasyonları 1980'lerden bu yana puberte prekoks için ilk tercih edilen tedavi seçeneğidir. Bu ilaçların uzun etkili depo formları, hipofiz bezinin gonadotropik hücrelerinin endojen GnRH'ya desensitizasyonuna neden olur ve ergenliğin ilerlemesini etkili bir şekilde geciktirir. GnRHa tedavisinin ilk altı ayı içinde HPG eksenini üzerindeki baskılayıcı etkisi gözlenebilir. Tedavi ile östradiol prepubertal konsantrasyonlara düşer, pubertal gelişim belirtileri durur veya geriler, büyüme hızı azalır ve kemik olgunlaşması yavaşlar. Triptorelin asetat ve leuprolid asetat (3,75 mg, 28 günde bir subkutan enjeksiyon-depo formu), uygulamada en yaygın olarak kullanılan iki GnRHa'dır.

GnRHa tedavisinin kızlarda ağırlık, boy, VKİ, kemik yaşı ve final boy üzerindeki farklı etkilerini bildiren birçok çalışma bulunmaktadır. Triptorelin ve Leuprolid asetat'ın HHG'yi baskılama etkilerinin karşılaştırılması ise çoğunlukla yetişkinlerde farklı terapötik endikasyonlar için çalışılmıştır ancak bunların puberte prekoks üzerindeki baskılama etkilerini karşılaştırmaya yönelik veriler oldukça azdır.

Tedavi başlanan hastalarda uygun tedavi dozu ile erken pubertenin durdurulabilmesi gerekir. SPP'li hastalar için GnRHa dozu ile ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. Tedavi uyumunun kolaylığı açısından en sık aylık uygulamalar tercih edilir. Triptorelin asetat için başlangıç dozu 28 günde bir 60 –120 µg/kg dır. Leuprolid asetat için ise özellikle Amerika'da daha yüksek dozlarda tedavi başlanırken Avrupa'da daha düşük dozlar kullanılmaktadır. ABD'de leuprolid asetat başlangıç dozu genellikle 300 µg/kg/gün veya 28 günde bir 7,5 mg iken, Avrupa'da ise 140 -300 µg/kg/28 gündür. Avrupa 'da en çok kabul gören başlangıç dozu pratik olarak 20 kg üzerine 28 günde bir im veya sc uygulanan 3,75 mg'dır (90). İzlemde hızlı boy uzaması pubertal bulguların ilerlemesi veya kemik yaşında ilerleme olması halinde klinisyen kararı ile doz artırımı ya da uygulama sıklığının artırılması yoluna gidilebilir. Literatürde standart doz ile tedavinin yeterli olduğuna dair çalışmalar çoğunluktadır (1,56). Vurallı ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlamış oldukları çalışmada 220 SPP'li kızın %88,6'sında 28 günde 1 3,75 mg dozunda leuprolid asetat tedavisinin ergenliği baskılamada yeterli olduğunu ifade etmişlerdir. Geri kalan hastalarda (%11,4) tedavi dozunu 28 günde 2 katına çıktıklarında

hastaların ergenliklerinin ancak baskılandığını rapor etmişlerdir (91). Bizim çalışmamızda ise tedavi başlanan 9 erkek hastanın 8'ine (%89), 90 kız hastanın 83'üne (%92) 28 günde bir 3,75 mg tedavi başlanmıştır. İzlemde 1 erkek (%12) ve 11 kız hastada (%13) hızlı uzama, pubertal bulguların ilerlemesinin devamı görülmesi üzerine doz uygulama sıklığı artırılarak 21 günde 1 GnRHa tedavisine geçilmiştir. Ergenlik evresi ve kemik yaşı ileri olan 1 erkek (%11), 6 kız (%6) çocuğuna ise doğrudan 21 günde 1 3,75 mg GnRHa başlanmıştır. Bu sonuçlarla literatür ile uyumlu olarak SPP'li hastaların büyük kısmında standart 28 günde 1 3,75 mg GnRHa tedavisinin ergenliği baskılamada yeterli olduğu görülmüştür.

5.1.12 Verilen Tedavilerin Karşılaştırılması

Aka ve arkadaşları triptorelin asetat tedavisi alan 46; leuprolide asetat tedavisi alan 35 SPP tanılı 81 hastayı en az bir yıl izlendikleri çalışmada hastaların 1. yıl antropometrik değerlerini karşılaştırmışlardır. SPP'li 81 hastanın GnRHa tedavisine başlama yaşı ortalama $8,5 \pm 0,5$ yıl; tüm hastalarda obezite ve fazla tartıllık oranı sırasıyla %7,4 ve %25,9 olarak görülmüştür. Tedavi başlangıcında hastaların antropometrik verileri hem triptorelin hem de leuprolide gruplarında benzer tespit edilmiş olup tedavinin ilk yılında her iki grupta da kemik yaşı-takvim yaşı farklılığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Hem başlangıçta hem de birinci yılda boy SDS ve büyüme hızları her grupta benzer olmasına rağmen, leuprolid ile tedavi edilen hastalarda tedavinin ilk yılında boy SDS'sinde anlamlı azalma görülmüştür ($p= 0,045$). Triptorelin tedavisi alan hastaların da boy SDS'sinde bir azalma saptanmış fakat bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p= 0,317$). Boy üzerindeki bu etki leuprolide asetatın daha baskılayıcı olduğu sonucuna varmak için yeterli olmasa da, dikkat çekici bulunmuştur. Bununla birlikte tedavinin başlangıcında ve ilk yılında VKİ SDS'si ve VKİ SDS'sindeki değişiklik (Δ VKİ SDS) her iki grupta benzer bulunmuştur. Çalışmada ortalama tedavi süresi $2,0 \pm 0,6$ yıl olan tedavisi tamamlanmış 73 hasta değerlendirildiğinde ise her iki grupta da boy SDS'sinde anlamlı bir azalma görülmüştür. Tedavi sırasında leuprolid grubunda VKİ SDS'de düşüş olmuş ancak bu değişiklik anlamlı saptanmamıştır (92). Bizim çalışmamızda tedavisi tamamlanan kız hastalarda leuprolid asetat ve triptorelin asetat tedavisi alanlar başlangıç ve

tedavi bitimi delta boy, delta boy sds, delta boy persentil, delta VA, delta VA sds, delta VA persentil, delta VKİ, delta VKİ sds, delta VKİ persentil, delta kemik yaşı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda da Aka ve arkadaşlarının tedavisi biten olgularının sonuçları ile uyumlu olarak her iki grupta da boy sdslerinin azaldığını; büyüme hızının her iki ajan ile de baskılandığını gördük. VKİ değişimi açısından ise iki ilaç arasında fark saptanmadı.

Literatürde triptorelin ve leuprolid tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bir diğer çalışmada Lane ve ark. triptorelinin gonadotropinleri leuprolidden daha etkili bir şekilde baskılandığını bildirmişlerdir. Çalışmada triptorelin ve leuprolid için final ve öngörülen son boy farklılıkları sırasıyla $8,7 \pm 2,2$ cm ve $5,5 \pm 1,3$ cm olarak bildirilmiştir. Ancak bu çalışmanın limitasyonları her ilaç için farklı dozaj rejimlerinin uygulanmış olması ve sınırlı sayıda hastalarının (n: 16) olması idi (93,94). Massart ve ark. da yapmış oldukları çalışmada bu iki analoğu karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada ise, her iki grupta hem hedef boy hem de ÖSB benzer olmasına rağmen, final boy leuprolid grubunda daha düşük bulunmuştur (94). Bizim çalışmamızda hasta grubumuz henüz final boyda ulaşamadığından böyle bir karşılaştırma yapılamamakla birlikte tedavi başlangıcı ve bitimindeki ön görülen son boy değişimleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,333$).

5.1.13 Tedavinin Boy Üzerine Etkisi

SPP tanılı GnRHa tedavisi almayan kızların yaklaşık 1/3'ünün; erkeklerin tamamına yakının erişkin final boyu 5. persentilin altındadır. SPP tedavisinin olmadığı dönemlere ait hasta serilerinde, tedavi edilmemiş hastaların ortalama boyları erkekler için 151-156 cm, kızlar için 150-154 cm olarak bildirilmiştir. Bunun sonucunda tedavisiz olgularda final boy kaybı erkeklerde ortalama 20 cm, kızlarda ise ortalama 12 cm olarak görülmüştür. Tedavi alan olgularda kemik yaşı ve boy kullanılarak hesaplanan öngörülen son boyda tedavi ile artış olabileceği ve final boydaki kaybın yakalanabileceği görülmüştür (57). Baek JW ve arkadaşları, Kore'de yaptıkları bir çalışmada santral SPP tanılı ortalama yaşları $8,5 \pm 0,7$, hedef boyları ortalama $161,6 \pm 3,6$ cm olan GnRH analog tedavisi altında izlenen

71 Koreli kızdan oluşan grubu incelediklerinde tedavi öncesi ÖSB $158,7 \pm 4,1$ cm iken tedavi bitiminden sonra bakılan ÖSB ortalaması $163,8 \pm 4,7$ cm bulunmuştur. Hastanın son kontrolde ölçülen boyu ve son kontroldeki bakılan kemik yaşına göre hesaplanan ÖSB değeri tedavi başlangıcındaki ÖSB değeri ile karşılaştırıldığında tedavi sonrasında anlamlı olarak artış göstermiştir (95).

GnRH analoglarının kullanılmasının erken puberteli olgularda tedavi boyunca ÖSB’de düzelme sağladığını gösteren yayınlar mevcut olmakla birlikte farklı sonuçlanan çalışmalar da mevcuttur. Ön görülen son boy hesaplanırken kullanılan Bayley-Pinneu yönteminde özellikle ilerlemiş kemik yaşına göre değerlendirme yapıldığında ön görülen son boyu olduğundan daha fazla tahmin edebileceği ve subjektif bir değerlendirme yöntemi olduğu unutulmamalıdır (57). Ön görülen son boydaki değişiklikler tedavi başlarken bakılan kemik yaşı ile ilişkilidir. Kemik yaşında belirgin bir ilerleme olmadan ve henüz beklenen final boyda kayıp olmadan, erken dönemde tedavi başlanan hastalarda ÖSB’de artış beklenmez. Bu hastalarda boy potansiyelinin korunması amaçlanır. Başvurduğunda veya tedavi başlandığında kemik yaşı kronolojik yaşa göre çok ileri (>2 sds) olan ya da tedavisi geç başlanan hastalarda GnRH tedavisi ile ÖSB’de artış izlenmeyebilir (96). Çocuklara GnRH tedavisi verilmesindeki birinci amaç çocukların kaybettikleri boy potansiyelini geri kazandırmaktır. Bu nedenle çocukta puberte prekoks ne kadar erken yaşlarda başladı ise (<6 yaş) ve erken tedavi edildi ise boy kazanımı oranı artmaktadır. Bizim çalışmamızda tedavisi takibimiz süresince başlatılıp tamamlanan 24 kız hasta tanı ve tedavi bitiminde ön görülen boyları açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda tedavi başlangıcı ile tedavi tamamlandıktan sonra bakılan ÖSB’ler karşılaştırıldığında ortalama 1,77 cm’lik bir boy kazanımı ön görülmüş; ancak bu fark istatistiksel olarak anlam kazanmamıştır. Bu da tedavi başladığımız hastaların büyük kısmının (n:22 %95) 6 yaş üzerinde olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Paterson ve arkadaşlarının, 46’sı GnRHa tedavisini tamamlanmış ve 11’i final boya ulaşmış SPP tanılı kız olguları değerlendirdikleri çalışmalarında 46 hastanın ortalama tanı yaşı 8,3 yaş (8-10,5 yaş), tanıdaki boy SDS ortalaması 0,72, hedef boy SDS ortalaması -0,84 olup, tedavi bitiminde

ortalama yaş 11,2 (9,3-12,9 yaş), ortalama boy SDS 0,28 olarak bulunmuştur. Tedavi bitimindeki boy SDS değerinin tanıdaki boy SDS'den anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum, tedavinin büyüme hızını azaltarak pubertal progresyonu yavaşlatmasına bağlanmış olup bu sonucun tedavinin etkinliğini gösteren bir parametre olduğu belirtilmiştir (97). Bizim çalışmamızda da tedavisi tamamlanan 24 hastamızın tanı yaşı $7,91 \pm 1,18$, tanıdaki boy SDS'si $1,05 \pm 1,07$ olup; tedavi bitiminde ortalama yaşlarının $10,62 \pm ,31$, boy SDS'lerinin $0,75 \pm ,87$ olduğu görülmüştür. Benzer şekilde tedavinin büyüme hızını baskılayıcı etkisi sebebi tedavisi tamamlanan kız hastalarda tedavi bitiminde boy sds ve boy persentil değerlerinin başvuru değerlerine göre azaldığı tespit edilmiştir.

Lazar ve ark. 115 SPP tanılı kız hastayı tanı anındaki yaşlarına göre (<6 yaş, 6-8 yaş, 8-9 yaş olacak şekilde) üç gruba bölerek tedavinin final boya etkilerini değerlendirmişlerdir. 6 yaş altı olan grupta hedef boyu $159,3 \pm 5,0$ cm, ÖSB'yi $162 \pm 7,3$ cm, final boyu $162,8 \pm 5$ cm; 6-8 yaş aralığındaki grupta hedef boyu $157,8 \pm 5.2$ cm, ÖSB'yi $161,4 \pm 6,5$ cm ve final boyu $157,9 \pm 5,1$ cm; 8-9 yaş olan grupta ise hedef boyu $156,9 \pm 4,7$ cm, ÖSB'yi $158,4 \pm 5,8$ cm ve final boy $153,9 \pm 4,6$ cm saptamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda GnRHa tedavisinin final boya olumlu etkisi sadece 6 yaş altı grupta görülmüş ve final boy, hedef boy ve ÖSB' dan anlamlı olarak sadece bu grupta fazla saptanmıştır (98). Cassio ve arkadaşlarının 7,5-8,5 yaşlar arasında PP tanılı kız hastaları değerlendirdikleri randomize çalışmada; 46 hastanın bir kısmı triptorelin ($3,75$ mg/4 hafta) tedavisi almış, geri kalanı ise tedavisiz izlenmişlerdir. Her iki grubun da benzer boy ve benzer hedef boylarına ulaştıkları görüldüğünden Cassio ve arkadaşları bu yaş grubunda tedavinin faydalı olmadığını düşünmüşlerdir (99).

Micillo ve arkadaşları ise triptorelin veya leuprolide ile tedavi edilen SPP'li 23 kızın uzun dönem sonuçlarını analiz ettikleri çalışmada hastaların en az 14 yıllık bir kemik yaşında değerlendirilen “sona yakın final boyları” tedaviden önce ön görülen son boy ve hedef boylarını karşılaştırmışlardır. Çalışmada 8 yaşından önce ($7,0 \pm 0,5$ yıl) tedavi edilen 12 kızın ve 8 yaşından sonra tedavi edilen ($8,5 \pm 0,3$ yıl) 11 kızın ne sona yakın final boyları ($-0,9 \pm 1,0$ SDS) ne ön görülen son boyları ($-0,85 \pm 1,5$ SDS) ne de

hedef boyları ($-0,5 \pm 0,6$ SDS) arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Daha küçük yaşta tedaviye başlanan kızların, daha büyük yaşta tedavi başlanan kızlardan ($-0,91 \pm 1,0$ SDS) farklı olmayan bir sona yakın final boya ulaştıkları görülmüştür ($-0,97 \pm 1$ SDS). Her iki grubun da hedef boyuna ulaştıkları izlendiğinde sonuç olarak, hem daha erken hem de daha büyük yaşta tedavi başlanan hastaların, öngörülen son boy ve hedef boyları ile karşılaştırılabilir bir nihai boya yakın boya ulaştıkları görülmüştür. Hatta bu sonuçların kızların henüz son yetişkin boylarına ulaşmamış olmalarından kaynaklı daha da iyileştirilebileceği söylenmiştir (100). Ancak bu çalışmanın en önemli limitasyonu küçük örneklem grubuna sahip olmasıdır.

GnRHa tedavisinde amaçlanan uzun vadeli hedefler, hedef boy paralel normal bir yetişkin boyuna ulaşmak için kemik ilerlemesinin baskılanması ve yaşa uygun bir büyüme hızının elde edilmesidir (91). Bu da büyüme hızını baskılanması ile olur. Puberte evresinin ilerlemesi durdurulmaya çalışılarak, birleşmeden önce büyüme plakalarına uzun kemiklerin uzaması için daha fazla zaman tanınmaya çalışılır. Böylece çocuğun elde edeceği final boyu arttırmak hedeflenir. Çalışmalarda tedavinin birinci ve ikinci yılında büyüme hızının giderek artan bir etki ile puberte öncesi hıza düştüğü hatta ilerleyen yıllarda bazen daha fazla yavaşlama olabileceği görülmüştür (101). Klinik bulgulara gerileme, yıllık kemik değişiminin takvim yaşı değişimine oranının $<1,2$ olması, LHRH uyarısına alınan LH yanıtının baskılanması tedavinin etkinliğini gösterir (47). Biz de çalışmamızda 8 yaşından önce ve sonra tedavi başladığımız hastalarımızı tedavi etkinliği açısından değerlendirmeyi amaçladık. İki yıl ve üzeri tedavi alan hastalarımızı uzama hızı /yıl, Δ kemik yaşı/ Δ takvim yaşı açısından tedavilerine 8 yaşından önce ve sonra başlanmasına göre ikiye ayırarak değerlendirdik. En az iki yıl tedavi almış tedavi başlama yaşı 8 yaş altı olan 12 hasta ve 8 yaş üstü olan 10 hasta kıyaslandığında her iki grupta da hastaların %50 sinin büyüme hızının 6 cm/yıl ın altına gerilediği görülmüştür. 8 yaş altı grupta hastaların 6 hastada (%50) 8 yaş üstü 7 hastada (%87) Δ kemik yaşı/ Δ takvim yaşı 1,2'nin altına düşmüştür. 8 yaş altında üç hastada, 8 yaş üstünde 4 hastada hem uzama hızının 6 cm/yılın altına indiği hem de Δ kemik yaşı/ Δ takvim yaşı oranının 1,2'den küçük

olduğu görülmüştür. Kemik yaşı ilerlemesi ve büyüme hızın beraber baskılandığının görüldüğü bu sonuçlar ile beraber her iki grupta tedavi etkinliği açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Bu sonuçlar görece geç yaşta bile tedaviye başlansa tedavinin etkin ve faydalı olabileceği görüşünü desteklemektedir.

5.1.14 Tedavinin VKİ Üzerine Etkisi

Puberte prekoks tedavisi konusunda en büyük tartışma konularından biri de GnRHa'nın tedavi sırasında ve sonrasında VKİ üzerine olan etkisidir. Günümüz pediatrik popülasyonunda obezite ve buna bağlı komorbiditeler epidemik oranda arttığından, verilen tedavilerin VKİ üzerindeki etkisini daha iyi anlamak oldukça önemli ve gereklidir. Tedavinin VKİ artırdığını bildiren çalışmalar olduğu gibi GnRHa tedavisi ile VKİ'de değişme olmadığını veya azalma görüldüğünü bildiren çalışmalar da vardır. Onat ve arkadaşlarının 2020'de 54 SPP tanılı kız çocuğunu tanı yaşlarına göre iki gruba ayırdıkları çalışmada tanı yaşı 8 yaş altı olan 19 olguyu Grup 1, 8 yaş ve üzeri olan 35 olguyu Grup 2 olarak ayırmışlardır. Tanıda ve izlem yıllarında boy SDS, VKİ sds, kemik yaşı/takvim yaşı, öngörülen son boy açısından Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Her iki grupta da tedavi sırasında VKİ'lerinin arttığı, tedavi tamamlanmasından sonra ise final boya ulaşıldığında hastaların tanı vücut kitle indeks persentillerine geri döndükleri tespit edilmiştir (102). Censani ve arkadaşlarının 2019 da SPP, progresif puberte prekoks ve kısa boy tanıları ile takip edip GnRHa tedavisi uyguladıkları 120 hastadan çalışmaya dahil ettikleri 65 hastayı değerlendirmeleri sonucunda ise kısa boy tanılı grupta 12. ayda VKİ SDS'de anlamlı bir artış görülmüş olup (VKİ değişimi + 0,17 ± 0,34, p <0,02), SPP'li ve progresif puberteli olgularda anlamlı değişimin izlenmediği görülmüştür (103). Lazar ve arkadaşlarının 2019 da gerçekleştirdiği çalışmada özgeçmişinde SPP tanısı olan 27-50 yaşları arasındaki (100 GnRHa tedavisi görmüş; 42 tedavi edilmemiş) 142 kadının GnRH tedavisinin uzun dönem sonuçları 413 kadından oluşan normal pubertal gelişime sahip kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.. Tedavi almış ve almamış eski SPP tanılı kadınlarının VKİ'si, kendi kontrolleriyle karşılaştırılmıştır. Tanı anında, GnRHa tedavisi alan SPP tanılı kızların ortalama VKİ persentilleri, tedavi edilmeyen SPP kızlarınınkinden anlamlı

derecede yüksek saptanmıştır ($p= 0,001$). Tedavi edilen kızlarda, takipleri boyunca VKİ persentillerinde GnRHa tedavisi sırasında hafif bir artış, ardından tedavinin kesilmesinden geç ergenliğe ve genç yetişkinliğe kadar aşamalı bir azalma seyri izlenmiştir ($p<0,001$). Buna karşılık, tedavi edilmeyen kızların VKİ persentillerinin, ergenliğin başlangıcından genç yetişkinliğe kadar kararlı bir seyir gösterdiği bulunmuştur. Geç ergenlik ve genç erişkinlik döneminde, tedavi edilen ve edilmeyen kızlarda ortalama VKİ yüzdesinin benzer saptandığı görülmüştür (104). Bizim çalışmamızda tedavisi tamamlanan kız hastalar başvuru ve tedavi bitimi değerleri açısından karşılaştırıldığında başvuruda ortalama VKİ $17,2 \pm 2,10$, VKİ sds $0,51 \pm 0,82$ iken tedavi bitiminde ortalama VKİ $20,23 \pm 2,44$; VKİ sds $0,80 \pm 0,72$ saptanmış olup bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuçlarımız GnRHa tedavisi boyunca VKİ’de artışın gösterildiği diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Bunun sonucunda tedavi başlanması planlanan hastaların başvuru VKİ’lerinin göz önünde bulundurularak hastalara bilgi ve öneri verilmesinin uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Tedavinin, hastalarımızın VKİ’si üzerindeki uzun dönem sonuçlarını görmek için ise uzun dönem izlemleri gerekmektedir.

5.2 SONUÇ

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi öncesi ve sonrası hastaların ÖSB’leri karşılaştırıldığında tedavinin ÖSB’ye ortalama 1,77 cm katkı sağladığı saptanmıştır. Ancak final boya ulaşan hasta sayımız yeterli olmadığından bu çalışmada hastalarımızın final boyları ile hedef boyları karşılaştırılamamıştır. Etkinlik açısından bakıldığında SPP’li hastaların büyük kısmında standart 28 günde 1 GnRHa tedavisinin yeterli olduğu görülmüştür. İzleminde yeterli baskılanma olmayan veya genç yaşta ileri kemik yaşı ve ergenlik evresi ile başvuran ya da izleminde 28 günde 1 3,75 mg standart doz GnRHa tedavisi ile puberte bulguları baskılanamayan hastalara 21 günde 1 tek doz tedavi verilmiştir. Çalışma grubumuzda final boya ulaşan yeterli hasta sayısı yoktu fakat en az 2 yıl tedavi alan tedavi başlama yaşı 8 yaş altı olan 12 hasta ve 8 yaş üstü olan 10 hastada tedavi etkinliği açısından karşılaştırma yapılarak GnRHa tedavisinin 8 yaş üzerinde de etkili olduğunu gösterilmek istenmiştir.

- Çalışmaya 12 erkek, 127 kız olmak üzere toplam 139 kişi katılmıştır. Vakaların 12'si erkek (%8,63), 127 si (%91,37) kız cinsiyettedir.
- Tüm erkek hastalar (%100) genital kıllanma şikayeti ile başvurmuştur. Kızlarda ise memede büyüme şikayeti (%70) en sık başvuru sebebidir. Kızların %19'u ise izole genital kıllanma şikayeti (pubarş) ile başvurmuştur.
- Başvuru şikayeti başlama yaşları arasında kız ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamış olmasına rağmen erkeklerde başvuru yaşı ortalaması 8,68 kızlarda başvuru yaşı ortalaması 8,18 olarak görülmüş olup erkek cinsiyette başvuru yaşı anlamlı olarak daha büyük tespit edilmiştir. Bu durum erken yaşta pubik kıllanmanın erkek cinsiyette aileler tarafından patolojik kabul edilmesinde gecikme olduğunu düşünüldü.
- Kız ve erkek hastaların başvuru anındaki takvim yaşları, başvuru şikâyetinin ilk başlama zamanı, boy yaşı, kemik yaşı, ek hastalık varlığı, doğum haftası ve doğum kilosu olmak üzere özgeçmiş verileri karşılaştırıldığında cinsiyetler arası herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı.
- Cinsiyetler arasında başvuru boy,va,vki sds-percentil başvuru antropometrik verileri karşılaştırılmış ve cinsiyetler arasında antropometrik değerlendirmeler açısından bir anlamlılık saptanmamıştır.
- Olguların ilk başvurusundaki pubertal fizik muayenelerinde kızların %67 sinde telarş evre 2, %38'inde telarş evre 3, pubarş ise %45'inde evre 2, %18'inde evre 3 tespit edilmiştir. Erkeklerin başvuru puberte muayenesinde ise pubarş %75 evre 2, %25 evre 3 olarak görülmüştür.
- Kızların %70'inde memede büyüme şikayeti var iken yapılan fizik muayenede %85' inde telarş evre 2 veyahut daha ileri evrede tespit edilmiştir. Bu sonuç ailelerin farkındalığının artırılmasının gerekliliğini düşündürmüştür.
- Kızlarda ve erkeklerde anne menarş yaşı (kızlarda 12 yaş, erkeklerde 12.3 yaş) ortancası toplum değeri ile uyumlu saptanmıştır.

- Grubun genelinde hastaların 29'unda (%20,8) VKİ persentili 85-95 aralığında (fazla tartılı), 24'ünde (%17) 95-99 aralığında (obez) tespit edildi.
- Biyokimyasal değerlendirmede erkeklerin %100'ünde kızların %99,2'sinde başvuru LH sonucu 0,3 mIU/mL 'nin üzerinde saptanmıştır.
- Erkeklerde kranial MR görüntüleme oranı kızlara göre daha yüksek olmak ile beraber MR çekilen hastalarda intrakranial patoloji saptanma oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- Tedavisi tamamlanan kız hastalarda tedavi bitiminde boy sds (**p: 0,004**), boy persentil (**p:0,007**) değerleri başvuru değerlerine göre azalırken; VA (**p:<0,001**), VKİ (**p:<0,001**), VKİ sds (**p:<0,001**) değerleri ise başvuru değerine göre artmıştır.
- Tedavisi tamamlanan kız hastalar başlangıç ve tedavi bitiminde boy, VA, VKİ, ön görülen son boylarının değişimleri açısından kullanılan ilaçlar arasında karşılaştırdığımızda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- Çalışmamıza dahil edilen hastaların henüz final boya ulaşmamış olması nedeniyle ÖSB üzerinden yapılan değerlendirmeler çalışmamızın kısıtlılığı olarak düşünüldü.
- En az 2 yıl tedavi almış kız hastaları tedavi başlanma yaşlarına göre (<8 yaş ve ≥8 yaş) iki gruba ayırıp uzama hızı kemik yaşı değişimi/takvim yaşı değişimi, VKİ SDS ve persentil değişimi açısından kıyasladığımızda anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2016;4(3):265–74.
2. Carel J-C, Léger J. Precocious Puberty. *New England Journal of Medicine*. 2008 May 29;358(22).
3. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J-P. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. *Endocrine Reviews*. 2003; 668:693-24(5)
4. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *The BMJ*. 2020;368(January):1–7.
5. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;33(3):101265.
6. Tena-Sempere M. Deciphering puberty: Novel partners, novel mechanisms. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167(6):733–47.
7. Kele H, Dal FA. Puberte nöroendokrinolojisi ve gonadotropin salgılatıcı hormon nöronları. *Nobel Medicus*. 2019;15(2):17–24.
8. Knobil E. Remembrance: The discovery of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator and of its physiological significance. *Endocrinology*. 1992;131(3):1005–6.
9. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Molecular and cellular endocrinology*. 2006 Jul;254–255:91–6.

10. Colledge WH, Mei H, d'Anglemont de Tassigny X. Mouse models to study the central regulation of puberty. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010 Aug;324(1-2):12-20.
11. Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and the hypothalamic-pituitary regulation of the gonadotropin-gonadal axis. *Pituitary*. 2001;4(1-2):87-92.
12. Plant TM, Barker-Gibb ML. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. *Human Reproduction Update*. 2004;10(1):67-77.
13. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological Mechanisms of the Onset of Puberty in Primates. *Endocrine Reviews*. 2001 Feb 1;22(1):111-51.
14. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Hormone research*. 2002;57 Suppl 2:2-14.
15. Muir A. Precocious puberty. *Pediatrics in review*. 2006 Oct;27(10):373-81.
16. Biro FM. Normal puberty. *Clinical Gynecology*, Second Edition. 2015;493-505.
17. Marshall WA, Tanner JM. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Arch Dis Childh*. 1969;291.
18. Abacı A, Çatlı G, Aydın M. Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları- Türkiye Milli Pediatri Derneği Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Ortak Kılavuzu. 2014;(4):21-34.
19. Klein A, Belvoir F, Emerick J, Silvester J, Vogt S. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. *American family physician*. 2017;96(9):590-9.
20. Cheuiche AV, Guimarães Da Silveira L, Leila &, Pedroso De Paula C, Regina I, Lucena S, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *European Journal of Pediatrics* (2021) 180:3073-3087

21. Geler L, Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Seasonality in lower leg length velocity in prepubertal children. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway: 1992). 1994 Dec;83(12):1249–54.
22. Papadimitriou A. Timing of Puberty and Secular Trend in Human Maturation. In: *Puberty*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 121–36.
23. Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2015 Jul;38:73–88.
24. Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty. *Frontiers in Pediatrics*. 2019 May 8;7.
25. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar M v., Koch GG, et al. Secondary Sexual Characteristics and Menses in Young Girls Seen in Office Practice: A Study from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics*. 1997 Apr 1 [cited 2021 Oct 12];99(4):505–12.
26. Cabrera SM, Bright GM, Frane JW, Blethen SL, Lee PA. Age of thelarche and menarche in contemporary US females: a cross-sectional analysis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014 Jan 1;27(1–2).
27. Susman EJ, Houts RM, Steinberg L, Belsky J, Cauffman E, DeHart G, et al. Longitudinal Development of Secondary Sexual Characteristics in Girls and Boys Between Ages 9½ and 15½ Years. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2010 Feb 1;164(2):166.
28. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics*. 2013;132(6):1019–27.
29. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, Succop PA, Vangeepuram N, Pinney SM, et al. Pubertal Assessment Method and Baseline Characteristics in a Mixed Longitudinal Study of Girls. *PEDIATRICS*. 2010 Sep 1;126(3):e583–90.

30. Aksglaede L, Olsen LW, Sørensen TIA, Juul A. Forty Years Trends in Timing of Pubertal Growth Spurt in 157,000 Danish School Children. PLoS ONE. 2008 Jul 16;3(7):e2728.
31. Witchel SF, Topaloglu AK. Puberty. In: Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. Elsevier; 2019. p. 394-446.e16.
32. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In: Pediatric Endocrinology. Elsevier; 2014. p. 569-663.e1.
33. Lee Y, Styne D. Influences on the onset and tempo of puberty in human beings and implications for adolescent psychological development. Hormones and Behavior. 2013 Jul;64(2):250–61.
34. Mendle J. Beyond Pubertal Timing. Current Directions in Psychological Science. 2014 Jun 3;23(3):215–9.
35. Palmert MR, Chan Y-M, Dunkel L. Puberty and Its Disorders in the Male. In: Sperling Pediatric Endocrinology. Elsevier; 2021. p. 661–94.
36. Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, Slora E, Hussey M, Dowshen SA, et al. Secondary Sexual Characteristics in Boys: Data From the Pediatric Research in Office Settings Network. PEDIATRICS. 2012 Nov 1;130(5):e1058–68.
37. Wang Y. Is Obesity Associated With Early Sexual Maturation? A Comparison of the Association in American Boys Versus Girls. PEDIATRICS. 2002 Nov 1;110(5):903–10.
38. Day FR, Thomson DJ, Halgason et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. Nature genetics. 2017 Jun 1;49(6):834–41.
39. Day FR, Bulik-Sullivan B, Hinds DA, Finucane HK, Murabito JM, Tung JY, et al. Shared genetic aetiology of puberty timing between sexes and with health-related outcomes. Nature Communications. 2015 Dec 9;6(1):8842.

40. Mouritsen A, Aksglaede L, Sørensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main KM, et al. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *International Journal of Andrology*. 2010 Apr;33(2):346–59.
41. Clavel-Chapelon F. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre-and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *British journal of cancer*. 2002 Mar 4;86(5):723–7.
42. Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Krol ME, Reeves GK, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation*. 2015;131(3):237–44.
43. Day FR, Elks CE, Murray A, Ong KK, Perry JR. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. *Scientific reports*. 2015 Jun 18 ;5.
44. Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A pediatrician's guide to central precocious puberty. *Clinical Pediatrics*. 2015;54(5):414–24.
45. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991 Mar;20(1):1-14.
46. Çocuk Endokrinoljisinde Uzlaş, Santral Erken Pubertede Klinik Tanı ve Diğer Puberte Değişkenleri Nobel Kitabevi, 2014:35-36
47. Berberoğlu M. Puberty Precocious. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2010;4(1):61–4.
48. Cnossen MH, Stam EN, Cooiman LC, Simonsz HJ, Stroink H, Oranje AP, et al. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*. 1997 Oct;100(4):667–70.
49. Nishio S, Morioka T, Fukui M, Goto Y. Surgical treatment of intractable seizures due to hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*. 1994 ;35(3):514–9.

50. Chen M, Eugster EA. Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment. *Pediatric Drugs*. 2015;17(4):273–81.
51. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, da Silva PCA, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: Revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2016;60(2):163–72.
52. Cantas-Orsdemir S, Eugster EA. Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. 2019;14(2):123–30.
53. Caprio MG, Marco , Serafino D, de Feo A, Guerriero E, Perillo T, et al. Ultrasonographic and multimodal imaging of pediatric genital female diseases of sex development · Pelvic expansive masses. *Journal of Ultrasound*. 2019;22:273–89.
54. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *Plos one*. 2012 Jan 12;7(1).
55. Berberoğlu M. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management - Review. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2009 Jun 5;1(4):164–74.
56. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. In: *Pediatrics*. 2009.
57. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Pediatrics*. 2009;123(4)
58. Neely EK, Lee PA, Bloch CA, Larsen L, Yang D, Mattia-Goldberg C, et al. Leuprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty: hormonal suppression and recovery. *International journal of pediatric endocrinology*. 2010;2010:1–9.

59. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *European Journal of Endocrinology*. 2016;174(3):R79–87.
60. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, et al. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(1):109–17.
61. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, Montanari G, Giannone G, Cappa M, et al. The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(2):433–9.
62. Rey RA, Ibanez L, Sant Joan de Déu Barcelona H, George Paltoglou S, Farello G, Altieri C, et al. Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;1:147.
63. Vottero A, Capelletti M, Giuliodori S, Viani I, Ziveri M, Neri TM, et al. Decreased androgen receptor gene methylation in premature pubarche: a novel pathogenetic mechanism? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(3):968–72.
64. Göktuğ A, Aycan Z, Önder A, Sağsak E, Keskin M, Çetinkaya S. Evaluation of Premature Pubarche Cases: A Single Center Experience. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2016;1-6
65. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *The Journal of Pediatrics*. 1995 Jul;127(1).
66. De Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *European Journal of Endocrinology*. 2006 Jun;154(6).

67. Soriano-Guillé L, Corripio R, Ignacio Labarta J, Cañete R, Castro-Feijó 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.
68. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, Sevinç Ö. Pubertal Development of Turkish Children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2008 Jan;21(10).
69. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. Puberty and Influencing Factors in Schoolgirls Living in Istanbul: End of the Secular Trend? *Pediatrics*. 2011 Jul 1;128(1):e40–5.
70. 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. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2011 Jan 10;1(1).
71. Giabiconi E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva A-C, Brauner R. Presentation of 493 Consecutive Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Single-Center Study. *PlosOne*. 2013 Jul 30;8(7).
72. Prété G, Couto-Silva A-C, Trivin C, Brauner R. Idiopathic central precocious puberty in girls: presentation factors. 2008; 1471-2431/8/27
73. Leka-Emiri S, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. The mystery of puberty initiation: genetics and epigenetics of idiopathic central precocious puberty (ICPP). *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017;40(8):789–802.
74. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *The New England journal of medicine*. 2013 Jun 27 ;368(26):2467–75.
75. Kaplowitz P. Clinical Characteristics of 104 Children Referred for Evaluation of Precocious Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004 Aug;89(8).

76. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, Onag A, Egemen A. Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Human Development*. 2004 Feb 1;76(2):115–25.
77. Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual maturation in Turkish girls. *Annals Of Human Biology*. 1975;2(1):49–59.
78. Alikasifoglu A, Vuralli D, Gonc EN, Ozon A, Kandemir N. E-Mail Changing Etiological Trends in Male Precocious Puberty: Evaluation of 100 Cases with Central Precocious Puberty over the Last Decade. *Horm Res Paediatr*. 2015 ;83:340–4.
79. Lee J, Kim J, Yang A, Cho SY, Jin DK. Etiological trends in male central precocious puberty. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018 Jun 1;23(2):75–80.
80. Blencowe H, Cousens DipMathStat S, Narwal R, Adler A, Vera Garcia MPH C, Health Organization W, et al. Articles 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. *The Lancet*. 2012 ;379:2162–72.
81. Evenly J, Wood CL, Nair H, Williams TC. Preterm birth and the timing of puberty: A systematic review. *BMC Pediatrics*. 2018 Jan 8;18(1).
82. Chisholm JS, Quinlivan JA, Petersen RW, Coall DA. Early Stress Predicts Age at Menarche and First Birth, Adult Attachment, and Expected Lifespan. *Human Nature*. 2005;16(3):3–5.
83. De Simone M, Farello G, Palumbo M, Gentile T, Ciuffreda M, Olioso P, et al. Growth charts, growth velocity and bone development in childhood obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* . 1995 ;19(12):851–7.
84. Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine R v., Hassink SG. Effect of Obesity on Estradiol Level, and Its Relationship to Leptin, Bone Maturation, and Bone Mineral Density in Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998 Oct 1;83(10):3469–75.

85. Davison KK, Susman EJ, Birch LL. Percent Body Fat at Age 5 Predicts Earlier Pubertal Development Among Girls at Age 9. *Pediatrics*. 2003 Apr;111(4):815–21.
86. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal Of environmental Research and Public Health*. 2017;14:1266
87. Park J, Hwang TH, Kim Y-D, Han H-S. 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. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2018 Mar 31;23(1):14–20.
88. Kara Ö. Evaluation of the Clinical Characteristics of the Girls with Central Precocious Puberty at Diagnosis and During Treatment. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2019;1–6.
89. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB. Gonadotropin Secretory Dynamics During Puberty in Normal Girls and Boys. Vol. 71, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1990.
90. Tanaka T, Hibi I, Kato K, Saito S, Shimizu N, Suwa S, et al. A Dose Finding Study of a Super Long-Acting Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analog (Leuprolide Acetate Depot, TAP-144-SR) in the Treatment of Central Precocious Puberty. 1991;38(4):369–76.
91. Vurallı D, Alikasıfoğlu A, İyigün İ, Canoruç D, Ozon A, Gönç N, et al. Treatment with Depot Leuprolide Acetate in Girls with Idiopathic Precocious Puberty: What Parameter should be Used in Deciding on the Initial Dose? ORIGINAL ARTICLE. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(1):37–44.
92. Aka S, Abali S, Taskin A, Bengur FB, Semiz S. Comparison of two different gnRH analogs' impact on final height in girls with early puberty: Triptorelin acetate vs. leuprolide acetate. *Acta Endocrinologica*. 2020;16(4):402–8.

93. Lanes R, Soros A, Jakubowicz S. Accelerated Versus Slowly Progressive Forms of Puberty in Girls with Precocious and Early Puberty. Gonadotropin Suppressive Effect and Final Height Obtained with Two Different Analogs. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2004 Jan;17(5).
94. Massart F, Federico G, Harrell JC, Saggese G. Growth Outcome during GnRH Agonist Treatments for Slowly Progressive Central Precocious Puberty. *Neuroendocrinology*. 2009;90(3).
95. Baek J-W, Nam H-K, Jin D, Oh YJ, Rhie Y-J, Lee K-H. Age of menarche and near adult height after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with central precocious puberty. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2014;19(1):27.
96. Bhagavath B, Bradshaw K. Puberty and Its Disorders. *Pediatric Endocrinology*. 2006;26;297–328.
97. 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. *Clinical endocrinology*. 2004 Nov ;61(5):626–34.
98. Lazar Padoa A, Phillip M. Growth Pattern and Final Height after Cessation of Gonadotropin-Suppressive Therapy in Girls with Central Sexual Precocity. 2007; 2(9):3483–3489
99. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child [Internet]*. 1999 [cited 2021 Nov 9];81:329–32.
100. Micillo M, Salerno M, Officioso A, Perna E, Gasparini N, Pisaturo L, et al. Near final height after gnRH agonist treatment in central precocious puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2000 Jul 1 13(suppl.1):787–90.

101. Şahin NM, Uğraş Dikmen A, Çetinkaya S, Aycan Z. Subnormal Growth Velocity and Related Factors During GnRH Analog Therapy for Idiopathic Central Precocious Puberty Original Article. J Clin Res Pediatric Endocrinol. 2018;10(3):239–46.
102. Şimşek Onat P. Effect of gonadotropin releasing hormone analog treatment on final height in girls aged 6-10 years with central precocious and early puberty. Türk Pediatri Arşivi. 2020; Dec 16;55(4):361-369.
103. Censani M, Feuer A, Orton S, Askin G, Vogiatzi M. Changes in body mass index in children on gonadotropin-releasing hormone agonist therapy with precocious puberty, early puberty or short stature. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2019 Oct 25;32(10).
104. Lazar L, Lebenthal Y, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, de Vries L, Phillip M, et al. Treated and Untreated Women With Idiopathic Precocious Puberty: BMI Evolution, Metabolic Outcome, and General Health Between Third and Fifth Decades. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015 Apr;100(4).

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

SAYI:	Tarih: 18.11.2020
KONU: Etik Kurulu Kararı	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Puberte Prekoks Tanılı Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin İncelenmesi
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 HAMDİ CİHAN EMEKSİZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ			
	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	☐
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0658	Tarih: 18.11.2020
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın 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.	

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

KARAR FORMU

SAYI:	Tarih: 18.11.2020
KONU: Etik Kurulu Kararı	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Puberte Prekoks Tanılı Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin İncelenmesi
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 ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	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

Tarih: 15.09.2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ YÖNETİMİNE

1. ARAŞTIRMANIN ADI:

Puberte Prekoks Tanılı Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin İncelenmesi başlıklı çalışmayı, İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesinde Ağustos 2015- Ağustos 2020 tarihleri arasında yapabilmek için gerekli iznin tarafınızdan verilmesi hususunda gereğini saygılarımla arz ederim.

Ayrıca bu çalışma esnasında, kurumun kurallarına uyacağımı, kapsam dışı hiçbir veri ve kişisel bilgi toplamayacağımı, veri toplarken kurumun ve kişilerin rızasını alacağımı, kurumun istemesi halinde etik kurul izni alacağımı, kurumun izin verdiği süre içinde araştırmamı yürüteceğimi, çok merkezli veya girişimsel araştırmalar için İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü'nden ilave izin alacağımı taahhüt ederim.

Başvuruda Bulunan Kişinin:

TC Kimlik No

Adı Soyadı

Bölüm, Unvan

Adres

İletişim

İmza

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof.Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na,

Sorumlu araştırmacısı olduğum "Puberte Prekoks Tanılı Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin İncelenmesi" isimli çalışma 18.11.2020 tarihinde 2020/0658 karar No'su ile etik kurul onayı almıştır. Etik kurul karar formuna çalışmanın açık adı "Puberte Prekoks Tanılı Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin İncelenmesi" şeklinde kelime eksiği ile hatalı kaydedilmiştir. Çalışma adının "Puberte Prekoks Tanılı Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin İncelenmesi" şeklinde yazılmasını rica ederim .

Sorumlu Araştırmacı :

Doç. Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ

Yardımcı Araştırmacı :

Banu Bahar KARAÇUHA SAĞLAMCI