



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ERKEN ERGENLİK İLE İZLENEN HASTALARDA TEDAVİ
ALAN VE TEDAVİ ALMAYAN GRUBUN KLİNİK VE
ANTROPOMETRİK BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Neslihan KORKMAZ UZUNÖMER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2022



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ERKEN ERGENLİK İLE İZLENEN HASTALARDA TEDAVİ
ALAN VE TEDAVİ ALMAYAN GRUBUN KLİNİK VE
ANTROPOMETRİK BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Neslihan KORKMAZ UZUNÖMER
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hasan Murat AYDIN

SAMSUN-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince her zaman bizlerle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, desteklerini esirgemeyen, anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR olmak üzere eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim. Tıp eğitimi bir usta çırak ilişkisidir. Pandemi süresinde dahi bizden emeğini esirgemeyen hocalarımla usta olarak bana öğrettikleri ile hekimlik mesleğimde yol alacağım.

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde yolumu aydınlatan, yoğun iş temposunda bana vaktini ayıran, tezimin her aşamasında yanımda olan sevgili tez hocam Prof. Dr. H. Murat AYDIN hocama,

Çalışmamın aşamalarında bana yardımını ve emeğini esirgemeyen sayın Uzm.Dr. Gülden Yıldırım USTA ve Uzm. Dr. Cem METE' ye,

Dostlukları ile asistanlık hayatımda mutlu anılar biriktirmemi sağlayan ve zor dönemlerimde hep yanımda olan tüm asistan doktor arkadaşlarıma, en kıymetli arkadaşım Dr. Handenur DEMİR KOCA'ya, tezimi oluştururken her aşamada yanımda olan Dr. Burak DEMİRCİOĞLU'na,

Beni her zaman destekleyen, eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, bana ait olan tüm güzel şeyleri borçlu olduğum, beni sevgi ile büyüten canım aileme,

Hayatımın her aşamasını kolaylaştıran başarılarımla arkasındaki gerçek kahraman eşim Caner UZUNÖMER'e,

Annelik duygusunu bana yaşatan, doğduğu andan itibaren en büyük neşe kaynağım biricik kızım Birce Lina'ya

En içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Neslihan KORKMAZ UZUNÖMER

BEYAN

“Erken Ergenlik İle İzlenen Hastalarda Tedavi Alan ve Tedavi Almayan Grubun Klinik ve Antropometrik Bulgularının Karşılaştırılması” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, etik dışı davranışımın olmadığını, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Neslihan KORKMAZ UZUNÖMER

2022

ÖZET

Amaç: Erken ergenlik ile izlenen gonadotropin releasing hormon analogu(GnRHa) tedavisi alan ve almayan hastalar karşılaştırılarak, erişkin final boylarının(EFB) karşılaştırılması, antropometrik değerlerin değişimi, tedaviye yanıtlarını etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve tedavinin beden kitle indeksi(VKİ) üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 140 hasta, GnRHa tedavisi alan hastalar Grup 1 (n:59) ve tedavi almayan hastalar Grup 2 (n:81) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastaların, başvuru anında, 6. ay, 12. ay, 24. ay ve 36. aydaki antropetrik ölçümleri, özgeçmiş, soygeçmiş, labaratuvar ve görüntüleme bulguları kaydedildi.

Bulgular: Hastalarımızın %92'si kız hastaydı. Hastaların %11,42'si gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı(SGA), %15'i gestasyon haftasına göre yüksek doğum ağırlığı(LGA) doğum öyküsüne sahipti ve Grup 1'de SGA çocukların (107 ay), Grup 2'de LGA çocukların (95 ay) menarş yaşının ortalamaları toplumdan daha düşük bulundu. Bazal estrasiol(E2), lüteinleştirici hormon(LH) ve folikül stimüle edici hormon(FSH) değerleri ilk başvuruda Grup 1'de önemli oranda yüksekti ($p<0,05$). Grup 1'de başvuru sırasındaki VKİ ortalaması tedavinin 36. ayında azalmış bulundu (Sırasıyla $1,55\pm 3,59$ / $0,52\pm 1,66$). Grup 1'de öngörülen erişkin boy(ÖEB) SDS değerleri ilk başvuruda $-0,31\pm 1,31$, 36.ayda $-0,72\pm 1,29$ olup azaldığı görüldü, Grup 2 de azalma olmadı. Grup 1'de EFB'ye ulaşan 14 vakanın tamamı hedef boy(HB) aralığında veya üzerinde ($HB\pm 1$ SDS) EFB'ye sahipti. Grup 2 de 36 hasta EFB'ye ulaştı, 5 hasta (13,88) HB aralığının altında kaldı.

Sonuç: Çalışmamızda SGA doğum oranı insidansı toplumdakinden fazlaydı ve SGA, LGA çocukların menarş yaşının daha düşük olduğu saptandı. GnRHa tedavisinin VKİ üzerinde olumsuz etkisi saptanmadı. Grup 1'de hastaların ÖEB'lerinin Grup 2'den daha düşük olmasına rağmen tedavi sonrası EFB'lerinin HB aralığında sonlanması tedavinin etkinliğini göstermektedir ancak kanıt için daha fazla sayıda hasta ile çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Gonadotropin Releasing Hormon Agonisti(GnRHa), Puberte Prekoks, Erişkin final boyu(EFB)

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to compare the patients who received and did not receive Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) treatment, to compare the adult final height(FH), the change in anthropometric values, to determine the factors affecting the response to the treatment and to evaluate the effect of the treatment on body mass index (BMI).

Materials and Methods: In the study, 140 patients were divided into two groups as Group 1 (n:59) patients who received GnRHa treatment and Group 2 (n:81) patients who did not receive treatment. Anthropetric measurements, history, family history, laboratory and imaging findings of the patients at the time of admission, at the 6th, 12th, 24th and 36th months were recorded.

Results: 92% of our patients were female patients. 11.42% of the patients had a history of small for gestational age(SGA) and 15% of them had large for gestational age(LGA) birth history. The mean age at menarche of SGA children (107 months) in Group 1 and LGA children (95 months) in Group 2 were found to be lower. Basal Östradiol(E2), luteinizing hormone(LH) and follicle stimulating hormone(FSH) values were significantly higher in Group I at the first admission ($p<0.05$). In Group I treated with GnRHa, the mean BMI SDS was 1.55 ± 3.59 at admission and 0.52 ± 1.66 at 36 months. Predicted adult height(PAH) SDS values in Group 1 were -0.31 ± 1.31 at the first admission, -0.72 ± 1.29 at 36 months, and decreased in Group 2. All 14 cases in Group 1 who reached final height(FH) had FH in the height target height(TH) range or above ($TA\pm 1$ SDS). In group 2, 36 patients reached FH, 5 patients (13.88) remained below the TA range.

Conclusion: In our study, the incidence of SGA birth rate was higher than that in the general population and SGA children were found to have a lower age at menarche. No negative effect of GnRHa treatment on BMI was detected. Although the PAH's of the patients in Group 1 were lower than those in Group 2, the fact that their FH's ended in the TA range after treatment shows the effectiveness of the treatment but Further studies with larger numbers of patients are needed for evidence.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ergenliğin tanımı	3
2.2. Normal ergenlik gelişimi	4
2.3. Ergenlik başlangıç yaşında yüzyılın eğilimi	4
2.4. Hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninde hormonal etkileşim:.....	6
2.4.1. GnRH	6
2.4.2. Gonadotropinler (FSH ve LH)	10
2.4.4. Aktivin	12
2.4.5. Follistatin	12
2.4.6. Anti-müllerian Hormon (AMH).....	12
2.4.7. Leptin	12
2.4.8. Cinsiyet steroidleri	13
2.5. Adrenarş.....	14
2.6. Ergenlikte Fiziksel Değişiklikler	15
2.6.1. Kızlarda ergenlikte fiziksel değişiklikler	15
2.6.2. Erkeklerde ergenlikte fiziksel değişiklikler	19
2.7. Ergenlikte büyüme atağı, boy uzaması ve iskelet sistemi maturasyonu	22
2.8. Ergenlikte Kemik Büyümesi ve Kemik Mineral Yoğunluğu.....	23
2.9. Ergenlikte Vücut Ağırlığı ve Kompozisyonu	24
2.10. Ergenlikte Kemik Yaşı Değişimi	24
2.11. Normal Varyant Erken Ergenlik	24
2.11.1. Prematür Telarş	24
2.11.2. Prematür Adrenarş	25
2.11.3. İzole Prematür Menarş	28
2.12. Erken Ergenlik	29
2.12.1. Erken Ergenliğin Tanımı.....	29
2.12.2. Santral Erken Ergenlik (GnRH bağımlı veya gerçek erken ergenlik).....	31

2.12.2.1 Santral Erken Ergenlik Tanısı	33
2.12.2.1.1. SEE tanısı hormonal değerlendirme.....	33
2.12.2.1.2. SEE tanısı kemik Yaşı.....	35
2.12.2.1.3. SEE tanısı Pelvis Ultrasonografisi	35
2.12.2.1.4. SEE tanısı santral görüntüleme	36
2.12.2.2. SEE Tedavisi.....	37
2.12.3. Periferik Erken Ergenlik (GnRH bağımlı olmayan erken ergenlik)	41
2.12.3.1. Erkeklerde İzoseksüel erken periferik ergenlik.....	41
2.12.3.2. Kızlarda İzoseksüel erken periferik ergenlik.....	43
2.12.3.3. Her iki cinsten İzoseksüel erken periferik ergenlik.....	44
2.12.3.4. Erkeklerde heteroseksüel erken periferik ergenlik.....	46
2.12.3.5. Kızlarda heteroseksüel erken periferik ergenlik.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.2. Olguların Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterler	48
3.3. Olguların Dışlanma Kriterleri	48
3.4. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler	50
3.4.1. Antropometrik Ölçümler.....	50
3.4.2. Laboratuvar Tetkikleri	50
3.4.3. Görüntüleme yöntemleri	51
3.5. İstatistiksel değerlendirme	51
4. BULGULAR.....	53
4.2. Hastaların Özgeçmiş, Soygeçmiş ve Başvuru Bulguları.....	53
4.3. Hastaların İlk Başvuru Sırasındaki Pubertal Bulguları ve Antropometrik Bulguları	55
4.4. Hastaların Görüntüleme Bulgularının Kıyaslanması	57
4.5. Hasta takiplerinin 6.ayında pubertal bulguları ve antropometrik bulguları	58
4.6. Hastaların 12.ayında pubertal ve antropometrik bulguları.....	60
4.7. Hastaların 24.ayında pubertal bulguları ve antropometrik bulguları	61
4.8. Hastaların 36.ayında pubertal ve antropometrik bulguları.....	62
4.9. Hastaların Başvuru Yıllarına Göre Antropometrik Ölçümlerinin Değişim Grafipleri	65
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇLAR.....	80
7. KAYNAKLAR	82
EKLER	98

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: Abartılı Adrenarş
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFP	: Alfa Fetoprotein
AGA	: Appropriate for Gestational Age
AMH	: Anti-müllerian Hormon
ANOS1	: Anosmin-1 Geni
AR	: Androjen Reseptörü
BH	: Büyüme Hızı
CHD7	: Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 7
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
EBF2	: EIN3-binding F-box protein 2
ECLIA	: Electrochemiluminiscense immunoassay
EFB	: Erişkin Final Boyu
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
FGFR1	: Fibroblast Growth Factor Receptor 1
FGF8	: Fibroblast growth factor 8
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GnRH_a	: Gonadotropin Releasing Hormon Agonisti
GRP54	: Kromozom G Protein-Coupled Reseptör 54
FSH	: Folikül Stimüle Hormon
hCG	: Human Koriyonik Gonadotropin
HGF	: Hücre Dışı Matriks Molekülleri
HH	: Hipogonadotropik Hipogonadizm
HHG	: Hipotalamo Hipofizer-Gonadal
HS6ST1	: Heparan Sulfate 6-O-Sulfotransferase 1
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IM	: İntramüsküler
IN	: İntranazal

KAL 1	: Kallmann syndrome 1
Kg	: Kilogram
KISS1	: Kisspeptin 1
KISS1R	: Kisspeptin Receptor
KY	: Kemik Yaşı
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LEP	: Leptin
LEPR	: Leptin Receptor
LGA	: Large for Gestational Age
LH	: Lutein Hormon
min –maks:	minimum –maksimum
mg/kg	: miligram/Kilogram
ml	:mililitre
mU/L	:miliünite/Litre
MKRN3	: Makorin Ring Finger Protein 3
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NCAM	: Adhezyon Molekülleri
ng/ml	: Nanogram/Mililitre
NPY	: Nöropeptit Y
NSMF	: NMDA synaptonuclear signaling and neuronal migration factor
NVEE	: Normal Varyant Erken Ergenlik
ÖEB	: Öngörülen Erişkin Boyda
PAH	: Pedicted Adult Height
PPP	: Periferik Puberte Prekoks
PROK2	: Prokineticin 2
PROKR2	: Prokineticin Receptor 2
SD	: Standat Sapma
SDS	: Standart Deviasyon Skoru
SGA	: Small For Gestational Age/Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin

SEMA3A:	Semaphorin-3A
SEMA3AE:	Semaphorin-3AE
SEE	: Santral Erken Ergenlik
SF1	: Steroidogenic Factor 1
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin
SK	: Subkutan
SSS	: Santral sinir sistemi
PA	: Prematür Adrenarş
PEE	: Periferik erken ergenlik
PGE2	: Prostaglandin E2
PRL	: Prolaktin
PT	: Prematür telarş
sT4	: Serbest T4, tiroid hormonu
TAC3	: Tachykinin Precursor 3
TAC3R	: Tachykinin receptor 3
TD	: Transdermal
TGF B	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü B1
TSH	: Tiroid Stimüle Hormon
TY	: Takvim Yaşı
USG	: Ultra Sonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YBUH	: Yıllık boy uzama hızı
WDR11	: WD repeat domain 11
WHO	: World Health Organization
VIP	: Vasoaktif intestinal peptit
ZR	: Zona Retikularis
mcg/L	: mikrogram/Litre
17-OHP	: 17-hidroksiprogesteron

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Yıllar itibariyle ülkelere göre menarş yaşları[33].	6
Şekil 2.2. Günümüzde puberte ile ilişkisi bildirilmiş olan genler [53].	9
Şekil 2.3. İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmin genetik temeli [54]	10
Şekil 2.4. Hipotalamik-hipofiz-yumurtalık eksenini ve ergenlik[56].	11
Şekil 2.5. Hipotalamik-hipofiz-testis eksenini ve ergenlik[56].	11
Şekil 2.6. Tanner evrelemesine göre meme gelişimi [82].	16
Şekil 2.7. Tanner evrelemesine göre pubik kıllanma [82]	17
Şekil 2.8. Adet döngüsü	18
Şekil 2.9. Tanner' a göre erkek cinsel gelişim basamakları [82]	20
Şekil 2.10. Prader orşidometresi [91].	22
Şekil 2.11. McCune-Albright sendromunda Café-au-lait lekeleri[188].	44
Şekil 4.1. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama KY değişim grafiği	65
Şekil 4.2. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama BY değişim grafiği.	66
Şekil 4.3. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama vücut ağırlığı değişim grafiği	66
Şekil 4.4. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama vücut ağırlığı SDS değişim grafiği	67
Şekil 4.5. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama boy değişim grafiği	67
Şekil 4.6. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama boy SDS değişim grafiği	68
Şekil 4.7. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama VKI değişim grafiği	68
Şekil 4.8. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama VKI SDS değişim grafiği	69
Şekil 4.9. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama ÖEB değişim grafiği	69
Şekil 4.10. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama ÖEB SDS değişim grafiği	70

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. Hızlı ilerleyen ve ilerleyici olmayan erken pubertede ayırıcı özellikler[103].	30
Tablo 2.2. Erken ergenlik nedenleri [34, 137-141].....	31
Tablo 2.3. SEE tanısında İV GnRH testinde ölçülen LH düzeyi için ölçüm metoduna göre belirlenmiş eşik değerler. (uzlaş).....	34
Tablo 2.4. Tanner evrelemesine göre uterus ve over ölçümleri.....	36
Tablo 2.5. GnRH analoglarının özellikleri [20].....	39
Tablo 2.6. GnRH analoglarının depo formları [16].....	39
Tablo 2.7. GnRH analoglarının hızlı etkili formları [20].....	39
Tablo 2.8. GnRH analog tedavisinin izlenmesi[172].....	40
Tablo 4.1. Grup I ve Grup II'deki hastaların klinik, doğum ve aile öyküsü, özelliklerinin karşılaştırılması [ortalama±SD] Tablo 4.4 sıraya alalım.....	54
Tablo 4.2. Grup I ve Grup II'deki hastaların ilk başvuru sırasındaki demografik, antropometrik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.3. Grup I ve Grup II'deki hastaların ilk başvuru sırasındaki puberte bulgularının karşılaştırılması n(%).....	57
Tablo 4.4. Grup I ve Grup II'deki hastaların MRG bulgularının karşılaştırılması [n(%)].	58
Tablo 4.5. Grup I ve Grup II'deki hastaların 6. ay demografik, antropometrik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması [Ortalama±SD].....	59
Tablo 4.6. Grup I ve Grup II'deki hastaların 6.ay sırasındaki puberte bulgularının karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.7. Grup I ve Grup II'deki hastaların 12. ay demografik, antropometrik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması [Ortalama±SD].....	60
Tablo 4.8. Grup I ve Grup II'deki hastaların 12.ay sırasındaki puberte bulgularının karşılaştırılması n(%).....	61
Tablo 4.9. Grup I ve Grup II'deki hastaların 24. ay demografik, antropometrik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması [Ortalama±SD].....	62
Tablo 4.10. Grup I ve Grup II'deki hastaların 24.ay sırasındaki puberte bulgularının karşılaştırılması n(%).....	62
Tablo 4.11. Grup I ve Grup II'deki hastaların 36. ay demografik, antropometrik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması [Ortalama±SD].....	63
Tablo 4.12. Grup I ve Grup II'deki hastaların 36.ay sırasındaki puberte bulgularının karşılaştırılması n(%).....	64
Tablo 4.13. Grupların takip süresi boyunca TY, KY, BY ortalama değerleri ile boy, vücut ağırlığı, VKI ve ÖEB değerlerinin ortalama değerlerindeki değişimlere ait veriler.....	64
Tablo 4.14. Grup I' de EFB'yi etkileyen değişkenlerin çoklu lineer regresyon analizi sonuçları.....	70
Tablo 4.15. Grup 2' de EFB'u etkileyen değişkenlerin çoklu lineer regresyon analizi sonuçları.....	71
Tablo 4.16. Grup 1. final boy ile ilk muayenede ölçülen boy ve hedef boy, Bazal LH ve Bazal KY arasındaki korelasyon analizi sonuçları.....	71
Tablo 4.17. Grup 2. final boy ile ilk muayenede ölçülen boy ve hedef boy, Bazal LH ve Bazal KY arasındaki korelasyon analizi sonuçları.....	72

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ergenlik, cinse özgü dış görünümün geliştiği, cinsel olgunlaşma ve üreme yeteneğinin kazanıldığı çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemidir [1, 2]. Ergenlik hipotalamo hipofizer-gonadal (HHG) eksenin olgunlaşması ve aktivasyon kazanması ile başlar, seks hormonlarının etkilediği organlar gelişir ve ikincil cinsiyet özellikleri ortaya çıkar. Erkeklerde testis hacminde artış, penis büyümesi, pubik kıllanma, aksiller kıllanma ve boy patlaması yaşanır. Kızlarda meme tomurcuklarının oluşması ergenliğin ilk işaretidir. Bu işareti pubik ve aksiller kıllanma izler, boy patlaması yaşanır ve sonrasında menarş olur [3-5]. Her iki cinsiyette de bu dönemin sonunda uzun kemiklerdeki epifiz plakları kapanarak kişi erişkin boya ulaşır ve büyüme durur. Ergenlik süreci üreme kapasitesini kazanma ile sonlanır [6].

Normal ergenlik başlama yaşı aralığı Marshall ve Tanner'in 1960'lı yıllarda yürütmüş oldukları çalışmanın verilerine göre kızlarda 8-13 yaş, erkeklerde ise 9-14 yaş arasında kabul edilir [7, 8]. Kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce ergenlik bulgularının ortaya çıkması "erken ergenlik" olarak tanımlanır. Erken ergenlik boy kısalığı, erken menarş ve davranışsal sorunlara yol açabilir ve bu nedenle tedavisi önemlidir. Tedavi kararı verilirken bazı parametrelerin değerlendirilmesi gerekir. Bu parametreler; ergenliğin ilerleme hızı, kemik yaşının ileriliği, öngörülen erişkin boyda (ÖEB) kayıpların oluşması ve çocuğun psikolojik durum değerlendirmesidir. Santral erken ergenlik(SEE) tedavisinde hipotalamo-hipofiz-gonad aksını (HHG) baskılayan gonadotropin releasing hormon agonisti (GnRHa) kullanılır. Periferik erken ergenlik (PEE) tedavisinde ise altta yatan nedene yönelik tedavi edilir [9]. Bu çalışmada;

- 1) Erken ergenlik (EE) tanısı alan çocuklarda, başvuru sırasındaki antropometrik ölçümlerin ve hormonal değerlerin incelenmesi,
- 2) Hastaları vücut kile indeksine (VKİ) göre sınıflandırarak, VKİ'nin ergenlik başlangıç bulgularına ve ergenlik seyrine etkisinin incelenmesi,
- 3) Tedavi verilen ve verilmeyen hasta gruplarının başvuru özelliklerinin, takipleri sırasındaki antropometrik özelliklerinin ve puberte bulgularının karşılaştırılması,

- 4) Hastalarda GnRHa tedavisinin antropometrik bulgular ve öngörülen ÖEB üzerine etkisini değerlendirilmesi,
- 5) Tedavi verilen ve verilmeyen grupların erişkin final boylarının (EFB) karşılaştırılması,
- 6) Erken ergenlikte GnRHa tedavisinin VKİ üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ergenliğin tanımı

Puberte, kız ve erkek her iki cinsiyette fiziksel özelliklerin gözle görülür bir şekilde değiştiği ve üreme sisteminin olgunluğa eriştiği bir dönemdir [10, 11]. Pubertede vücut yağ oranı değişir kemik mineral yoğunluğu artar, iskelet olgunlaşması hızlanır, epifiz plakları kapanır ve EFB [12, 13]. Puberte dönemi tanımlaması bu fiziksel ve cinsel gelişimi ifade ederken adölesan dönem tanımlaması ise psikolojik ve sosyal gelişimi ifade eder [14]. Ergenlikte kilit görevi gören iki fizyolojik olay vardır. Bu olaylardan ilki gonadarş olarak tanımlanır. Gonadarş HHG aksın aktifleşmesi ile başlar, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) uyarılması ile devam eder ve sonuç olarak gonadlar aktive olur. İkinci fizyolojik olay adrenarştır. Adrenarş, adrenal korteksin ilerleyici olgunlaşmasını ifade eder serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) seviyesindeki artış ile gösterilir. Fiziksel olarak pubik kıllanma, aksiller kıllanma, yetişkin ter kokusu, akne, saçlarda yağlanma ve ciltte yağlanma ile klinikte kendini gösterir [15].

Erken ergenlik; santral erken ergenlik (gonadotropin bağımlı =gerçek erken ergenlik) veya periferik erken ergenlik (gonadotropin bağımsız =yalancı erken ergenlik) olarak 2 ana grupta değerlendirilir [16, 17]. Santral erken ergenlik sıklığı 1:5000 ile 1:10000 arasında değişmektedir. Santral erken ergenlik kızlarda erkeklere göre daha siktir (15 - 20:1) ve çoğunlukla idiyopatiktir (%74-90) [18]. Santral erken ergenlik ve PEE dışında kalan tanımlar da söz konusudur. Erken yaşta gelişen sekonder cinsiyet karakteri, altta yatan bir patolojiye bağılı değilse ve izlemde belirgin bir ilerleme göstermiyorsa, normal varyant erken ergenlik(NVEE) söz konusudur [12]. Normal varyant erken ergenlik genellikle izoledir. NVEE prematür telarş (PT), prematür menarş (PM), prematür adrenarş (PA) olarak sınıflandırılır. Normal varyant erken ergenlik genellikle tedavi gerektirmez. Normal varyant erken ergenlik gibi başvuran çocukların ergenlik temposunun ve diğer cinsel gelişim bulgularının izlenmesi gerekmektedir. Bazı vakalar izlemde hızlı tempo ile ilerleyerek SEE tanısı alabilir. Bu nedenle düzenli izlem doğru tanı koyulması açısından ve tedavi açısından önemlidir [19].

Ergenlik bulgusu 7 yaşından önce başlayan ve seyri hızlı olan hastalar tedaviden en fazla fayda gören gruptur. Ancak tedavi gerektiren 7 yaşından büyük çocukların tedaviye yanıtları da değişkendir [20]. Hızlı tempolu ergenlik bulgusu olanlar tedaviden fayda görürken, yavaş tempolu ergenlik bulgusu olan çocuklar tedavi gerekmeksizin ÖEB hedeflerine ulaşabilirler [21]. Mevcut çalışmalar 8-10 yaş arasında verilen tedavinin ÖEB'a etkisinin olmadığını göstermiştir [22]. Uzlaş 2009 raporunda 6 yaşından sonra tedavi başlama kararını klinisyene bırakmıştır [20].

2.2.Normal ergenlik gelişimi

Cinsiyet hormonlarının sentezini kontrol eden karmaşık bir nöroendokrin ağ vardır ve bu ağın merkezinde GnRH salgılayan nöronlar bulunur [13, 23]. Bu ağ çeşitli glial hücrelerin birleşiminden meydana gelir. Bu glial hücreler kispeptinler, tanisitler, astrositler ve ependimal hücrelerdir. Kispeptinler nörokinin B ve dinorfin salgılayan hücrelerdir. Tanisitler üçüncü ventrikülün özelleşmiş ependimal hücreleri olarak bilinir. Bütün bu hücreler topluluğu GnRH'ın pulsatil salınımını sağlamak için hep birlikte hareket ederler [24].

Hipotalamo hipofizer aksın gelişimi anne karnında başlar ve üreme yeteneği kazanana kadar devam eder. Gestasyonun 20. Haftasından itibaren HHG aksı fonksiyoneldir ve doğuma kadar aktif kalır. Doğuma doğru plasental hormonların etkisiyle aks inaktif olur. Bebeğin dünyaya gelmesi ile plasental seks steroidleri ani kesilir, feed back mekanizması bozulur ve 1-3 ay boyunca LH ile FSH düzeyleri artar. Bu dönem 'minipuberte' olarak isimlendirilir [25]. Sonrasında 8-9 yaşa kadar gonadotropinlerin düşük seviyede kaldığı sessiz döneme girilir. Ergenlik ile birlikte HHG aksı yeniden aktivite olur. Hipotalamo hipofizer aksı tetikleyen, puberte başlangıç yaşını belirleyen genetik faktörlerin mekanizmaları tam açık değildir. [26].

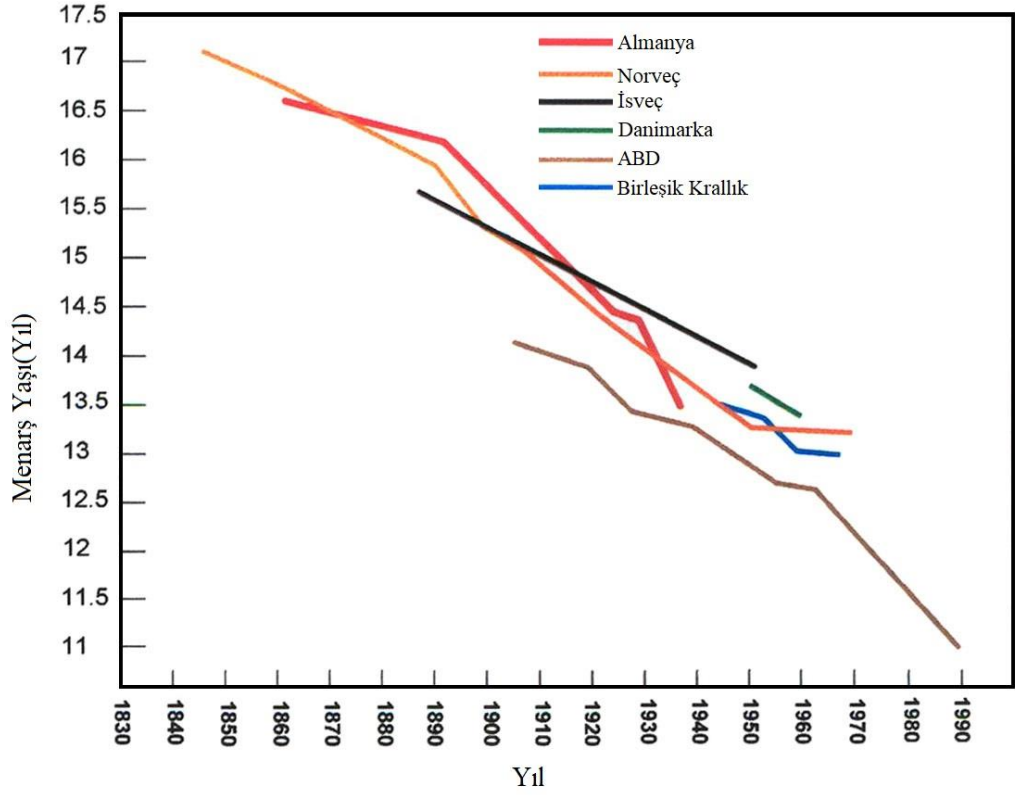
2.3. Ergenlik başlangıç yaşında yüzyılın eğilimi

Ergenlik başlangıç yaşı; toplumlar, ırklar, demografik gruplar arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Genetik, çevresel ve beslenme gibi birçok faktörden etkilenmektedir. 19. yüzyılda endüstrileşme yaygınlaşmış ve toplumun yaşam koşullarında ciddi bir iyileşme olmuştur. Ayrıca bu yüzyılda salgın hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde de önemli yollar kaydedilmiştir. Bütün bu gelişmeler çocukların hayatına da olumlu yönde yansımıştır ve büyümeyi olumlu yönde

etkilemiştir. Çocukların üzerindeki bu etki 20. yüzyılda çok belirgin bir hale gelmiş ve ‘yüzyılın eğilimi ‘ olarak adlandırılmıştır [27].

Son 30 yılda Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa’da yapılmış çalışmalar erkeklerde daha belirgin ve kızlarda daha az olmak üzere, ergenlik başlama yaşının, erkene kaydığının göstermektedir [28]. Aynı yaştaki beyaz çocuklara göre afro-amerikan çocukların kemik yaşlarının daha ileri olduğu da gösterilmiştir [29]. Bulgular ülkeler arası farklılık göstermiştir. Ergenlik zamanlaması ile ilgili Danimarka’da 1991-1993 yılları arasında büyük bir kohort çalışması yapılmış ve 1964 yılı verileri ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak ergenlik başlangıç zamanının değişmediği ve ergenlik başlama yaşında yüzyılın eğiliminin görülmediğini belirtmişlerdir [30]. Bundak ve ark. 2008 yılında türk kızlarında da meme gelişimi, pubik kıllanma ve menarş yaşı açısından yüzyılın eğilimi olmadığını belirtmişlerdir.

Herman ve Giddens, 1997 yılında, 17000 ABD li kız çocukta yapmış oldukları çalışmada, menarş yaşının ABD’de ve Avrupa’da, her dekada, yaklaşık 2-3 ay düştüğünü gözlemlerler [31]. Pubertenin başladığı yaş değişken iken sona erdiği yaş dramatik bir değişim göstermediği için [32] adolesanların pubertede geçirdiği süre önceki nesillere göre uzama göstermiştir.



Şekil 2.1. Yıllar itibariyle ülkelere göre menarş yaşları [33].

2.4. Hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninde hormonal etkileşim:

2.4.1. GnRH

Bir dekapeptit olan GnRH 10 aminoasitten oluşur. Temel olarak preoptik alan ve mediobazal hipotalamusda salgılanır ve yarı ömrü 2-4 dakikadır. Sekizinci kromozom ile genetik olarak kontrol edilir. Pulsatil olarak GnRH'ın salgılanması gonadotropin salgılanmasını uyarır ancak sürekli salgılanması ise GnRH reseptörlerini 'down regüle' ederek gonadotropin salgılanmasını baskılar [14]. Bazı değişkenler GnRH salınımını etkiler. Sıcaklık ilk değişkendir ve yaz aylarında salınım en yüksek düzeye ulaşmakta, kışın ve erken ilkbahar aylarında en düşük seviyeye inmektedir. Güneş ışığının etkilediği düşünülse de en çok etkileyen faktör sıcaklıktır. Salınım saati de ikinci değişkendir. Sabah saatlerinde testosteronun en yüksek serum düzeyine ulaşmasını sağlar. Üçüncü değişken salınımın pulsatil olmasıdır, GnRH'nın her 90-120 dakikada bir pik yapmasıdır. Ayrıca hiçbir değişkenden etkilenmeyen sürekli devam eden düşük konsantrasyonda bir GnRH

salınımı da mevcuttur. Sürekli salgı FSH salınımını etkilemektedir, LH üzerinde etkisi yoktur.

GnRH salgılayan nöronlar embriyolojik dönemde olfaktör plakta ortaya çıkar, sonrasında hipotalamusun medyal bölgesine göç eder. Fertilizasyon ve koku alma duyusu arasındaki bu yakın ilişkiyi KAL-1 (ANOS1) geninde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan Kallmann sendromu, kanıtlar niteliktedir ve klinikte bu vakaların büyük bir çoğunluğunda hipogonadotropik hipogonadizm (HH) ile birlikte anozmi veya hipozmi mevcuttur [34-36]. Puberte başlangıcında ayrıca kromozom G Protein-Coupled Reseptör 54 (GPR54) ve endojen ligandı Kisspeptin temel rol oynamaktadır [35, 37]. Hipotalamusa göç eden bu nöronlar otoritmik aktiviteye sahiptir. Bu nöronların aksonlarından epizodik olarak GnRH hipotalamo-hipofizer portal dolaşımla ön hipofize salınır. Ön hipofizden pulsatil olarak LH ve FSH salgısı uyarılır [11-13]. Bu nöronlar embriyolojik dönemde, doğru yönde göç edebilmeleri için çok sayıda sinyal alırlar [38]. Bu yönlendirici sinyaller kemo-itici veya kemoçekici olarak görev yaparlar. Bu sinyaller, membran reseptörleri (nöropilin 2), adhezyon molekülleri (NCAM), hücre dışı matriks molekülleri (HGF), transkripsiyon faktörleri (EBF2) gibi moleküllerdir.

GnRH nöron gelişimi intrauterin 8-9. haftalarda tamamlanır. Gelişim sırasında bazı evrelerden geçer. Bu evreler oluşum, sayısının artması, göç, geri bildirim ve kontrol mekanizmalarının oluşumu şeklindedir. Gelişim basamaklarının herhangi birinde meydana gelen sekte konjenital HH'ye neden olur [19]. GnRH nöronlarının gelişiminden ve göçünden sorumlu genler; ANOS1, NSMF, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2, CHD7, SEMA3A, SEMA3AE, HS6ST1, WDR11 genleridir. GnRH üretiminden ve salınımından sorumlu genler; KISS1, KISS1R, TAC3, TAC3R, SF1, DAX1, leptin ve reseptörü genleridir. GnRH direnci ve gonadotropin eksikliğine neden olan GnRHR genidir. Gonadotropin sentezinden sorumlu genler; LHb, FSHb dir. Bu mekanizmaların yanı sıra adrenallerin, gonadların ve ventromedial hipotalamus gelişiminden sorumlu olan DAX1 geni; X'e bağlı konjenital adrenal hipoplazi ve HH' ye neden olur [39]. Bu gen GnRH salgısının hipotalamo-hipofizer portal sisteme salınmasından sonra, adenohipofize gelerek gonadotrop hücrelere bağlanır ve FSH, LH salgısını uyarır [11-13].

Gonadotrop hücrelerin gelişiminden ve gonadotropin salgılanmasından sorumlu genler hipofiz gelişimi için önemlidir ve mutasyonları HH ye sebep olur. Bu genler; HESX1, LHX3 ve SOX2 genleridir. Gonadotropin hücrelerin oluşumunda ROP1 geni gereklidir ve mutasyonu olursa çoklu hipofiz hormon eksikliği gelişir. Gonadotrop hücre dizisinin devamlılığını PITX2 sağlar, mutasyonunda HH gelişir [19, 39].

Çocukluk döneminde pulsatil GnRH salınımı olmaması için nöronlar üzerinde çok güçlü bir baskılayıcı sistem hâkimdir. Aktive edici etkiler zayıftır ve negatif geri bildirim mekanizmalarına ise daha duyarlıdır. Kızlarda GnRH nöronlarında daha fazla sinaptik temas vardır ve erkeklere göre daha kolay aktive olur.

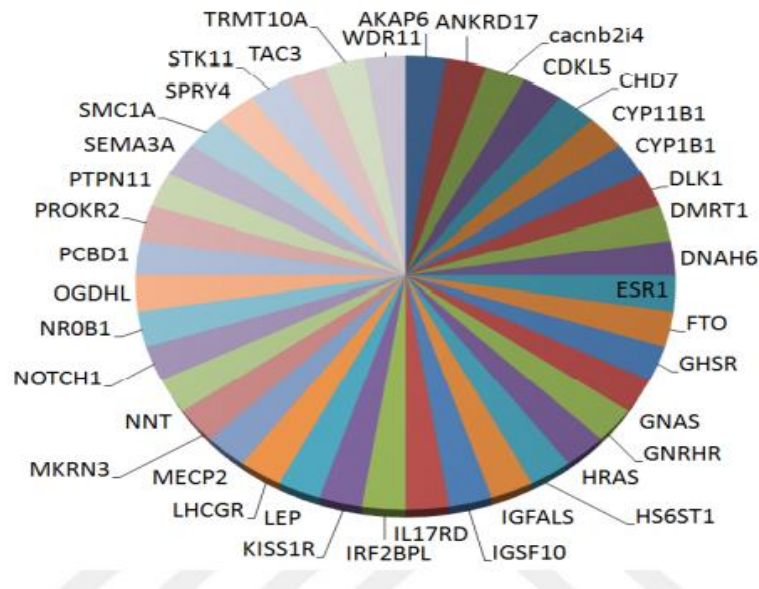
Çocukluk döneminde GnRH nöronları üzerinde baskılayıcı etkisi olan önemli bir gen MKRN3 genidir. MKRN3 geni 15q11.2 bölgesinde yerleşik, tek ekzonlu bir genidir. Bu gen 'makorin halka parmak proteini'ni kodlar ve babadan geçen fonksiyon kaybı mutasyonları erken ergenliğe yol açar ancak anneden geçen mutasyonları ergenlikte herhangi bir bozukluğa yol açmaz. Danimarkalı kızlarda serum MKRN3 konsantrasyonunun puberte başlangıcında azaldığı, prepubertal kızlarda ise bu oranın saptanamayacak kadar düşük seviyede olduğu görülmüştür. MKRN3 ile GnRH arasındaki bu negatif korelasyon, MKRN3'ün çocukluk döneminde hipotalamik GnRH salgılanmasının düzenleyicisi olduğunu desteklemektedir [40, 41].

Pubertenin başlaması için inhibitör sistemler GnRH nöronları üzerinde etkinliğini yitiririp, uyarıcı sistemler etkin duruma gelmelidir [42, 43]. İnhibitör olarak Gama Amino Bütirik Asit (GABA) nöronları ve GABA reseptörleri temel rol alır [44]. Diğer inhibitör faktörler vasoaktif intestinal peptit (VIP), melatonin, nöropeptit Y (NPY), dopamin, serotonin ve opiatejik gibi moleküller [45]. GnRH salınımını aktive edici faktörlerin en önemlisi glutamattır. Uyarıcı olan diğer faktörler adrenalin, noradrenalin, prostaglandin (PGE2), leptin ve kisspeptindir.

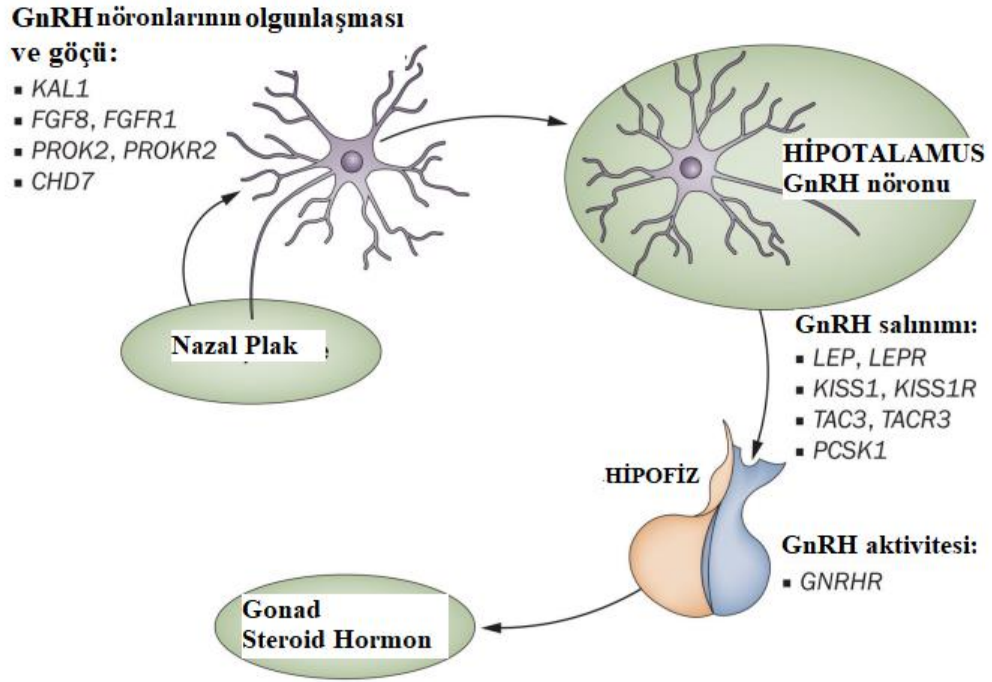
Glial hücreler GnRH salgılayan nöronlar üzerinde etkilidir. Bu etkiyi sağlayan uyarılar GnRH salgılanmasını uyaran difüzyona uğrayabilen küçük moleküller olan büyüme faktörleridir. Bu büyüme faktörleri; TGF B (dönüştürücü büyüme faktörü B1), IGF1 (insülin benzeri büyüme faktörü) ve nörogulinler (EGF türevleri) dir.

KISS1 geni tarafından kodlanan kisspeptin, GnRH sekresyonunun aktivatörlerinden biridir. Puberte zamanlamasında kritik önem taşımaktadır. Reseptörü ise KISS1R geni tarafından kodlanır ve 19p13.3 bölgesinde yerleşik, beş ekzonlu bir gendir [46, 47]. 2003 yılında, KISS1R (GPR54) geninin işlev kaybı mutasyonlarının izole HH'ye neden olduğunun anlaşılması ile GnRH üzerine etkisi açığa çıkmıştır [48]. Sıçanlar, koyunlar, primatlar ve insanlar dahil çeşitli türler üzerine yapılan çok sayıda çalışma KISS1/KISS1R sisteminin GnRH salgılanmasını uyarma ile pubertenin başlangıcını tetiklediğini göstermiştir [49]. Kisspeptin sinyal yolu üzerinden puberte zamanlamasını etkileyen başka bir gen de DLK1 genidir [50]. DLK1 adipoz, mezenkimal, nöroendokrin ve hematopoetik dokuların gelişim ve farklılaşmasında rol oynar. DLK1 geni 14q32.2'de yerleşik olan beş ekzonlu bir gendir. DLK1, epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri bir transmembran proteindir. DLK1 insanda embriyonik dokuda yaygın olarak eksprese edilmekte, ancak doğum sonrası diğer dokularda azalırken, adrenal, hipofiz ve yumurtalık dokusunda en yüksek seviyede eksprese olmaya devam etmektedir [50, 51]

Nörokinin B, puberte başlangıcını etkileyen diğer bir moleküldür. TAC3 geni tarafından kodlanır. Primer nörokinin B reseptörünü ise TACR3 kodlar. TAC3 ve TACR3 geni mutasyonlarında HH ve gecikmiş puberte geliştiği bildirilmiştir [52].



Şekil 2.2. Günümüzde puberte ile ilişkisi bildirilmiş olan genler [53].

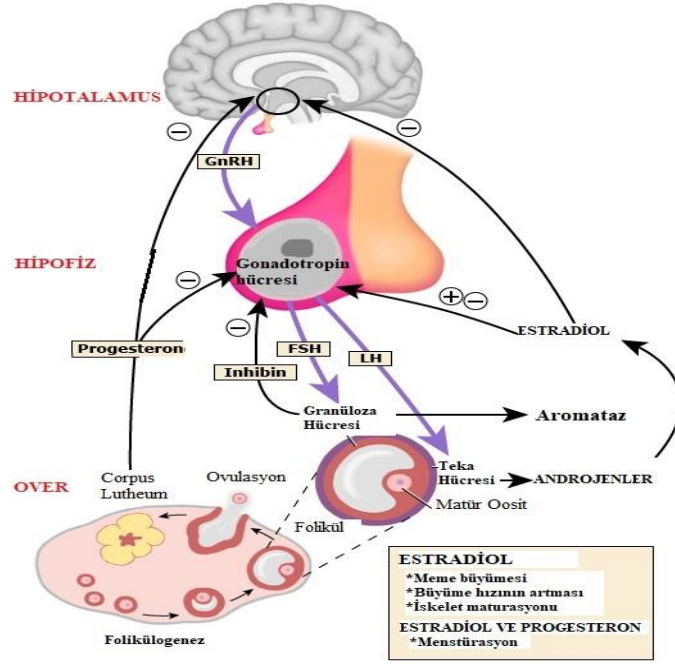


Şekil 2.3. İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmin genetik temeli [54]

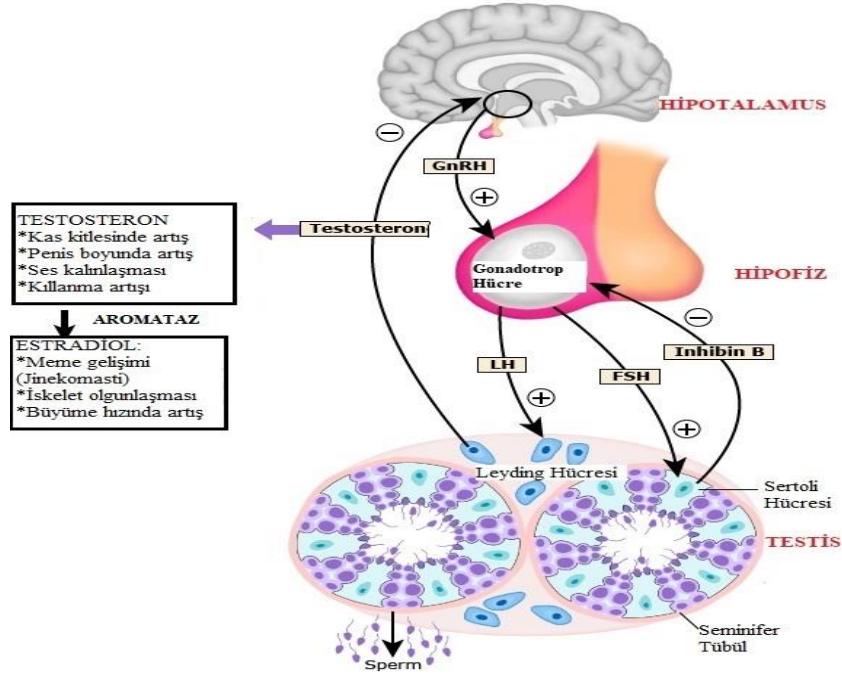
2.4.2. Gonadotropinler (FSH ve LH)

Cinsel farklılaşma, puberte başlangıcı, fertilité gibi işlevlerden gonadotropinler sorumludur. Glikoprotein yapıdadır ve alfa –subünitesi, b-subünitesi olmak üzere iki alt birimden oluşur. Alfa subünitesi hipofizden salgılanan diğer hormonların alfa ünitesi ile birebir aynıdır [14]. Kadınlarda FSH foliküler gelişimi desteklerken LH yumurtlama, androjenlerin (östradiol öncüleri) teka hücrelerinden uyarılması ve korpus luteumun korunması için kritik öneme sahiptir. Erkeklerde, LH genellikle testislerdeki Leydig hücrelerinden testosteron üretimini uyarmaktan sorumludur. FSH, yüksek intratestiküler testosteron seviyeleri ile uyum içinde, spermatogenez için gereklidir [11, 13, 19, 39]. Prepubertal dönemde FSH düzeyi LH düzeyinden fazladır. Puberte başlangıcından yaklaşık 1 yıl önce LH daha baskın hale gelir ve öncelikle geceleri yükselmeye başlar. Puberte başlangıcından sonlanmasına kadar 100 kattan fazla artış gösterir [55].

Östrojen düzeyi düşük düzeylerde pozitif geribildirim ile gonadotropin salgılanmasını artırır, yükseldiğinde ise negatif geribildirim ile gonadotropin salgısını baskılar [11, 12, 19, 39].



Şekil 2.4. Hipotalamik-hipofiz-yumurtalık eksenini ve ergenlik[56].



Şekil 2.5. Hipotalamik-hipofiz-testis eksenini ve ergenlik [56].

2.4.3. İnhibin

İnhibin erkeklerde testisin sertoli hücrelerinden, kızlarda overin granüloza hücrelerinden, gebelerde ise plasentadan sentezlenir [19]. TGF-B ailesine aittir ve bir glikopeptittir. İnhibin A ve İnhibin B olarak 2 formu vardır. Erkeklerde sadece

inhibin B mevcuttur [11]. Kadınlarda folliküler inhibin B, luteal fazda ise inhibin A sentezlenir. FSH inhibin salgısını artırır, artan FSH ise negatif geribildirim ile inhibini baskılar. FSH ve LH yalnızca tek bir hormon tarafından uyarılır ancak FSH inhibin tarafından baskılanabilir böylece FSH ve LH in serum düzeyleri arasında fark oluşur [13].

2.4.4. Aktivin

Inhibin subünitesidir, FSH salgılanmasını uyarır.

2.4.5. Follistatin

Tek zincir bir proteindir ve aktivinleri bağlayarak FSH salgısını inhibe eder.

2.4.6. Anti-müllerian Hormon (AMH)

Anti-müllerian hormon, TGF-B ailesine ait bir glikoproteindir. Erkeklerde AMH testosteron tarafından baskılanır.

Anti-müllerian hormonun değeri pubertede en düşük seviyesine ulaşır kronolojik yaştan etkilenmez [12]. Kızlarda AMH, foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilir ve puberte ile birlikte düşmeye başlar en düşük seviyesine 25 yaşlarında ulaşır. Folikülogenezi düzenler ve bu etkisi nedeni ile de over rezervinin bir belirteci olarak kullanılabilir. AMH düzeyi polikistik overli kızlarda yüksek olabilir. Erkeklerde Sertoli hücreli tümörlerde, kızlarda ise granüloza hücreli tümörlerde AMH'nin seviyesi yükselir ve bu sayede tümör belirteci olarak kullanılabilir.

2.4.7. Leptin

Leptin Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında keşfedilmiştir [57]. Leptin (LEP) geni tarafından kodlanır, peptid yapıdadır. Meme dokusu, plasenta, ovaryum, iskelet kası, mide ve hipofiz bezinde ve adipositlerden eksprese edilir [58]. Leptin kadınlarda daha yüksek olduğu görülmektedir ve bunun sebebinin subkutan yağ dokusunun visseral olana göre daha fazla leptin üretmesi olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, leptin seviyesinin vücut yağ oranı ve VKİ ile orantılı olduğu göstermiştir. Vücuttaki gıda alımı ve obezite gelişmesini engellemek leptinin temel işlevidir. Bu işlevi özellikle hipotalamus üzerinden negatif geri bildirim ile yapar ve enerji metabolizmasını böylece regüle eder [59]. Leptin etkisini hipotalamus ve ön hipofizin gonadotrop hücrelerinde bulunan resptörü (LEPR) üzerinden

göstermektedir [60]. LEPR, 1p13.3 kromozomunda bulunan LEPR geni tarafından kodlanır. Leptin puberte üzerinde etkisini GnRH salınımını artırarak direk olarak gösterir[61]. Üreme üzerine de etkilidir. Etkisini granuloza, teka ve interstisyel hücreler dâhil ovaryum folliküler hücreler ve Leydig hücrelerinde bulunan reseptröler ile sağlar [62, 63]. Obez ve infertil fareler üzerinde yapılan çalışmada leptin uygulaması ile fertilitte sağlanmış ve leptinin doğrudan üreme işlevinde meydana gelen bu değişimden sorumlu olduğu görülmüştür [61]. Bu farelerde leptin (Lep ob/ob) veya reseptöründe (Lep db/db) fonksiyon kaybı mevcuttu. Yapılan araştırmalar sonucunda leptinin ergenlik için gerekli olduğu, ancak ergenliğin başlayabilmesi için tek başına yeterli olmadığını göstermiştir.

2.4.8. Cinsiyet steroidleri

Cinsiyet hormonları, erkeklerde testosteron ve dihidrotestosteron (DHT), kızlarda östradiol ve progesteron gonadlarda üretilen cinsiyet hormonlarıdır. Adrenal korteksten ise dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosten sülfat (DHEAS) ve androstenedion gibi androjenik özellikte cinsiyet hormonları salgılanır.

Testosteron dolaşımında seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) ile taşınır, serbest kısmı ise aktif kısım olarak kabul edilir. Dolaşımdaki testosteron hedef dokuya geldiğinde SHBG'den ayrılır ve difüzyonla dokuya taşınır. Beş alfa redüktaz tip 2 enzimi ile DHT'ye dönüşür ya da aromataz (CYP19) ile östrojene dönüştürülür. Testosteron etkisi androjen reseptörüne (AR) bağlanarak gösterir. Androjen reseptörünün DHT 'ye afinitesi testosterona olan afinitesinden fazladır. Dihidrotestosteron etkisi testosterondan farklıdır. Testosteron, LH salgısını baskılar, wolfian yapıları geliştirir, kas kitlesinin artışından, erkek tipi vücut gelişiminden, hemoglobin artışından, kemik olgunlaşmasından sorumludur. Kemiklerdeki etkisini epifiz plağında östrojene dönüşerek gösterir. Dihidrotestosteron, dış genital virilizasyonundan, fallus ve prostat büyümesinden, erkek tipi saç dökülmesinden, sakal gelişiminden sorumludur [11-13, 19, 39].

Östrojen overin granuloza hücrelerinden sentezlenir ve aktif formu östradioldür. Plazmada SHBG ile taşınır ve hedef dokuda tıpkı testosteron gibi difüzyon ile etki eder. Kadın tipi yağlanma östrojenden sorumludur, ayrıca meme ve uterus gelişimini uyarır ve kemik mineral yoğunluğunu artırıcı etki yapar. Östrojen öncelikle

hipotalamustan pulsatil GnRH salgı frekansını düzenler, ikinci olarak gonadotrop hücrelerin GnRH'ya olan duyarlılığını artırır [64].

2.5. Adrenarş

Adrenarş, adrenal bezin olgunlaşmasıdır. Yaklaşık 6 yaşında hem kızlarda hem de erkeklerde serum DHEAS ve adrenal androjen üretimindeki artış için kullanılan terimdir. Adrenarşın klinik yansıması kasık kıllarının, yağ bezlerinin ve apokrin (ter) bezlerinin gelişimi şeklindedir. Klinik tablonun oluşması puberteden bağımsızdır, genellikle ergenlik başladıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar, ancak bazen ergenlikten önce ortaya çıkabilir.

Adrenal bezin zona fasikülata ve zona retikularis (ZR) tabakaları fetal yaşamda olgunlaşır. Ancak ZR tabakası postnatal organogeneze uğrar ve gelişir. DHEA, zona retikularis içinde sülfatlanır ve DHEAS oluşur. DHEAS artışı ile birlikte androstenedion ve testosteronun serum seviyeleri hafifçe artar prepubertal seviyenin üst sınırına yakın bir sınırdaki seyrederek. Bu adrenal değişiklikler ACTH'ye bağlıdır, yani ACTH baskılandığında gerilerler [31, 65, 66].

Büyüme hormonu (GH) adrenarşı İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) adrenal sitokrom P450c17 ve 3-beta-hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 aktivitelerinin ekspresyonunu uyararak etkiler [67, 68]. Adrenokortikal hücreler üzerine etkili diğer hormon olan leptin, 17,20-liyaz aktivitesini uyarır [69].

Postnatal vücut büyümesi adrenarş ile direkt olarak ilişkilidir [20, 70]. Erken çocukluk döneminde hızlı kilo alımıyla başlayan obezite, artmış DHEAS seviyeleri ile ilişkilidir [71, 72]. İnsülin, IGF-1 ve leptin bu ilişkiye aracılık edebilir [69, 73, 74]. Antenatal DHEAS seviyesi ile büyüme ters orantılıdır. SGA bebeklerde, beş ila sekiz yaşlarında DHEAS seviyeleri artmıştır ve bu artış obezite ile ilişkisizdir. LGA bebeklerde adrenal DHEAS seviyeleri normal doğum ağırlıklı olanlardan daha düşüktür [75].

Adrenarşın cilt üzerinde etkisi yüz renginde değişiklik ve mikrokomedonal aknedir. Apokrin bezleri etkileyerek erişkin tipi vücut kokusu oluşur. Kızlarda sekiz, erkeklerde 9 yaşını geçtikten sonra da pubik kıllanma başlar androjen seviyeleri daha da yükseldikçe de aksiller kıllanma başlar. Nadiren aksiller kıllanma pubik kıllanmadan önce başlayabilir. Adrenarşın diğer bir etkisi de kemik mineral

yoğunluğunu artırmasıdır [76]. Ayrıca da kemik yaşını artırır. Norolojik olarak da kortikolimbik sistem üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut [77]. Adrenal steroidlerin ayrıca cinsel kimlik, sosyal olgunlaşma gibi davranışsal etkileri olduğu da düşünülmektedir [78, 79].

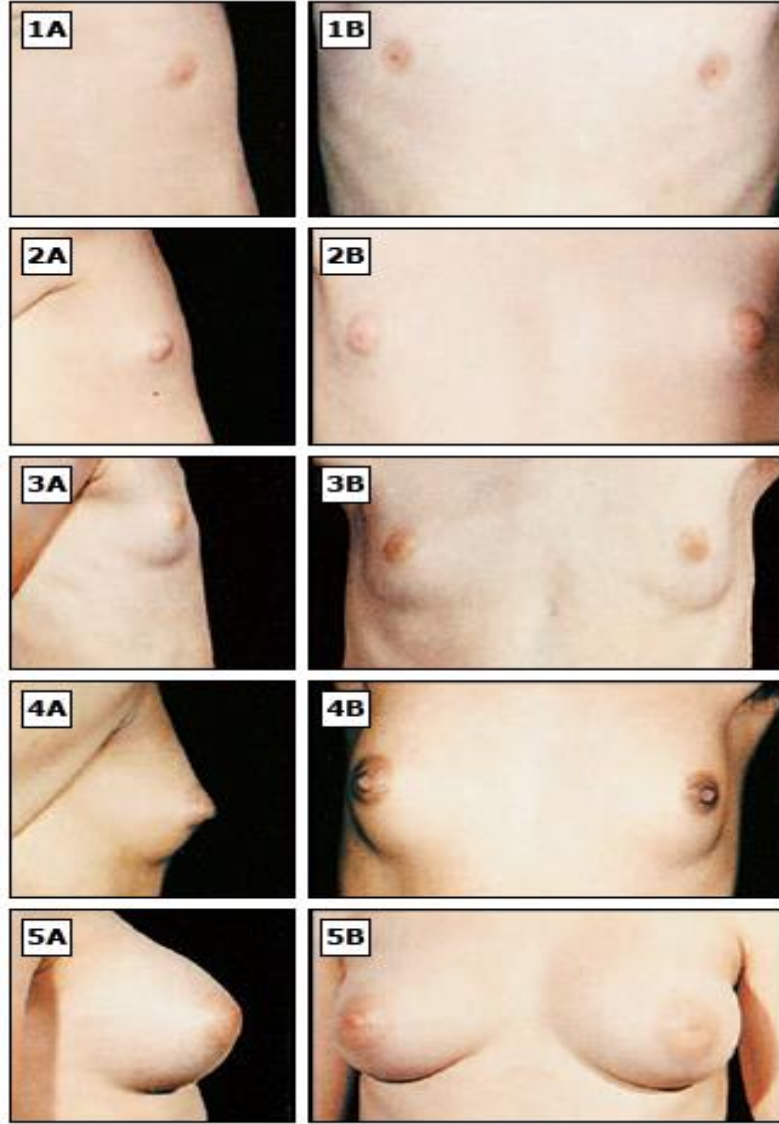
2.6. Ergenlikte Fiziksel Değişiklikler

Pubertede klinik olarak ortaya çıkan fiziksel değişiklikler takvim yaşından ziyade kemik yaşına göre ortaya çıkar. Fiziksel değişiklikleri evrensel olarak ortak bir dilde ifade edebilmek için Tanner evrelemesi kullanılır.

2.6.1. Kızlarda ergenlikte fiziksel değişiklikler

Kız çocuklarında pubertede ilk gelişmeye başlayan organ overlerdir. Ancak fizik muayenede en sık rastlanan ilk bulgu meme gelişimidir, %15'i de pubik kıllanma ile gelebilir. Puberte başlama yaşı 8-13 yaş arasındadır, ortalama 10 ila 11 yaş arasındadır. Telarşi pubik kıllanma ve menarş izler. Pubertenin tamamlanması ortalama 4 yıl sürer bu süre 1,5 yıla 6 yıl arasında değişkenlik gösterebilir [13, 14, 19, 80].

Bir yenidoğanda meme dokusu, meme başı-areolar kompleksin altında yer alan 10 ila 12 ilkel duktal yapıdan oluşur. Prepubertal dönemde yavaş ve istikrarlı bir şekilde duktal kanallar dallanarak ve büyüyerek artar [19, 81]. Erkek çocuklarda meme gelişimi bu aşamada durur.



Şekil 2.6. Tanner evrelemesine göre meme gelişimi [82]

Tanner evrelemesine göre meme gelişimi;

Evre 1- Prepubertal, ele gelen meme dokusu yok.

Evre 2-Papilla yükselmesi ve areola çapının genişlemesi ile bir meme tomurcuğunun gelişimi.

Evre 3-Memenin areolar konturu ayrılmadan memenin büyümesi.

Evre 4-Memenin dış hatlarına uyacak şekilde areolanın şekil alır, papilla areola ve meme konturundan yüksekte yer alır.

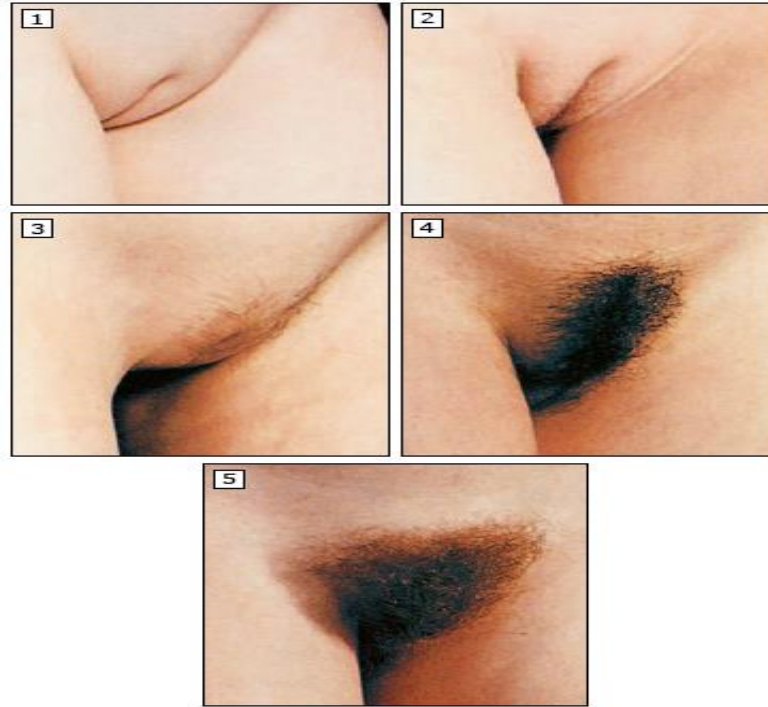
Evre 5- Matür, meme başları ve areola belirgin [83].

Östrojen meme epitel proliferasyonunda ana rolü oynar ve meme bezi üzerinde östrojen reseptörü (ER) ile DNA sentezini uyarır ve tomurcuk oluşumunu teşvik eder. Normal duktal gelişim hem östrojen hem de progesteron gerektirir. Meme gelişimini düzenlemek için progesteron, meme epitel hücreleri üzerindeki spesifik reseptörü progesteron reseptörü (PR) aracılığıyla östrojen ile birlikte hareket eder. Puberte memenin glandüler yapılarının olgunlaşmasını sağlar ancak tam olgunluk sağlamaz. Tam meme farklılaşması ancak hamilelik ve emzirme ile elde edilir [81].

Kısa süreli olarak meme gelişiminin tek taraflı olması fizyolojik olabilirken genellikle 6 ay içinde diğer meme gelişimi eklenir, eğer meme asimetrisi uzun sürerse lokal östrojen duyarlılığı veya travma akla gelmelidir.

Menarştan 6 ila 12 ay önce beyaz, kötü kokulu olmayan fizyolojik bir lökore başlar. Puberte başlangıcından ortalama 2 ila 2,5 yıl sonra menarş ortaya çıkar.

Pubik ve aksillar kıllanmanın başlangıç zamanı değişkendir. Genellikle meme gelişiminden 6 ila 12 ay sonra başlar ve yaklaşık 2,5 yılda gelişimin tamamlar. Annesinde preeklampsi olan kızlarda pubertenin pubarş ile başlama olasılığı yüksektir ve hatta olasılık preeklampsinin şiddeti ile doğrudan ilişkilidir [84].



Şekil 2.7. Tanner evrelemesine göre pubik kıllanma [82]

Evre I: Pubik kıllanma henüz başlamamıştır.

Evre II: Labia major boyunca ve mons pubiste ince, seyrek, az pigmente, düz veya hafif kıvrımlı kıllardan oluşan kıllanma vardır.

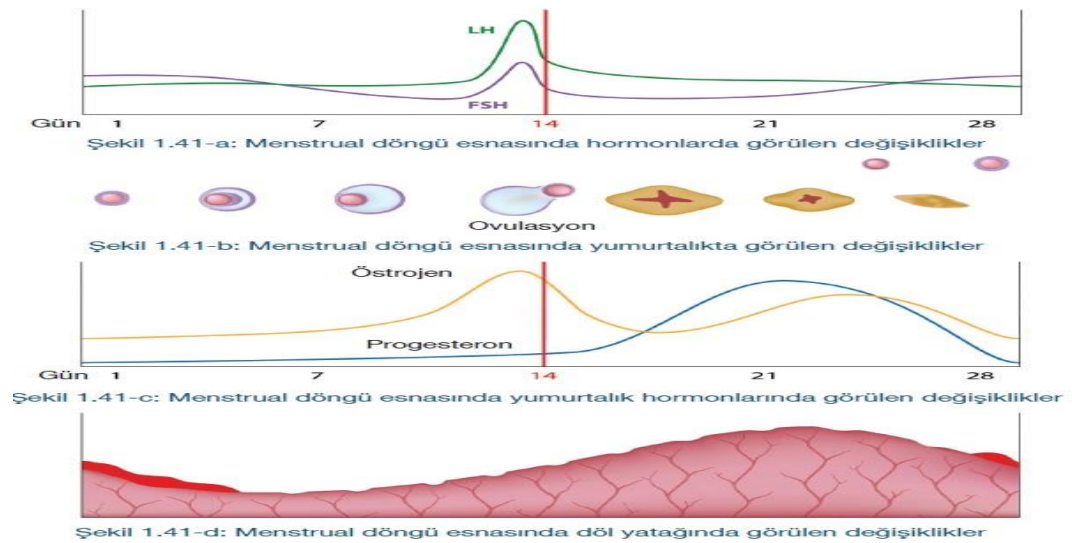
Evre III: Kılların pigmentleri yoğundur ve daha kalındır. Kıl yapısı kıvrık ve sık olmak üzere, mons pubiste daha geniş bir alana yayılmıştır.

Evre IV: Kıllanma uyluk iç yüzeylerine uzanmıştır ve mons pubisi tamamen kaplamıştır.

Evre V: Erişkin tipinde kıllanma mevcuttur.

Aksillar kıllanma, kızlarda genelde meme gelişiminden sonra görülür. Yaklaşık 15-18 ay içerisinde erişkin tipe ulaşır.

Menarş ilk adet kanamasıdır ve bu kanamanın genellikle yumurtlama ile ilişkili değildir; tipik olarak sadece östradiolün endometriyal astar üzerindeki etkilerinden kaynaklanır. Ortalama menarş yaşı 12-13 yıldır ancak etnik sınıflar arasında farklılıklar görülebilir. Genellikle zirve büyüme atağından hemen sonra, meme gelişimi Tanner evre 4 iken meydana gelir. Menarşın 10 yaştan önce gerçekleşmesi erken olarak değerlendirilir. İlk menarş olan yılda mestruel sikluslar 21-45 gün arasındadır ve genellikle düzensizdir. Menarştan 3 yıl sonra çoğu kızda tamamen düzene girer ve yılda 10 veya daha fazla mestruel siklus görülür. Beş yıla kadar düzensizlik devam edebilir. İlk yılda genellikle sikluslar anovulatuvarıdır [85].



Şekil 2.8. Adet döngüsü

Onbeş yaş ve sonrasında adet görmeme, önceden düzenli adet döngüsü olan kadınlarda üç aydan fazla adet görmeme ve düzensiz âdet kanaması olan kadınlarda altı aydan fazla adet görmeme amenore olarak sınıflandırılır.

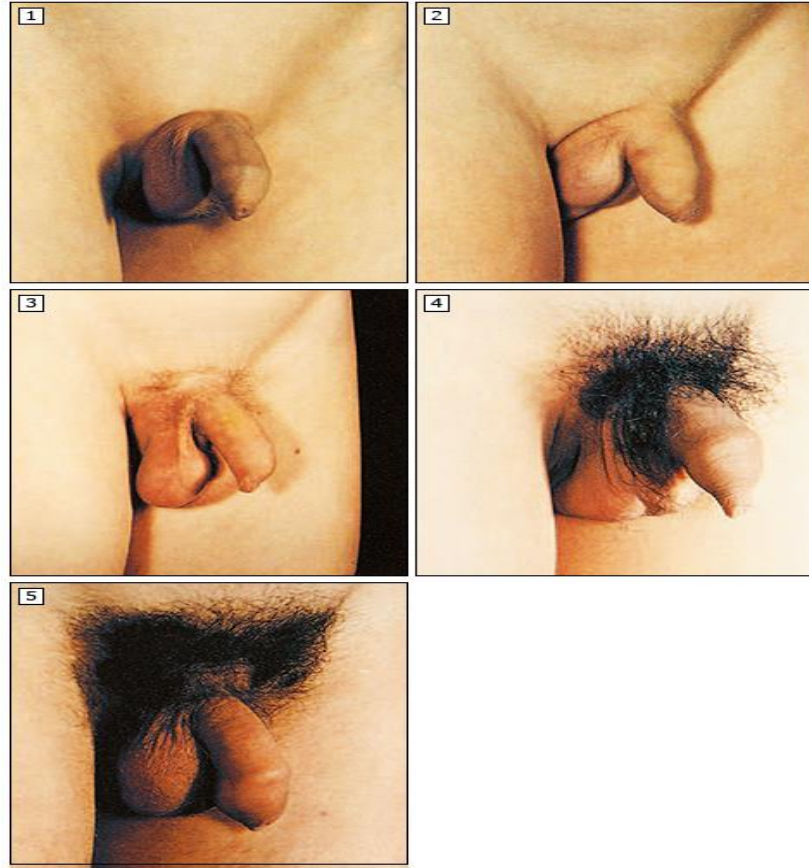
Prepubertal kızlarda over volümleri 0,2 ila 1,6 ml arasında sabit kalır, ortalama 1 ml dir. Folikül sayısı altıdan azdır ve folikül çapı 4 mm'dan küçüktür. Peripubertal dönemde over volumu artar, folikül sayı ve çapı da artış gösterir. Puberte ile birlikte 2-15 ml e kadar büyür. Uzun boylu kızlar kısalara göre daha büyük over volümüne sahiptir [86, 87].

Uterus prepubertal dönemde büyüme hormonu, IGF1, östradiol ve progesteron etkisi ile gelişir ve gözyaşı şeklindedir. Puberte döneminde armut şeklini alır ve serviksin boyu eninin iki katıdır. Bu oran yaşla birlikte tersine döner. Uterus uzun aksının 3,5 ila 4 cm'dan fazla olması pubertenin başlangıcı açısından uyarıcıdır. Pubertenin sonunda uterusun yüksekliği 5 ila 8 cm'e hacmi 3 ila 15 ml'ye kadar yükselir [88].

Kız çocuklarında pubertal diğer bulgu da cilt altı yağ oranlarındaki değişikliktir, özellikle kalça ve memede yoğun olarak birikir.

2.6.2. Erkeklerde ergenlikte fiziksel değişiklikler

Erkek çocuklarında puberte başlangıç yaşı 9 ila 14 yaş arasındadır ve ortalama 3,5 yıl içinde puberte sonlanır. Fizik muayenede saptanabilen erkek olgunlaşmasının en erken aşaması testis hacminde bir artıştır. Puberte için testis hacminin ≥ 4 mL ve uzunluğun ≥ 2.5 cm olması uyarıcıdır. Testis hacmindeki artışın sebebi Leyding hücrelerinden ziyade seminifer tübüllerin büyümesine bağlıdır ve ağırlıklı olarak FSH kontrolündedir. Artan FSH sertoli hücrelerini geliştirir, kan testis bariyerinin oluşturan sıkı bağlantıların oluşumunu ve spermatogenezi uyarır [89]. Leyding hücre gelişimin ve testosteron salınmasını LH sağlar ve sekonder seks karakterleri gelişir [11, 13, 19]



Şekil 2.9. Tanner' a göre erkek cinsel gelişim basamakları [82]

Tanner' a göre erkek cinsel gelişim basamakları şu şekildedir;

Evre 1: Prepubertal evre.

Evre 2: Testislerin ve skrotumun büyümesi; skrotal cilt rengi pembe kırmızı bir hal alır.

Evre 3: Testislerin volümü daha da artar, penis özellikle uzunlamasına büyür.

Evre 4: Penis enine ve boyuna artar ve glans penis gelişir; testisler ve skrotum daha büyür ve skrotal cilt daha koyulaşır.

Evre 5: Erişkin tip dış genital.

Testis hacminin pubertal boyuta ulaşmasından 6 ay sonra penis büyümesi ve pubertal kıllanma başlar.

Evre 1- Prepubertal, kasık kılları yok.

Evre 2- Penisin tabanı boyunca seyrek, düz kasık kılları.

Evre 3- Kıllar daha da koyulaşır kalınlaşır, daha kaba ve daha kıvrıkcık bir hal alır, orta pubis boyunca uzanır.

Evre 4- Kıllar yetişkin görünümündedir ancak uyluklara kadar uzanmaz.

Evre 5- Kıllar uyluğa uzanan yetişkin bir görünüme sahiptir.

Aksillar kıllanma 13 ila 14 yaşta başlar. Perianal bölgede kıllanma, aksillar kıllanmadan hemen önce gelişir ve bunu yüz, göğüs, yukarı sırt, karın ve kalçaların yukarısı gibi androjene duyarlı alanlarda kıl gelişimi takip eder. Bu durum mid-puberteden genç erişkinliğe kadar aşamalı olarak artar. Androjenle uyarılmış kıl gelişiminde kalınlık ve dağılım erişkin erkeklerde hormonal seviyelerden çok, ırksal, ailesel ve genetik faktörlerle oldukça değişkenlik gösterir [11-13, 19, 39]

Penis uzunluğu saptarken gergin penis boyu ölçülür ve sünnet derisi ölçüme dahil edilmez. Glansın ucuna kadar, dorsal yüzeyde düz bir kenar kullanılarak ölçülür. Uzatılmış penis boyu bir yaşında yaklaşık 3,75 cm ($\pm 0,54$ cm), geç çocuklukta kademeli olarak 4,84 cm'ye ve geç ergenlikte yaklaşık 9,5 cm'ye ($\pm 1,12$ cm) keskin bir şekilde artar puberte sonunda 12,4 cm'ye ($\pm 2,7$ cm) ulaşır [90].

Ergenlik evrelerinde testis hacminde sabit bir artış vardır. Erkek ikincil seks karakterleri ile testis volumu artışı da uyumlu seyreder. Ancak virilize bir ergen erkekte küçük testis hacimlerinin bulunuyorsa Klinefelter sendromu, ekzojen androjenlerin uygunsuz kullanımı gibi bazı patolojilerin habercisi olabilir. Testis hacmi tipik olarak 1 ila 25 mL veya daha fazla hacme sahip bir dizi üç boyutlu elipsoid olan Prader orşidometresi kullanılarak tahmin edilebilir.



Şekil 2.10. Prader orşidometresi [91].

Testis hacminin artmasından sonra skrotum derisinin incelmesi ve pigmentasyonu, penis büyümesi, pubik ve aksiler kıllanma gelişir. Testosteron ve metabolitlerinin etkisi ile krikoid kıkırdak ve larenks kasları gelişir, ses kalınlaşır, kemik kitlesi ve kas gücü artar; büyüme atağı, libido artışı ve agresif davranışlar görülür. Cilt kalınlaşır, yüz, göğüs, karın, sırtın üst kısmı ile aksiller bölgede kıllanma görülür ve on beş yaş civarında sakal çıkar [10, 92, 93].

Nokturnal sperm ejakülasyonunun başlangıcı spermarş olarak adlandırılır ve idrarda sperm görülmeye başlar. Erkek çocuklarda genital gelişimi Tanner evre 3 iken ve pubik kıllanması oluşmuşken spermarş başlar. Bu durum, testiküler hacimde önemli ölçüde artış görüldükten ve belirgin gonadotropin ve testosteron stimülasyonu olduktan sonra görülür. Ortalama 14 ila 15 li yaşlarda ilk olgun spermatozoa oluşur. Onyediy yaşında ise normal sperm konsantrasyonu ve morfolojik görünümü kazanır buna normospermi denir. Fertilizasyon normospermi olmadan ya da erişkin düzeyde testosteron olmadan da kazanılabilir [11, 19, 89].

2.7. Ergenlikte büyüme atağı, boy uzaması ve iskelet sistemi maturasyonu

Postnatal dönemde süt çocukluğundan sonra büyümenin en fazla görüldüğü dönem puberte dönemidir. Ergenlik süresinde yetişkin boyunun yaklaşık %17-18'i kazanılır [94]. Ergenlikte büyüme hem gövde hem ekstremitelerde gerçekleşir ve büyüme

atağının zamanlaması cinsiyete bağlıdır. Kızlarda erkeklere göre ortalama 2 yıl daha erken görülür. Büyüme atağı sırasında önce ekstremiteler büyür sonrasında gövde gelişir. Distal kısımlar proksimal kısımlardan önce büyür ve gelişir [95]. Büyüme atağı kızlarda menarş görülmeden ortalama 6 ay önce olur [96]. Kızlarda büyüme atağı tanner evre 2-3 meme gelişiminde, erkeklerde ise tanner evre 3-4 genital gelişiminde gerçekleşir. Bu dönemde kızların zirve büyüme hızı 8,3 cm/yıl ve görüldüğü ortalama yaş 11,5 iken, erkeklerde zirve büyüme hızı 9,5 cm /yıl ve görüldüğü ortalama 13,5 yaştır. Erkeklerde büyüme atağı kızlardan daha geç olur bu nedenle de iki yıl daha fazla prepubertal büyüme dönemine sahiptirler. Erkeklerin büyüme atağı sırasında yıllık boy uzama hızı (10,3 cm/yıl) kızlardan (9 cm/yıl) daha fazla olur. Her iki cinsiyetin de büyüme atağı 2 yıl sürer [97]. Pubertal büyüme mevsimlere göre farklılık gösterir özellikle ilkbaharda en fazladır.

Pubertal büyümeden sorumlu başlıca hormonlar cinsiyet hormonları ve BH'dır. Büyüme hormonu IGF1 artırarak büyümeyi tetikler, cinsiyet hormonları ise hem BH ve IGF1 düzeyini artırır, hem de lokal IGF1 ile kıkırdak ve kemik doku üzerinden doğrudan etkilidir.

Erken pubertede çocuklar, cinsiyet hormonlarındaki erken artışa bağlı olarak geçici bir süre kendi takvim yaşındaki çocuklara nazaran daha uzun boylu olurlar. Östrojenin uzun dönem etkisi ile daha sonrasında erken epifiz kapanması nedeni ile bu çocukların erişkin boyları kısa kalır [98]. Erkence pubertenin ise erişkin boya etkisi henüz net değildir. Erkeklerde erkence puberte gelişmesi durumunda erişkin boyda azalma görüldüğü ve üstelik bu azalmanın gövdeye nazaran bacak boyunda olduğu rapor edilmiştir [99].

2.8.Ergenlikte Kemik Büyümesi ve Kemik Mineral Yoğunluğu

Ergenlik boyunca boy uzunluğu ve kemik boyu artar ancak kemik mineralizasyonu geri kalır. Kemiklerin öncelikle boyu uzar sonra kalınlık artışı ve daha sonra da mineralizasyon artışı olur. En son olarak dansite artışı olur [100]. Kızlar zirve mineralizasyona 14 ila 16 yaş arasında, erkekler ise 17,5 yaşında ulaşır [19]. Kemik gelişiminin bu sırayla gerçekleşmesi, mineralizasyonun en son gerçekleşmesi nedeni ile ergenlerde fraktür riski artar [101]. Vücutta bulunan toplam kalsiyumunun kızlarda yarısı, erkeklerde ise yarısı ila üçte ikisi puberte döneminde kazanılır [100].

2.9. Ergenlikte Vücut Ağırlığı ve Kompozisyonu

Kızlarda 6 yaşında, erkeklerde 9.5 yaşında kas miktarı artmaya başlar. Ergenlik döneminde erkeklerde toplam kemik içeriği ve vücut ağırlığı artar. Erkeklerde vücut yağ oranı azalırken kızlarda vücut yağı artış gösterir, ergenlikle birlikte kalçalar genişler, bel ve kalça oranı azalmaya başlar. Puberte sonunda, erkekler, kızların iskelet ve yağsız vücut kitlesinin 1,5 katına ulaşır. Erişkin bir kız ise erkek vücut kitlesinin 2 katı kadar yağ kütleline sahiptir. Kızların kalça genişliği artarken, erkeklerin omuzları genişler [102].

2.10. Ergenlikte Kemik Yaşı Değişimi

Fizyolojik maturasyonun en iyi göstergesi kemik yaşı gelişimidir. Kemik yaşı değerlendirilmesi el bilek, diz veya dirsek grafileri ile o populasyona ait kemik yaşı standartlarının karşılaştırılması ile belirlenir. Erişkin boyun yaklaşık %89'unun kazanıldığı el bilek grafisinde sesamoid kemik görülmesi ile anlaşılabilir [14]. İskelet olgunlaşması büyüme plaklarının metafizler ile kaynaması ile tamamlanır. Büyüme plakları, kızlarda kemik yaşı 15 yaş olduğunda, erkeklerde ise 17 olduğunda kapanır [103].

Kemik yaşı yorumlarken genellikle Greulich Pyle atlası kullanılır, daha ayrıntılı değerlendirme için Tanner-Whitehouse atlası kullanılabilir. Tanner-Whitehouse yönteminde, sol el bilek grafisinde radius ve ulna epifizleri, karpal ve metakarpal kemiklere tek tek olgunluk derecesine göre puan verilir. Eldeki 20 kemik üzerinden yapılır, çıkan sonuca göre yaş tayin edilir [104].

2.11. Normal Varyant Erken Ergenlik

2.11.1. Prematür Telarş

İzole meme gelişiminin 8 yaşından önce başlamasına prematür telarş denir. İlk iki yaşta daha sık görülür ve erken puberte varyantlarından en sık görülenidir [105, 106]. Prematür telarş (PT) en sık ilk 2 yaşta görülür ve tek taraflı yada iki taraflı olabilir. Çoğunlukla areola ve meme başında değişiklik gözlenmez, Evre 3'ten daha ileri bir meme evresi olmaz. En önemli kriter diğer cinsiyet karakterlerinin gelişimi yoktur ve kemik yaşı ilerlemez [11, 93, 106]. Uterus ve overler prepubertal boyutlarda olup USG'de bazı vakalarda minimal over kistleri (<9mm) görülebilir

[87]. Prematür telarşların çoğunluğu kendiliğinden geriler ancak %10-20 vakada SEE'ye ilerleyebileceği için takibi gerekmektedir.

Etyolojik neden tam olarak bilinmiyor ancak FSH'nin geçici bir aktivasyonu, meme dokusunun östrojene karşı duyarlılığının artması, overlerdeki folikül kistlerinden geçici östrojen salınımı, adrenalenden östrojen sentezi artması, GNAS mutasyonu, obezite, artmış leptin düzeyi, soyadan zengin beslenme, kozmetiğe yoğun maruziyet ve endokrin bozucular suçlanmaktadır [107-110].

Prematür telarşın 2 yaş ve 6-8 yaş olmak üzere iki ayrı zirve zamanı vardır. Klasik PT 2 yaşından önce görülür çoğunlukla da kendiliğinden geriler, SEE'ye ilerleme ihtimali düşüktür. İkinci dönemde başlayan PT ise 6-8 li yaşlarda başlar ve gerileme ihtimali azdır, SEE'ye ilerleyebilir [88, 111, 112].

Prematür telarşlı vakaların %14 ü SEE'ye ilerleyebilir. İzole meme gelişimi olan 8 yaş altı kız çocuklarının düzenli aralıklarla 1-2 yıl izlenmesi gereklidir. İzlemede meme boyutları artıp azalıyorsa da fonksiyonel over kistleri akla gelmelidir [14, 87, 106].

Prematür telarşlı çocuklarda kemik yaşı hızlı ilerliyorsa, bazal hormon değerleri prepubertal ise, GnRH uyarı testine yanıt LH seviyesi artmamışken FSH seviyesi SEE'e göre daha yüksekse tanı 'abartılı telarş' olabilir. Abartılı telarş SEE ile PT arasında bir formdur ve GNAS 1 mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur [113].

2.11.2.Prematür Adrenarş

Prematür adrenarş, kızlarda sekiz yaşından ve erkeklerde dokuz yaşından önce pubik veya aksillar kıllanmanın oluşmasıdır ve adrenal steroid artışının biyokimyasal gösterimi olarak tanımlanan idiyopatik bir durumdur. Kıllanmaya ek olarak ciltte yağlanma, akne oluşması, ter kokusunda klinik belirtileri olarak ortaya çıkabilir [114].

Prematür adrenarş kızlarda erkeklere oranla 10 kat fazladır. Amerika Birleşik Devletleri ve Porto Riko'da yapılan çalışmada 17.000'den fazla sağlıklı kızda ergenlik gelişimi değerlendirildi. Bu kesitsel çalışma, sekiz yaşın altındaki siyah kızların yaklaşık yüzde 17'sinde ve Beyaz kızların yaklaşık yüzde 3'ünde kasık kılı gelişiminin mevcut olduğunu bildirdi [31]. Düşük doğum ağırlığı fetal hayatta bir

strestir ve stres durumunda glukokortikoid miktarını artırır ve hipotalamo hipofizer adrenal sistemi aktive ederek insülin direncini programlar [115, 116].

Prematür adrenarş vakalarından iyi bir öykü alınması temel esastır. Pubik ve aksillar kıllanmanın başlangıç yaşı sorgulanmalı, anne menarş yaşı ve kardeşlerine ait puberte başlangıç yaşlarıyla ilgili ayrıntılı aile öyküsü alınmalıdır. Eksojen steroid maruziyeti sorgulanmalıdır. Krem, jel sprej gibi kozmetiklerin kullanımı ısrarla sorgulanmalıdır.

Fizik muanede Tanner evreleri belirlenmelidir. Pubarş, erken adrenarştan kaynaklandığında, meme gelişimi, testis büyümesi ve virilizasyon gibi sekonder seks gelişiminin diğer belirtileri yoktur. Klitoromegali ve vajinal mukozanın matlaşması açısından incelenmelidir. Meme gelişiminin varlığı, izole erken adrenarştan ziyade SEE yönünden tetikte olunmalıdır. Çocuklarda virilizasyon, erkeklerde fallik genişleme ve kızlarda klitoromegali anlamına gelir. Prematür adrenarş olan çocuklarda virilizasyon bulguları varsa KAH ekarte edilmelidir[117].

Erken kıllanması olan çocuklarda ayırıcı tanıda:

1. **Erken adrenarş:** DHEAS 40 ila 115 mcg/dL (1,1 ila 3,1 mikromol/L) arasındadır ve 17OHP normal (<115 ng/dL) veya hafif yüksek olabilir.
2. **İdiyopatik erken pubarş:** Genellikle DHEAS <40 mcg/dL (1,1 mikromol/L) düzeyindedir. Okul öncesi çağındaki çocuklar için iskelet büyümesi, kemik yaşı ve hormon konsantrasyonları normaldir [118, 119].
3. **Hipertrikoz:** Hem cinsel hem de cinsel olmayan alanlarda aşırı ince vücut kılları (vellus) bulunur ve gerçek pubarş değildir. Androjen konsantrasyonları normaldir [120].
4. **21 hidroksilaz eksikliği:** 17OHP genellikle belirgin şekilde yükselir (>200 ng/dL [6 nmol/L]). ACTH uyarı testine yanıt olarak 17OHP düzeyi 10 ng/ml üzerindedir. En yaygın KAH tipidir. Klasik (şiddetli) veya klasik olmayan (hafif) formları vardır. Klasik olmayan form genellikle erken pubarş olarak ortaya çıkar [121-123].

5. **3 beta hidroksisteroid dehirojenaz tip 2 eksikliği:** Erken pubarş ile ortaya çıkabilen yaygın olmayan KAH tipidir. 17OHP hafif yüksek olabilir ve DHEA yüksektir[124].
6. **11 beta hidroksilaz eksikliği:** Erken pubarş ile ortaya çıkabilen yaygın olmayan KAH tipidir. Yüksek 11-deoksikortizol konsantrasyonları mevcuttur ve 17OHP konsantrasyonları da biraz yükselebilir [125].
7. **Kortizon redüktaz eksikliği:** Kortizol ile kortizon üriner metabolitlerinin oranı azalır [121].
8. **DHEA sülfotransferaz eksikliği:** DHEA'yı DHEAS'ye çeviren SULT2A1 enzim aktivitesi için gerekli sülfat vericisi olan '3 fosfoadenozin 5 fosfosülfat' ı sentezleyen PAPSS2 enzimini kodlayan gendeki inaktive edici mutasyon söz konusudur. Spondiloepimetafizyal displazi ile ilişkilidir. DHEAS düzeyleri düşüktür ve DHEA ve diğer konjuge olmayan adrenal steroidler artmıştır [126].
9. **Ailesel glukokortikoid direnci:** Chrousos sendromu olarak da bilinir, glukokortikoid reseptör genindeki mutasyonlardan kaynaklanan, kortizol etkisinin azalmasına ve ikincil adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgısının uyarılmasına yol açan nadir bir kalıtsal bozukluktur. Dolaşımdaki yüksek kortizol ve ACTH seviyeleri olmasına rağmen hasta Cushingoid değildir. Glukokortikoid reseptör kusuru, mineralokortikoid ve androjen fazlalığı semptomlarıyla birlikte glukokortikoid eksikliğine benzer klinik belirtilerle sonuçlanır. İdrarda serbest kortizol yükselmiştir. Yüksek kortizole rağmen Cushingoid özelliklerden yoksundur [121].
10. **Cushing sendromu:** Tükürük kortizol seviyesi yüksektir. Deksametazon supresyon testi sonucunda kortizol baskılanamaz [127].
11. **Adrenokortikal adenomlar ve karsinomlar:** DHEAS tipik olarak aşırı derecede yükselir. Virilizasyon, hızlandırılmış iskelet olgunlaşması, hızlı ergenlik ilerlemesi. Bazı hastalarda Cushingoid özellikler veya hipertansiyon vardır [123].

12. **Over kaynaklı androjen salgılayan tümörler:** LH düzeyi düşüktür, testosteron düzeyi yükselmiştir, DHEAS anormal yükselmiştir. Virilizasyon, hızlandırılmış iskelet olgunlaşması mevcuttur [123].
13. **Testis kaynaklı androjen salgılayan tümörler:** LH düzeyi düşüktür, testosteron düzeyi yükselmiştir, DHEAS anormal yükselmiştir. Virilizasyon, iskelet olgunlaşması, testis ve penis büyümesi gerçekleşir.
14. **Santral erken ergenlik:** LH, östradiol ve testosteron düzeyi artmıştır. Genellikle kızlarda meme gelişimi veya erkeklerde tipik olarak pubarştan önce gelen testis büyümesi ile kendini gösterir. Kemik yaşı ilerlemiştir.
15. **Ailesel erkek sınırlı erken ergenlik:** Normal erkek pubertal seks hormonu paterni mevcuttur. Testis ve penis büyümesi mevcuttur.
16. **McCune Albright sendromu:** Serum östradiol veya testosteron düzeyleri artmıştır ve buna karşılık bastırılmış LH ve FSH düzeyi mevcuttur. Klinik olarak café-au-lait cilt pigmentasyonu, fibröz displazi, makroorşidizm ve over kistleri ile kendini gösterir. GNAS gen mutasyonu mevcuttur.
17. **Portosistemik şant:** DHEAS düzeyleri azalmıştır ve testosteron ve androstenedion düzeyleri yükselmiştir.
18. **Eksojen androjen maruziyeti:** LH ve DHEAS seviyeleri düşüktür.
19. **Abartılı adrenarş:** Ayırıcı tanıda bulunan bütün hastalıklar dışlanmış bir hastada kemik yaşı ileri, boy uzama hızı artmış, hiperandrojenizm bulguları varsa ve bazal androjen düzeyleri PA için beklenen düzeyden yüksek ise hastanın tanısı 'abartılı adrenarş'(AA) dır. Bu hastalarda genellikle serum DHEAS düzeyleri 130 mcg/dl nin üzerindedir ve/veya testosteron düzeyi 1,2 nmol/L'den yüksektir [120, 128]. Bu hasta grubu en çok klasik olmayan KAH ile karışır ve ACTH uyarı testi ile birbirinden ayrılır. Bu hastalar izlemde ergenliğe biraz erken girebilirler ancak boy kaybı oluşmaz [121].

2.11.3. İzole Prematür Menarş

Hiçbir cinsiyet gelişimi olmaksızın erken yaşta gelişen vajinal kanamaya izole prematür menarş (İPM) adı verilir [129]. Diğer normal ergenlik varyantlarına göre en nadir görülen formdur. Etyoloji tam olarak bilinmemesine karşın fizik muayenede

özelliik yoktur ve beraberinde over ve uterus volümleri prepubertal ve hormonal değerleri de prepubertaldir[130]. Bazı düşünürler dolaşımdaki östrojene karşı artmış duyarlılığı suçlamaktadırlar [131].

İzole prematür menarş tanısı koyabilmek için hastada SEE, izoseksüel yalancı erken ergenlik, eksojen östrojen alımı, vulvovajinit, üretral prolapsus, vajinal yabancı cisim, vajinal travma, cinsel istismar ve vajen maligniteleri dışlanmalıdır. Ayrıca iyi tedavi edilmemiş uzun süreli hipotiroidi, McCune Albright sendromu ve vajinal kanama yapılabilir. Ayırıcı tanı için hastalar yakın izlenmelidir [39, 132, 133]. Bu hastaların pubertesi zamanında gelişir ve erişkin boyları olumsuz etkilenmez.

2.12. Erken Ergenlik

2.12.1. Erken Ergenliğin Tanımı

Erken ergenlik kızlarda 8 yaşından önce meme gelişimi olması, erkeklerde 9 yaşından önce testis hacminin 4 ml üzerinde olması ve hızlı ilerlemesidir [1]. Tanı sırasında cinsiyet karakterlerinin Tanner evresi ve pubertal bulguların ilerleme hızı önemlidir. Ayrıca pubertal bulguların kızlarda 8-9 yaş arasında, erkeklerde ise 9-10,5 yaş arasında başlaması ‘erkence puberte’ olarak tanımlanır ve bu hastalarda ilerleme temposu önemlidir. Erken ergenlik ilerleme hızına göre “hızlı ve yavaş ilerleyici” olarak da ayrılır [134, 135].

Hızlı seyreden santral erken ergenlik için tanı kriterleri;

- Büyüme hızının > 6 cm/yıl olması,
- Kemik yaşının takvim yaşından 1,5 ila 2 yıl önde olması,
- Öngörülen erişkin boyun (ÖEB) hedef boydan küçük olması ve izlemde
- İzlemde ÖEB’nin öncekine göre düşmesi,
- Meme gelişiminin 3 ila 6 aydan daha kısa sürede evre atlaması,
- Uterus hacminin 2-3 ml den fazla olması, uzun çapının 35- 40 mm den büyük olması,
- Endometrium ekosunun saptanması,
- Over hacminin 2-3 ml den fazla olması,

- Bazal LH'nin 0,3 mIU/ mL den fazla olması, bazal östrodiolün ölçülebilir olması,
- GnRH testinde zirve LH 3-3,5 mIU/ mL nin üzerinde olması, zirve LH/FSH >0,66 dan fazla olması,
- 3-4 yaşından küçük hastalarda GnRH testi ile uyarılmış LH/FSH'nin 1 den büyük olmasıdır (bu hastalarda yanıt pubertal olabilir oran daha iyi yol göstericidir).

Tablo 2.1. Hızlı ilerleyen ve ilerleyici olmayan erken pubertede ayırıcı özellikler [103].

Klinik	Hızlı ilerleyen ergenlik	İlerleyici olmayan ergenlik
Pubertal evrelerdeki seyri	2 evre arasındaki geçiş (3-6 ay)	Durağan pubertal bulgular
Yıllık büyüme hızı	Hızlı (>6 cm/yıl)	Normal
Kemik yaşı	KY- TY \geq 1 yaş	KY- TY \leq 1 yaş
Öngörülen erişkin boy	ÖEB <HB veya takipte azalma	ÖEB \approx HB
Uterus Gelişimi Pelvik USG	Uterus hacmi >2 ml Uterus uzun çap >34 mm Armut uterus Endometriyal eko +	Over hacmi <2 ml Uterus hacmi <2ml
Hormon Seviyesi Östrodiol GnRH Sonrası LH piki	Yüksek/ölçülebilir Puberte düzeyinde	Düşük/ölçülebilir Prepubertal

Tablo 2.2. Erken ergenlik nedenleri [34, 136-140]

Santral (GnRH bağımlı veya gerçek) erken ergenlik	<p>1) İdiopatik santral erken ergenlik</p> <p>2) Santral sinir sistemi tümörleri Kraniyofarinjioma, astrositom, pinealom, optik gliom, disgerminom</p> <p>3) Santral sinir sistemine ait diğer nedenler Hidrocefali, araknoid kist, beyin absesi, granülom, menenjit, ensefalit, kafa travması, vasküler lezyon, kraniyal radyoterapi, meningomyoelozel, hamartom</p> <p>4) MKRN3 geninde fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar</p> <p>5) KISS1 ve KISSR geninde fonksiyon kazanımına neden olan mutasyonlar</p> <p>6) Cinsiyet steroidlerine erken maruziyet nedeniyle periferik başlayan erken ergenlikte santral ergenliğin eklenmesi (sekonder santral erken ergenlik veya kombine erken ergenlik)</p>
Periferik (GnRH bağımsız veya yalancı) erken ergenlik	<p>1) İzoseksüel erken ergenlik</p> <p>Erkeklerde: Adrenal bez veya testiste androjen sekresyonunun artışı, konjenital adrenal hiperplazi, virilizan adrenal neoplazmalar, leyding hücreli tümör, familial testotoksikoz, kortizol resistans sendromu, gonadotropin salgılayan tümörler</p> <p>Kızlarda: Over kisti, östrojen salgılayan over ve adrenal kaynaklı tümörler, Peutz-Jeghers sendromu</p> <p>Her iki cinsiyette: McCune-Albright sendromu, hipotiroidizm, iyatrojenik veya eksojen olarak cinsiyet steroidlerinin alımı</p> <p>2) Heteroseksüel erken ergenlik</p> <p>Erkeklerde: Adrenal kitle, korionepitelioma, CYP11B1 eksikliği, testiste östrojen salgılayan kitle (Peutz-Jeghers sendromu), aromataz enzim aktivitesinin artışı, iyatrojenik östrojen maruziyeti</p> <p>Kızlarda: Konjenital adrenal hiperplazi, virilizan adrenal tümörler, iyatrojenik androjen maruziyeti, kortizol resistans sendromu, aromataz eksikliği</p>
Normal varyant erken ergenlik	<p>Prematür telarş</p> <p>Prematür adrenarş</p> <p>Prematür menarş</p>

2.12.2.Santral Erken Ergenlik (GnRH bağımlı veya gerçek erken ergenlik)

Santral erken ergenlikte pulsatil GnRH sekresyonunun erken aktivasyonu söz konusudur, normal puberteye benzerdir. Santral erken ergenlik nadir bir hastalıktır kızlarda erkek çocuklarından 10-20 kat daha sık rastlanır ve çoğu idiyopattır. İki

cinsiyette de organik nedenin dışlanması önemlidir. Bulguların başlama yaşı ne kadar erkense organik bir nedenden kaynaklanma ihtimali o kadar yüksektir. Hipotalamus lezyonları (astroitomlar, gliomlar ve germ hücre tümörler ve hamartomlar), kranial MRG'de tanımlanabilen araknoid kistler, konjenital anormallikler SEE nedeni olabilir. Hipotalamusa veya hipofize radyoterapi uygulanması, hidrosefali, doğum asfiksisi veya nörodejeneratif hastalıklar SEE için bir risk faktörü oluşturur [141]. Silver-Russel Sendromu, Kabuki Make-Up Sendromu, Williams-Beuren Sendromu gibi bazı dismorfik sendromlarla birliktelik gösterebilmektedir [142]. Konjenital adrenal hiperplazi, testotoksikoz gibi durumlarda androjenler uzun süre yüksek kalır ve kemik yaşı ilerler, aynı zamanda santral aktivasyonla gerçek erken ergenlik nedeni olabilir ve bu durum santralize olmuş yalancı ergenlik veya kombine ergenlik olarak adlandırılmaktadır [143].

Ailevi olarak SEE görülen olguların bir kısmında MKRN3 geninde fonksiyon kaybına neden olan mutasyon veya KISS1 ve KISS1R geninde fonksiyon kazanımına neden olan mutasyon sorumludur. MKRN3 daha sıktır [144-146].

Endokrin bozucu kimyasallara maruz kalmak puberteyi erken başlatabilir veya temposunu hızlandırabilir. Prenatal veya süt çocukluğu döneminde insektisitlerle karşılaşmış çocuklarda santral erken ergenlik bildirilmiştir [147, 148].

Santral erken ergenlik olgularında ergenlik ilerleyişi izoseksüeldir, normal ilerler ancak bazı vakalarda yavaş ilerleyebilir (yavaş ilerleyen tip), bazı vakalarda ise hızlı ilerler (hızlı ilerleyen tip). Hastalar ilerleme hızı açısından yakın izlenmesi gerektiği gibi organik etyoloji dışlanması açısından anamnez alınması çok önemlidir. Santral sinir sistemi patolojilerinin lokalizasyonu veya büyüklüğüne bağlı olarak baş ağrısı, kusma, görme bozukluğu, boy kısalığı, hormon eksikliğine bağlı ek bulgular görülebilir ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Kızlarda genellikle önce meme gelişimi başlar daha sonra pubik kıllanma oluşur, bazen meme gelişimi ile pubik kıllanma aynı anda da başlayabilir. Sonrasında dış genital organlar olgunlaşır, aksiller kıllanma başlar ve bunu adet görme takip eder. Adet döngüleri başlangıçta genellikle anovulatuvar ve normal puberteye göre daha düzensizdir. Erkeklerde ilk olarak testislerin boyutları artar, penis boyu büyür sonrasında pubik ve aksiller kıllanma olur akne görülebilir. Ereksiyonlar başlar ve

ses kalınlaşır. Sperm oluşumu en erken 5-6 yaşlarında görülmüştür [136]. Kemik yaşı, boy yaşı, vücut ağırlıkları takvim yaşına göre ileridir. Kemik yaşı hızlı ilerlerse epifiz plakları erkenden kapanır ve hedef boylarına göre erişkin final boyları kısa kalır. Ergenlik ne kadar erken yaşta başlar ve ne kadar hızlı ilerlerse erişkin boy o kadar kısa kalır [149]. Erken ergenlik düşünülen bir hastada boy, vücut ağırlığı, VKİ ve bu değerlerin yaşına göre persantilleri, Tanner evrelemesi kaydedilmelidir. Kızlarda dış genitalyanın inspeksiyon ile değerlendirilmesi ve tiroid muayenesi gereklidir. Ergenliğin ilk bulgusu berrak vajinal akıntı ve labia minorada büyümedir. Östrojen etkisi ile vajen pembe renkli mukus ile kaplı olarak görülür [19]. Erken adet kanaması varlığı kızlarda psikolojik problemlere neden olabilir, sosyal becerileri etkileyebilir psikolojik danışmanlık gerekebilir [149].

2.12.2.1 Santral Erken Ergenlik Tanısı

2.12.2.1.1. SEE tanısı hormonal değerlendirme

Erken ergenlik bulguları bulunan bir vakada tanı, pubertedeki karakteristik gonadotropin artışının gösterilmesi ile konur. Bazal serum LH değeri belirgin yüksek ise GnRH uyarı testi yapılmasına gerek kalmadan SEE tanısı konabilir [133]. LH konsantrasyonunun ICMA metodu ile yapılan ölçümle $> 0,3 \text{ IU / L}$, IFMA metodu ile $> 0,6 \text{ mIU/mL}$ olması HHG aksının aktifleştğini başladığına işaret eder. Bazal FSH değeri SEE’i puberte varyantlarından ayırmada belirleyici faktör değildir. Kandemir ve ark. ise bazal LH $> 0,3 \text{ mIU/ml}$ duyarlılığını %65, özgüllüğünü %86 olarak bulmuşlardır. Bazal LH $> 1 \text{ mIU/ml}$ ise SEE tanısında kestirim değerini %96 olarak bildirmişlerdir [150]. Erken ergenlik tanısında, östradiol seviyesi değişkendir düşük duyarlılığa sahiptir [142]. Serum östradiol seviyesi yüksek ve gonadotropin seviyelerinde düşük ise ovaryan tümör veya ovaryan kist SEE’ye neden olmuş olabilir [133].

Erken pubertede testosteron seviyesi genelde 20 ng/dl üzerindedir ancak gonadotropin seviyesi düşükken testosteronun yüksek seviyede bulunması yalancı erken puberteyi düşündürür. Adrenal veya testiküler kaynaklı testoseron ayırımı yapmak için diğer adrenal kaynaklı hormonların (DHEA-S gibi) düzeyleri değerlendirilebilir. GnRH uyarı testi erken ergenlik tanısında altın standart kabul edilmektedir çünkü bazal gonadotropinler pulsatil salınır [142].

GnRH uyarı testi ile erken ergenlik tanısı koyulabilir ve alt tiplerine ayrılabilir [151]. GnRH verilmeden önce bazal LH, FSH, kızlarda östrojen ve erkeklerde testosteron seviyeleri ölçülür. Sonra GnRH 100 mcg/m² veya GnRH agonisti Leuprolid 20 mcg/kg verilir. İlaç verildikten sonraki 30. ve 60. dakikadaki LH seviyeleri ölçülür. Test için bir başka yöntemde ise 30 dk arayla LH ölçümü veya 24 saat sonra östradiol ve testosteron ölçümü şeklinde de yapılabilir [20, 151]. GnRH uyarı testinden sonra LH düzeyinin ICMA metodu ile >5 mIU/mL, IFMA metodu ile >6 mIU/mL bulunması pubertal yanıt olarak kabul edilir [152, 153]. GnRH uyarı testinde LH baskın yanıt alınması gerçek erken pubertenin başladığının en kesin göstergesidir. SEE tanısında zirve LH/FSH oranının eski yayınlarda >1 olması puberte için önemli kabuledilirken, daha yeni yayınlarda LH/FSH oranı için 0,66'nın üzeri puberte yanıtı olarak kabul edilmiştir [123]. Erkek vakalarda hCG ölçümü, nöroendokrin bir tümör varlığını dışlamak açısından bakılabilir. Hipotirodizmin olduğu düşünülen vakalarda tiroid stimulan hormon (TSH) ölçümü yapılır.

Tablo 2.3. Santral erken ergenlik tanısında İV GnRH testinde ölçülen LH düzeyi için ölçüm metoduna göre belirlenmiş eşik değerler (uzlaş).

Yazarlar	Zirve LH zamanı (dakika)	Metot	Eşik LH
Oerter ve ark. 1990 [35]	-	RIA	>15 U/L (kız) >25 U/L (erkek)
Neely ve ark. 1995 [154]	30	ICMA	>5 U/L (kız ve erkek)
Cavallo ve ark. 1995 [155]	30, 45, 60	IRMA	>15U/L
Eckert ve ark. 1996 [156]	40	ICMA	>8 U/L
Brito ve ark. 1999 [157]	30-45	IFMA	>6,9 U/L (kız) >9,6 U/L (erkek)
Resende ve ark. 2007 [153]	30-45	ICMA	>3,3 U/L (kız) >4,1 U/L (erkek)
		IFMA	>4,2 U/L (kız) >4 U/L (erkek)

2.12.2.1.2. SEE tanısı kemik Yaşı

Sol el bilek grafisi Greulich&Pyle kemik atlası kullanılarak değerlendirilir ve hastanın kemik yaşı belirlenir. Kemik yaşının kronolojik yaştan +2 SD ileri olması erken puberte lehine bir bulgudur. Bulunan kemik yaşı ile öngörülen erişkin boy (ÖEB, pedicted adult height, PAH) hesaplanabilir (± 6 cm, güven aralığı % 95) [158, 159]. Kemik yaşı tayini tanıda faydalı olduğu kadar tedavi başlanmadan takip edilen hastaların izleminde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılır. İki durumda kemik yaşı ileri değildir. Bunlardan ilki büyüme hormonu eksikliği (SSS ışınlaması, gelişimsel malformasyonlar, kafa travması) ile birlikte santral erken puberte, ikincisi hipotirodi ile birlikte olan erken pubertedir [160, 161]. Yeni başlayan pubertede henüz kemik yaşının ilerlememiş olabileceği dikkate alınmalıdır.

2.12.2.1.3.SEE tanısı Pelvis Ultrasonografisi

Pelvik ultrasonografi, SEE tanısında özellikle PT ile ayırıcı tanı yaparken kullanılır. Ultrasonografi ile östrojen maruziyetine bağlı uterusdaki değişiklikler belirlenebilir. Prepubertal kızlarda uterus uzun aksı 35 mm'nin, over uzun çapı 20 mm 'nin altındadır. Puberte öncesi dönemde serviks/ korpus oranı 2:1, puberte sonrasında 1:2 dir. Overlerin bilateral büyük olması, folikül boyutlarının artışı, uterus yüksekliğinin ≥ 35 mm olması, uterusun tübüler şeklinin kaybolması, endometrium kalınlığının artması santral erken puberte lehine bulgulardır [159]. Artmış uterus hacmi (>4 cm³) ve orta hat endometriyal yankı varlığının özgülüğü, sırasıyla %87 ve %86, duyarlılığı her iki parametre için %87,5 olarak bulunmuştur. GnRH stimülasyon testi ile uyumu sırasıyla %93 ve %91 olarak bulunmuştur. Ayrıca uterus hacmi kemik yaşı ile korele bulunmuştur [159]. Doppler incelemede uterus arterinin diyastolde kan akımı prepubertal dönemde görülmez iken, puberte sonunda diyastolde devamlı akım sinyali ile birlikte dar sistolik akım dalgaları tecrübeli bir radyolog tarafından değerlendirilebilir [162]. Ortalama over hacminin 1 cm³ 'den büyük olması, %100 duyarlılık ve özgülükle puberte öncesi ve puberte ayırımını sağlamaktadır. Prepubertal kızlarda mikrokist varlığı normal, ancak 8 yaşından küçük SEE olguları için, 6 veya daha fazla 10 mm'den büyük çaplı folikül varlığı tanı koydurucudur [163]. Over hacmi overin 3 boyutunun ölçümünden hesaplanır (volüm: uzunluk x genişlik x en x 0,5233). Santral erken ergenlikte over hacmi değişik çalışmalarda >1-

3 ml arasında bulunmuştur. 3 ml'nin üzerini almak daha uygun gözükmektedir. Folikül sayısının 6 veya daha fazla folikül çaplarının 6-8 mm'den büyük olması puberte için önemlidir.

Tablo 2.4. Tanner evrelemesine göre uterus ve over ölçümleri

Tanner Evre	Uterus Hacmi (ml)	Over Hacmi (ml)	Uterus Uzunluğu (mm)
I	0,5 – 1,5	0,2 – 0,9	33,1 ± 4,1
II	1,5 – 3,0	0,9 – 1,5	35,8 ± 7,3
III	3,0 – 10,0	1,5 – 2,5	42,2 ± 5,1
IV	10,0 – 30,0	2,5 – 3,0	54,3 ± 8,4
V	30,0 – 80,0	3,0 – 10	53,8 ± 11,4

2.12.2.1.4. SEE tanısı santral görüntüleme

Santral erken ergenlik tanılı vakalarda erken yaşlarda organik patoloji görülme sıklığı artmaktadır. Daha ileri yaşlarda 6-8 yaş arası pubertesi başlayan kızların yaklaşık %2-7'sinde semptomsuz intrakraniyal patoloji vardır ve bunların sadece %1'i tümördür (glioma veya astrositoma). Santral erken ergenlik tanılı kızlarda organik beyin patolojisi değişik çalışmalarda %4-24 arasında bildirilmiştir [20, 164-166]. Erkeklerde ise bu oran yaklaşık %40 olarak bildirilmiştir [166]. En sık görülen MSS anormallikleri, hipotalamik hamartom, optik gliom, astrositom, pineal tümörler, postenfeksiyöz ensefalit, hidrosefali, nörofibromatozis ve daha önce geçirilmiş MSS hasarıdır. Özgeçmişinde aile öyküsü olan vakalarda, siyah ırklarda ve evlat edinilmiş SEE vakalarında organik patoloji daha az görülmektedir.

Yüzdoksanyedi kız SEE'li hastanın verilerine dayanan bir çalışmada 6 yaşından önce pubertenin başlaması ve serum östradiolün (E2) 45 pmol/L (12 pg/ml) üzerinde olması organik patoloji için risk olarak değerlendirilmiştir [167]. Dörtüzyüzküç kız hasta ile yapılan Avrupa çok merkezli çalışmada bu bulguyu teyit etmiştir [165].

Birçok çalışma SEE saptanan bütün erkekler ve 6 yaş altı kızlarda kraniyal MRG çekilmesini önermekte, 6-8 yaş arası kızlarda ise nörolojik bulgu mevcut ise veya pubertede hızlı ilerleme var ise çekilmesi görüşünü benimsemişlerdir [20]. Ancak 2011 de yapılan bir çalışmada tamamı 6 yaşın üzerinde 739 kız hastanın 239'una MRG çekildi ve hastaların %0.3'ünde asemptomatik olmalarına rağmen patoloji olduğu görüldü. Kızlardan altı tanesi 8-8,5 yaş arasında idi. MRG'de patoloji

saptanan grup ile normal MRG'li grup karşılaştırıldığında bazal LH'ları önemli olarak daha yüksek bulundu ancak sonuçlar yeterli değildi. Bu çalışmada 8 yaşın altındaki kızların hepsinde MRG çekilmesi önerildi [164].

2.12.2.2. SEE Tedavisi

Santral erken ergenlik tedavisinde medikal tedavi esastır. Organik SEE tedavisinde cerrahi rezeksiyon mümkün olsa bile (tümör, kist, hidrosefali) ameliyat sonrası ergenlik bulgularında her zaman tam düzelme görülmez ve beraberinde ilaç tedavisi uygulanır [3].

Tedavi başlarken temel amaç fiziksel olarak erken ve hızlı kemik olgunlaşması nedeniyle epifiz hatlarının kapanmasını ve erişkin boyunun kısa kalmasını engellemek, öngörülen erişkin boyun hedef boyuna uygun olmasını sağlamaktır. Psikososyal olarak ise davranışsal sorunların önlenmesi için yaşına ve cinsiyetine uygun yaşlara kadar ergenlik süreci gelişimini ertelemektir [3, 20, 168, 169].

Tedavi başlama endikasyonları, kızlarda 8 ve erkeklerde 9 yaşın altında olması, kemik yaşının takvim yaşından 2 SDS ileri olması, kemik yaşının hızlı ilerlemesi ve öngörülen erişkin boyun hedef boyun 2 SDS (~10 cm) altına düşmesi, ergenlik evrelerinin ve somatik gelişmenin hızla ilerlemesi, kızlarda görüntüleme ve laboratuvar değerleri ile erken adet görme riskinin belirlenmesi veya 9,5 yaşından önce âdet kanamasının gerçekleşmesi olarak özetlenebilir. Bu endikasyonlar dışında psikolojik ve davranışsal sorunlar, cinsel istismar ve erken gebelik, cinsel saldırganlık, agresif davranış, aşırı mastürbasyon, zekâ geriliği, duygusal olgunlaşmanın geri olması, davranışsal bozukluklar gibi kişisel sorunlar nedeni ile de tedavi başlanabilir.

Tedavide gonadotropin sekresyonunu baskılamak temel amaçtır. Uzun etkili GnRH sentetik analogları kullanılmaktadır. GnRH agonistleri başlangıçta gonadotropin sentezini ve salgılanması uyarılırlar, devamlı kullanımda ise hipofiz bezinde desensitizasyon yaparak gonadotropin üretimini baskırlar. Reseptör düzeyinde ilk önce "down regülasyona" neden olurlar ama asıl etkileri postreseptör düzeyindedir. Hücre içinde mRNA α ve β alt ünitelerinde değişiklik yaparlar. GnRH analoglarının; İntramüsküler (IM), subkutan (SK), transdermal (TD) ve intranazal (IN) kullanılan formülleri mevcuttur. GnRH agonistlerinin uzun etkili ve yavaş çözünen 4 haftada

bir, 3 ve 6 ayda bir parenteral uygulanan depo formları vardır. Ayrıca 12 ayda bir cilt altına implant yerleştirilerek uygulanabilen formları da mevcuttur ancak ülkemizde kullanılmamaktadır. Günümüzde santral erken ergenlik tedavisinde güvenli, etkili ve hasta uyumu iyi bulunduğu için çoğunlukla uzun etkili leuprolid asetat ve triptorelin asetat tercih edilmektedir. Leuprolid asetat 4 haftalık, 3 aylık formu vardır, önerilen doz 150-300 mcg/kg/ay şeklindedir. Triptorelinin ise 4 haftalık depo preparatları mevcuttur, önerilen dozu 100-150 mcg/kg/ay şeklindedir. Pratik olarak uzun etkili leuprolide asetat'ın bir ampülü 3,5mg'dır ve Avrupa'da 20 kg'ın altında 1,875mg (yarım ampul), 20 kg'ın üzerinde 3,75 mg (1 ampul) olarak başlanmaktadır [170]. Amerika Birleşik Devletleri'nde daha yüksek dozlar tercih edilmektedir, 7,5 mg/28 gün dozunda başlanabilmektedir. Mevcut formların tedavi onayı ve doz önerileri ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Depo leuprolide asetat en sık kullanılan uzun etkili GnRH analogudur, 28 günde bir ve subkutan veya intramuskuler olarak tek doz uygulanır. İntramuskuler uygulama ile subkutan uygulama arasında etkinlik açısından fark görülmemiştir [166].

Tablo 2.5. GnRH analoglarının özellikleri [20]

	Hızlı Etkili Preparatlar	Aylık Depo Preparatlar	3 Aylık Depo Preparatlar	12 Aylık İmplantlar
Doz	Günde 3-4 kez IN veya hergün SK	28 günde bir	90 günde bir	Her yıl ya da 2 yılda bir
Zirve serum konsantrasyonu	10-45 dakika	4 saat	4-8 saat	1 ay
Etkinin başlaması için gereken süre	2-4 hafta	1 ay	1 ay	1 ay
Avantajları	Hızlı başlama/kesme	Dozu ve etkisi iyi bilinmektedir	Az enjeksiyon/uyum sorunu az	Enjeksiyon gerektirmemesi
Dezavantajları	Günlük çok sayıda doz gerektirmesi/uyum zorluğu	Enjeksiyon yerinde ağrı/uyum zorluğu	Enjeksiyon yerinde ağrı	Cerrahi işlem gerektirmesi

Tablo 2.6. GnRH analoglarının depo formları [16]

DEPO PREPARAT	TİCARİ İSİM	BAŞLANGIÇ DOZU
Goserelin	Zoladex LA	3,6 mg/ay veya 10,8 mg/3 ay
Buserelin	Suprefact depot	6,3 mg/2 ay
Leuprolide	Lucrine-depot veya Lupron	3,75 mg/ay, 11,25 mg/3 ay
Triptorelin	Decapeptil Gonapeptil	3 veya 3,75 mg/ay , 11,25 mg/3 ay
Histrelin	Supprelin LA	50 mg implant/yıl

Tablo 2.7. GnRH analoglarının hızlı etkili formları [20]

GnRH _a	Uygulama Yolu	Günlük Başlangıç Dozu
Nafarelin	Nazal sprey	2x800 µg
Buserelin	Nazal sprey	20-40 µg/kg
Buserelin	Cilt altı	1200-1800 µg
Leuprolide	Cilt altı	50 µg/kg
Deslorelin	Cilt altı	4-8 µg/kg
Histrelin	Cilt altı	8-10 µg/kg
Triptorelin	Cilt altı	20-40 µg/kg

Tedavi izleminde sekonder seksüel karakterlerin gelişimi yakından takip edilmelidir. Kemik yaşının ilerleyişi, öngörülen erişkin boyun durumu izlenmelidir.

Yeterli bir tedavide meme ve testis büyümesi durur, büyüme hızı ve kemik yaşının ilerleyişi azalır ancak adrenarş devam edebilir. Boy ve ağırlık tedavinin 1. yılında 3 ayda bir, ilerleyen yıllarda 3 - 6 ayda bir izlenmelidir [20, 168]. Pelvik USG takipte yararlı bir başka değerlendirme aracıdır. Uterus, over boyut ve hacimleri, kist sayı ve çapları, endometriyum kalınlığı, fundus/serviks oranı değerlendirilir. Tedavi değerlendirilmesinde bazal LH, FSH, östradiol/testosteron düzeyleri ile GnRH/GnRH agonist testi sonrası LH, FSH yanıtları 6 ayda bir ya da klinik takipteki durumuna göre değerlendirilir. Tablo 2.8’de tedavi takibi özetlenmiştir.

Tablo 2.8. GnRH analog tedavisinin izlenmesi [171]

Parametre	Zaman aralığı	İyi kontrol kriterleri
Boy, ağırlık Ergenlik evresi	3-6 ayda bir	Ergenlik bulgularının gerilemesi veya duraklama
Pelvik ultrasonografi	Tedavinin 3. ve 6. ayında	Uterus ve overlerin büyümesinin durması veya gerilemesi
Cinsiyet steroidleri Kızlar için E2 Erkekler için T	İlk yıl 3 ayda bir veya 1. yıldan sonra tedaviye uyumda şüphe bulunması halinde	Prepubertal düzeylerde olması
GnRH testi (standart) veya agonist testi (LH, FSH yanıtı)	Yetersiz tedavi şüphesi bulunması halinde	LH ve FSH’nın prepubertal düzeylerde olması
Kemik yaşı	Yılda bir	Kemik yaşı ilerlemesinin kronolojik yaştan daha yavaş olması

Normal puberte yaşı olan kızlarda 11-11,5 yaş ve erkeklerde 12 yaşa ulaşıldığında tedavinin kesilmesi önerilmekle birlikte, çocuğun psikolojik durumu ve ailenin beklentileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Kızlarda kemik yaşı 12-12,5, erkeklerde ise 13-13,5 yaşa ulaşınca tedavinin sonlandırılması da önerilmektedir. Bundan sonra tedavi devam ederse büyüme hormonu/IGF-1 eksenini baskılanacağından final boy olumsuz etkilenebilmektedir [20].

GnRH analogları çocuklarda genellikle iyi tolere edilir. Uzun dönemde GnRH analoglarının bir yan etkisi bildirilmemiştir. Baş ağrısı, nadiren kısa süreli sıcak basması gibi sistemik yakınmalar görülür, geçicidir ve tedaviye ara vermeyi gerektirmez [20]. Lokal olarak yan etkileri hastaların %10-15’inde enjeksiyon bölgesinde abse şeklinde görülebilir. Astım, bradikardi, konstipasyon, dispepsi, anafilaksi, alopesi, iştah artışı, artralji, epistaksis, ateş, miyalji, bulanık görme,

bulantı ve kusma gibi yan etkiler de görülebilmektedir. Bazı çalışmalar tedavinin vücut ağırlığını artmasına neden olduğuna dair iddiaları olsa da farklı görüşler de söz konusudur. Tedavi kesildikten sonra üreme yeteneği ilgili bir sorun yaşanmadığı bilinmektedir [103]. GnRHa tedavisinin Polikistik Over Sendromunu arttırdığına dair tartışmalar mevcuttur ancak net bir kanıt bulunmamaktadır [20].

2.12.3. Periferik Erken Ergenlik (GnRH bağımlı olmayan erken ergenlik)

Hipotalamus- hipofiz- gonad eksenini aktive olmadan cinsiyet steroidlerinin artması sonucunda periferik erken ergenlik gelişir. Her iki cinsiyette de gelişebilir, kemik yaşı ileridir. Puberte bulguları izoseksüel ya da heteroseksüel gerçekleşebilir.

2.12.3.1. Erkeklerde izoseksüel erken periferik ergenlik

Erkeklerde izoseksüel PEP için en sık sebep konjenital adrenal hiperplazidir. Konjenital adrenal hiperplazi içerisinde ise en sık 21 hidroksilaz eksikliği ve daha nadir olarak 11 b hidroksilaz eksikliği görülür.

21 hidroksilaz eksikliği olan erkek bebeklerde dış genital görüntü normal erkek ile uyumludur, skrotumda ve memede hiperpigmentasyon mevcuttur, bazı vakalarda penis boyu uzun olabilir. 21 hidroksilaz eksikliği olan hastaların çoğunluğunda glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği birlikte görülür. Yenidoğan döneminde dehidratasyon benzeri kusma, kilo alamama, elektrolit dengesizliği ile başvururlar. Bu bulguların neden mineralokortikoid eksikliği ile ortaya çıkan tuz kaybıdır [172]. 21 hidroksilaz eksikliği ülkemizde tarama programı içerisinde mevcuttur. Tarama yapılmayan ülkelerde tuz kabı göstermeyen basit virilizan tiplerin tanı yaşı gecikir. Bu vakalarda penis boyutunun yaşlarından ileridir, testis hacimleri prepubertaldir ve pubik kıllanma erken başlayabilir [173]. Tanıda en önemli belirti 17 hidroksi progesteron düzeyinin yüksekliğidir. 11b hidroksilaz eksikliği diğer bir KAH sebebidir. Tuz kaybına neden olmaz. 11 deoksikortizol artışı tanı koydurur.

Konjenital adrenal hiperplazili erkek hastaların bir kısmında testis içinde heterotopik adrenal doku bulunabilir. Tedaviye uyumsuz hastalarda endojen kortikotropin uyarısında bağlı olarak testiste bu doku boyutunda artış olabilir. Tek taraflı ya da çift taraflı olarak testis boyutunda artış olabilir tümörleri taklit edilebilir. Testiste bulunan bu adrenal doku fertilitiyi azaltır [174].

Erkeklerde izoseksüel erken ergenliğin diğere nedeni adrenal veya testis kaynaklı androjen salgılayan tümörlerdir. Adrenal karsinom veya adenom olan vakalarda dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA sülfat (DHEAS) çok yüksektir. Bu hastalarda bazen Cushing sendromu kliniği de görülebilir. Testosteron ve aldosteron birlikte salgılanırsa hipertansiyon, hipokalemi, PEP bulgularına ek olarak görülebilir. Erkek çocuklarında PEP için nadir görülen bir sebep de Leyding hücreli tümörlerdir, tek taraflıdır ve çok nadirdir [175].

Teratom, koriyoepiteliyoma ve mikst germ hücreli tümörlerin bazıları human koriyonik gonadotropin (hCG) salgılar. Human koriyonik gonadotropin salgılayan tümörler testis hacmini bir miktar büyütür, puberte başlangıç boyutuna kadar volüm artırır ama sertoli hücreleri artmadığı için daha fazla büyütemez. Hepatom ve hepatoblastom da hCG artırabilir.

İzoseksüel erkek erken ergenliğin diğere nedeni de LH reseptörlerini kodlayan genin aktive edici mutasyonu nedeni ile testislerin otoaktivasyon göstermesi ile oluşan testotoksikozis'dir. Leyding ve sertoli hücreleri erkenden olgunlaşır ve spermatogenez erken başlar, ilk kez 1981 yılında klinik olarak gösterilmiştir [176]. Klinik olarak doğumdan itibaren büyük penisleri vardır, bilateral testis volümleri artmıştır, kemik yaşları ileridir, kas kütleleri belirgindir, pubik ve aksiller kıllanma da erken başlar. Agresiflerdir, hiperaktiflerdir. Serum testosteron düzeyi yüksektir ancak gonadotropinler düşüktür. GnRH testine yanıt prepubertaldir. Testotoksikozlu hastalarda tedavide oral medroksiprogesteron asetat spermatogenezini azaltmak için verilmiştir [177]. Büyüme hızı, kemik yaşı, agresif tavırlar tedaviden fayda görmüştür. Ketokonazol, CYP17 inhibasyonu ile gonad ve adrenal bezde steroid biyosentezini ve kortizol sentezini azaltır. Tedavide oral olarak, günde 2 veya 3 kez 200 mg doz olacak şekilde verilir. Yan etki olarak karaciğer ve böbrek toksisitesine sahiptir, döküntü ve intertisyel pnömoni yapabilir [90]. Son zamanlarda testotoksikoz vakalarında antiandrojen olan spiranolakton ile aromataz inhibitörünün(testolakton) birlikte kullanımının verimli olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [178]. Antiandrojen olan flutamid ve aromataz inhibitörü olan letrozolün birlikte kullanımı da etkilidir. Antiandrojen etkili bikalutamid ile 3. kuşak aromataz inhibitörü olan anastrozolün kombine kullanımı ile de benzer sonuçlar yayınlanmıştır [179-181].

Medikal tedaviye rağmen erken ergenlik bulguları devam eden hastalarda GnRH analogu tedavisi uygulanabilir ama bu tedavi testosteron sentezini azaltmaz.

2.12.3.2. Kızlarda izoseksüel erken periferik ergenlik

Östrojen salgılayan over kaynaklı patolojiler kızlarda izoseksüel erken puberteye neden olabilir, bunların arasında en sık görülen fonksiyonel over kistleridir. Fonksiyonel over kistleri kız çocuklarında prepubertal dönemde normal olarak da milimetrik boyutlarda görülebilir. Ancak boyutları artarsa özellikle 8-9 mm'yi geçerse fonksiyonel bulgular oluşabilir. Bu kistler kendiliğinden küçülebilir. Östrojen düzeyinin artış ve azalma yaşaması ile çekilme kanamaları görülebilir. Meme gelişimi ön plandadır ancak bazen düzensiz vajinal kanamalar da görülebilir, klinik bulgular östrojen seviyesinin yüksekliği ile ilişkili olarak değişkenlik gösterebilir [182]. Fonksiyonel folikül kisti saptanan kız çocuklarında ilk olarak ultrasonografi ve östrojen seviyesi takip edilmelidir. Bazen büyük kistler torsiyone olarak acil cerrahiye gidebilir, sebat eden büyük kistler torsiyone olmasın diye aspirasyon ile küçültülebilir. Sık tekrarlayan over kisti olan kızlarda özellikle tek taraflı ise McCune Albright sendromu ayırıcı tanıda düşünülmelidir [183].

Çocukluk döneminde over kaynaklı tümörlerden germ hücreli ve seks kord stromal hücreli olanları daha sık görülür. Karın ağrısı ve kitle bulguları ile başvururlar. Tanı anında 5 cm den küçükse benign, 10 cm den büyükse malign karakterlidir. Overin granüloza ve teka hücreli tümörleri, lipoid tümörler, teratomlar ve arenoblastomlar östrojen salgılayabilir ama çocuklara çok nadirdirler [184].

Over tümörlerinde FSH, LH düzeyi düşükken östrojen düzeyleri çok yüksektir. Ayırıcı tanıda;

- Laktat dehidrogenaz (LDH), alfa fetoprotein (AFP) ve kanser antijeni 125 (CA125) yüksek ise immatür teratom,
- Anti müllerian hormon (AMH) ve inhibin yüksek ise granüloza hücreli tümörler düşünülmelidir [185].

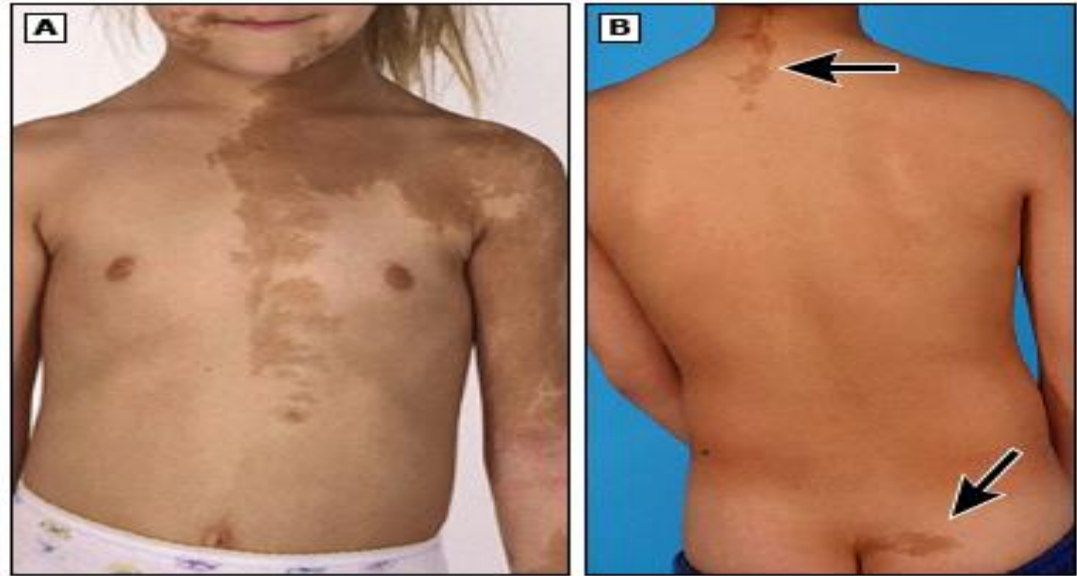
Peutz-Jeghers sendromunda dudaklar, bukkal mukoza, el ve ayaklarda mukokutanöz pigmentasyon ve gastrointestinal sistemde hamartomatöz polipler bulunur. Otozomal

dominant kalıttır. Tümörün östrojen salgılaması nedeni ile kızlarda izoseksüel erken puberte nedenidir.

Disgenetik gonadlardan gelişen gonadoblastom, lipoid tümörler, kistadenom ve over karsinomları östrojen ve androjen salgılayabilir ve kızlarda izoseksüel erken puberteye neden olabilir.

2.12.3.3. Her iki cinste izoseksüel erken periferik ergenlik

McCune Albright sendromu kızlarda daha sık görülen nadir bir hastalıktır. G proteini alfa alt birimini kodlayan GNAS1 geninde fonksiyon kazanımı mutasyonu sonucu oluşur [186].



Şekil 2.11. McCune-Albright sendromunda Café-au-lait lekeleri [187].

Tekrarlayan foliküler kist oluşumu ve siklik adet kanaması olan kadınlarda düşünülmelidir. Poliostatik fibröz displazi olarak tanımlanan multisentrik lokalizasyonda kemik lezyonları mevcuttur. Ciltte hiperpigmente maküller vardır (cafe-au-lait lekeleri). Klinik tablo mutasyon gösteren hücre sayısına ve dağılımına göre hastalar arası farklılık gösterir. Ayrıca post zigotik bir mutasyon ile oluştuğu için somatik mutasyon erken embriyogenez döneminde gerçekleşirse daha ağır, daha yaygın sistemik tutulumu neden olur ancak mutasyon daha geç embriyogenez döneminde meydana gelirse fokal ve hafif bir klinik tabloya yol açar. Klinikte;

- Overlerin otonom hiperfonksiyonu, tekrarlayan fonksiyonel over kistlerine bağlı başlayan erken ergenlik,
- Nodüler troid hiperplazisi,
- Adrenalde multipl hiperplazik nodüller,
- Hipofiz adenomu,
- Hipofiz hiperplazisine bağlı cushing sendromu,
- Jigantizm,
- Prolaktinoma,
- Paratiroid adenom veya hiperplazisine bağlı hiperparatirodizim,
- Vitamin D rezistan rikets veya osteomalazi,
- Renal fosfatüri,
- Fibröz displazi,
- Hepatobiliyer disfonksiyon,
- Akut pankreatit,
- Gastrointestinal polipler,
- Kardiyak aritmi ve ani ölüm görülebilir [188].

Hastalarda fonksiyonel folikül kistlerinin otonom olarak östrojen salgılaması nedeni ile meme büyümesi görülür, bu kistlerin kendiliğinden küçülmesi ile de östrojen çekilmesine bağlı vajinal kanama görülebilir [189].

Tanıda serum östrojen seviyesi artmıştır, GnRH testine yanıt prepubertaldir. Periferik erken puberte ile uyumlu bu bulgularla başlayan tablo kemik yaşının hızlı ilerlemesi ve hipotalamus-hipofiz aksının olgunlaşması ile santral erken puberteye de yol açar. Erkek hastalarda erken ergenlik nadirdir. Eğer erkek hasta olmasına rağmen erken ergenlik mevcut ise testis hacimlerinin asimetrik artışı ve testotoksikozise benzer hormon profili gözlenir ancak testotoksikozisde bilateral olarak büyüme varken, McCune Albright sendromunda asimetrik olarak büyür [190].

Uzun kemiklerde ve kraniyumda fibröz displazi görülebilir, tekrarlayan kırıklara ve deformiteye neden olabilir veya sadece sintigrafide saptanacak kadar hafif düzeyde olabilir.

Cilt lezyonları hiperpigmentedir, orta hattı geçmez, kemik lezyonlarının olduğu taraftadır, vücut orta hattına yakındır.

Tedavide; GnRH bağımlı olmadığı dönemde GnRH analogu tedavisinin yeri yoktur. Kızlarda östrojenin etkisini engellemek için ilk tercih aromataz inhibitörleridir (letrozol). Vajinal kanamaların azalıp kesilmesini ve iskelet olgunlaşmasını azaltır. Tedavinin etkinliği ile ilgili çalışma yetersizdir.

Erkeklerde daha nadir olarak görülen M-Cune Albright sendromunda testosteron üretimi artmıştır. Yayın sayısı kısıtlıdır ancak aromataz inhibitörleri ve antiandrojen etkili ajanlar kombine kullanılır. Eğer santral komponent eklenirse hem kızlarda hem erkeklerde tedaviye GnRH agonistleri eklenir [191].

2.12.3.4. Erkeklerde heteroseksüel erken periferik ergenlik

Erkeklerde adrenokortikal tümörler östrojen salgılaması ile klinikte jinekomasti ile başlayan erken puberte açığa çıkar. Bu tümörler genellikle androjenlerle birlikte kortizol de salgılar.

Peutz-Jeghers sendromu olan erkeklerde sertoli leyding hücreli tümörler görülebilir ve jinekomasti ile heteroseksüel erken ergenliğe neden olabilir [192].

Koriyoepitelyom, aromataz enzim aktivitesi artışı, egzojen östrojen maruziyeti de aynı klinik bulgulara neden olur.

2.12.3.5. Kızlarda heteroseksüel erken periferik ergenlik

Konjenital adrenal hiperplaziler kız çocuklarında heteroseksüel erken puberteye neden olan en sık hastalık grubudur. İntrauterin yaşamda androjene maruz kalmaya başlayan kız bebeklerde konjenital adrenal hiperplaziyene neden olan enzim eksikliğinin derecesine göre hafif kliteromegaliden, füzyonu tamamlanmamış gonadları inmemiş erkek fenotipine kadar değişken yelpazede bulgu verir. Tuz kaybı olamayan basit formlar geç farkedilirler, erkek gibi yetiştirilirler ve 2 yaş civarında pubik kıllanma ile kliniğe başvururlar [174].

Adrenokortikal tümörler androjen ve kortizol salgılayarak erken ergenlik ve Cushing sendromuna yol açarlar. Klinikte pubik kıllanma, ses kalınlaşması, kliteromegali, hirsütizm olabilir. Çok hızlı boy uzaması ve kemik yaşında belirgin hızlanma vardır [193].

Overin granüloza hücreli tümörleri östrojen veya testosteron, bazen ikisini birden salgılayabilir, çoğunlukla tek taraflıdır. Tanıda testosteron, inhibin ve AMH yüksekliği olması kullanılır.

Aromataz enzim aktivitesinin artışı kızlarda heteroseksüel erken ergenlik sebebidir.

Kortizol direnç sendromunda yüksek kortizol düzeyine rağmen kortizol eksikliği bulguları mevcuttur ve bu nedenle adrenal korteksi uyarmak için devamlı bir ACTH salgısı mevcuttur ve bunun sonucunda adrenal androjenler artar ve kızlarda heteroseksüel erken ergenlik bulguları görülür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniği'ne 1 Ocak 2016-31 Aralık 2019 tarihleri arasında meme gelişimi, pubik kıllanma, aksiller kıllanma, menarş, testis hacim artışı, penis büyümesi gibi yakınmalarla başvuran ve “E30.1 Puberte prekoks ve E30.8 – E3-9 puberte bozuklukları, başka yerde sınıflanmamış” tanısı almış, kız hastalarda yakınmaları 8 yaşından önce başlayan, erkek hastalarda yakınmaları 9 yaştan önce başlayan, 0-10 yaş arası, 1077 hastanın dosyaları incelenerek yapıldı. Çalışma öncesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.3.2022 tarih ve 2022/90 sayılı onay alındı.

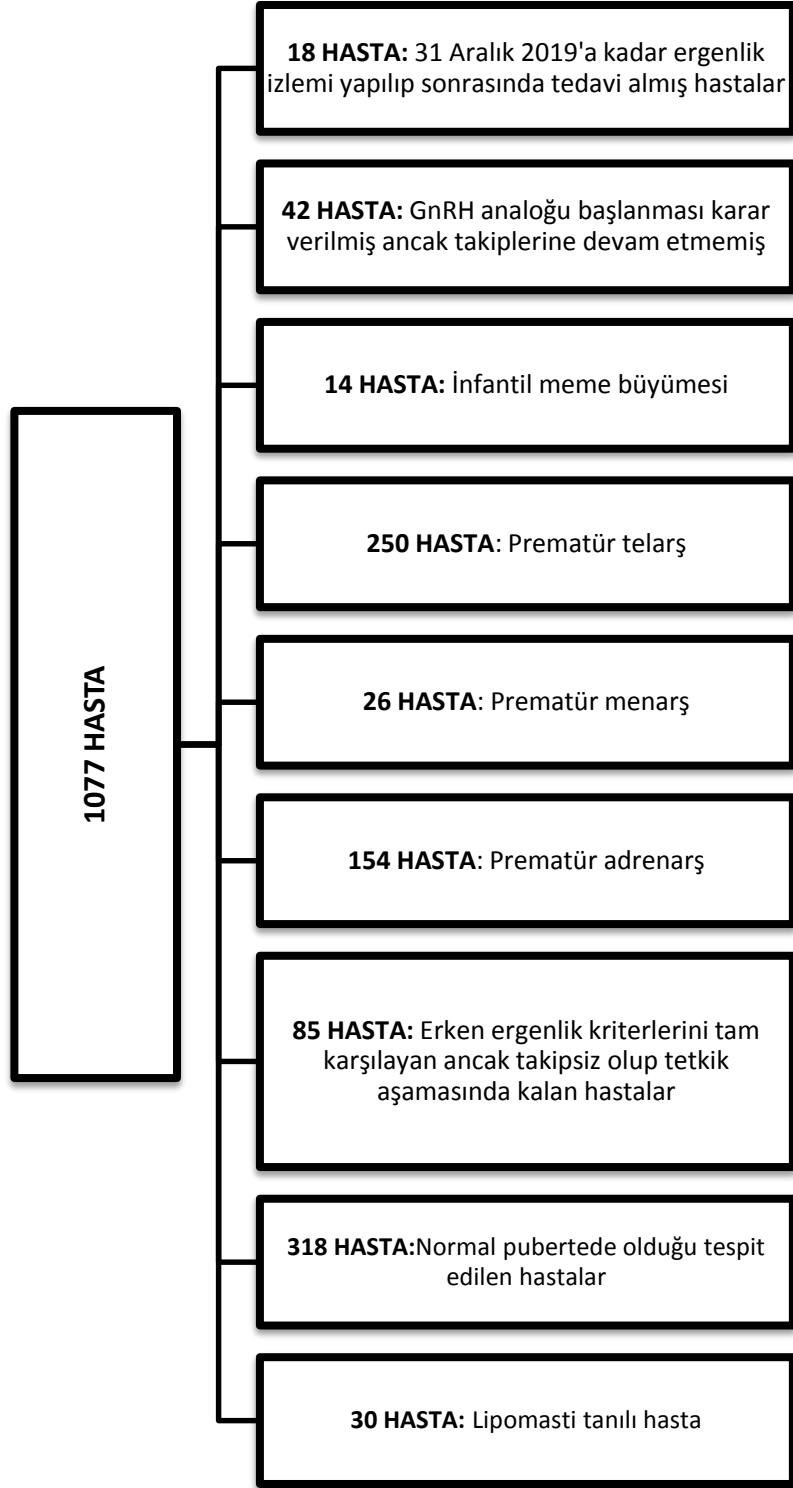
3.2. Olguların Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterler

Erken ergenlik tanısı olup GnRH analogu tedavisi alan 1 yıldan uzun süre takibi olan hastalar Grup 1 (n:59) ve erken ergenlik bulguları olan ancak GnRH analogu tedavisi verilmeyen 1 yıldan uzun takibi yapılan hastalar Grup 2 (n:81) olmak üzere iki gruba ayrılmış ve çalışmaya 140 çocuk hasta dâhil edilmiştir.

- 1) 1 Ocak 2016 ila 31 Aralık 2019 arasında başvurmuş olması,
- 2) Erken ergenlik tanımı bulgularını tam karşılıyor olması,
- 3) 12 aydan uzun takip süresinin olması,
- 4) Adrenarş ile başvuran hastalarda KAH tanısının dışlanmış olması.

3.3. Olguların Dışlanma Kriterleri

“E30.1 Puberte prekoks ve E30 Puberte bozuklukları, başka yerde sınıflanmamış” tanılı 1077 hastadan, GnRH analogu başlanması karar verilmiş ancak takiplerine devam etmemiş 42 hasta, 31 Aralık 2019'a kadar ergenlik izlemi yapıp sonrasında tedavi almış 18 hasta infantil meme büyümesi olan 14 hasta, prematür telarş tanısı alan 250 hasta, prematür menarş gelişen 26 hasta, prematür adrenarş tanısı alan 154 hasta, erken ergenlik kriterlerini tam karşılayan ancak takipsiz olup tetkik aşamasında kalan 85 hasta, normal pubertede olduğu tespit edilen 318 hasta, lipomasti saptanan 30 hasta olmak üzere toplam 937 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.



3.4.Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

3.4.1.Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya alınan olguların dosyalarından; ergenlik bulgularının başlama yaşı (TY), ilk başvuru sırasında, 6. ay, 12. ay, 24. ay, 36. ayda vücut ağırlığı, ağırlık-SDS, boy, boy-SDS, VKİ, VKİ-SDS, VKİ persentil, ergenlik evresi, KY, BY, anne boyu, baba boyu, HB, HB-SDS, ÖEB, ÖEB-SDS, anne menarş yaşı kaydedildi. Persentil ve SDS değerleri Olcay Neyzi verilerine göre hesaplandı

Hastaların doğum ağırlığı, yakınmaları, ek bir hastalığı olup olmadığı ve düzenli kullandığı ilaçlar kaydedildi.

Gebelik süresine göre uygun doğum ağırlığında doğanlar (AGA), düşük doğum ağırlığında doğanlar (SGA) ve fazla doğum ağırlığında 42 doğanlar (LGA) belirlendi. Hesaplamalar için Fenton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bildirdikleri güncel standartları esas alan "Peditools Fenton 2013" programı kullanıldı ve gebelik haftası ≥ 37 hafta olanlar term olarak tanımlandı.

Ergenlik evrelemesi için Tanner-Marshall evrelemesi kullanıldı.

Kemik yaşı değerlendirmesi sol el bilek grafisinden pediatrik endokrinolog tarafından Greulich-Pyle atlası kullanılarak yılda bir kez yapıldı.

Öngörülen erişkin boyu hesaplaması için Bayley-Pinneau yöntemi kullanıldı. ÖEB'nin Türk standartlarına göre SDS'leri (144) her olguda belirlendi. Kemik yaşı $\geq 15-16$ yaşa ulaşılan vakaların boyları EFB olarak kabul edildi.

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

Zayıf : < -2 SDS

Normal : -2 ile $+1$ SDS arası

Aşırı tartılı : $+1$ ile $+2$ SDS arası

Obez : > 2 SDS olarak sınıflandırıldı.

3.4.2. Laboratuvar Tetkikleri

Hastaların ilk başvuru sırasındaki bazal FSH, LH, E2, T.Testosteron düzeyleri ile standart GnRH uyarı testine zirve LH ve FSH yanıtları dosyalarından kaydedildi.

LH ve FSH düzeyleri; electro-chemiluminiscense immunoassay (ECLIA) (Modular Analytic E170; Roche Diagnostic, İsviçre) yöntemi ile ölçüldü. LH ve FSH için sırası ile intra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 0,6 - % 1,2 ve % 1,3 - % 2,8 arasındaydı. İnter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) sırası ile %1,6 - % 2,2 ve %3,6 - % 4,5 arasındaydı. Bu yöntem ile belirlenebilir en alt LH ve FSH düzeyi 0,1 mIU/mL'dir.

E2 düzeyleri; electrochemiluminiscense immunoassay (ECLIA) (Modular Analytic E170; Roche Diagnostic, İsviçre) yöntemi ile ölçüldü. İnter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 1,4 - % 3,3 arasında olup intra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) %2,2 - % 4,7 arasındaydı. Bu yöntem ile belirlenebilir en alt E2 düzeyi 5 pg/mL'dir.

3.4.3. Görüntüleme yöntemleri

Hastalara ilk başvuru sırasında erken puberte tanısını desteklemek amacıyla pelvik USG yapıldı. Uterus uzunluğunun 3,5 cm, over hacminin >2 ml olması pubertal eşik değerler olarak kabul edildi [194]. Bunun yanı sıra hastalara kraniyal lezyonları dışlama amacıyla hipofiz MRG çekimi yapılmıştır.

3.5. İstatistiksel değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki orantı karşılaştırmaları Shapiro-Wilk normallik testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, ortalama \pm standart sapma (SD) olarak rapor edildi. Normal dağılmayan değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca (min-maks) olarak sunuldu. İki bağımsız grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında verilerin normal dağılımına bağlı olarak Bağımsız t testi veya kıkare testi ve çoklu karşılaştırmalarda one way anova testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyenlerde ise nonparametrik Wilcoxon testi kullanıldı. İkili grupların sürekli değişkenlerinin arasındaki farkın önemliliği Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. Veriler arasında ilişkinin araştırılmasında; parametrik veriler için Pearson (korelasyon katsayısı: r), nonparametrikler için

Sperman (korelasyon katsayısı: r_s) korelasyon testleri kullanıldı. İstatistiksel önemlilik %95 güven aralığında $p < 0,05$ önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'nde 1 Ocak 2016- 31 Aralık 2019 tarihleri arasında "Erken ergenlik" tanısı almış hastaların incelendiği bu çalışmada; erken ergenlik tanısı olup GnRHa tedavisi alan hastalar Grup 1 (n:59) ve GnRHa tedavisi verilmeyen hastalar Grup 2 (n:81) olmak üzere iki gruba ayrılmış ve çalışmaya 140 çocuk hasta dahil edilmiştir.

4.2. Hastaların Özgeçmiş, Soygeçmiş ve Başvuru Bulguları

Grup 1'de yer alan hastaların 57'si (%96,6), Grup 2'de yer alan hastaların 73'ü (%90,1) kız idi.

Hastaların başvuru yakınmaları ile fizik muayeneleri birlikte değerlendirildiğinde; Grup 1'de yer alan kız hastalardan 20 hastada (%34,4) pubik kıllanma, 40 hastada (%74,1) meme gelişimi ve memede ağrı, 6 hastada (%11,1) vajinal kanama, 1 hastada (%1,85) hızlı boy uzaması ile başvurdu. Başvuran 1 erkek hastada testis büyümesinin ailesinin dikkatini çekmesi ile başvurdu, 1 erkek hastada ise akne ve terleme artışı vardı. Grup 2'de yakınmalar incelendiğinde ise; kız hastalar arasında 34'ünde (%46,5) pubik kıllanma, 46'sında (%63,0) meme gelişimi ve memede ağrı, 3 hastada (%4,1) vajinal kanama; erkek hastalar arasında dördünde pubik kıllanma (4/8), 2 hastada (2/8) hızlı boy uzaması ve 2 hastada (2/8) akne yakınmasının bulunduğu gözlemlendi.

Grup 1'deki hastaların yakınma başlangıç yaşı ortalaması ($6,58 \pm 1,48$ yıl), Grup 2'deki hastaların yakınma başlangıç yaşı ortalaması ($6,69 \pm 1,43$ yıl) açısından istatistiksel olarak önemli fark tespit edilmemiştir ($p=0,670$).

Çalışmada Grup 1'deki hastaların doğum ağırlığı ortalaması ($3114,07 \pm 701,95$ gr), gebelik süresi ortalaması ($37,71 \pm 2,53$ hafta) ile Grup 2'deki hastaların doğum ağırlığı ortalaması ($3142,59 \pm 546,70$ gr), gebelik süresi ortalaması ($37,38 \pm 2,32$ hafta) arasında olup istatistiksel olarak önemli fark tespit edilmemiştir.

Grup 1'deki hastaların 9'ü (%15,25) gestasyon yaşına göre küçük (SGA), 43'i (%72,8) gestasyon yaşına göre normal (AGA) ve 7'si (%11,86) gestasyon yaşına göre büyük (LGA) doğum idi. Grup 2'deki hastaların 7'i (%8,64) SGA, 60'si

(%74,07) AGA ve 14'ü (%17,28) LGA doğum idi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu . (p=0,443)

Grup 1'deki hastaların anne boy ortalaması (156,56±6,93 cm), baba boy ortalaması (171,81±6,50 cm) ve hedef boy ortalaması (158,36±5,32 cm) olup, Grup 2'deki hastaların anne boy ortalaması (157,19±6,47 cm), baba boy ortalaması (172,82±6,13 cm) ve hedef boy ortalaması (158,5±6,05cm) bulundu (p>0,05).

Anne menarş yaşı Grup 1'de 12,64±1,39 ve Grup 2'de 12,65±1,30 yıl idi (p:0,443).

Grup 1'de 38 hastada menarş görüldü. Bu hastaların menarş yaşı ortalaması 9,93±1,09 ay (8-12,36) olurken, Grup 2'deki menarş olan 17 hasta mevcuttu ve menarş yaşı ortalaması 10,25±1,86 ay (9,75-12,8) olarak saptandı. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak önemli değildi (p>0,05).

Bütün hastalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda; 6 hastanın birinci derece akrabalarında erken ergenlik (%4,2) ve 11 hastanın birinci derece akrabalarında boy kısalığı (%7,8) mevcuttu. Bir hasta sosyal hizmetler aracılığı ile takipli olup özgeçmiş ve soygeçmiş öyküsü alınamadı.

Tablo 4.1. Grup I ve Grup II'deki hastaların klinik, doğum ve aile öyküsü, özelliklerinin karşılaştırılması [ortalama±SD]

		Grup 1 n(%)	Grup 2 n(%)	P
Doğum ağırlığı (gr)		3114,0±701,9	3142,5±546,7	0,787
Gebelik süresine göre doğum ağırlığı	SGA	9	7	0,443
	AGA	43	60	
	LGA	7	14	
Gebelik süresi (Dağılım)		37,71±2,53 (29-41h)	37,38±2,32 (30-41h)	0,048*
Baba boy(cm)		171,81±6,50	172,82±6,13	0,355
Hedef boy (cm)		158,36±5,32	158,5±6,05	0,479
HBSDS		-0,84±0,81	-0,69±0,93	0,418
EFB		158,07±5,26	159,86±8,37	0,462
EFB SDS		0,59±1,11	0,56±1,47	0,941
HB / EFB		1,002±0,03	0,99±0,72	0,256
HB - EFB		-2,08±0,73	-1,23±0,63	0,787
Anne menarş yaşı (yıl)		12,64±1,39	12,65±1,30	0,443
Menarş yaşı(yıl)		9,93±1,09	10,25±1,86	0,503

4.3.Hastaların İlk Başvuru Sırasındaki Pubertal Bulguları ve Antropometrik Bulguları

Grup 1'deki hastaların boy ortalaması $124,39 \pm 12,78$ cm, boy SDS ortalaması $0,70 \pm 1,48$ cm, Grup 2 boy ortalaması $126,52 \pm 12,38$, boy SDS ortalaması $0,74 \pm 1,28$ idi ve grup 1'de boy ve boy SDS ortalamaları daha düşüktü. Grup 1'in KY/TY farkı ortalaması $1,40 \pm 0,64$ olurken, Grup 2'nin KY/TY farkı ortalaması $1,27 \pm 0,34$ idi bu farklar istatistiksel olarak önemli değildi ($p > 0,05$).

Benzer şekilde Grup 1'deki hastaların vücut ağırlığı ortalaması $28,26 \pm 9,52$, vücut ağırlığı SDS ortalaması $0,73 \pm 1,81$, Grup 2'deki hastaların vücut ağırlığı ortalaması $29,93 \pm 8,19$, vücut ağırlığı SDS ortalaması idi ve $1,04 \pm 1,18$ idi ve Grup 1'de Grup 2'den daha düşüktü, fakat bu farklar istatistiksel olarak önemli değildi ($p > 0,05$). Grup 1 için VKI ortalaması $17,76 \pm 3,01$, VKI SDS ortalaması $1,55 \pm 3,59$ ve Grup 2 için VKI ortalaması $18,36 \pm 3,08$, VKI SDS ortalaması $1,23 \pm 2,69$ idi ve grup 1 için VKI ve VKI SDS ortalamaları daha düşüktü istatistiksel açıdan önemliydi ($p = 0,004^*$)

Grup 1 ÖEB ortalaması $159,36 \pm 9,89$, Grup 2 ÖEB ortalaması $162,40 \pm 9,33$ idi ve önemli olarak Grup 1'de daha düşüktü ($p = 0,012$), Grup 1'de ÖEB SDS ortalaması $-0,31 \pm 1,31$, Grup 2'de ÖEB SDS ortalaması $-0,65 \pm 1,62$ idi ve grup 1 de önemli oranda düşüktü ($p = 0,011$).

Grup 1'de bulunan hastaların GnRH testi sonrası ölçülen zirve LH ortalaması $10,33 \pm 9,0$ mIU/mL, zirve FSH ortalaması $18,14 \pm 7,61$ mIU/mL ve zirve E2 ortalamalarının $18,34 \pm 13,01$ pg/mL olduğu gözlenmiştir. Grup 2'deki hastaların zirve LH ortalaması $4,57 \pm 2,10$ mIU/mL, zirve FSH ortalaması $13,04 \pm 6,96$ mIU/mL ve zirve E2 ortalamalarının $16,14 \pm 6,43$ pg/mL olduğu saptanmıştır ve Grup 1'de anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0,05$).

Grup 1'deki hastaların LH/FSH oranı ortalaması $0,64 \pm 1,59$ ve Zirve LH/Zirve FSH oranı ortalaması $0,57 \pm 1,18$ olurken, Grup 2'deki hastaların LH/FSH oranı ortalaması $0,74 \pm 0,98$ ve zirve LH/zirve FSH oranı ortalaması $0,35 \pm 0,30$ olduğu gözlemlendi ve bu farkların istatistiksel olarak önemli olmadığı saptandı ($p > 0,05$).

Tablo 4.2. Grup I ve Grup II'deki hastaların ilk başvuru sırasındaki demografik, antropometrik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n:59)	Grup 2 (n:81)	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
TY	7,01±1,47	7,32±1,46	0,008*
KY	8,41±2,11	8,59±1,80	0,011*
KY/TY	1,40±0,64	1,27±0,34	0,165
BY	7,45±2,46	8,03±1,94	0,121
Vücut ağırlığı (Kg)	28,26±9,52	29,93±8,19	0,267
Vücut ağırlığı SDS	0,73±1,81	1,04±1,18	0,228
Boy (Cm)	124,39±12,78	126,52±12,38	0,322
Boy SDS	0,70±1,48	0,74±1,28	0,866
VKİ	17,76±3,01	18,36±3,08	0,004*
VKİ SDS	1,55±3,59	1,23±2,69	0,042*
ÖEB (cm)	159,36±9,89	162,40±9,33	0,012*
ÖEB SDS	-0,31±1,31	-0,65±1,62	0,011*
Testis hacmi	12,00±0,01	2,75±1,28	0,001*
UPB	9,0±0,01	5,18±2,01	0,116
Uterus uzun aksı	40,68±12,53	33,0±11,0	0,010*
Uterus Hacmi	8,52±12,17	3,32±2,89	0,028*
Sağ Over Hacmi	3,49±3,25	2,52±2,22	0,174
Sol Over Hacmi	2,48±2,45	1,83±1,57	0,221
LH	2,54±4,31	1,31±1,76	0,003*
FSH	3,94±2,71	2,38±1,80	0,001*
LH/FSH	0,64±1,59	0,74±0,98	0,078
E2 bazal	90,22±34,15	29,76±36,82	0,015*
Zirve LH (mIU/mL)	10,33±9,0	4,57±2,10	0,009*
Zirve FSH (mIU/mL)	18,14±7,61	13,04±6,96	0,018**
Zirve LH/Zirve FSH	0,57±1,18	0,35±0,30	0,119
Zirve E2 (pg/mL)	18,34±13,01	16,14±6,43	0,038**
Total Testosteron	70,45±89,87	8,60±3,61	0,126

Grup 1'deki hastaların meme muayenelerinde 9 hastanın (%15,25) Tanner 1 evrede, 33 hastanın (%55,93) Tanner 2 evrede, 13 hastanın (%22,03) Tanner 3 evrede ve 3 hastanın (%5,08) Tanner 4 evrede olduğu gözlemlendi. Grup 2'deki hastaların meme muayenelerinde 22 hastanın (%27,16) Tanner 1 evrede, 44 hastanın (%54,32) Tanner 2 evrede, 7 hastanın (%8,64) Tanner 3 evrede ve 1 hastanın (%1,23) Tanner 5 evrede olduğu gözlemlendi. Grup 1'in ortalama meme Tanner evresi (2,13), Grup 2 den (1,67) daha yüksekti.

Grup 1'deki hastaların pubik kıllanma muayenelerinde 30 hastanın (%50,85) Tanner 1 evrede, 16 hastanın (%27,12) Tanner 2 evrede, 10 hastanın (%16,95) Tanner 3 evrede, 2 hastanın (%3,39) Tanner 4 evrede ve 1 hastanın (%1,69) Tanner 5 evrede olduğu gözlemlendi. Grup 2'deki hastaların pubik kıllanma kontrollerinde 44 hastanın

(%54,32) Tanner 1 evrede, 31 hastanın (%38,27) Tanner 2 evrede ve 6 hastanın (%7,41) Tanner 3 evrede olduğu gözlemlendi. Grup 2 nin pubik kıllanma evresi ortalaması (1,77) Grup 2'nin ortalamasından (1,53) yüksek bulundu (Tablo 4.4.).

Tablo 4.3. Grup I ve Grup II'deki hastaların ilk başvuru sırasındaki puberte bulgularının karşılaştırılması n(%)

		Grup 1n(%)	Grup 2n(%)	P
Meme Evresi	Tanner evre 1	9 (15,25)	22 (27,16)	0,026**
	Tanner evre 2	33 (55,93)	44(54,32)	
	Tanner evre 3	13 (22,03)	7 (8,64)	
	Tanner evre 4	3 (5,08)	0	
	Tanner evre 5	0	1(1,24)	
Pubik kıllanma Evresi	Tanner evre 1	30(50,85)	44(54,32)	0,047**
	Tanner evre 2	16(27,12)	31(38,27)	
	Tanner evre 3	10(16,95)	6(7,41)	
	Tanner evre 4	2(3,39)	0	
	Tanner evre 5	1(1,69)	0	
Aksiller kıllanma	Var	17(28,81)	17(20,99)	0,226
	Yok	42(71,19)	64(79,01)	

4.4.Hastaların Görüntüleme Bulgularının Kıyaslanması

Grup 1'deki hastaların 32'sinin (%54,24) ve Grup 2'deki hastaların 8'inin (%9,88) hipofiz görüntülemesi bulunuyordu. Grup 1 'de daha fazla sayıda hastaya MRG çekilmişti ($p<0,05$), adenom ve beyin MRG'de ek patoloji saptanması bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ($p=0.659$; $p=0,482$). Grup 1'deki sadece 2 hastada (%3,39) adenom saptanırken Grup 2'deki hiçbir hastada adenom bulunmuyordu.

Grup 1'deki hastaların MRG bulgularında 2 hastada (%3,39) araknoid kist, 1 hastada (%1,69) optik gliom, 1 hastada (%1,69) parsiyel empty cella, 1 hastada (%1,69) pineal kist ve 1 hastada (%1,69) siringomyeli tespit edilmiştir. Grup 2'deki hastaların MRG bulgularında ise 1 hastada (%1,69) araknoid kist, 1 hastada (%1,69) optik gliom tespit edilmiştir. Her iki grup MRG bulguları açısından verileri Tablo 4.4 de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Grup I ve Grup II'deki hastaların MRG bulgularının karşılaştırılması [n(%)]

		Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	P
Hipofiz MRG	Var	32 (54,2)	8 (9,88)	<0,001**
	Yok	27 (45,76)	73 (90,1)	
Beyin MRG bulgusu	Normal	53 (89,8)	79 (97,5)	0,305
	Araknoid kist	2 (3,39)	1 (1,2)	
	Adenom	2 (3,39)	-	
	Korpus kallosum agenenezisi	-	1 (1,23)	
	Optik gliom	1 (1,69)	-	
	Parsiyel empty cella	1 (1,69)	-	
	Pineal kist	1 (1,69)	-	
	Siringomyeli	1 (1,69)	-	

4.5.Hasta takiplerinin 6.ayında pubertal bulguları ve antropometrik bulguları

Grup I'deki 45 hasta ve Grup II'deki 63 hasta izleminin 6. ayında başvurdu.

Grup 1'deki hastaların TY ortalaması 7,61±1,42, KY ortalaması 9,18±1,79, KY/TY farkı ortalaması 1,61±0,64, BY ortalaması 8,58±2,11, vücut ağırlığı ortalaması 32,09±11,07, vücut ağırlığı SDS ortalaması 1,09±1,13, boy ortalaması 129,70±12,69cm, boy SDS ortalaması 1,19±1,82, VKİ ortalaması 18,50±3,40, VKİ SDS ortalaması 1,09±1,13, ÖEB ortalaması 160,21±9,77, ÖEB SDS ortalaması - 0,53±1,51 bulundu.

Grup 2'deki hastaların TY ortalaması 7,93±1,53, KY ortalaması 9,22±2,06, KY/TY farkı ortalaması 1,25±0,26, BY ortalaması 9,29±4,56, vücut ağırlığı ortalaması 31,75±9,68, vücut ağırlığı SDS ortalaması 1,05±1,24, boy ortalaması 128,83±20,47 cm, boy SDS ortalaması 1,25±2,89, VKİ ortalaması 18,18±3,91, VKİ SDS ortalaması 3,28±20,43, ÖEB ortalaması 160,48±22,42, ÖEB SDS ortalaması - 0,15±1,58 bulundu.

Grup 1 Yıllık boy uzama hızı (YBUH) ortalaması 7,45±2,88, Grup 2'nin YBUH ortalaması 8,04±4,27 idi ve grup 1 için YBUH ortalaması 6.ayda Grup 1'de Grup 2 ye göre daha düşüktü(p=0,026). Grup I'de 71 hastanın 6.ay LH değeri 1,13±1,34 mIU/mL saptandı, Grup 2 için ise 1,86±1,67 idi ve Grup 1 in LH ortalaması grup 2 ye göre önemli oranda düşüktü. İlk başvuru sırasında Grup 1 de daha yüksek olan bazal LH seviyeleri tedavi alan grupta düşmüştü. Ayrıca E2 Grup I'de Grup II'ye göre önemli olarak düşük ortalamaya sahipti (p<0,05). FSH Grup I'de Grup II'ye göre önemli olarak yüksek ortalamaya sahipti (p<0,05). Hastaların 6 ay izlem verilerinin karşılaştırılması Tablo 4.5'de özetlendi.

Tablo 4.5. Grup I ve Grup II'deki hastaların 6. ay demografik, antropometrik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması [Ortalama±SD]

	Grup 1 (n:45)	Grup 2 (n:63)	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
TY	7,61±1,42	7,93±1,53	0,272
KY	9,22±2,06	9,18±1,79	0,916
KY/TY	1,61±0,64	1,25±0,26	0,113
BY	8,58±2,11	9,29±4,56	0,334
Vücut ağırlığı (Kg)	32,09±11,07	31,75±9,68	0,862
Vucut ağırlığı SDS	1,09±1,13	1,05±1,24	0,416
Boy (Cm)	129,70±12,69	128,83±20,47	0,801
Boy SDS	1,19±1,82	1,25±2,89	0,912
VKİ	18,50±3,40	18,18±3,91	0,661
VKİ SDS	0,69±1,33	3,28±20,43	0,399
ÖEB	160,21±9,77	160,48±22,42	0,940
ÖEB SDS	-0,53±1,51	-0,15±1,58	0,208
YBUH	7,45±2,88	8,04±4,27	0,026*
Testis Hacmi	15,00±0.	2,86±1,57	0,001*
UPB	9,20±0	5,57±1,57	0,073
Uterus uzun aksı	45,83±14,52	38,92±8,16	0,416
Uterus Hacmi	8,44±9,09	4,34±5,82	0,258
Sağ Over Hacmi	3,46±1,66	2,51±2,75	0,450
Sol Over Hacmi	2,68±2,29	2,35±2,37	0,774
LH	1,13±1,34	1,86±1,67	0,042*
FSH	3,41±8,92	2,51±1,84	0,008*
LH/FSH	0,39±0,41	0,48±0,52	0,241
E2 Bazal	11,12±9,38	23,82±21,37	0,034*
Total Testosteron	1,15±,37	0,59±,28	0,401

Grup 1 in meme tanner evre ortalaması 2,17, Grup 2 nin ise 1,66 olarak bulundu grup 1 için daha yüksekti. Pubik kıllanma evresi ortalaması Grup 1 için 1,88, Grup 2 için 1,73 bulundu.

Tablo 4.6. Grup I ve Grup II'deki hastaların 6.ay sırasındaki puberte bulgularının karşılaştırılması

		Grup 1 (n:45)	Grup 2 (n:63)	P
		n (%)	n (%)	
Meme Evresi	Tanner evre 1	7 (11,8)	19 (23,46)	0,035*
	Tanner evre 2	24 (40,6)	28 (34,57)	
	Tanner evre 3	9 (15,2)	6 (7,41)	
	Tanner evre 4	4 (6,78)	3 (3,70)	
	Tanner evre 5	-	-	
Pubik kıllanma Evresi	Tanner evre 1	22 (48,89)	27 (42,86)	0,022*
	Tanner evre 2	8 (17,78)	27 (42,86)	
	Tanner evre 3	13 (28,89)	8 (12,70)	
	Tanner evre 4	2 (4,44)	1 (1,59)	
	Tanner evre 5	-	-	
Aksiller kıllanma	Var	15 (33,33)	17 (26,98)	0,514
	Yok	30 (66,67)	46 (71,43)	

4.6.Hastaların 12.ayında pubertal ve antropometrik bulguları

Grup I'deki 46 hasta ve Grup II'deki 67 hasta izleminin 12 ayını tamamladı. Grup I'deki hastaların TY ortalaması 7,93±1,43, KY ortalaması 9,20±1,86, KY/TY farkı ortalaması 1,27±0,43 BY ortalaması 8,61±1,95, vücut ağırlığı ortalaması 31,65±8,95, vücut ağırlığı SDS ortalaması 0,95±1,09, boy ortalaması 130,40±11,65 cm, boy SDS ortalaması 0,81±1,37, VKİ ortalaması 18,25±2,96, VKİ SDS ortalaması 1,06±2,28, ÖEB ortalaması 160,89±10,21, ÖEB SDS ortalaması -0,42±1,63 bulundu.

Grup 2'deki hastaların TY ortalaması 8,38±1,37, KY ortalaması 9,65±1,84, KY/TY farkı ortalaması 0,72±0,47, BY ortalaması 9,18±1,83, vücut ağırlığı ortalaması 34,13±9,13, vücut ağırlığı SDS ortalaması 1,06±1,20, boy ortalaması 133,89±11,51 cm, boy SDS ortalaması 0,92±1,25, VKİ ortalaması 18,83±3,60, VKİ SDS ortalaması 0,74±1,16, ÖEB ortalaması 162,45±9,40, ÖEB SDS ortalaması -0,28±1,31 bulundu.

Grup 1 için YBUH ortalaması 6,08±3,51, Grup 2'nin ise 7,7±2,11 idi ve grup 1 de önemli derecede düşük bulundu (p=0,027). FSH, LH ve E2 Grup I'de Grup II'ye göre önemli olarak düşük ortalamaya sahipti (p<0,05). Hastaların 12 ay izlem verilerinin karşılaştırılması Tablo 4.7'de özetlendi.

Tablo 4.7. Grup I ve Grup II'deki hastaların 12. ay demografik, antropometrik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması [Ortalama±SD]

	Grup 1 (n:46)	Grup 2 (n:67)	p
TY	7,93±1,43	8,38±1,37	0,225
KY	9,20±1,86	9,65±1,84	0,005*
KY/TY	1,27±0,43	0,72±0,47	0,031*
BY	8,61±1,95	9,18±1,83	0,016*
Vücut ağırlığı (Kg)	31,65±8,95	34,13±9,13	0,155
Vücut ağırlığı SDS	0,95±1,09	1,06±1,20	0,603
Boy (Cm)	130,40±11,65	133,89±11,51	0,115
Boy SDS	0,81±1,37	0,92±1,25	0,656
VKİ	18,25±2,96	18,83±3,60	0,370
VKİ SDS	1,06±2,28	0,74±1,16	0,322
ÖEB	160,89±10,21	162,45±9,40	0,402
ÖEB SDS	-0,42±1,63	-0,28±1,31	0,606
YBUH	6,08±3,51	7,7±2,11	0,027*
Testis Hacmi	15,00±6,47	2,83±1,17	0,001*
UPB	10,80±8,25	5,50±1,10	0,007*
Uterus uzun aksı	49,25±5,91	44,64±8,63	0,336
Uterus Hacmi	8,29±3,28	4,60±4,17	0,125
Sağ Over Hacmi	23,25±4,11	23,93±8,94	0,522
Sol Over Hacmi	2,95±1,54	4,25±3,99	0,538
LH	0,81±1,07	2,14±2,18	0,013*
FSH	2,02±1,29	2,95±2,41	0,044*
LH/FSH	0,41±0,83	0,73±0,90	0,021*
E2	22,82±18,34	34,96±30,62	0,008*
T. Testosteron	2,0 ±1,14	4,29± 5,08	0,128

Puberte evresi (meme $p=0,042$) de Grup I’de Grup II’ye göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulundu. Meme Tanner evresinin ortalaması Grup 1 de (2,1) Grup 2’den (1,9) daha yüksek bulundu. Pubik kıllanma evrelemesi Grup 1 de 1,91, Grup 2’de 1,88 bulundu.

Tablo 4.8. Grup I ve Grup II’deki hastaların 12.ay sırasındaki puberte bulgularının karşılaştırılması n (%)

		Grup 1 (n:46) n (%)	Grup 2 (n:67) n (%)	P
Meme Evresi	Tanner evre 1	13 (28,26)	16 (23,88)	0,042*
	Tanner evre 2	19 (41,30)	29 (43,28)	
	Tanner evre 3	10 (21,73)	10 (14,93)	
	Tanner evre 4	4 (8,6)	6 (8,96)	
	Tanner evre 5	-	-	
Pubik kıllanma Evresi	Tanner evre 1	20 (43,47)	27 (40,29)	0,321
	Tanner evre 2	16 (34,78)	28 (41,79)	
	Tanner evre 3	5 (10,87)	7 (10,45)	
	Tanner evre 4	4 (8,70)	3 (4,47)	
	Tanner evre 5	1 (2,10)	2 (2,98)	
Aksiller kıllanma	Var	11 (23,91)	30 (44,78)	0,033*
	Yok	35 (76,06)	37 (55,22)	

4.7.Hastaların 24.ayında pubertal bulguları ve antropometrik bulguları

Grup I’deki 52 hasta ve Grup II’deki 58 hasta izleminin 24 ayını tamamladı.

Grup 1’deki hastaların TY ortalaması $8,95\pm 1,45$, KY ortalaması $10,50\pm 2,00$, KY/TY farkı ortalaması $1,55\pm 0,55$ BY ortalaması $9,46\pm 1,98$, vücut ağırlığı ortalaması $37,15\pm 13,34$, vücut ağırlığı SDS ortalaması $0,89\pm 1,37$, boy ortalaması $135,46\pm 11,99$ cm, boy SDS ortalaması $0,56\pm 1,29$, VKİ ortalaması $19,67\pm 4,62$, VKİ SDS ortalaması $0,74\pm 1,42$ bulundu.

Grup 2’deki hastaların TY ortalaması $8,83\pm 1,38$, KY ortalaması $10,07\pm 1,83$, KY/TY farkı ortalaması $1,24\pm 0,45$, BY ortalaması $9,77\pm 2,03$, vücut ağırlığı ortalaması $37,91\pm 11,05$ kg , vücut ağırlığı SDS ortalaması $1,22\pm 1,17$, boy ortalaması $137,40\pm 12,7$ cm, boy SDS ortalaması $1,03\pm 1,28$ cm, VKİ ortalaması $19,67\pm 3,76$, VKİ SDS ortalaması $0,91\pm 1,08$ bulundu.

Hastaların 24 ay izlemlerinde ÖEB Grup 1’de ($157,78\pm 9,27$), Grup 2’ye ($164,22\pm 9,04$) göre önemli olarak düşüktü ($p<0,05$). YBUH ($p=0,012$) Grup I’de Grup II’ye göre istatistiksel olarak önemli oranda düşük bulundu. FSH, LH ve E2 Grup I’de Grup II’ye göre önemli olarak düşük ortalamaya sahipti ($p<0,05$). Hastaların 24 ay izlem verilerinin karşılaştırılması Tablo 4.9’da özetlendi.

Tablo 4.9. Grup I ve Grup II'deki hastaların 24. ay demografik, antropometrik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması [Ortalama±SD]

	Grup 1 (n:52)	Grup 2 (n:58)	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
TY	8,95±1,45	8,83±1,38	0,703
KY	10,50±2,00	10,07±1,83	0,348
KY/TY	1,55±0,55	1,24±0,45	0,231
BY	9,46±1,98	9,77±2,03	0,508
Vücut ağırlığı (Kg)	37,15±13,34	37,91±11,05	0,739
Vücut ağırlığı SDS	0,89±1,37	1,22±1,17	0,268
Boy (Cm)	135,46±11,99	137,40±12,74	0,502
Boy SDS	0,56±1,29	1,03±1,28	0,117
VKİ	19,67±4,62	19,67±3,76	0,795
VKİ SDS	0,74±1,42	0,91±1,08	0,574
ÖEB	157,78±9,27	164,22±9,04	0,004*
ÖEB SDS	-0,95±1,54	-0,07±1,20	0,006*
YBUH	5,66±2,75	7,24±2,45	0,012*
Testis Hacmi	20,00±9,56	3,02±1,42	0,002*
UPB	13,00±5,41	5,55±,33	0,001*
Uterus uzun aksı	42,78±19,07	41,33±19,50	0,899
Uterus Hacmi	9,64±14,41	10,21±18,78	0,518
Sağ Over Hacmi	3,87±5,01	2,47±2,33	0,548
Sol Over Hacmi	2,54±1,92	2,53±2,49	0,489
LH	0,69±0,96	1,90±1,42	0,020*
FSH	2,05±1,44	2,97±1,86	0,040*
LH/FSH	0,27±0,23	0,35±0,22	0,250
E2	15,05±14,47	28,01±31,41	0,008*
Total Testosteron	-	12,64±1,92	-

Meme Tanner evresi ortalaması Grup 1 için 2,40, Grup 2'nin 1,96 olarak bulundu. Pubik kıllanma evrelemesi Grup 1 de 2,36 grup 2 de 1,98 olarak bulundu.

Tablo 4.10. Grup I ve Grup II'deki hastaların 24.ay sırasındaki puberte bulgularının karşılaştırılması n(%)

		Grup 1 (n:52)	Grup 2 (n:58)	P
		n (%)	n(%)	
Meme Evresi	Tanner evre 1	11 (21,15)	15 (25,86)	0,595
	Tanner evre 2	20 (38,46)	21 (36,20)	
	Tanner evre 3	10 (19,23)	11 (18,96)	
	Tanner evre 4	6 (11,54)	6 (10,34)	
	Tanner evre 5	4 (7,6)	-	
Pubik kıllanma Evresi	Tanner evre 1	14 (26,92)	21 (36,20)	0,713
	Tanner evre 2	16 (30,76)	23 (39,65)	
	Tanner evre 3	12 (23,07)	9 (15,51)	
	Tanner evre 4	9 (17,30)	4 (6,90)	
	Tanner evre 5	1 (1,92)	1 (1,72)	
Aksiller kıllanma	Var	24 (46,15)	28 (48,27)	0,200
	Yok	28 (53,85)	30 (51,72)	

4.8.Hastaların 36.ayında pubertal ve antropometrik bulguları

Grup I'deki 42 hasta ve Grup II'deki 32 hasta izleminin 36 ayını tamamladı.

Grup 1'deki hastaların TY ortalaması $9,86 \pm 1,23$, KY ortalaması $10,80 \pm 1,71$, KY/TY farkı ortalaması $0,94 \pm 0,48$, BY ortalaması $10,06 \pm 1,61$, vücut ağırlığı ortalaması $38,61 \pm 10,92$, vücut ağırlığı SDS ortalaması $0,63 \pm 1,47$, boy ortalaması $139,40 \pm 10,21$ cm, boy SDS ortalaması $0,36 \pm 1,21$, VKİ ortalaması $19,47 \pm 3,91$, VKİ SDS ortalaması $0,52 \pm 1,66$, ÖEB ortalaması $158,02 \pm 6,85$, ÖEB SDS ortalaması $-0,72 \pm 1,29$ bulundu.

Grup 2'deki hastaların TY ortalaması $8,96 \pm 2,13$, KY ortalaması $9,81 \pm 2,7$, KY/TY farkı ortalaması $1,00 \pm 0,51$, BY ortalaması $9,64 \pm 3,29$, vücut ağırlığı ortalaması $36,37 \pm 14,11$, vücut ağırlığı SDS ortalaması $0,62 \pm 1,29$, boy ortalaması $135,40 \pm 16,88$ cm, boy SDS ortalaması $0,41 \pm 1,36$, VKİ ortalaması $18,99 \pm 4,28$, VKİ SDS ortalaması $0,53 \pm 1,27$, ÖEB ortalaması $161,86 \pm 8,76$, ÖEB SDS ortalaması $-0,32 \pm 1,27$ bulundu.

Hastaların 36.ay başvurularında KY Grup 1'de Grup 2'ye göre önemli olarak yüksekti ($p < 0,05$). Yıllık boy uzama hızı ($p = 0,021$) Grup I'de Grup II'ye göre önemli oranda düşük bulundu. Uterus hacmi Grup I'de Grup II'ye göre önemli oranda yüksek bulundu. FSH ve E2 Grup I'de Grup II'ye göre önemli olarak düşük ortalamaya sahipti ($p < 0,05$). Hastaların 36 ay izlem verilerinin karşılaştırılması Tablo 4.11'de özetlendi.

Tablo 4.11. Grup I ve Grup II'deki hastaların 36. ay demografik, antropometrik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması [Ortalama \pm SD]

	Grup 1	Grup 2	
	Ortalama\pmSD	Ortalama\pmSD	p
TY	9,86 \pm 1,23	9,50 \pm 1,70	0,042*
KY	10,80 \pm 1,71	10,50 \pm 2,21	0,122
KY/TY	0,94 \pm 0,48	1,00 \pm 0,51	0,412
BY	10,06 \pm 1,61	10,46 \pm 2,62	0,778
Vücut ağırlığı (Kg)	38,61 \pm 10,92	40,72 \pm 15,21	0,632
Vücut ağırlığı SDS	0,63 \pm 1,47	0,90 \pm 1,38	0,178
Boy (Cm)	139,40 \pm 10,21	141,32 \pm 14,82	0,621
Boy SDS	0,36 \pm 1,21	0,88 \pm 1,33	0,122
VKİ	19,47 \pm 3,91	19,66 \pm 4,72	0,814
VKİ SDS	0,52 \pm 1,66	0,60 \pm 1,35	0,886
ÖEB	158,02 \pm 6,85	164,83 \pm 9,70	0,632
ÖEB SDS	-0,72 \pm 1,29	0,10 \pm 1,30	0,471
YBUH	5,30 \pm 1,61	6,58 \pm 1,73	0,042*
Uterus uzun aksı	38,67 \pm 10,02	45,75 \pm 15,91	0,521
Uterus Hacmi	4,70 \pm 0,90	2,39 \pm 2,20	0,033*
Sol Over Hacmi	2,75 \pm 0,82	3,11 \pm 1,68	0,358
LH	1,09 \pm 1,69	1,80 \pm 1,83	0,212
FSH	2,17 \pm 1,73	3,06 \pm 2,47	0,008*
LH/FSH	0,51 \pm 0,97	0,58 \pm 0,74	0,213
Estradiol	12,31 \pm 8,52	22,24 \pm 7,87	0,033*

Meme tanner evresi Grup 1’de (2,6), Grup 2’den (2,12) daha düşük saptandı. Grup 1 de Pubik tanner evresi 2,4, Grup 2’de 2,43 bulundu.

Tablo 4.12. Grup I ve Grup II’deki hastaların 36.ay sırasındaki puberte bulgularının karşılaştırılması n(%)

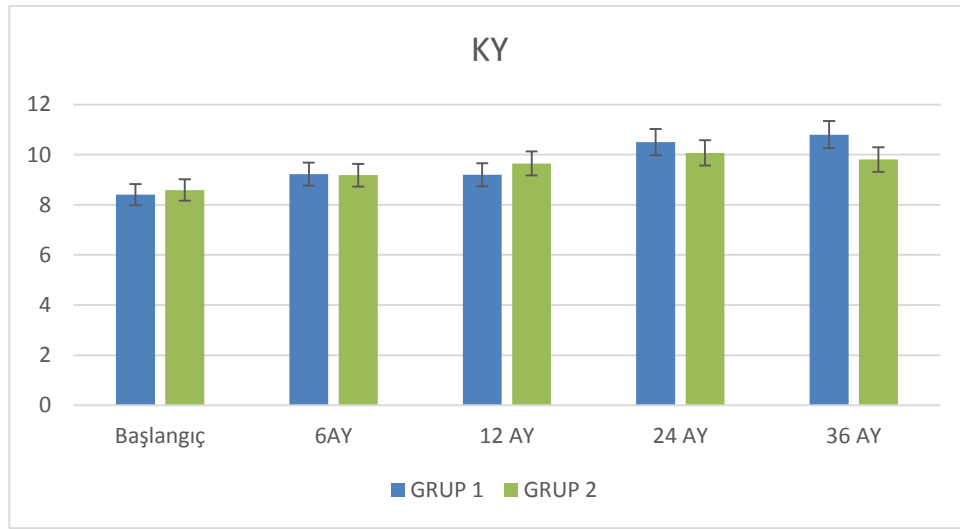
		Grup 1 (n:42) n (%)	Grup 2 (n:32) n (%)	P
Meme Evresi	Tanner evre 1	8 (19,04)	4 (12,5)	0,278
	Tanner evre 2	14 (33,33)	13 (40,62)	
	Tanner evre 3	10 (23,80)	6 (18,75)	
	Tanner evre 4	6 (14,28)	5 (15,625)	
	Tanner evre 5	4 (9,52)	-	
Pubik Kılınma Evresi	Tanner evre 1	12 (28,5)	8 (25)	0,624
	Tanner evre 2	11 (26,19)	9 (28,12)	
	Tanner evre 3	10 (23,80)	9 (28,12)	
	Tanner evre 4	6 (14,28)	5 (16,38)	
	Tanner evre 5	3 (7,14)	1 (3,12)	
Aksiller Kılınma	Var	20 (47,61)	14 (43,75)	0,598
	Yok	22 (52,38)	18 (56,29)	

Tablo 4.13. Grupların takip süresi boyunca TY, KY, BY ortalama değerleri ile boy, vücut ağırlığı, VKİ ve ÖEB değerlerinin ortalama değerlerindeki değişimlere ait veriler

	GRUP 1					GRUP 2				
	Başlangıç	6 Ay	12 Ay	24 Ay	36 Ay	Başlangıç	6 ay	12 ay	24 ay	36 ay
KY	8,41	9,22	9,2	10,5	10,8	8,59	9,18	9,65	10,07	9,50
BY	7,45	8,58	8,61	9,46	10,06	8,03	9,29	9,18	9,77	10,50
Vücut ağırlığı (Kg)	28,26	32,09	31,65	37,15	38,61	29,93	31,75	34,13	37,91	40,72
Vücut ağırlığı SDS	0,73	1,09	0,95	0,89	0,63	1,04	1,05	1,06	1,22	0,90
Boy (Cm)	124,39	129,7	130,4	135,46	139,4	126,52	128,83	133,89	137,4	141,32
Boy SDS	0,7	1,19	0,81	0,56	0,36	0,74	1,25	0,92	1,03	0,88
VKİ	17,76	18,5	18,25	19,67	19,47	18,36	18,18	18,83	19,67	19,66
VKİ SDS	1,55	0,69	1,06	0,74	0,52	1,23	3,28	0,74	0,91	0,60
ÖEB (cm)	159,36	160,21	160,89	157,78	158,02	162,4	160,48	162,45	164,22	164,83
ÖEB SDS	-0,31	-0,53	-0,42	-0,95	-0,72	-0,65	-0,15	-0,28	-0,07	0,10

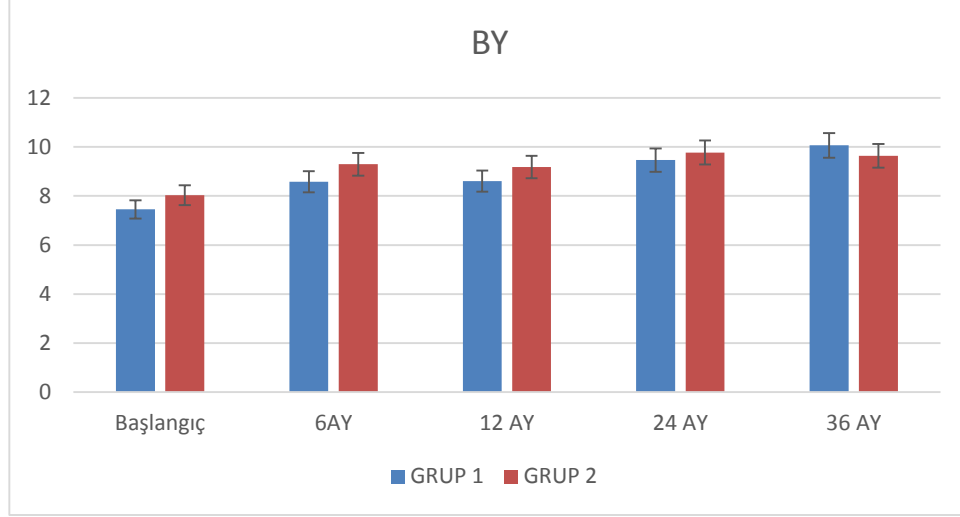
4.9.Hastaların Başvuru Yıllarına Göre Antropometrik Ölçümlerinin Değişim Grafleri

Hastaların ilk başvurusu sırasında Grup 1 ve Grup 2 için KY ları sırası ile 8,41ve 8,9 bulundu Grup 2 de daha yüksek bulundu ($p=0,011$). Tedavi başlangıcından sonra izlemin 6. ay, 24. ay ve 36. ayda grupların KY değerleri benzer olup istatistiksel olarak önemli fark yoktu (sırası ile $p= 0,916-0,348-0,122$). Fakat izlemin 12. ayında KY değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark vardı (sırası ile $p= 0,005$) (Şekil 4.1).



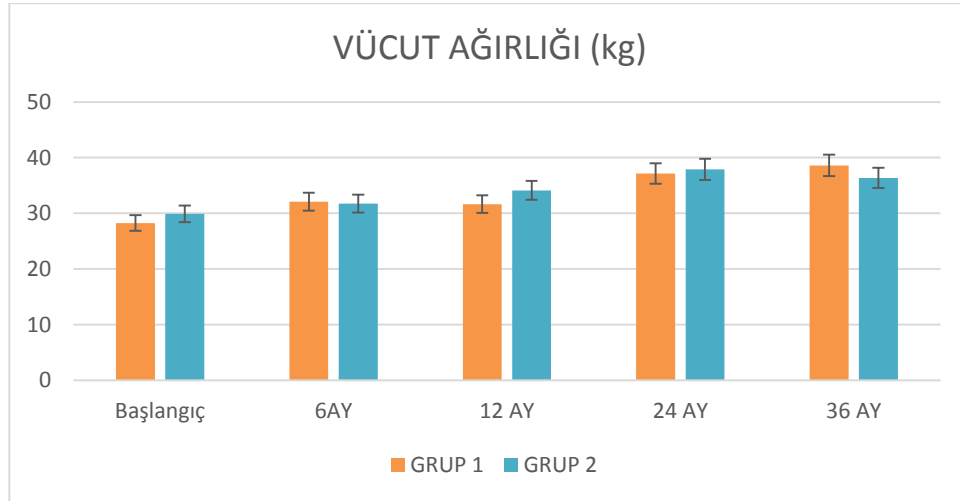
Şekil 4.1. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama KY değişim grafiği

Başlangıçta ortalama BY için gruplar arasında önemli fark saptanmadı ($p=0,121$). Tedavi başlangıcından sonra izlemin 6. ayında 24. ayında, 36 ayında, gruplar arasında BY değerleri benzer olup istatistiksel olarak önemli fark yoktu (sırası ile $p= 0,334-0,508-0,778$). Fakat izlemin 12. ayında gruplar arasında BY değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark vardı ($p= 0,016$) (Şekil 4.2). Grup 2’de 12 ayda BY bir azalmanın olduğu, Grup 1’de ise 12 ayda BY hızında artış olduğu gözlenmiş ve bu farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edilmiştir ($p:0,016$)



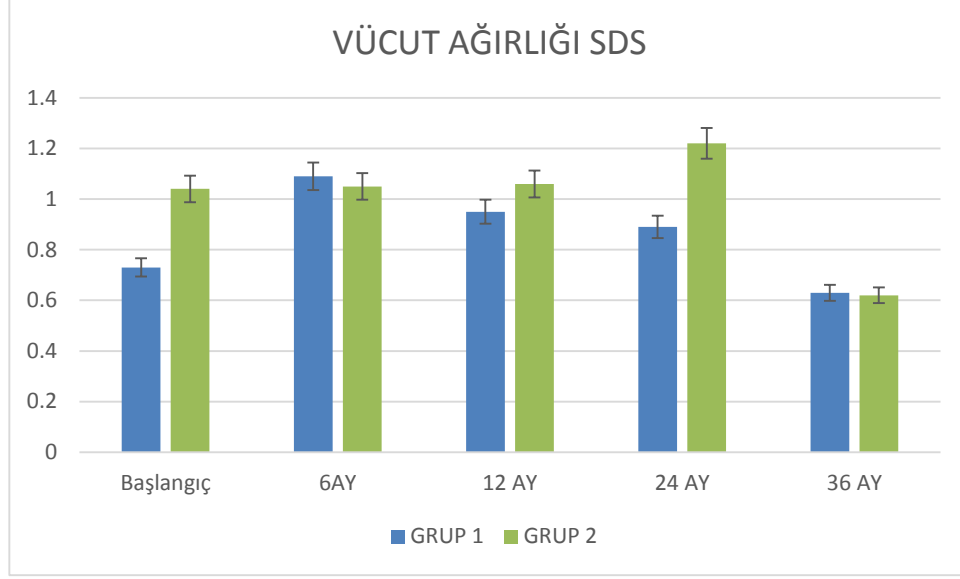
Şekil 4.2. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama BY değişim grafiği

Şekil 4.3.'de tüm gruplardaki vücut ağırlığı değişimleri verilmiştir. Başlangıçtan takip süresi sonuna kadar ortalama vücut ağırlığı değerlerinde gruplar arasında önemli fark saptanmadı ($p>0,05$).



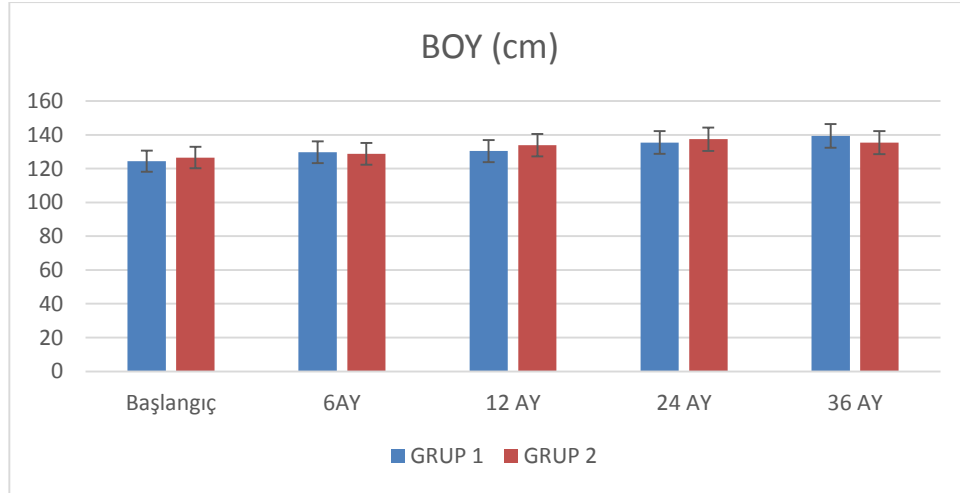
Şekil 4.3. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama vücut ağırlığı değişim grafiği

Şekil 4.4.'de tüm gruplardaki vücut ağırlığı SDS değişimleri verilmiştir. Başlangıçtan takip süresi sonuna kadar ortalama vücut ağırlığı SDS değerlerinde gruplar arasında önemli fark saptanmadı ($p>0,05$).



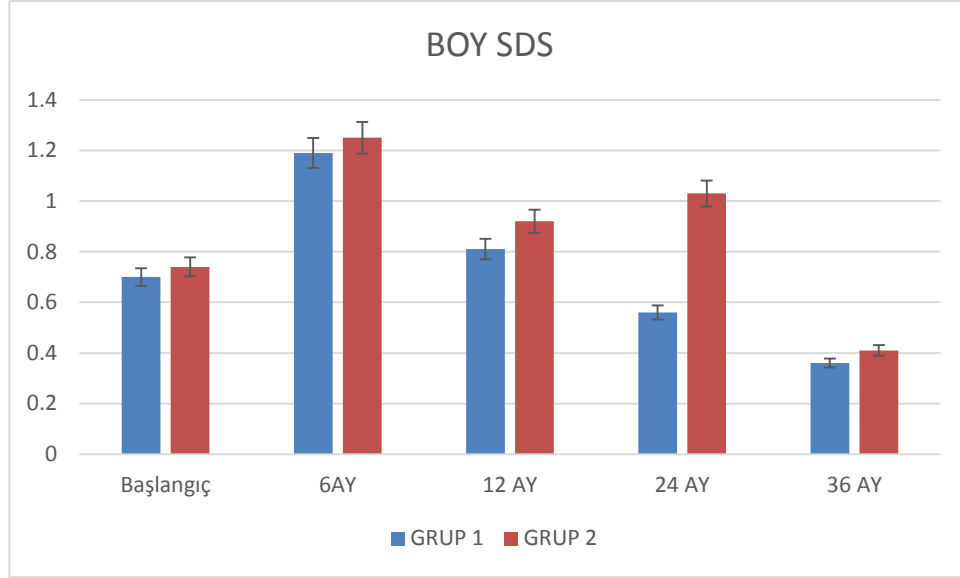
Şekil 4.4. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama vücut ağırlığı SDS değişim grafiği

Şekil 4.5’de tüm gruplardaki boy uzunluğu değişimleri verilmiştir. Başlangıçtan takip süresi sonuna kadar ortalama boy uzunluğu değerlerinde gruplar arasında önemli fark saptanmadı ($p>0,05$).



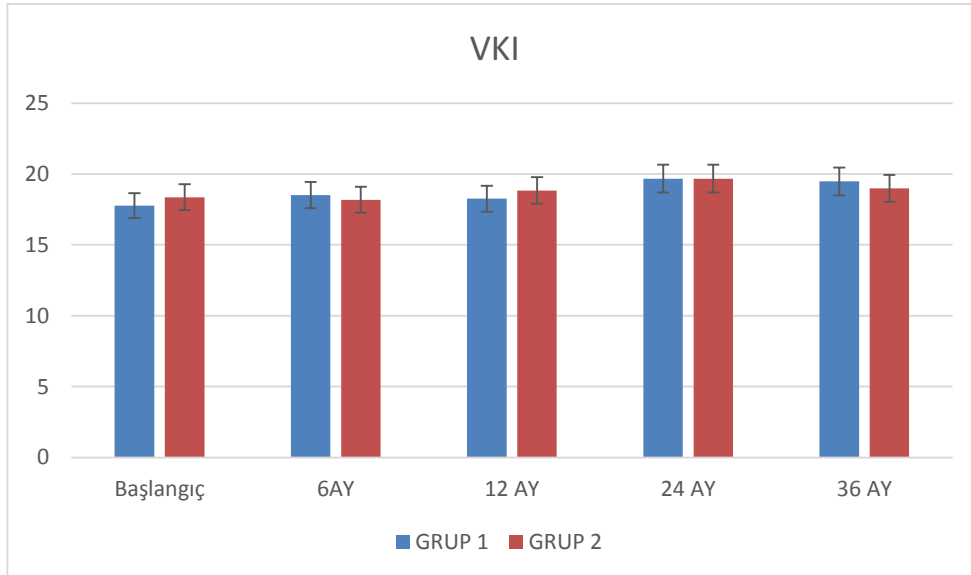
Şekil 4.5. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama boy değişim grafiği

Şekil 4.6’da tüm gruplardaki boy uzunluğu SDS değişimleri verilmiştir. Başlangıçtan takip süresi sonuna kadar ortalama boy uzunluğu SDS değerlerinde gruplar arasında önemli fark saptanmadı ($p>0,05$).

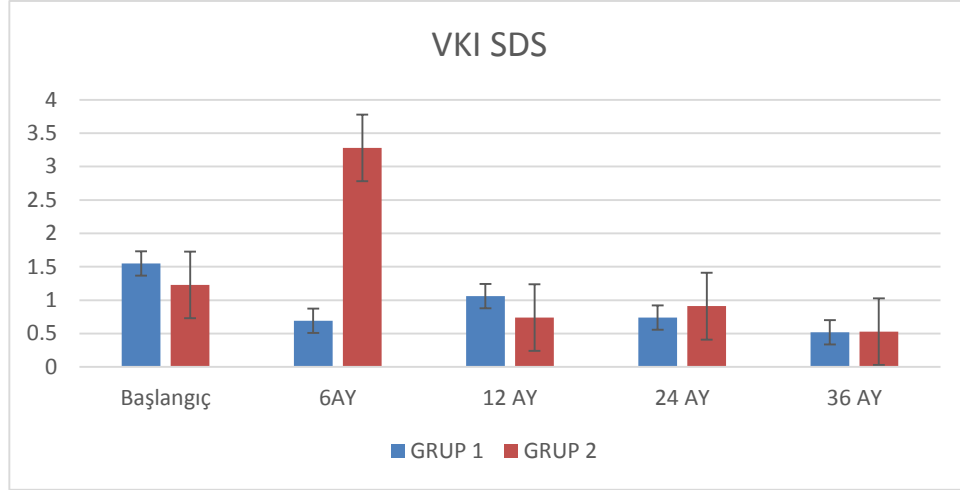


Şekil 4.6. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama boy SDS değişim grafiği

Şekil 4.7’de tüm gruplardaki VKI değişimleri verilmiştir. Başlangıçta Grup 1 için VKI ortalaması $17,76 \pm 3,01$, VKI SDS ortalaması $1,55 \pm 3,59$ ve Grup 2 için VKI ortalaması $18,36 \pm 3,08$, VKI SDS ortalaması $1,23 \pm 2,69$ idi ve grup 1 için VKI ve VKI SDS ortalamaları daha düşüktü. ($p=0,004$). 6. aydan takip süresi sonuna kadar ortalama VKI değerlerinde gruplar arasında önemli fark saptanmadı ($p>0,05$).

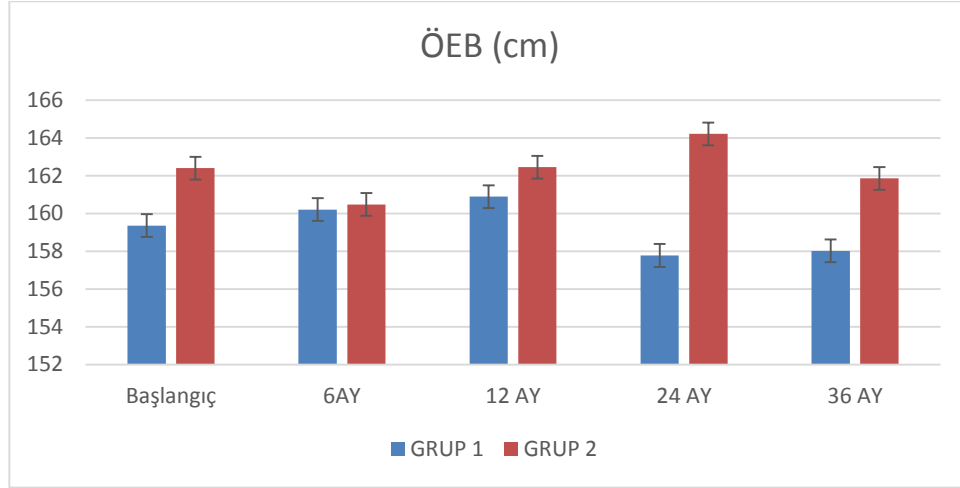


Şekil 4.7. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama VKI değişim grafiği



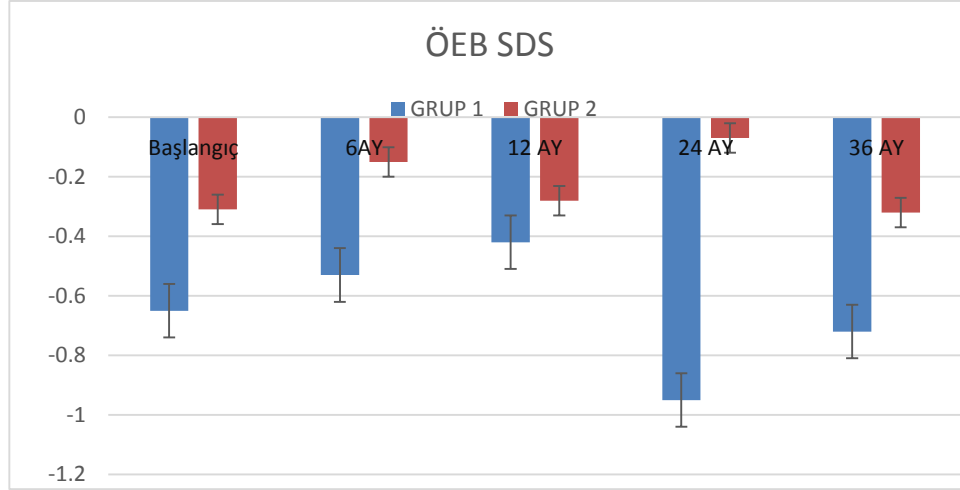
Şekil 4.8. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama VKI SDS değişim grafiği

Şekil 4.9’da tüm gruplardaki ÖEB değişimleri verilmiştir. Başlangıçta ortalama ÖEB için gruplar arasında önemli fark saptandı ($p=0,042$). Bunun yanı sıra 24. ayda gruplar arasında ÖEB değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark vardı ($p<0,05$). 6. Ayda, 12 ayda, 36. ayda ÖEB değerlerinde gruplar arasında önemli fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.9. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama ÖEB değişim grafiği

Şekil 4.10’da tüm gruplardaki ÖEB SDS değişimleri verilmiştir. Başlangıçta ortalama ÖEB SDS için gruplar arasında önemli fark saptandı ($p=0,042$). Bunun yanı sıra 24. ayda gruplar arasında ÖEB SDS değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark vardı ($p<0,05$). 6. Ayda, 12 ayda, 36. ayda ÖEB SDS değerlerinde gruplar arasında önemli fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.10. Tüm grupların takip süresi boyunca ortalama ÖEB SDS değişim grafiği

Grup 1'in (tedavi verilen hastalar), erişkin final boy (EFB) bağımlı değişken; yakınmaların başlama yaşı, ilk başvuru sırasındaki ÖEB SDS, KY, meme evresi, GnRH uyarı testine yanıt zirve FSH ve zirve LH değeri, estradiol değeri, YBUH bağımsız değişkenler alınarak çoklu lineer regresyon analizi yapıldı. Erişkin final boy üzerinde en fazla; tedavi başlandığı andaki ÖEB, ÖEB SDS değeri, zirve FSH, zirve LH ve estradiol değerleri ile YBUH değeri etkili idi ($R^2=0,712$) (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. Grup 1' de EFB'yi etkileyen değişkenlerin çoklu lineer regresyon analizi sonuçları

EFB ortalamasını etkileyen bağımsız değişkenler	B	β (Beta)	t	P
Sabit EFB	1,025	-,096	-2,002	0,046
ÖEB	1,066	,213	4,416	<0,001
ÖEB SDS	3,024	,422	2,035	0,042
Zirve FSH	-4,022	-,641	-1,678	0,014
Zirve LH	1,050	,448	1,346	0,019
Estradiol	1,129	,187	5,398	<0,001
YBUH	5,462	-,172	-4,071	<0,001
	R:0,887	R^2 : 0,712	F:10,489	p<0,001

Grup 2'in (tedavi verilmeyen hastalar), EFB'yi bağımlı değişken; yakınma başlangıç yaşı, tedavi başlandığı andaki ÖEB SDS, tedavi başlandığı andaki KY, tedavi başlandığı andaki meme evresi, başvurusundaki zirve FSH ve zirve LH değeri, Estradiol değeri, YBUH bağımsız değişkenler alınarak çoklu lineer regresyon analizi yapıldı. Erişkin final boy üzerinde en fazla; tedavi başlandığı andaki ÖEB, ÖEB SDS değeri, zirve FSH, zirve LH ve estradiol değerleri ile YBUH değeri etkili idi ($R^2=0,682$) (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. Grup 2' de EFB'ü etkileyen değişkenlerin çoklu lineer regresyon analizi sonuçları

EFB ortalamasını etkileyen bağımsız değişkenler	B	β (Beta)	t	P
Sabit EFB	-0,038	-,090	-2,466	0,014
ÖEB	2,015	,037	-1,247	0,023
ÖEB SDS	2,074	,073	-,930	0,002
Zirve FSH	5,896	,073	-,603	0,041
Zirve LH	3,278	-,399	2,480	<0,001
Estradiol	1,832	-,269	1,646	<0,001
YBUH	4,357	,005	1,305	<0,001
	R:0,821	R ² : 0,682	F:8,234	p<0,001

Tablo 4.16 ve Tablo 4.17'de her iki grubun final boy ile ilk muayenede ölçülen boy ve hedef boy arasındaki korelasyon analizi sonuçları gösterilmektedir. Her iki grupta da final boy ile ilk muayenede ölçülen boy ve hedef boy arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4.16. Grup 1. final boy ile ilk muayenede ölçülen boy ve hedef boy, Bazal LH ve Bazal KY arasındaki korelasyon analizi sonuçları

		Final boyu	Final boy SDS	Hedef boy	Hedef boy SDS	Boy başlangıç	Boy SDS. Başlangıç	Bazal LH	Bazal KY
Final boyu	Pearson Correlation	1	,731**	-	,397**	,411**	,629**	-,154	-,157
	p		,000	,000	,004	,003	,000	,464	,275
Final boy SDS	Pearson Correlation	,731**	1	,008	,570**	,455**	,796**	-,196	-,213
	p	,000		,958	,000	,001	,000	,349	,138
Hedef boy	Pearson Correlation	-,945	,008	1	,034	-,035	-,051	-,021	,022
	p	,000	,958		,688	,685	,550	,871	,801
Hedef boy SDS	Pearson Correlation	,397**	,570**	,034	1	,194*	,335**	,088	,026
	p	,004	,000	,688		,022	,000	,491	,759
Boy başlangıç	Pearson Correlation	,411**	,455**	-,035	,194*	1	,728**	,047	,807
	p	,003	,001	,685	,022		,000	,716	,000*
Boy SDS başlangıç	Pearson Correlation	,629**	,796**	-,051	,335**	,728**	1	,008	,382
	p	,000	,000	,550	,000	,000		,952	,000*
Bazal lh	Pearson Correlation	-,154	-,196	-,021	,088	,047	,008	1	,057
	p	,464	,349	,871	,491	,716	,952		,660*
Bazal KY	Pearson Correlation	-,157	-,213	,022	,026	,807	,382	-,157	1
	p	,275	,138	,801	,759	,000	,000	,275	
** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).									
* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).									

Tablo 4.17. Grup 2. final boy ile ilk muayenede ölçülen boy ve hedef boy, Bazal LH ve Bazal KY arasındaki korelasyon analizi sonuçları

		Final boyu	Final boy SDS	Hedef boy	Hedef boy SDS	Boy başlangıç	Boy SDS başlangıç	Bazal LH	Bazal KY
Final boyu	Pearson Correlation	1	,711**	,501**	,656**	,522	,900*	-,143	-,198
	p		,000	,001	,000	,367	,038	,323	,335
Final boy SDS	Pearson Correlation	,711**	1	,500**	,819**	,581*	,932*	-,184	-,475
	p	,000		,001	,000	,304	,021	,200	,185
Hedef boy	Pearson Correlation	,501**	,500**	1	,700**	,966**	,580**	-,029	,124
	p	,001	,001		,000	,000	,003	,732	,411
Hedef boy SDS	Pearson Correlation	,656**	,819**	,700**	1	,854**	,941**	,126	,231
	p	,000	,000	,000		,000	,000	,137	,127
Boy başlangıç	Pearson Correlation	,522	,581	,966**	,854**	1	,674**	,210	,841
	p	,367	,304	,000	,000		,000	,013**	,000*
Boy SDS başlangıç	Pearson Correlation	,900*	,932*	,580**	,941**	,674**	1	,047	,547
	p	,038	,021	,003	,000	,000		,713	,000*
Bazal LH	Pearson Correlation	-,143	-,184	-,029	,126	,210	,047	1	,149
	p	,323	,200	,732	,137	,013**	,713		,348
Bazal KY	Pearson Correlation	-,198	-,475	,124	,231	,841	,547	,149	1
	p	,335	,185	,411	,127	,000*	,000*	,348	
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).									
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).									

5. TARTIŞMA

Erken ergenlik tanısı konan çocuklarda tedavi başlarken temel amaç fiziksel olarak erken ve hızlı kemik olgunlaşması nedeniyle epifiz hatlarının kapanmasını ve erişkin boyunun kısa kalmasını engellemek, öngürülen erişkin boyun hedef boyuna uygun olmasını sağlamak ve psikososyal olarak ise davranışsal sorunların önlenmesi için yaşına ve cinsiyetine uygun yaşlara kadar ergenlik süreci gelişimini ertelemektir [20, 195]. Tedavinin gecikmesi, çocuğun normal hedef boyuna ulaşabilmesi için gerekli tedavi süresini de sınırlandırmaktadır [40].

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2016-31 Aralık 2019 tarihleri arasında, erken ergenlik nedeniyle GnRHa tedavisi alan ve almayan 140 hastanın demografik, klinik ve antropometrik verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu olguların tedavi yanıtları ile tedaviye yanıtı etkileyen faktörler, tedavi verilen ve verilmeyen grupların EFB'lerinin karşılaştırılması ve GnRH tedavisinin VKİ üzerine etkisi belirlenmiştir.

Çalışmamızda GnRHa tedavisi alan Grup 1'deki hastaların 57'si [%96,6] GnRHa tedavisi almayan Grup 2'deki hastaların 73'ü [%90,12] kız idi. Kızlarda altta yatan bir hastalığın daha nadir olması ve meme büyümesi gibi bulguların hemen fark edilmesi nedeni ile kızlarda erken ergenlik erkeklere göre daha sık görülür. Erkeklerde testis büyümesi gibi ergenliğin ilk bulguları genellikle gözden kaçır ve tanı gecikir.

Puberte başlangıç yaşı ve menarş yaşı SGA doğan kız çocuklarında daha erken görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur [86]. Avusturalya'da 776 kız vaka prospektif olarak prenatal ve postnatal faktörlerin menarş yaşına etkisi incelenmiş. Bu vakalardan 349'unun adet gördüğü ve ortalama adet görme yaşlarının 13 (9,4 – 14,6) yıl olarak saptandığı, 427 vakanın ise henüz adet görmediği bildirilmiştir. Adet kanaması görülen hastalar içerisinde SGA doğan hastalarda adet yaşının AGA ve LGA olan gruba göre önemli olarak erken ($p<0,001$) olduğu belirtilmiştir [196]. Hollanda'da boy kısalığı üzerine yapılan randomize, çift kör bir çalışmada ise 79 adet SGA olarak doğan çocuk mevcut olup, bu çocukların ergenlik başlama yaşının diğer hastalara göre daha erken olduğu belirtilmiştir [197]. Kurtoğlu ve arkadaşları; 11 merkezin yenidoğan servis verilerini incelemişler ve Türk bebeklerinde; SGA,

AGA ve LGA doğum oranını sırası ile %10,1, %79,1 ve %10,8 olarak bulunmuşlardır [198]. Çalışma grubumuzda SGA ve LGA doğum oranının, toplumdaki sıklıktan daha fazla olduğu görülmektedir. SGA çocukların menarş yaşının ortalama 107 ay, AGA çocukların ortalama 114,26±32,84 ay ve LGA çocuklarda ortalama 112,0±12,93 ay olduğu gözlenmiş ve SGA çocukların menarş yaşının LGA ve AGA çocuklardan daha düşük olduğu saptanmıştır. Grup 2’de yer alan LGA çocukların menarş yaşının ortalama 95,00±67,57 ay, SGA çocukların ortalama 116,0±6,56 ve AGA çocuklarda ortalama 125,9±13,82 ay olduğu gözlenmiş ve LGA çocukların menarş yaşının SGA ve AGA çocuklardan daha düşük yaşta olduğu gözlenmiş ama bu farkların istatistiksel olarak önemli olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Bu bulgularla, SGA ve LGA doğumun erken ergenlik için bir risk faktörü olabileceğini desteklemekle birlikte hasta sayıları kesin bir sonuca varmak için yeterli değildir.

Türk kız çocuklarında Bundak ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış oldukları longitudinal çalışmada 439 kız çocukta, adet görme yaşı ortalamasının 12,2±0.9 yıl olarak bulunmuşlardır [1]. Çalışmamızda; anne adet görme yaşı ortalaması Grup 1 için 12,64, Grup 2 için 12,65 yıldır ve bu sonuç, Türk toplumu için daha önceki çalışmalarda saptanan ortalama adet görme yaşı ile benzerdir.

İdiyopatik SEE tanılı 156 hastada yapılan bir çalışmada [199], hastalar ailevi SEE ve idiyopatik SEE olarak iki gruba ayrılmış ve ergenlik bulgularının başlaması (sırası ile 6,9±1,1 ve 6,99±1,1 $p=0,850$) ve başvuru yaşları (sırası ile 7,88±1,22 ve 7,72±1,27 $p=0,500$) arasında önemli fark olmadığı belirtilmiştir. Ailevi grupta sporadik gruba göre anne adet görme yaşları (sırası ile 11,47 ± 1,96 ve 12,66 ± 1,18 yıl $p=0,0001$) daha düşük bulunmuştur. Toplumda ergenlik başlama yaşı farklılıklarının en önemli nedeninin genetik faktörler olduğunu ve bu nedenle genom temelli araştırmaların önemli olduğunu belirten çalışmalar vardır [200]. Çalışmamızda iki grubun anne adet yaşları ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Ergenlik zamanlaması genetik olarak etkileneceğinden, erken ergenlik bulguları ile başvuran hastalarda aile öyküsünün dikkatli sorgulanması gereklidir.

Erken ergenlik bulgularının rastlandığı çocuklarda obezite daha sık görülmektedir [201, 202]. Kız çocuklarında adet kanamasının gerçekleşmesi için belirli bir vücut

ağırlığına ulaşmanın gerektiği hipotezini Frisch ve Revelle 45 yıl önce öne sürmüşlerdir [203]. Yaşları 8-14 yıl arasında değişen 1501 kız ve 1520 erkek çocukta Wang ve arkadaşları; obezite ve erken ergenlik arasındaki ilişkiyi incelemişler ve kızlarda erken ergenlik ile VKİ, cilt altı yağ dokusu kalınlığı arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir [204]. Türk çocuklarında Neyzi ve arkadaşları 7-10 yaş arası kız çocuklarında ortalama VKİ değerleri 15,6 ila 17,1 (kg/(boy)m²) arasında saptamıştı [2]. Türkiye'nin farklı şehirlerinden alınan verileri Atay ve arkadaşları, 2000-2010 yılları arasında değerlendirmişlerdir. 6-16 yaş arasında aşırı tartılı çocukların sıklığının %10,3-%17,6 ve obez çocukların sıklığının da %1,9-7,8 arasında değiştiğini belirtmişlerdir [205]. Çalışmamızda, her iki grupta yer alan hastaların başvuruları sırasında ortalama VKİ değerleri 18,11±3,05 (kg/(boy)m²) ve VKİ SDS ortalamaları 1,36±3,09 idi. Toplam 140 hastadan 23 (%16,43) hasta obez ve 46 (%32,86) hasta aşırı tartılıydı ve toplumda görülenden fazla oranda idi, bu bulgu erken ergenlik için aşırı tartılı olmanın ve obezitenin etken olabileceğini düşündürmektedir.

Erken ergenlik tanılı hastalarda GnRHa tedavisinin vücut ağırlığı, VKİ ve VKİ SDS artışları ile bağlantılı olduğunu bildiren çalışmalar bulunurken [206-208], GnRHa tedavisinin vücut ağırlığı, VKİ ve VKİ SDS artışları ile bağlantılı olmadığını savunan çalışmalarda bulunmaktadır [209, 210]. Bunun yanı sıra GnRHa tedavisinin VKİ'yi düşürdüğünü savunan çalışmalar da yer almaktadır [211, 212]. Araştırmacılar GnRH analog tedavisinin VKİ den ziyade uzun dönemde vücut yağ oranında artış yapabileceği için erişkin yaşa kadar hastaların takibini önermişlerdir [213]. Çalışmalar arasındaki tutarsızlığın nedeni açık değildir. Olası nedenler arasında farklı çalışma tasarımları, idiyopatik ve organik etiyolojiyi içeren heterojen etyoloji, farklı cinsiyet ve yaş aralıkları, GnRHa tedavisinin başlangıcındaki farklı vücut ağırlıkları, farklı tedavi stratejileri ve farklı takip aralıkları sayılabilir. İspanya'da Corripio ve ark. tarafından 2016 yılında GnRHa tedavisi alan SEE'li 333 hastanın VKİ SDS'sini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, tedavi sırasında VKİ SDS'de önemli bir artış saptanmış ve bu artışın GnRHa tedavisine ara verildikten ve yetişkin boyuna ulaştıktan sonra da devam ettirdiklerini bildirilmişlerdir [214]. Büyükinan ve Kurku [2019] çalışmalarında erken puberte tanılı kız hastalarda gonadotropin salgılatıcı hormon analog tedavisinin vücut kitle indeksi ve boy üzerine etkisini incelemişler ve

çalışmalarına GnRHa tedavisi alan idiyopatik SEE tanısı almış 92 hasta ve organik SEE tanısı almış 22 hasta dahil etmişlerdir. Çalışma sonucunda VKİ standart sapma skoru [SDS] tüm hastalarda tedavi süresi boyunca arttığını saptamışlardır. Ayrıca GnRHa tedavisinin ikinci yılında, organik SEE grubundaki hastaların VKİ SDS değerlerinin idiyopatik SEE'ye göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır ($0,66\pm 0,84$ ve $1,35\pm 0,72$), ($p=0,007$). Her iki grupta da GnRHa tedavisinin başlangıcında VKİ SDS artışı normal kilolu hastalarda fazla kilolu/obez olanlara göre daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir [215]. Peterson ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada SEE tedavisi alan 46 hastanın VKİ SDS değeri tedavi başlangıcında ortalama $0,93$ iken ortalama $2,9$ yıllık tedavi sonunda VKİ SDS değerinin $1,2$ olduğu bildirilmiştir. Final boya ulaşan hastalar yeniden değerlendirilmiş ve normal VKİ SDS değerlerine döndükleri gösterilmiştir [216]. Poomthavorn ve ark. 2011'de idiyopatik SEE tanılı 47 kız hastada yaptıkları çalışmada tedavi öncesinde VKİ SDS değerinin $[1,26\pm 0,95]$ olduğu, tedavi sırasında $1,08\pm 0,85$ olduğu ve hastalar final boya ulaştığında bu değer normalde $[0,16\pm 1,0]$ döndüğü saptanmıştır [217]. Taşçılar ve arkadaşlarının çalışmasında; tedavi alan SEE tanılı 20 kız hastada tedavi başlangıcı ile tedavinin 1. yılını karşılaştırmışlar ve VKİ'nin 1. yılda arttığını bildirmişlerdir [218]. Yoon ve arkadaşları 127 SEE tanılı kız hastanın tedavi bitiminden 6-12 ay sonra değerlendirilen VKİ SDS'sinin tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak değişmediğini bildirmişlerdir [219]. Çalışmamızda, Grup I'de başvuru sırasında ortalama VKİ SDS $1,55\pm 3,59$, izlemin 2. yılında ortalama $0,74\pm 1,42$ ve 3. yılında ortalama azalmış ve $0,52\pm 1,66$ saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Grup I'de yer alan 59 hastanın VKİ SDS değerlerine göre %42'si (n:29) normal kilolu olurken, %23'ü (n:25) fazla kilolu ve %16'sı (n:5) obez oldukları gözlenmiştir. 3. yıl izlemini tamamlayan Grup 1'deki 24 olgunun ise; 2'si (%8,33) obez ve 6'sı (%25) aşırı tartılıdır. Bu izlem verileri ve obez vakaların oranı Grup 2 için de benzer olup istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ve Grup 1 için kendi içinde artış olmamış hatta azalma olmuştur. Bizim çalışmamızda GnRHa tedavisinin VKİ üzerinde artış yönünde etkisi olmadığı saptanmıştır, aşırı tartılı ve obez vakaların yüksek oranda görülmesi GnRH analog tedavisinden öte Türk çocuklarında artmış obezite sıklığı ile ilişkili durmaktadır.

Erken ergenlik tedavisinde GnRHa kullanımı ile ilgili ilk yayınlarda ÖEB'da önemli oranda düzelme olduğu gösterilmiştir [220-222]. Yapılan çalışmalarda tedavi başlama yaşı ve KY'ları benzerdir ve sonuç olarak GnRHa tedavisi ile EFB'de kazanım olması beklendiği belirtilmiştir. Bu yöndeki çalışmalardan sonra ergenlik yaşı normal olanların dahi tedavi edilmesi yönünde bir eğilim ortaya çıkmıştır [223]. Daha sonraki yıllarda ise çalışmalarda erkene kaymış ergenlik veya ergenlik bulguları zamanında başlamış fakat hızlı ilerleyen olgularda, GnRH analog tedavisinin EFB'a katkısı olmadığını savunan araştırmacılar olmuştur [224, 225]. GnRHa tedavisinin SEE üzerine etkilerini Tanaka ve arkadaşları 1989-2004 yılları arasında EFB'ye ulaşan 63 kız ve 13 erkek olmak üzere toplam 76 hasta üzerine incelemişlerdir [226]. Tedavinin EFB üzerindeki etkisini değerlendirirken HB ve ÖEB değerlerinin kullanmışlardır. Hastaların %90'ının HB aralığında (HB ortalaması-6,5 cm) EFB'a ulaştıklarını belirtmişlerdir. Tedavi başlangıcı sırasındaki KY ve kronolojik yaş, tedavi süresi ve yıllık uama hızının EFB üzerinde etkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışmalarında tedavinin EFB kazanımında etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. Tedavi başlamadan önce saptana ÖEB ile eşit ve veya büyük EFB elde edilmesinin tedavi etkinliğini kanıtladığının savunmuşlardır ve tedavinin faydasını değerlendirirken bu parametrenin kullanılabileceğini düşünmüşlerdir.

Grup 2 'deki hastaların ortalama başvuru yaşlarının (7,32±1,46), Grup 1'deki hastalardan (7,01±1,47) daha ileri olduğu da göz önüne alındığında; Grup 1'de KY/TY başvuruda 1,40±0,64 ve Grup 2'de 1,27±0,34 idi ve 3. Yılda Grup 1'in KY/TY 0,94±0,48 Grup 2'nin KY/TY 1,00±0,51 bulundu. Grup 1'de ÖEB SDS değerleri ilk başvuruda -0,31±1,31, 3. Yılda -0,72±1,29 olup kayıp söz konusudur. Grup 2 için ÖEB SDS değerleri ilk başvuruda -0,65±1,62 ve Grup 1'de görülen ÖEB ve ÖEB SDS'de düşme Grup 2 için görülmemiştir. Grup 1 için HB ortalamaları 158,36±5,32 cm, EFB ortalamaları 158,07±5,26 cm ve Grup 2'nin ise HB ortalamaları 158,5±6,05 cm olup EFB ortalamaları 159,86±8,37cm olarak sonuçlanmıştır. HB SDS-EFB SDS Grup 1 için -2,08±0,73ve Grup 2 için -1,23±0,63 bulunmuştur. EFB'ye ulaşan Grup 1'de 14 vaka tespit edildi hastaların tamamı HB aralığında veya üzerinde (HB±6,5 cm) EFB'ye sahipti. Grup 2 de 36 hasta EFB'ye ulaştı 31 hasta (%86,11) HB aralığında ve üzerinde idi, 5 hasta (13.88) HB a göre

kısa kaldı; çalışmamızda her iki grup için de başvuru anındaki boy, ÖEB, Bazal LH ve KY ile EFB arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Lazar ve arkadaşları 126 kız hastayı tedavi alan ve almayan 63'er kişilik iki gruba ayırarak karşılaştırmışlardır [227]. GnRHa verilen grupta ortalama EFB 157,26±6,16 cm ve tedavi almayan grupta 156,66±5,7 cm olarak sonuçlanmıştır. EFB'yi HB ile kıyaslamışlar ve her iki grupta da HB aralığında veya üzerinde (HB±0,5 SDS) EFB'a ulaşan olguların sayısı benzer sonuçlanmıştır (tedavi verilen grupta %70 ve tedavi verilmeyen grupta %67). Tedavi verilen grupta, tedavi verilmeyen gruba göre ergenlik zamanının uzadığı ve adet görme yaşının önemli oranda geciktiği belirtilmiştir (12,8± 0,6 ve 10,8±0,5 yıl, p<0.001). Ergenlik başlangıcındaki vücut ağırlığı ve boy; tedavi başlangıç ve sonlanma zamanındaki yaş, KY ve boy; tedavi süresi ve tedavi sonrası boy kazanımı ile EFB arasında korelasyon olmadığını belirtmişlerdir. Sonuçta hızlı ilerleyen ergenliği olan hastalarda, GnRHa tedavisinin EFB'a etkisi olmadığını yalnızca ergenliğin temposu üzerine etkili olduğunu ve belirtmişlerdir. Bu durumu; kemik uzama potansiyelinin ergenliğin çok erken evrelerinde tedavi başlanılmasından çok daha önce belirlendiği ilerlemiş KY ilerlese dahi tedavi ile boy uzama potansiyellerinin değişmediği şeklinde yorumlamışlardır. Bu nedenle, GnRHa tedavisinin sadece ergenlik bulguları ile baş etmesi zor olan çocuklarda kullanılmasını önermişlerdir. Bizim çalışmamızda da tedavi başlanan grupta pubertal tempo yavaşlamıştır. Başvuruları sırasında Grup 1'de meme evresi ortalama 2,13 iken, izlemin 6. ayında 2,17, 1. yılında 2,10, 2. yılda 2,40, 3. yılında 2,60 bulundu. Grup 2 için başvuruda 1,67 olan meme evresi, İzlemin 6. ayında 1,73, 1. yılında 1,88, 2. yılında 1,98 3. yıllarında 2,43 saptanmıştır. Menarş da Grup 1'de ortalama 9,93±1,09 yaşta olurken, Grup 2'de 10,25±1,86 yaşta gerçekleşmiştir.

Hastalarımızın izleminde; tedavi kararı verirken KY'nın TY'den ileri olması ve ÖEB'nin HB sınırları içerisinde olmaması etkili olmuştur. Öngörülen erişkin boy kazanımında belirgin kayıp olan hastalarda tedavi kararı alınmıştır bu nedenle bulgularımızda Grup 1 için ÖEB ve ÖEB SDS değerlerinin Grup 2'ye göre daha düşük olduğunun düşünüyoruz. Buna karşın sonuç olarak Grup 1 de bütün hastaların EFB'lerinin HB aralığında olduğunu ve Grup 2'de 5 hastanın EFB lerinin HB'nin altında kaldığının saptadık. Çalışmamızda tedavi alan gruptaki hastalar 6 yaş öncesi, 6-8 yaş arası hastalar ve pubertesi hızlı ilerleyen ve yavaş ilerleyen hastalar şeklinde

homojen gruplara ayrılmamıştır ve EFB'ye ulaşan hasta sayımız kısıtlıdır. Bu nedenle tedavinin EFB'a katkısı olmadığını söyleyemiyoruz. Kliniklerde KY hızlı ilerleyen TY'den ileri olan ve ÖEB'de HB'ye göre kayıp yaşayan hastaların tedavi verilmesi için değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

Erken ergenlik yakınmaları ile takip edilen ve GnRHa analogu tedavisi alan ve almayan hastalar retrospektif olarak karşılaştırılarak, ergenlik ilerleyişi, tedaviye yanıtları, antropometrik değerlerin nasıl değiştiği ve tedaviye yanıtlarını etkileyen faktörler incelenmiştir. Bunun yanı sıra tedavi verilen ve verilmeyen grupların EFB'lerinin karşılaştırılması ve GnRHa tedavisinin VKİ üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır. Bunlar;

1. Grup 1'de yer alan hastaların 57'si (%96,61) kız ve 2'si (%3,39) erkek olurken, Grup 2'de yer alan hastaların 73'ü (%90,12) kız ve 8'i (%9,88) erkekti. Kız hasta sayısı erkelerde 10- 28 kat daha fazlaydı
2. Çalışmamızda; toplam 16 SGA (%11,42) ,103 AGA (%73,57) ve 21 LGA (%15) doğum öyküsü mevcuttu. Her iki grup arasında SGA doğum açısından önemli bir farklılık yoktur($p=0,443$). SGA doğum erken ergenlik için tanımlanmış bir risk faktörü olup çalışma grubumuzda da toplumdan daha fazla sıklıkta görülmekteydi. Fakat, SGA doğumun risk faktörü olduğu sonucuna varmak için vaka sayımız yeterli değildi.
3. SGA çocukların menarş yaşının ortalama 107 ay, AGA çocukların ortalama $114,26\pm 32,84$ ay ve LGA çocuklarda ortalama $112,0\pm 12,93$ ay olduğu gözlenmiş ve SGA çocukların menarş yaşının LGA ve AGA çocuklardan daha düşük oluşu saptanmıştır.
4. Çalışmamızda, 140 hastanın 23'ü (%16,43) obez ve 46'sı (%32,86) aşırı tartılıydı ve toplumda görülenden fazla oranda idi. Erken ergenlik için obezite ve veya aşırı tartılılığın etken olabileceğini düşündürmektedir.
5. Çalışmamızda, GnRH analogları ile tedavi edilen Grup I'de başvuru sırasında ortalama VKİ SDS $1,55\pm 3,59$, izlemin 2. yılında $0,74\pm 1,42$ ve 3. yılında $0,52\pm 1,66$ saptanmıştır, azalmıştır.
6. Grup I'de yer alan 59 hastanın VKİ SDS değerlerine göre %42'si (n:29) normal kilolu olurken, %23'ü (n:25) fazla kilolu ve %16'sı (n:5) obez oldukları gözlenmiştir. 3. yıl izlemini tamamlayan Grup 1'deki 24 olgunun ise; 2'si (%8,33) obez ve 6'sı (%25,0) aşırı tartılıdır. GnRH analog tedavisi verilen

vakaların VKİ'nde başlangıç değerine göre; tedavi sırasında ve sonrasında anlamlı değişiklik görülmemiştir.

7. Grup 1'de ÖEB SDS değerleri ilk başvuruda $-0,31 \pm 1,31$, 3. yılda $-0,72 \pm 1,29$ olup kayıp söz konusudur. Grup 2 için ÖEB SDS değerleri ilk başvuruda $-0,65 \pm 1,62$ ve Grup 1'de görülen ÖEB SDS için düşme Grup 2 için görülmemiştir.

8. Çalışmamızda yapılan kolerasyon analizi sonuçlarına göre her iki grupta da final boy ile ilk muayenede ölçülen boy ve hedef boy arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

9. Erişkin final boya ulaşan Grup 1'de 14 vaka tespit edildi hastaların tamamı HB aralığında veya üzerinde ($HB \pm 6,5$ cm) EFB'ye sahipti. Grup 2 de 36 hasta EFB'ye ulaştı 31 hasta (%86,11) HB aralığında ve üzerinde idi, 5 hasta (13,88) HB a göre kısa kaldı. Grup 1 de HB ye göre kısa kalan hasta olmaması göze alınarak GnRH onaloğunun EFB ye etkisi vardır diyebiliriz.

10. Başvuru sırasında standart GnRH testi ile uyarılmış LH, bazal LH ve FSH, E2 düzeyleri Grup 1'de anlamlı olarak yüksekti (sırası ile $p=0,009$, $p=0,003$, $p=0,001$, $p=0,015$). Bazal ve uyarılmış hormon düzeylerinde yükseklik tedavi başlama kriteri olduğundan Grup 1 de yüksek bulunduğu düşünüldü.

11. KY ve ÖEB değerleri hastaların takibinde önemlidir. KY hızlı ilerleyen ve ÖEB kazanımında düşme olan hastalar tedavi açısından değerlendirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Bundak, R., et al., *Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend*. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2008. **1**(1): p. 8.
2. Neyzi, O., et al., *Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children*. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2015. **7**(4): p. 280.
3. Antoniazzi, F. and G. Zamboni, *Central precocious puberty*. Pediatric Drugs, 2004. **6**(4): p. 211-231.
4. Li, W., et al., *Association between obesity and puberty timing: a systematic review and meta-analysis*. International journal of environmental research and public health, 2017. **14**(10): p. 1266.
5. Žukauskaitė, S., et al., *Onset of breast and pubic hair development in 1231 preadolescent Lithuanian schoolgirls*. Archives of disease in childhood, 2005. **90**(9): p. 932-936.
6. Gönç, E., *Normal puberte gelişimi ve puberte prekoks*. Hacettepe Tıp Dergisi, 2009. **40**: p. 164-168.
7. Saka, H.N. and O. Neyzi, *Püberte başlangıç yaşı değişiyor mu? Derleme*. Türk Pediatri Arşivi, 2005. **40**(1): p. 7-14.
8. Latronico, A.C., V.N. Brito, and J.-C. Carel, *Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty*. The lancet Diabetes & endocrinology, 2016. **4**(3): p. 265-274.
9. Schoelwer, M. and E.A. Eugster, *Treatment of peripheral precocious puberty*. Puberty from Bench to Clinic, 2016. **29**: p. 230-239.
10. Marshall, W.A. and J.M. Tanner, *Variations in the pattern of pubertal changes in boys*. Archives of disease in childhood, 1970. **45**(239): p. 13-23.
11. Styne, D.M., *Disorders of Puberty*, in *Pediatric Endocrinology*. 2016, Springer. p. 189-232.
12. Rosenfield, R.L., D.W. Cooke, and S. Radovick, *Puberty and its disorders in the female*, in *Pediatric Endocrinology: Fourth Edition*. 2014, Elsevier Inc. p. 569-663. e1.
13. Palmert, M.R., Y.-M. Chan, and L. Dunkel, *Puberty and its disorders in the male*, in *Sperling Pediatric Endocrinology*. 2021, Elsevier. p. 661-694.
14. Öcal, G., *Pubertal fizyoloji*. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S,(yazarlar). *Pediatric Endocrinology*. Ankara: Pediatric Endocrin ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2003. **1**: p. 137-153.
15. Charkaluk, M.-L., C. Trivin, and R. Brauner, *Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche*. European Journal of Pediatrics, 2004. **163**(2): p. 89-93.

16. Berberoğlu, M., *Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management*. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2009. **1**(4): p. 164.
17. Bradley, S.H., et al., *Precocious puberty*. Bmj, 2020. **368**.
18. Zhu, J., T. Kusa, and Y.-M. Chan, *Genetics of pubertal timing*. Current opinion in pediatrics, 2018. **30**(4): p. 532.
19. Howard, S.R., et al., *Puberty and its disorders*. Brook's clinical pediatric endocrinology, 2019: p. 235-287.
20. Carel, J.-C., et al., *Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children*. Pediatrics, 2009. **123**(4): p. e752-e762.
21. Chen, M. and E.A. Eugster, *Central precocious puberty: update on diagnosis and treatment*. Pediatric Drugs, 2015. **17**(4): p. 273-281.
22. Bouvattier, C., et al., *Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(10): p. 3575-3578.
23. Loomba-Albrecht, L.A. and D.M. Styne, *The physiology of puberty and its disorders*. Pediatric Annals, 2012. **41**(4): p. e73-e80.
24. Nathan, B.M. and M.R. Palmert, *Regulation and disorders of pubertal timing*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2005. **34**(3): p. 617-641.
25. Kuiri-Hänninen, T., U. Sankilampi, and L. Dunkel, *Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty*. Hormone research in paediatrics, 2014. **82**(2): p. 73-80.
26. Parent, A.-S., et al., *The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration*. Endocrine reviews, 2003. **24**(5): p. 668-693.
27. Pediatrics, A.A.o., *American College of Obstetricians and Gynecologists. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign*. Am. Acad. Pediatr, 2016. **137**: p. e20154480-e20154480.
28. Biro, F.M., et al., *Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls*. Pediatrics, 2010. **126**(3): p. e583-e590.
29. Roche, A.F., J. Roberts, and P.V. Hamill, *Skeletal maturity of children 6-11 years: racial, geographic area, and socioeconomic differentials, United States*. 1974: National Center for Health Statistics.
30. Juul, A., et al., *Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data*. International journal of andrology, 2006. **29**(1): p. 247-255.
31. Herman-Giddens, M.E., et al., *Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network*. Pediatrics, 1997. **99**(4): p. 505-512.

32. Mendle, J., *Beyond pubertal timing: New directions for studying individual differences in development*. *Current Directions in Psychological Science*, 2014. **23**(3): p. 215-219.
33. Boaz, N.T. and A.J. Almquist, *Essentials of Biological Anthropology*. 1999: Prentice Hall.
34. Bereket, A., *A critical appraisal of the effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment on adult height of girls with central precocious puberty*. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2017. **9**(Suppl 2): p. 33.
35. OERTER, K.E., et al., *Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1990. **71**(5): p. 1251-1258.
36. Harrington, J., M.R. Palmert, and J. Hamilton, *Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty*. *Archives of disease in childhood*, 2014. **99**(1): p. 15-20.
37. Castellano, J., et al., *Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition*. *Endocrinology*, 2005. **146**(9): p. 3917-3925.
38. Pasternak, Y., et al., *The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls*. *Eur J Endocrinol*, 2012. **166**(2): p. 295-299.
39. Witchel, S.F. and A.K. Topaloglu, *Puberty: gonadarche and adrenarche*. *Yen and Jaffe's reproductive endocrinology*, 2019: p. 394-446. e16.
40. Vuralli, D., et al., *Treatment with Depot Leuprolide Acetate in Girls with Idiopathic Precocious Puberty: What Parameter should be Used in Deciding on the Initial Dose?* *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2020. **12**(1): p. 37.
41. Kandemir, N., et al., *GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment*. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2011. **3**(1): p. 12.
42. Terasawa, E. and D.L. Fernandez, *Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates*. *Endocrine reviews*, 2001. **22**(1): p. 111-151.
43. Bourguignon, J.-P., et al., *Neuroendocrine mechanism of onset of puberty. Sequential reduction in activity of inhibitory and facilitatory N-methyl-D-aspartate receptors*. *The Journal of clinical investigation*, 1992. **90**(5): p. 1736-1744.
44. Ebling, F.J., *The neuroendocrine timing of puberty*. *Reproduction*, 2005. **129**(6): p. 675-683.
45. Slyper, A.H., *The pubertal timing controversy in the USA, and a review of possible causative factors for the advance in timing of onset of puberty*. *Clinical endocrinology*, 2006. **65**(1): p. 1-8.
46. Abreu, A. and U. Kaiser, *Pubertal development and regulation*. *Lancet Diabetes Endocrinol* **4** (3): 254–264, PMID: 26852256. 2016.

47. Yang, J. and Y. Zhang, *I-TASSER server: new development for protein structure and function predictions*. Nucleic acids research, 2015. **43**(W1): p. W174-W181.
48. Seminara, S.B., et al., *The GPR54 gene as a regulator of puberty*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(17): p. 1614-1627.
49. Luan, X., et al., *GPR54 polymorphisms in Chinese girls with central precocious puberty*. Neuroendocrinology, 2007. **86**(2): p. 77-83.
50. Abreu, A.P., et al., *Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3*. New England Journal of Medicine, 2013. **368**(26): p. 2467-2475.
51. ULLOA-AGUIRRE, A., et al., *Endocrine and biochemical studies in a 46, XY phenotypically male infant with 17-ketosteroid reductase deficiency*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1985. **60**(4): p. 639-643.
52. Lazar, L., A. Padoa, and M. Phillip, *Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(9): p. 3483-3489.
53. Stenson, P.D., et al., *The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies*. Human genetics, 2017. **136**(6): p. 665-677.
54. Bianco, S.D. and U.B. Kaiser, *The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*. Nature Reviews Endocrinology, 2009. **5**(10): p. 569-576.
55. Kaplowitz, P., *Precocious puberty in girls and the risk of a central nervous system abnormality: the elusive search for diagnostic certainty*. Pediatrics, 2002. **109**(1): p. 139-141.
56. Hughes, I.A., *Releasing the brake on puberty*. 2013, Mass Medical Soc. p. 2513-2515.
57. Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature, 1994. **372**(6505): p. 425-432.
58. Park, H.-K. and R.S. Ahima, *Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism*. Metabolism, 2015. **64**(1): p. 24-34.
59. Aslan, K., Z. Serdar, and H.A. Tokullugil, *Multifonksiyonel hormon: leptin*. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2004. **30**(2): p. 113-118.
60. Jin, L., et al., *Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(8): p. 2903-2911.
61. Lebrethon, M.-C., et al., *In vitro stimulation of the prepubertal rat gonadotropin-releasing hormone pulse generator by leptin and neuropeptide Y through distinct mechanisms*. Endocrinology, 2000. **141**(4): p. 1464-1469.

62. Karlsson, C., et al., *Expression of functional leptin receptors in the human ovary*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1997. **82**(12): p. 4144-4148.
63. Bandini, L.G., et al., *Change in leptin, body composition and other hormones around menarche—a visual representation*. Acta Paediatrica, 2008. **97**(10): p. 1454-1459.
64. Pedicelli, S., et al., *Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(12): p. 4455-4461.
65. Weber, A., et al., *Diminished adrenal androgen secretion in familial glucocorticoid deficiency implicates a significant role for ACTH in the induction of adrenarche*. Clinical endocrinology, 1997. **46**(4): p. 431-437.
66. RITTMASER, R.S. and M.L. GIVNER, *Effect of daily and alternate day low dose prednisone on serum cortisol and adrenal androgens in hirsute women*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1988. **67**(2): p. 400-403.
67. Endoh, A., et al., *The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996. **81**(10): p. 3558-3565.
68. l'Allemand, D., et al., *Insulin-like growth factors enhance steroidogenic enzyme and corticotropin receptor messenger ribonucleic acid levels and corticotropin steroidogenic responsiveness in cultured human adrenocortical cells*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996. **81**(11): p. 3892-3897.
69. Biason-Lauber, A., M. Zachmann, and E.J. Schoenle, *Effect of leptin on CYP17 enzymatic activities in human adrenal cells: new insight in the onset of adrenarche*. Endocrinology, 2000. **141**(4): p. 1446-1454.
70. Majzoub, J.A. and L.S. Topor, *A new model for adrenarche: inhibition of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 by intra-adrenal cortisol*. Hormone research in paediatrics, 2018. **89**(5): p. 311-319.
71. Ibáñez, L., et al., *Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche*. Clinical endocrinology, 2000. **53**(4): p. 523-527.
72. Corvalan, C., R. Uauy, and V. Mericq, *Obesity is positively associated with dehydroepiandrosterone sulfate concentrations at 7 y in Chilean children of normal birth weight*. The American journal of clinical nutrition, 2013. **97**(2): p. 318-325.
73. Baquedano, M.S., et al., *Expression of the IGF system in human adrenal tissues from early infancy to late puberty: implications for the development of adrenarche*. Pediatric research, 2005. **58**(3): p. 451-458.
74. Guercio, G., et al., *Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal*

- and pubertal girls*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(3): p. 1389-1393.
75. Nordman, H., et al., *Prepubertal children born large for gestational age have lower serum DHEAS concentrations than those with a lower birth weight*. Pediatric research, 2017. **82**(2): p. 285-289.
 76. Remer, T., et al., *Adrenarche and bone modeling and remodeling at the proximal radius: weak androgens make stronger cortical bone in healthy children*. Journal of Bone and Mineral Research, 2003. **18**(8): p. 1539-1546.
 77. Nguyen, T.V., *Developmental effects of androgens in the human brain*. Journal of Neuroendocrinology, 2018. **30**(2): p. e12486.
 78. Campbell, B.C., *Adrenarche and middle childhood*. Human Nature, 2011. **22**(3): p. 327-349.
 79. Herdt, G. and M. McClintock, *The magical age of 10*. Archives of Sexual Behavior, 2000. **29**(6): p. 587-606.
 80. Rosenfield, R.L., D.W. Cooke, and S. Radovick, *Puberty in the female and its disorders*, in *Sperling Pediatric Endocrinology*. 2021, Elsevier. p. 528-626.
 81. Russo, J., R. Rivera, and I. Russo, *Influence of age and parity on the development of the human breast*. Breast cancer research and treatment, 1992. **23**(3): p. 211-218.
 82. Cole, T.J. and M.J. Roede, *Centiles of body mass index for Dutch children aged 0–20 years in 1980—a baseline to assess recent trends in obesity*. Annals of human biology, 1999. **26**(4): p. 303-308.
 83. TANNER, J., *Variations in pattern of pubertal changes in girls*. 1969.
 84. Davison, K.K., E.J. Susman, and L.L. Birch, *Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9*. Pediatrics, 2003. **111**(4): p. 815-821.
 85. Legro, R.S., et al., *Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(3): p. 1021-1025.
 86. Emeksiz, H.C., et al., *Age-specific frequencies and characteristics of ovarian cysts in children and adolescents*. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, 2017. **9**(1): p. 58.
 87. de Vries, L., et al., *Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche*. European Journal of Endocrinology, 2006. **154**(6): p. 891-898.
 88. de Vries, L., et al., *Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty*. The Journal of pediatrics, 2010. **156**(3): p. 466-471.
 89. Laron, Z., et al., *Age at first conscious ejaculation: a milestone in male puberty*. Helvetica paediatrica acta, 1980. **35**(1): p. 13-20.

90. Holland, F., S. Kirsch, and R. Selby, *Gonadotropin-independent precocious puberty ("testotoxicosis"): influence of maturational status on response to ketoconazole*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1987. **64**(2): p. 328-333.
91. https://www.uptodate.com/contents/normal-puberty?search=normal%20puberte&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
92. Finlayson, C.A., D.M. Styne, and J.L. Jameson, *Endocrinology of sexual maturation and puberty*, in *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 2015, Elsevier Inc. p. 2119-2129. e2.
93. Escobar, O., P. Viswanathan, and S. Witchel, *Pediatric endocrinology*. Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018.
94. Abbassi, V., *Growth and normal puberty*. *Pediatrics*, 1998. **102**(Supplement_3): p. 507-511.
95. Bass, S., et al., *The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific*. *The Journal of clinical investigation*, 1999. **104**(6): p. 795-804.
96. Biro, F.M., et al., *Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and white female adolescents: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study*. *The Journal of pediatrics*, 2001. **138**(5): p. 636-643.
97. Gelander, L., J. Karlberg, and K. Albertsson-Wikland, *Seasonality in lower leg length velocity in prepubertal children*. *Acta paediatrica*, 1994. **83**(12): p. 1249-1254.
98. Huang, B., F.M. Biro, and L.D. Dorn, *Determination of relative timing of pubertal maturation through ordinal logistic modeling: evaluation of growth and timing parameters*. *Journal of Adolescent Health*, 2009. **45**(4): p. 383-388.
99. Lorentzon, M., E. Norjavaara, and J.M. Kindblom, *Pubertal timing predicts leg length and childhood body mass index predicts sitting height in young adult men*. *The Journal of pediatrics*, 2011. **158**(3): p. 452-457.
100. Magarey, A., et al., *Bone growth from 11 to 17 years: relationship to growth, gender and changes with pubertal status including timing of menarche*. *Acta paediatrica*, 1999. **88**(2): p. 139-146.
101. McKay, H.A., et al., *Peak bone mineral accrual and age at menarche in adolescent girls: a 6-year longitudinal study*. *The Journal of pediatrics*, 1998. **133**(5): p. 682-687.
102. Maynard, L.M., et al., *Childhood body composition in relation to body mass index*. *Pediatrics*, 2001. **107**(2): p. 344-350.
103. Carel, J.C., et al., *Precocious puberty and statural growth*. *Human reproduction update*, 2004. **10**(2): p. 135-147.
104. Thodberg, H.H., *An automated method for determination of bone age*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009. **94**(7): p. 2239-2244.

105. Volta, C., et al., *Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls*. Journal of endocrinological investigation, 1998. **21**(3): p. 180-183.
106. Khokhar, A. and A. Mojica, *Premature thelarche*. Pediatric Annals, 2018. **47**(1): p. e12-e15.
107. Pasquino, A., et al., *Hypothalamic-pituitary-gonadotropic function in girls with premature thelarche*. Archives of Disease in Childhood, 1980. **55**(12): p. 941-944.
108. Ilicki, A., et al., *Premature thelarche—natural history and sex hormone secretion in 68 girls*. Acta Pædiatrica, 1984. **73**(6): p. 756-762.
109. Sizonenko, P.C., *Preadolescent and adolescent endocrinology: Physiology and physiopathology: II. Hormonal changes during abnormal pubertal development*. American Journal of Diseases of Children, 1978. **132**(8): p. 797-805.
110. Dunic, M., et al., *Premature thelarche: a possible adrenal disorder*. Archives of Disease in Childhood, 1982. **57**(3): p. 200-203.
111. Van Winter, J.T., et al., *Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940 to 1984*. The Journal of pediatrics, 1990. **116**(2): p. 278-280.
112. Bizzarri, C., 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*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(2): p. 433-439.
113. Román, R., et al., *Activating GNAS1 gene mutations in patients with premature thelarche*. The Journal of pediatrics, 2004. **145**(2): p. 218-222.
114. Voutilainen, R. and J. Jääskeläinen, *Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2015. **145**: p. 226-236.
115. Mäntyselkä, A., et al., *Associations of lifestyle factors with serum dehydroepiandrosterone sulphate and insulin-like growth factor-I concentration in prepubertal children*. Clinical endocrinology, 2018. **88**(2): p. 234-242.
116. Marakaki, C., et al., *Early adiposity rebound and premature adrenarche*. The Journal of pediatrics, 2017. **186**: p. 72-77.
117. Mäntyselkä, A., et al., *The presentation of adrenarche is sexually dimorphic and modified by body adiposity*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(10): p. 3889-3894.
118. Rosenfield, R., *Normal and almost normal precocious variations in pubertal development premature pubarche and premature thelarche revisited*. Hormone Research in Paediatrics, 1994. **41**(Suppl. 2): p. 7-13.
119. Vottero, A., et al., *Decreased androgen receptor gene methylation in premature pubarche: a novel pathogenetic mechanism?* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(3): p. 968-972.

120. Rosenfield, R.L., *Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(3): p. 787-796.
121. RICH, B.H., et al., *Adrenarche: changing adrenal response to adrenocorticotropin*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1981. **52**(6): p. 1129-1136.
122. Armengaud, J.-B., et al., *Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(8): p. 2835-2840.
123. Livadas, S., et al., *The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP 21A2 gene*. Clinical endocrinology, 2015. **82**(4): p. 543-549.
124. Lutfallah, C., et al., *Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(6): p. 2611-2622.
125. Joehrer, K., et al., *CYP11B1 mutations causing non-classic adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency*. Human molecular genetics, 1997. **6**(11): p. 1829-1834.
126. Noordam, C., et al., *Inactivating PAPSS2 mutations in a patient with premature pubarche*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(22): p. 2310-2318.
127. Erdeve, S.S., et al., *Characteristics and prevalence of non-classical congenital adrenal hyperplasia with a V281I mutation in patients with premature pubarche*. 2011.
128. Likhtmaskul, S., et al., *'Exaggerated adrenarche' in children presenting with premature adrenarche*. Clinical endocrinology, 1995. **42**(3): p. 265-272.
129. Evans, P., *Transient sexual precocity in girls*. The Lancet, 1954. **263**(6812): p. 599-601.
130. Ejaz, S., A. Lane, and T. Wilson, *Outcome of isolated premature menarche: a retrospective and follow-up study*. Hormone Research in Paediatrics, 2015. **84**(4): p. 217-222.
131. Nella, A.A., et al., *Benign vaginal bleeding in 24 prepubertal patients: clinical, biochemical and imaging features*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2014. **27**(9-10): p. 821-825.
132. Styne, D.M. and M.M. Grumbach, *Physiology and disorders of puberty*, in *Williams textbook of endocrinology*. 2016, Elsevier. p. 1074-1218.
133. Harrington, J. and M.R. Palmert, *Definition, etiology, and evaluation of precocious puberty*. Up To Date, Section Editors: Peter J. Snyder, MD, 2016.
134. Püberte, Ö.G., Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S. Editörler). *Pediatric Endocrinoloji 'de*. Ankara: Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2003: p. 137-89.
135. Pescovitz, O.H., et al., *Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to*

- lutinizing hormone-releasing hormone*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1988. **67**(3): p. 474-479.
136. Garibaldi, L., *Disorders of pubertal development*. Nelson textbook of pediatrics, 2004.
 137. Hershey, A.D., et al., *Nelson textbook of pediatrics*. 2011, Philadelphia, Saunders.
 138. Sultan, C., et al., *Disorders of puberty*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2018. **48**: p. 62-89.
 139. Giabicani, E., et al., *Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: a single-center study*. PloS one, 2013. **8**(7): p. e70931.
 140. Kumar, M., S. Mukhopadhyay, and D. Dutta, *Challenges and controversies in diagnosis and management of gonadotropin dependent precocious puberty: an Indian perspective*. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2015. **19**(2): p. 228.
 141. Eugster, E.A., *Update on precocious puberty in girls*. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 2019. **32**(5): p. 455-459.
 142. BERBEROĞLU, M., *Erken puberte*. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2010. **4**(1): p. 56-64.
 143. Partsch, C.J., S. Heger, and W.G. Sippell, *Management and outcome of central precocious puberty*. Clinical endocrinology, 2002. **56**(2): p. 129-148.
 144. Valadares, L.P., et al., *MKRN3 mutations in central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the Endocrine Society, 2019. **3**(5): p. 979-995.
 145. Simsek, E., et al., *Two frameshift mutations in MKRN3 in Turkish patients with familial central precocious puberty*. Hormone Research in Paediatrics, 2017. **87**(6): p. 405-411.
 146. Aycan, Z., et al., *Investigation of MKRN3 mutation in patients with familial central precocious puberty*. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, 2018. **10**(3): p. 223.
 147. Parent, A.-S., et al., *Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: revision of human observations and mechanistic insight from rodents*. Frontiers in neuroendocrinology, 2015. **38**: p. 12-36.
 148. Tunar, M., et al., *The effects of Pilates on metabolic control and physical performance in adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Journal of diabetes and its complications, 2012. **26**(4): p. 348-351.
 149. Houk, C.P., A.R. Kunselman, and P.A. Lee, *The diagnostic value of a brief GnRH analogue stimulation test in girls with central precocious puberty: a single 30-minute post-stimulation LH sample is adequate*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2008. **21**(12): p. 1113-1118.
 150. Demirbilek, H., et al., *Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty; validity of single*

- luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate injection. Clinical endocrinology*, 2012. **76**(1): p. 126-130.
151. Carretto, F., et al., *The usefulness of the leuprolide stimulation test as a diagnostic method of idiopathic central precocious puberty in girls. Hormone and Metabolic Research*, 2014. **46**(13): p. 959-963.
 152. Albuisson, J., et al., *Kallmann syndrome: 14 novel mutations in KAL1 and FGFR1 (KAL2). Human mutation*, 2005. **25**(1): p. 98-99.
 153. Resende, E., et al., *Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007. **92**(4): p. 1424-1429.
 154. Neely, E.K., et al., *Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. The Journal of pediatrics*, 1995. **127**(1): p. 40-46.
 155. Cavallo, A., et al., *A simplified gonadotrophin-releasing hormone test for precocious puberty. Clinical Endocrinology*, 1995. **42**(6): p. 641-646.
 156. Eckert, K.L., et al., *A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. Pediatrics*, 1996. **97**(4): p. 517-519.
 157. Brito, V., et al., *Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. The journal of Clinical endocrinology & metabolism*, 1999. **84**(10): p. 3539-3544.
 158. Bar, A., et al., *Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. The Journal of pediatrics*, 1995. **126**(6): p. 955-958.
 159. Battaglia, C., et al., *Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 2003. **22**(3): p. 277-283.
 160. Zwiebel, W.J. and K.A. Murray. *Imaging assessment of pubertal disorders. in Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 1995. Elsevier.
 161. Merke, D.P. and G.B. Cutler Jr, *Evaluation and management of precocious puberty. Archives of disease in childhood*, 1996. **75**(4): p. 269.
 162. Ziereisen, F., et al., *The role of Doppler evaluation of the uterine artery in girls around puberty. Pediatric radiology*, 2001. **31**(10): p. 712-719.
 163. Herter, L.D., et al., *Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. American Journal of Roentgenology*, 2002. **178**(6): p. 1531-1536.
 164. Mogensen, S.S., et al., *Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. **96**(5): p. 1393-1401.
 165. Chalumeau, M., et al., *Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule. The Journal of pediatrics*, 2003. **143**(4): p. 445-450.

166. Cisternino, M., et al., *Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2000. **13**(Supplement): p. 695-702.
167. Chalumeau, M., et al., *Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities*. Pediatrics, 2002. **109**(1): p. 61-67.
168. Partsch, C.-J. and W.G. Sippell, *Treatment of central precocious puberty*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **16**(1): p. 165-189.
169. Choi, H.S., H.-S. Kim, and H.W. Chae, *Diagnosis and Treatment of Central Precocious Puberty*. The Ewha Medical Journal, 2021. **44**(4): p. 117-121.
170. Carel, J.-C., et al., *Treatment of central precocious puberty with depot leuprorelin*. European journal of endocrinology, 1995. **132**(6): p. 699-704.
171. Zora, H.İ.K., *Santral erken puberteli hastalarda GNRH agonisti tedavisinin antropometrik ölçümlere etkisi*. 2019.
172. Merke, D.P. and R.J. Auchus, *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(13): p. 1248-1261.
173. Speiser, P.W., et al., *Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2018. **103**(11): p. 4043-4088.
174. Merke, D.P. and S.R. Bornstein, *Congenital adrenal hyperplasia*. The Lancet, 2005. **365**(9477): p. 2125-2136.
175. Henderson, C.G., et al., *Enucleation for prepubertal leydig cell tumor*. The Journal of urology, 2006. **176**(2): p. 703-705.
176. Shenker, A., et al., *A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty*. Nature, 1993. **365**(6447): p. 652-654.
177. ROSENTHAL, S.M., M.M. GRUMBACH, and S.L. KAPLAN, *Gonadotropin-independent familial sexual precocity with premature Leydig and germinal cell maturation (familial testotoxicosis): effects of a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist and medroxyprogesterone acetate therapy in four cases*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1983. **57**(3): p. 571-579.
178. Laue, L., et al., *Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and testolactone*. New England Journal of Medicine, 1989. **320**(8): p. 496-502.
179. Kreher, N.C., et al., *Treatment of familial male-limited precocious puberty with bicalutamide and anastrozole*. The Journal of pediatrics, 2006. **149**(3): p. 416-420.
180. Reiter, E.O., et al., *Bicalutamide plus anastrozole for the treatment of gonadotropin-independent precocious puberty in boys with testotoxicosis: a phase II, open-label pilot study (BATT)*. 2010.

181. Lenz, A.M., et al., *Bicalutamide and third-generation aromatase inhibitors in testotoxicosis*. *Pediatrics*, 2010. **126**(3): p. e728-e733.
182. Atay, Z., et al., *The etiology and clinical features of non-CAH gonadotropin-independent precocious puberty: a multicenter study*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016. **101**(5): p. 1980-1988.
183. Papanikolaou, A. and L. Michala, *Autonomous ovarian cysts in prepubertal girls. How aggressive should we be? A review of the literature*. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2015. **28**(5): p. 292-296.
184. Lack, E.E., et al., *Granulosa theca cell tumors in premenarchal girls: a clinical and pathologic study of ten cases*. *Cancer*, 1981. **48**(8): p. 1846-1854.
185. Arhan, E., et al., *A very rare cause of virilization in childhood: ovarian Leydig cell tumor*. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2008. **21**(2): p. 181-184.
186. FRISCH, L.S., K.C. COPELAND, and P.A. BOEPPLE, *Recurrent ovarian cysts in childhood: diagnosis of McCune-Albright syndrome by bone scan*. *Pediatrics*, 1992. **90**(1): p. 102-104.
187. Seattle, W., *GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle*. All rights reserved.[Google Scholar], 1993.
188. Javaid, M.K., et al., *Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium*. *Orphanet journal of rare diseases*, 2019. **14**(1): p. 1-17.
189. Haddad, N. and E. Eugster, *An update on the treatment of precocious puberty in McCune-Albright syndrome and testotoxicosis*. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2007. **20**(6): p. 653-662.
190. Boyce, A.M., et al., *Characterization and management of testicular pathology in McCune-Albright syndrome*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012. **97**(9): p. E1782-E1790.
191. Mieszczak, J. and E.A. Eugster, *Treatment of precocious puberty in McCune-Albright syndrome*. *Pediatric endocrinology reviews: PER*, 2007. **4**(0 4): p. 419.
192. Englund, A.T., et al., *Pediatric Germ Cell and Human Chorionic Gonadotropin—Producing Tumors: Clinical and Laboratory Features*. *American Journal of Diseases of Children*, 1991. **145**(11): p. 1294-1297.
193. Piaditis, G.P., et al., *High prevalence of autonomous cortisol and aldosterone secretion from adrenal adenomas*. *Clinical endocrinology*, 2009. **71**(6): p. 772-778.
194. Carel, J., *La acute {e} ger J. Precocious puberty*. *New Engl J Med*, 2008. **358**: p. 2366-77.
195. Binay, C., E. Simsek, and C. Bal, *The correlation between GnRH stimulation testing and obstetric ultrasonographic parameters in precocious puberty*. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2014. **27**(11-12): p. 1193-1199.

- 196.Sloboda, D.M., et al., *Age at menarche: influences of prenatal and postnatal growth*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(1): p. 46-50.
- 197.Sas, T., et al., *Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(9): p. 3064-3070.
- 198.Kurtoğlu, S., et al., *Body weight, length and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns*. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2012. **4**(3): p. 132.
- 199.de Vries, L., et al., *Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance*. The Journal of clinical endocrinology & metabolism, 2004. **89**(4): p. 1794-1800.
- 200.Gajdos, Z.K., et al., *Genetic determinants of pubertal timing in the general population*. Molecular and cellular endocrinology, 2010. **324**(1-2): p. 21-29.
- 201.Öcal, G., *Erken püberte tanısında kullanılan testler*. Yordam N, Alikasifoglu A, Bideci A (Editörler). Çocuk ve adolesanda endokrin testler 'de. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji Derneği Yayınları, 2006: p. 105-13.
- 202.Currie, C., et al., *Is obesity at individual and national level associated with lower age at menarche? Evidence from 34 countries in the Health Behaviour in School-aged Children Study*. Journal of adolescent health, 2012. **50**(6): p. 621-626.
- 203.Frisch, R.E. and R. Revelle, *Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events*. Science, 1970. **169**(3943): p. 397-399.
- 204.Wang, Y., *Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls*. Pediatrics, 2002. **110**(5): p. 903-910.
- 205.Atay, Z., et al., *The prevalence and risk factors of premature thelarche and pubarche in 4-to 8-year-old girls*. Acta Paediatrica, 2012. **101**(2): p. e71-e75.
- 206.Lee, S.J., et al., *Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty*. Chonnam Medical Journal, 2012. **48**(1): p. 27-31.
- 207.Ko, J.H., et al., *Changes in bone mineral density and body composition in children with central precocious puberty and early puberty before and after one year of treatment with GnRH agonist*. Hormone research in paediatrics, 2011. **75**(3): p. 174-179.
- 208.Chiumello, G., et al., *Precocious puberty and body composition: effects of GnRH analog treatment*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2000. **13**(Supplement): p. 791-794.
- 209.Palmert, M.R., et al., *Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110*

- patients with central precocious puberty.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(12): p. 4480-4488.
210. Kim, S.W., et al., *The influence of gonadotropin releasing hormone agonist treatment on the body weight and body mass index in girls with idiopathic precocious puberty and early puberty.* Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 2017. **22**(2): p. 95.
211. Arrigo, T., et al., *Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty.* European journal of endocrinology, 2004. **150**(4): p. 533-538.
212. van der Sluis, I.M., et al., *Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(2): p. 506-512.
213. Chiocca, E., et al., *Body mass index and body composition in adolescents treated with gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin depot for central precocious puberty: data at near final height.* Neuroendocrinology, 2009. **89**(4): p. 441-447.
214. Corripio, R., et al., *Changes in body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty under gonadotropin-releasing hormone analogue therapy: The Spanish Registry.* Hormone Research in Paediatrics, 2016. **86**(3): p. 154-160.
215. Büyükinan, M. and H. Kurku, *The Effect of Gonadotropin-releasing Hormone Analog Treatment on Body Mass Index and Height in Female Patients with Central Precocious Puberty.* The Journal of Pediatric Research, 2019. **6**(1): p. 29-37.
216. Paterson, W., et al., *Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty.* Clinical endocrinology, 2004. **61**(5): p. 626-634.
217. Poomthavorn, P., R. Suphasit, and P. Mahachoklertwattana, *Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment.* Gynecological Endocrinology, 2011. **27**(8): p. 524-528.
218. Tascilar, M.E., et al., *The effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment (leuprolide) on body fat distribution in idiopathic central precocious puberty.* The Turkish Journal of Pediatrics, 2011. **53**(1): p. 27.
219. Yoon, J.W., et al., *The influence of gonadotropin-releasing hormone agonists on anthropometric change in girls with central precocious puberty.* Korean Journal of Pediatrics, 2017. **60**(12): p. 395.
220. Boepple, P., et al., *Gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: an analysis of growth data in a developmental context.* Acta Paediatrica, 1990. **79**: p. 38-43.
221. Brauner, R., F. Malandry, and R. Rappaport, *Predictive factors for the effect of gonadotrophin releasing hormone analogue therapy on the height of girls with*

- idiopathic central precocious puberty*. European journal of pediatrics, 1992. **151**(10): p. 728-730.
222. Hümmlink, R., et al., *Growth, bone maturation and height prediction after three years of therapy with the slow release GnRH-agonist Decapeptyl-Depot in children with central precocious puberty*. Hormone and metabolic research, 1992. **24**(03): p. 122-126.
223. Kreiter, M., J. Cara, and R. Rosenfield, *Modifying the outcome of complete precocious puberty: to treat or not to treat*. Sexual precocity: Etiology, diagnosis and management., 1993.
224. Kletter, G. and R.P. Kelch, *Clinical review 60: effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1994. **79**(2): p. 331-334.
225. Kauli, R., L. Komreich, and Z. Laron, *Pubertal development, growth and final height in girls with sexual precocity after therapy with the GnRH analogue D-Trp-6-LHRH*. Hormone Research in Paediatrics, 1990. **33**(1): p. 11-17.
226. Tanaka, T., et al., *Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(3): p. 1371-1376.
227. Lazar, L., et al., *Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(5): p. 2090-2094.

8. EKLER

8.1. Orijinallik Raporu

tarama

ORJİNALLIK RAPORU

% 18	% 18	% 4	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 8
2	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 2
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
4	abakus.inonu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
6	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	acikerisim.firat.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
9	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

8.2. Etik Kurul Onay