



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

**SANTRAL ERKEN PUBERTELE HASTALARDA GNRH
AGONİSTİ TEDAVİSİNİN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERE
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Hatice İsmet Kübra ZORA**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Bayram ÖZHAN**

DENİZLİ – 2019



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

**SANTRAL ERKEN PUBERTELE HASTALARDA GNRH
AGONİSTİ TEDAVİSİNİN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERE
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Hatice İsmet Kübra ZORA**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Bayram ÖZHAN**

DENİZLİ – 2019

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Bayram ÖZHAN danışmanlığında Dr. Hatice İsmet Kübra ZORA tarafından yapılan "Santral Erken Puberteli Hastalarda GnRH Agonisti Tedavisinin Antropometrik Ölçümlere Etkisi " başlıklı tez çalışması 27 / 12 / 2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Doç. Dr. Bayram ÖZHAN

ÜYE : Doç. Dr. Selda Ayça ALTINCIK

ÜYE : Prof. Dr. Mustafa Özgür PİRGON

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Eğitimimde çok büyük emeği ve desteği olan, tezimin her aşamasında yanımda olup beni yönlendiren ve hiçbir yardımı esirgemeyen anlayışlı tez danışmanım Doç Dr. Bayram ÖZHAN'a,

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı'nda geçen uzmanlık eğitimimde emekleri geçen, birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum Prof. Dr. Hacer ERGİN ve diğer tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimde aile birliğimin sağlanmasına yardımcı olan Prof. Dr. Betül ACUNAŞ'a,

Bilgi ve birikimlerinden faydalandığım Uzm. Dr. Taner ATILGAN ve diğer yan dal asistanlarına,

Uzmanlık eğitimi boyunca her zorluğu birlikte aştığımız, bütün anılarımı güzel hatırlamama sebep olan tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Tezimi yazarken tüm iş yoğunluğunu bir kenara bırakarak bana yardım eden, her zaman yanımda olup bana moral ve motivasyon sağlayan sevgili eşim Hakan ZORA'ya, yoğun çalışma temposunu küçücük yaşında anlayışla karşılayan ve tüm yorgunluğumu unutturan canımın içi oğlum Ahmet Kaan'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan, üzerimde çok emekleri olan çok sevdiğim annem Nevin ŞENER ve babam Adem ŞENER'e, bana her zaman destek olan canım kardeşim Elif ŞENER'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice İsmet Kübra ZORA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	xi
SUMMARY.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pubertenin Tanımı.....	3
2.2. Pubertenin Fizyolojisi.....	3
2.3. Pubertenin Nöroendokrin Regülasyonu.....	4
2.4. GnRH Nöronal Sistem Gelişimi.....	6
2.4.1. Embriyonik ve fetal dönem	6
2.4.2. Postnatal dönem.....	6
2.5. Pubertal Değişiklikler.....	7
2.5.1. Seksüel Olgunlaşma Evreleri (Tanner Evreleri).....	7
2.5.2. Büyüme Atağı.....	9
2.5.3. İskelet Sistemi Olgunlaşması ve Boy Uzaması	9
2.5.4. Kilo ve Vücut Yapısı	10
2.5.5. Hormonal Değişkenler.....	10
2.6. Normal Pubertal Gelişim	12
2.6.1. Kızlarda Normal Pubertal Gelişim	12
2.6.2. Erkeklerde Normal Pubertal Gelişim	14
2.7. Normal Pubertenin Varyantları.....	15
2.7.1. Prematür Adrenarş:.....	15
2.7.2. Prematür Telarş:	16
2.7.3. İnfantın Pubik Kılınması.....	16
2.7.4. Prematür Menarş.....	16
2.8. Puberte Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler.....	17

2.8.1.	Genetik Faktörler	17
2.8.2.	Beslenme	17
2.8.3.	Kimyasal Maddeler.....	18
2.9.	Erken Puberte	18
2.9.1.	Erken Puberte Türleri ve Nedenleri;.....	19
2.9.2.	Santral Erken Pubertede Klinik Bulgular	21
2.9.3.	Santral Erken Pubertenin İlerleyiş Şekilleri	22
2.10.	Santral Erken Pubertede Tanı	23
2.11.	Santral Erken Pubertede Tedavi.....	26
2.11.1.	GnRH Agonist Tedavisi	27
2.11.2.	Tedavi İzlemi.....	29
2.11.3.	Tedavi Süresi	29
2.11.4.	GnRH Agonist Tedavisinin İstenmeyen Etkileri.....	29
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4.	BULGULAR.....	35
5.	TARTIŞMA.....	66
6.	SONUÇ	76
7.	KAYNAKÇA.....	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHEAS	: Dihidroepiandrosteron sülfat
E2	: Östradiol
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GABA	: Gamaaminobütirik asit
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GnRH _a	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Agonisti
HB	: Hedef boy
HB SDS	: Hedef Boy Standart Deviasyon Skoru
HHG	: Hipotalamo-hipofiz-gonad
ICMA	: İmmünokemilüminometrik metod
IFMA	: İmmünoflorometrik metod
IGF	: İnsülin like growth faktör
KY	: Kemik Yaşı
LH	: Luteinize Edici Hormon
LHRH	: Lutenize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ÖEB	: Öngörülen erişkin boy
SDS	: Standart Deviasyon Skoru
SEP	: Santral erken puberte
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TY	: Takvim Yaşı
USG	: Ultrasonografi
VA SDS	: Vücut Ağırlığı Standart Deviasyon Skoru
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VKİ SDS	: Vücut Kitle İndeksi Standart Deviasyon Skoru
YBH	: Büyüme Hızı
YBH SDS	: Büyüme Hızı Standart Deviasyon Skoru

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aks	7
Şekil 2. Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda ve erkeklerde pubik kıllanma ve kızlarda meme gelişimi.....	8
Şekil 3. Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma evreleri.....	13
Şekil 4. Erkek Tanner Genital Gelişim ve pubik kıllanma evreleri	14
Şekil 5. Çalışmaya dâhil edilen hastalar	31
Şekil 6. Boy SDS, Kilo SDS ve VKİ SDS değerlerinin zamana bağlı değişimi.....	39
Şekil 7. SEP tanılı kız hastaların vücut ağırlığı izlem değerlerinin karşılaştırılması	39
Şekil 8. SEP tanılı kız hastaların vücut ağırlığı SDS izlem değerlerinin karşılaştırılması	40
Şekil 9. SEP tanılı kız hastaların boy izlem değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Şekil 10. SEP tanılı kız hastaların boy SDS izlem değerlerinin karşılaştırılması	41
Şekil 11. SEP tanılı kız hastaların VKİ izlem değerlerinin karşılaştırılması .	41
Şekil 12. SEP tanılı kız hastaların VKİ SDS izlem değerlerinin karşılaştırılması	42
Şekil 13. SEP tanılı kız hastalarda tedavi sonunda obezite değişimi	43
Şekil 14. SEP tanılı kız hastaların KY izlem değerlerinin karşılaştırılması...	44
Şekil 15: GnRH agonisti tedavisi sonunda SEP tanılı kız hastaların KY/TY değişim grafiği	44
Şekil 16: SEP tanılı kız hastaların ÖEB ve HB değişim grafiği.....	45
Şekil 17. SEP tanılı kız hastaların ÖEB izlem değerleri	46
Şekil 18. SEP tanılı kız hastaların YBH değişim grafiği	47
Şekil 19: Gruplarda Hedef Boy, ÖEB ve Tedavi Sonu Boy Karşılaştırma Grafiği	50

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1. Tanner evrelemesine göre uterus ve over ölçümleri	26
Tablo 2. GnRH agonistleri, dozları ve uygulama şekilleri	28
Tablo 3. SEP tanılı kız hastaların tedavi başlangıcındaki antropometrik özellikleri	36
Tablo 4. SEP tanılı kız hastaların tedavi başlangıcındaki laboratuvar bulguları.....	37
Tablo 5. SEP tanılı kız hastaların antropometrik özellikleri ve kemik yaşının izlem değerleri.....	38
Tablo 6. SEP tanılı kız hastaların 2 yıllık tedavi sonunda VKİ ve VKİ SDS izlem değerleri.....	42
Tablo 7. Tedavi başlangıcındaki vücut kompozisyonuna göre SEP tanılı kız hastaların tedavi sonundaki VKİ SDS değerleri	43
Tablo 8. SEP tanılı kız hastaların ÖEB ve HB izlem değerleri.....	45
Tablo 9. En az 2 yıl tedavi alan SEP tanılı kız hastaların YBH izlem değerleri.....	46
Tablo 10. SEP tanılı kız hastaların GnRH agonisti türüne göre antropometrik ölçümleri	48
Tablo 11. SEP tanılı kız hastaların laboratuvar sonuçlarının izlem değerleri	49
Tablo 12. SEP tanılı kız hastaların boy özelliklerinin yaşlarına göre karşılaştırılması	50
Tablo 13. Tedavi başlangıcında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması	52
Tablo 14. Tedavi başlangıcında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	53
Tablo 15. İzlemin 6. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik özelliklerinin ve yıllık büyüme hızının karşılaştırılması	54
Tablo 16. İzlemin 6. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.....	54

Tablo 17. İzlemin 12. ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik özellikleri, Kemik Yaşı, Yıllık Büyüme Hızının karşılaştırılması	56
Tablo 18. İzlemin 12. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	57
Tablo 19. İzlemin 18. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik özelliklerinin ve yıllık büyüme hızının karşılaştırılması	58
Tablo 20. İzlemin 18. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	59
Tablo 21. İzlemin 24. ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik özellikleri, Kemik Yaşı, Yıllık Büyüme Hızının karşılaştırılması	60
Tablo 22. İzlemin 24. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	61
Tablo 23. İzlemin Son Kontrolünde Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik özellikleri, Kemik Yaşı, Yıllık Büyüme Hızının karşılaştırılması	62
Tablo 24. İzlemin Son Kontrolünde Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	63
Tablo 25. SEP tanılı kız hastaların antropometrik özellikleri, kemik Yaşı, yıllık büyüme hızının izlem değerleri	64
Tablo 26. SEP tanılı kız hastaların laboratuvar özelliklerinin izlem değerleri.....	65

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda idiyopatik santral erken puberte (SEP) tanılı kız hastalarda Gonadotropin Releasing Hormone agonist (GnRHa) tedavisinin, antropometrik bulgular üzerindeki etkileri ve tedavinin öngörülen erişkin boya (ÖEB) etkisini değerlendirilmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya Haziran 2013 – Aralık 2018 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran idiyopatik SEP tanısı ile takipli en az 2 yıldır GnRHa uygulanan hastalar alındı. Hastaların verileri, klinik, laboratuvar ve görüntüleme parametreleri hastane kayıtlarından incelenerek kaydedildi. Kemik yaşı (KY) BoneXpert® yazılımı ile dijital olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların tanı esnasındaki yaş ortalaması 8.02 ± 1.07 yıldır. Ortalama takip süresi $2,23 \pm 0,47$ yıl idi. Hastaların vücut ağırlık, vücut ağırlık SDS (standart sapma skoru), vücut kitle indeksi (VKİ) ve VKİ SDS'lerinde izlemlerde giderek arttığı görüldü. Tedavinin 6, 12, 18, 24. ay ve tedavi sonunda VKİ ve VKİ SDS değerlerindeki artış, tedavi başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı idi. Tedavinin başlangıcında 23 (% 18.6) hasta aşırı kilolu ve 17 (% 13.8) hasta obez iken tedavinin sonunda 37 (% 30.0) hasta aşırı kilolu ve 26 (% 21.3) hasta obezdi. Normal kilolu hastalarda GnRHa tedavisi sonunda ortalama VKİ SDS değerinde tedavi başlangıcına göre anlamlı artış saptandı ($p < 0.05$). Aşırı kilolu ve obez hastalarda tedavi sonundaki ortalama VKİ SDS değerinde tedavi başlangıcına göre azalma saptandı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.706$). Tedavi başlangıcı ($160,91 \pm 6,85$) ile kıyaslandığında son izlemde ($162,10 \pm 6,17$) hastaların ÖEB'sinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulundu ($p < 0.05$). Tedavi sonunda ortalama ÖEB'nin ($162,10 \pm 6,17$ cm), ortalama HB'yi ($160,98 \pm 6,17$ cm) geçtiği saptandı. Son izlemde boy SDS, KY SDS, KY/TY oranında, KY-TY farkında, tedavi başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0.05$). YBH ve YHB SDS'sinin izlemlerde giderek azaldığı saptandı.

Sonuç: GnRHa tedavisinin ÖEB'yi ve kilo alımını arttırdığı bulundu. GnRHa tedavisinin tedavi başlangıcında normal kilolu olan hastalarda kilo alımını arttırırken, aşırı kilolu ve obez hastalarda kilo azalmasına neden olduğu bulundu. Puberte başlangıcından erişkin döneme

kadar izlemlerin yapıldığı ve hedef boya ulaşma durumunun gözlemlenebildiği daha kapsamlı ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: santral erken puberte, öngörülen erişkin boy, vücut kitle indeksi, Leuprolide asetat, Triptorelin asetat

SUMMARY

Objective: the aim of study is to evaluate effects of Gonadotropin Releasing Hormone agonist(GnRHa) treatment on the antropometric findings of girls diagnosed with Idiopathic central precocious puberty .

Materials and method: Patients who visited Pamukkale University Pediatric Endocrinology polyclinic diagnosed with idiopathic central precocious puberty and are followed with at least 2 years of receiving GnRH agonists were taken in to the study between the periods of June 2013 and December 2018. The data of the patients were analysed from the hospital's records of the clinic, laboratory and imaging parameters. The bone age was digitally evaluated using BoneXpert[®] software.

Results : During the diagnosis of the patients, the median age was 8.02 ± 1.07 years. The average follow up period was $2,23 \pm 0,47$ years. The body weight, the Standard Deviation of the body weight, Body Mass Index(BMI) and the Standard Deviation of the Body Mass Index of the patients were found to increase progressively. The increment in the values of the Body Mass Index and the Standard Deviations of the Body Mass Index after 6,12,18 and 24 months of the treatment was found to be statistically significant compared to the values at the inception of the treatment. While at the onset of the treatment, 23 (18.6%) of the patients were overweight and 17 (13.8%) of the patients were obese, at the end of the study ,37 (30%) of the patients became overweight and 26 (21.3%) of the patients became obese. It was found that in patients with normal weight, the increase in the average Standard Deviations of the Body Mass index after treatment with GnRH agonists compared to that of the onset of the treatment was statistically significant ($p < 0.05$). In morbidly obese and obese patients the average Standard Deviation of the Body Mass Index at the end of the treatment was found to decrease compared to that of the onset of the treatment. This decrement was not found to be statistically significant($p = 0.706$). When compared to the onset of treatment ($160,91 \pm 6,85$), it was found that at the end of the follow up ($162,10 \pm 6,17$) there was a statistically significant increment in the predicted adult height of the patients ($p < 0.05$). At the end of the treatment, it was found out that the average predicted adult height($162,10 \pm 6,17$ cm) has surpassed the average mid parental height ($160,98 \pm 6,17$ cm) of the patients. At the last follow up the

standard deviation of the height, bone age, the ratio of the bone age to the chronological age, the differences between bone age and the chronological age, when compared to the values at the onset of treatment, there was a statistically significant decrease ($p < 0.05$). Upon follow up, it was found out that there was a progressive decrease in the growth velocity and the standard deviation of the growth velocity.

Conclusion: It was found out that there was an increase in the predicted bone age and the body weight with the treatment of GnRH agonists. While at the onset of treatment, patients with normal weight eventually gained weight, patients that were morbidly obese and those that were obese were found to have a decrease in weight with the treatment of GnRH agonists. There is a need for the conduction of more extensive and long duration studies from the onset of puberty to the period of adulthood where follow ups can be conducted and the state of the mid parental height being monitored.

Key words : central precocious puberty, predicted adult height, body mass index, Leuprolide acetate, Triptorelin acetate

1. GİRİŞ

Puberte fizyolojik olarak vücudun büyüdüğü yetişkin birey özelliklerinin ve cinsel olgunlaşmanın kazanıldığı bir gelişim sürecidir. Pubertede oluşan fiziksel değişiklikler; sekonder cinsiyet özelliklerinin belirginleşmesi, vücut yağ oranının değişimi, metabolizma ve iskelet gelişiminde hızlanma, boy uzamasında sıçrama, epifizlerin giderek kapanması, yetişkin boya ulaşma, erkeklerde spermatogenezisin kızlarda ovulasyonun başlamasıdır. Puberte aynı zamanda psikolojik ve sosyal değişimlerin de yaşandığı bir dönemdir (1).

Kızlarda sekiz yaşından ve erkeklerde dokuz yaşından önce sekonder cinsiyet özelliklerin başlaması erken puberte olarak tanımlanır. Pubertenin ilk bulgusu erkeklerde testislerde büyüme iken kızlarda telarş olarak isimlendirilen meme gelişimidir (2). Santral erken puberte (SEP), erken pubertenin en sık nedeni olmak ile birlikte hipotalamo-hipofizer gonadal (HHG) aksın erken aktivasyonuna bağlı olarak gelişmektedir. SEP’de tedavinin amacı epifizlerin erken kapanmasını önleyerek erişkin boyun kısa kalmasının önüne geçmek ve erken pubertal gelişim nedeni ile gelişebilecek psikososyal örselenmelerden korunmaktır. Erken puberte tedavisinde pubertal gelişimin yavaşlatılması amacıyla GnRH analogları yaygın olarak tercih edilmektedir. GnRH’nin pulsatil salınımı ile HHG aksı uyarır. Ancak SEP tedavisinde kullanılan GnRH analogları serumda sabit konsantrasyon oluşturarak hipofizer GnRH reseptörlerinde bir süre sonra duyarsızlık (downregülasyon) geliştirir ve hipofizer FSH ve LH salınımı baskılanmaktadır. Medikal tedavide en sık kullanılan GnRH analogları triptorelin asetat ve leuprolid asetatıdır. Bunların, uzun etkili depo formları hasta uyumu nedeni ile daha çok tercih edilmektedir (1). Tedavi sürekliliğine periyodik izlemlerde vücut ağırlığı, boy, büyüme hızı, sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi gibi özelliklerinin takibine göre karar verilir.

Carel ve ark.’nın yaptığı çalışmada, erken pubertal gelişimin obezite ile ilişkili olduğu ancak GnRH agonistleri ile uzun süreli tedavinin ergenlik veya yetişkinlikte obeziteye neden olmadığı saptanmıştır (3). Anık ve ark. çalışmasında SEP tanısı alan olguların 1/3’ü tanı anında aşırı kilolu ve obez olduğu ve GnRHa tedavisinin,

SEP tanısı alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı kilo artışına neden olduğunu belirtmişlerdir (4). Corripio ve ark. İspanya genelinde yaptığı çalışmada, idiyopatik SEP tanılı kızlarda GnRHa tedavisi sırasında ve tedavi bitip erişkin boya ulaşıldığında VKI-SDS’de anlamlı bir artış olduğunu bildirmişlerdir (5). Literatürde bu konuda fikir birliği olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda idiyopatik SEP tanısı olan hastalarda GnRHa tedavisinin, tedavi seyrinde ve bitiminde, antropometrik bulgular üzerindeki etkileri ve tedavinin öngörülen erişkin boya (ÖEB) etkisini değerlendirilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pubertenin Tanımı

Puberte bireyin ergenlikle birlikte çocukluk döneminin sonlandığı; üreme organlarının aktifleştığı ve seksüel matüritenin başladığı dönemdir. Fiziksel, hormonal, psikolojik, sosyal ve endokrin değişikliklerin meydana geldiği bu dönemde; ana fiziksel değişiklikler sekonder cinsiyet özelliklerin (seksüel kıllanma, kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde ses değişimi) belirginleşmesi, vücut yağ oranının değişimi, iskelet sistemi gelişiminde hızlanma, boy uzamasında sıçrama, epifizlerin giderek kapanması ve final yetişkin boya ulaşma, erkeklerde spermatogenezisin, kızlarda ovulasyonun başlamasıdır (6-8).

2.2. Pubertenin Fizyolojisi

Erken çocukluk evresi (0 - 8 yaş) ile pre-pubertal evre (8 - 9 yaş) arasında HHG aksı aktif değildir; folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) ile cinsiyet hormonları (kızlarda östradiol, erkeklerde testosteron) serumda düşük düzeydedir. GnRH'nin pulsatil salınımı ile hipofizden gonadotropinlerin (LH ve FSH) pulsatil salgılanması sağlanır. Hipofizden gonadotropinlerin salgılanması, gonadlarda (over ve testis) büyümeyi ve olgunlaşmayı başlatmaktadır. Overlerden salgılanan östradiol kızlarda meme gelişimini, erkeklerde ise testislerden salgılanan testosteron peniste büyümeyi tetikler. FSH ve LH değerleri pubertal seviyelere ulaştıktan 4-6 ay sonra sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişim belirtileri görülmeye başlanır (9).

FSH, overlerde foliküler büyümeyi ve östrojenik hormonların salınımını uyarır. Kızlarda LH, ovulasyon, korpus luteum oluşumu, progesteron üretimi, teka hücrelerinden androjen üretimi, ovulasyon sonrası östradiol üretiminin düzenlenmesini sağlar. Erkeklerde ise LH, Leydig hücrelerinin uyarılması ile testiküler olgunlaşmayı ve testosteron üretimini sağlar (9).

Puberte başlangıç yaşını genetik ve çevresel birçok faktörün yer aldığı multifaktöriyel etkenler belirlemektedir. GnRH aktivitesini düzenleyen birçok gen

pubertal başlangıcı ve pubertenin seyrini düzenlemekte olup pubertal zamanlamayı belirler. Pubertal bozuklukların da benzer şekilde genetik temelini oluşturur. Bu spesifik genlerdeki mutasyonlar erken ve/veya gecikmiş puberteye neden olmaktadır (10, 11). Pubertenin başlamasında genetiğin etkisi kadar bireyin yaşadığı psikososyal ortam ve bulunduğu çevresel koşullar da etkilidir (12, 13).

2.3.Pubertenin Nöroendokrin Regülasyonu

Genetik faktörler kadar beslenme ve kimyasal maruziyetinin de pubertal süreçte etkili olduğu epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (12). Pubertal süreci başlatan faktörler ile ilgili farklı görüşler olsa da; HHG aksındaki hormonal etkileşimler ve negatif geri beslenme (feed back) mekanizmasının rolü tartışma götürmez bir gerçektir (14). Hipotalamustan salgılanan GnRH, hipofizer gonadotropinlerin salgılanmasını uyarır. GnRH, geni 8. kromozom üzerinde bulunan peptid yapıda bir hormondur. Gelişimin erken safhasında primitif olfaktör plaktan köken alan GnRH üreten nöronlar sonrasında medial bazal hipotalamusa göç ederler. Bu nöronal göçü X kromozomunda yer alan KAL-geni (Xp22.3) kontrol eder. GnRH hipotalamustan pulsatil olarak salgılanır ve HHG aksa aktarılır. Bu pulsatil salınım; gonadotropin salgılanmasını uyarırken, devamlı salınım ise hipofizdeki GnRH reseptörlerinde 'down regülasyona' neden olarak gonadotropin salgılanmasını baskılar. Bu baskılanmadan dolayı, GnRH analogları gonadotropin bağımlı puberte prekoksun tedavisinde kullanılmaktadır. GnRH; ön hipofizde bulunan gonadotrop hücreleri uyararak FSH ve LH'ın pulsatil olarak salınmasına yol açar. FSH ve LH; matür gamet üretimi ve gonadal steroid sekresyonu için gerekli hormonlardır. GnRH puls jeneratörü; uyarıcı veya inhibe edici etkileri olan çeşitli nörotransmitterler, peptiderjik nöromodülatörler, nöroeksitatuar aminoasitler ve nöral yolların kontrolü altındadır (15). Son yıllarda kisspeptin ve reseptörünün keşfi [KISS1R önceki bilinen adı ile GPR54] ile pubertenin nöroendokrin mekanizması daha iyi anlaşılmıştır. Kisspeptin, hipotalamik nöronlar tarafından üretilir ve pubertenin en erken saptanabilen nöroendokrin belirteçidir (16). Kisspeptin yapımını uyarıcı ve baskılayan sinyaller henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak kisspeptin üretiminin artması GnRH artışı ile sonuçlandığı bilinmektedir. Hipotalamik kisspeptin nöronlarının aynı zamanda estradiolün (E2) negatif geri bildirim (feedback) etkisini

gösterdiği yer olabileceği ve puberte başlangıcında hipotalamusta E2'nin negatif geri bildirimine duyarlılığın azaldığı bilinmektedir (17).

Yağ dokusunda üretilen ve protein yapısında bir hormon olan leptin, yağ dokusu miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Leptin, hipotalamusta reseptörlerine bağlanarak iştahı azaltır ve enerji kullanımını artırır. Mekanizması tam olarak açıklanamasa da kisspeptin sekresyonunu uyardığı bilinmektedir (18). Leptin mutasyonlu ve leptin reseptör mutasyonlu hastalar hipogonadotropik hipogonadizmle ilişkili gecikmiş puberte kliniği göstermektedirler (19). Yapılan çalışmalarda, leptinin puberteyi başlatan faktör olmaktan ziyade pubertenin sürdürülmesinde önemli bir hormon olduğu bildirilmektedir (20). Ghrelin de leptin gibi enerji depoları ile ilgili bir hormondur. Mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte kisspeptin salınımını baskıladığı düşünülmektedir. Enerji metabolizması ile ilgili olan nöropeptit Y (NPY) ve proopiomelanokortin, kisspeptin salınımına etki etmesine rağmen pubertenin başlamasındaki etkileri halen net değildir. Hipotalamik astrositler ve diğer nöroglial hücreler de pubertede rol oynar. Glial hücrelerin GnRH nöronları üzerindeki etkisi ile GnRH sekresyonu artar (16). Prepubertal dönemde GnRH salınımını baskılayan temel inhibitör sistem gammaamino-butirik asid (GABA) ve GABA reseptörleridir. Hipotalamik GnRH nöronları üzerinde bilinen en güçlü inhibitör nörotransmitter GABA'dır. GABA sentezinin ya da reseptörleri ile etkileşiminin engellenmesi, GnRH salınımında artışa neden olmaktadır (21). Dopamin, serotonin ve opioidlerin de GnRH nöronları üzerine inhibitör etkileri vardır. Glutamat, GnRH salgılanmasını kontrol eden temel uyarıcı aminoasittir. N-metil D-aspartat (NMDA) da glutamat reseptörlerini etkilemektedir. Noradrenalin (NA) de zayıf uyarıcı etki gösterir. Pubertede bu uyarıcı ve inhibe edici mediyatörler kendi içlerinde denge halindedirler. Östrojenler GnRH reseptörlerini artırır iken, androjenler baskılamaktadır. Testesteron ve progesteron, GnRH puls frekansını inhibe eder; prolaktin (PRL) ise GnRH ise reseptör ekspresyonunu baskılar. Büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) de pubertenin başlaması ve devamı üzerinde etkilidir (15). Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) veya hipertiroidizm gibi hastalıklarda puberte başlangıç yaşı erken olabilir iken BH eksikliği, hipotiroidizm, anemi gibi hastalıklarda ise puberte başlangıç yaşı geç

olabilir. Sonuçta pubertenin başlaması uyarıcı ve inhibitör özellikteki aminoasitlerin dengesinin yanında transsinaptik ve astroglial nöronal etkileşimleri gerektirmektedir (22, 23).

2.4. GnRH Nöronal Sistem Gelişimi

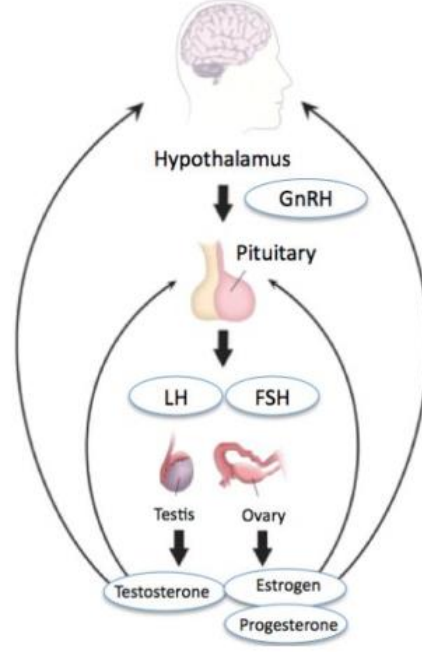
2.4.1. Embriyonik ve fetal dönem

HHG aksı ilk olarak fetal dönemde olgunlaşır. Fetal hipotalamus, gestasyonun 14. haftasında GnRH nöronlarını içerir, fetal hipofizer bez 20. gestasyon haftasında lüteinize edici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH) içerir. HHG aksı, 20. gestasyonel haftada gelişir, hipotalamik GnRH'nın hipofizer gonadotroplara ulaşmasını sağlar. Fetal ve neonatal dönemde GnRH stimülasyonu sonucu pulsatil gonadotropin sekresyonu mevcuttur. Dolaşımdaki FSH ve LH seviyeleri gestasyonun ortasında zirve düzeye ulaşır ve sonra geç gestasyon dönemine kadar azalır. Gestasyon ortasında erkek fetuslarda testosteron, dişilerde ise östrojen düzeyleri yüksektir.

2.4.2. Postnatal dönem

Seks steroidleri ve gonadotropinlerin ortalama serum değerleri bebeklik döneminde, fetus ve pubertedeki olgulardan daha düşüktür. Bu dönem mini puberte olarak tanımlanır. Postnatal 1. ayda spontan olarak GnRH pulsaları oluşur (24). Erkek yenidoğanda doğumdan sonraki ilk birkaç dakika içinde dolaşımdaki LH artar ve bunu ilk 3-21 saatteki testosteron artışı izler. Yüksek LH düzeyleri ilk 6 ayda düşme eğilimi gösterir ve puberte başlangıcına kadar düşük kalır (13). FSH ise erkek yenidoğanda ilk 3 ay yüksek kalır, sonra puberte başlangıcına kadar düşüktür. Postnatal 2-4. aylarda dolaşımdaki testosteron düzeyleri de artmaktadır (25). Erkeklerde bu infantil santral aktivite 3-6. aylarda prepubertal seviyelere düşer (24). Buna karşın kız yenidoğanlarda LH ilk birkaç ay hafif yüksek iken, FSH ilk 5 ay yüksek kalmaya devam eder. Kızlarda gonadotropin sekresyonu, özellikle FSH yüksekliği, 18. aya kadar devam edebilir (25). Yaşamın ilk altı ayından sonra FSH, LH ve gonad kaynaklı steroidlerin tümü düşük düzeydedir ve puberte başlangıcına kadar HHG sistem sessiz döneme girmektedir (26). Prepubertal dönemde sessiz olan

HHG aksın yeniden aktivasyonu ile puberte ortaya çıkar (27). Şekil 1’de HHG aks gösterilmiştir.

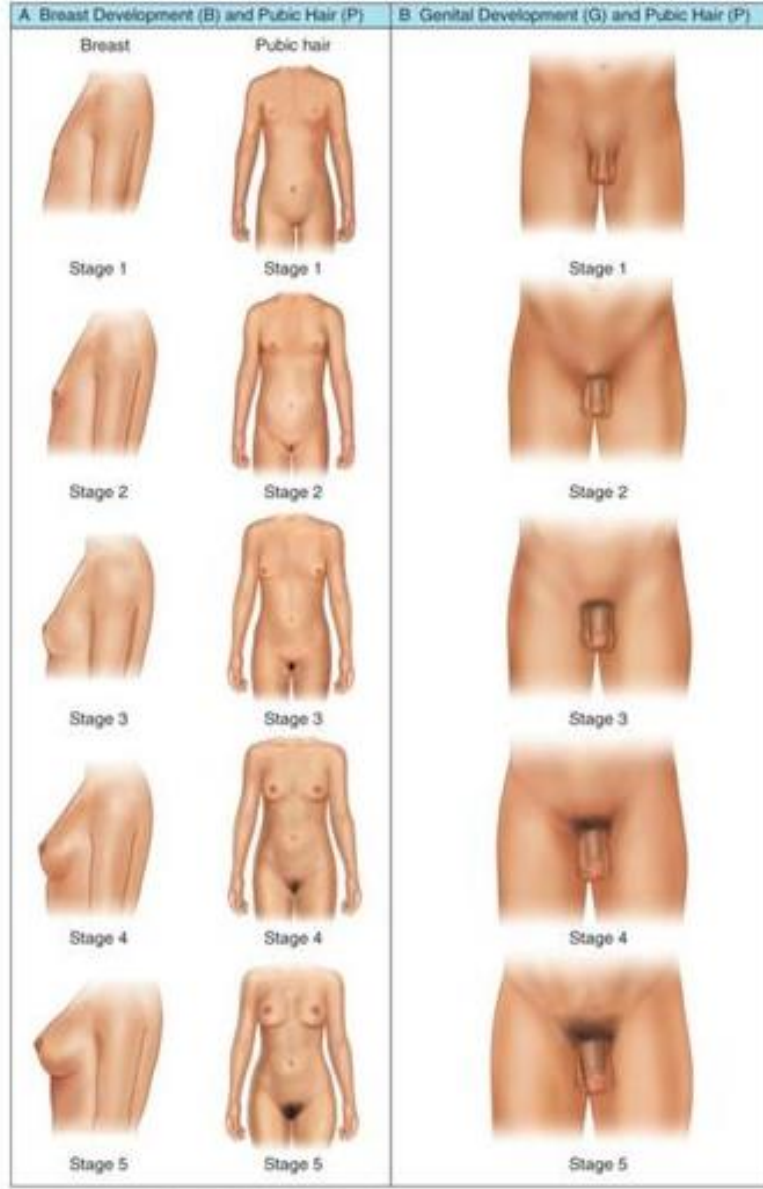


Şekil 1. Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aks

2.5. Pubertal Değişiklikler

2.5.1. Seksüel Olgunlaşma Evreleri (Tanner Evreleri)

Pubertenin genel olarak nasıl ilerleyeceği önceden tahmin edilmekle, ancak bazı durumlarda oluş zamanı, sırası ve süresinde bazı farklılıklar gözlemlenebilen bir olaylar serisinden oluşur. Şekil 2’de pubertal gelişimin normal sıralaması gösterilmiştir. Evreleme sistemi sıklıkla seksüel matüritenin evrelemesi ile yapılır. 1969-1970 yıllarında Marshall ve Tanner tarafından çocuk ve adolesanlardaki normal pubertal gelişim tanımlandı. Tanner evrelemesi olarak nitelendirilen bu tanımlamada seksüel olgunlaşma oranları evrelendirilmiştir. İlk olarak Tanner ve Marshall tarafından yapıldığı için bu evrelemeye “Tanner evrelemesi” denmektedir. Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda ve erkeklerde pubik kıllanma ve kızlarda meme gelişim evreleri şekil 2’de verilmiştir (6, 7).



Şekil 2. Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda ve erkeklerde pubik kıllanma ve kızlarda meme gelişimi

Tanner-Marshall evrelemesi; kızlarda meme gelişimindeki değişiklikler, erkeklerde genital değişiklikler ve her iki cinsiyette pubik kıllanmanın değerlendirildiği sistematize bir tanımlamayı içerir. Bu evreleme pubik kıllanma, meme gelişimi ve genitalyayı beş evrede tanımlar, evre 1 prepubertal dönemi gösterirken, evre 5'te tamamlanmış bir seksüel gelişim söz konusudur. Pubertal maturasyonun zamanlaması kişinin kendini algılamasında, davranışlarında, büyümesinde ve kilosunda önemli bir etkiye sahiptir. Erken tamamlanmış bir

pubertal gelişim kısa boy (28, 29) ve erişkin dönemde artmış kilo ve yağ dokusu ile ilişkilidir (30).

2.5.2. Büyüme Atağı

Puberte boyunca yetişkin boyunun yaklaşık %17-18'i kazanılır. Büyüme atağının zamanlaması cinsiyete bağlı olup kızlarda ortalama 2 yıl daha erken olur. Boydaki uzama hem aksiyel iskeleti hem de ekstremiteleri etkiler. Ekstremiteler gövdeden önce, distal kısımlar proksimal kısımlardan önce büyür. Geç pubertede ise gövdede büyüme daha ön plandadır. Kızlarda büyüme atağı menarştan ortalama 0.5 yıl önce olur (31, 32). Erkeklerde kızlardan daha geç olan büyüme atağı nedeniyle iki yıl daha fazla prepubertal büyüme dönemine sahiptirler. Bunun yanı sıra erkeklerin büyüme atağı (10.3 cm/yıl) kızlardan (9cm/yıl) daha fazla olur. Her iki cinsiyetin de büyüme atağı 2 yıl sürer. Erken başlayan pubertede zirve büyüme hızı daha erken olduğu için geçici bir dönem uzun boyluluğa neden olur, ancak asıl olarak epifizyel plakların erken kapanması nedeniyle yetişkin boyun kısa kalmasına neden olur (33).

2.5.3. İskelet Sistemi Olgunlaşması ve Boy Uzaması

Yenidoğan döneminden sonra en hızlı büyüme fazı pubertede görülmektedir (34). Hızlı büyüme, iskelet matürasyonu ile birlikte gittiğinden zamanla epifizler kapanmakta ve final erişkin boya ulaşılmaktadır. Üç dönemden oluşan pubertal boy uzama atağında; birinci dönemde lineer büyüme hızı giderek artar. İkinci dönemde büyüme hızı zirveye ulaşır. Üçüncü dönemde ise büyüme hızı azalır ve büyüme tamamlanır. Pubertal boy uzamasında cinsiyet hormonları ve onların uyardığı büyüme hormonu etkilidir. Gonadal cinsiyet hormonları büyüme plağını doğrudan etkilemenin yanında hipofizer büyüme hormonu salınımını da uyarmaktadırlar (35).

Hem kız hemde erkeklerde ilk 4 yaşta, büyüme hızı yılda 5-7 cm arasında seyreder. 6-8 yaşları arasında adrenarşın başlaması ile birlikte mini bir boy uzama atağı dikkati çeker. Puberte döneminde boy uzaması hızlanır. Puberte döneminde erişkin boyun yaklaşık olarak % 80'i olan boy uzunluğu, sonrasında 2-4 yıl içinde artarak epifiz plaklarının kapanması sonucu hedef boyun %99'una ulaşır (8, 36). Kemik yaşı Tanner-Whitehouse ve GreulichPyle atlasları kullanılarak değerlendirilir

(7). Final boy, epifizler kapanıp, son 1 yıl içerisindeki uzama hızı <1 cm olduğunda ulaşılan boy olarak kabul edildi (37).

2.5.4. Kilo ve Vücut Yapısı

Vücut kompozisyonundaki ilk değişim kızlarda 6 yaşında, erkeklerde 9.5 yaşında görülmeye başlayan kas miktarındaki artıştır. Erkeklerde puberte döneminde total kemik içeriğinde, vücut kitlesinde fark edilir bir artış olurken, vücut yağ oranı azalır. Kızlarda ise yağ ve kas miktarı artış gösterir, puberteye girişle birlikte kalçalar genişler ve bel-kalça oranı azalmaya başlar (34).

2.5.5. Hormonal Değişkenler

Hipotalamik GnRH: GnRH hipotalamusta lokalizedir ancak hipokampus, singulat korteks ve olfaktor bulbusta bulunur. GnRH, HHG sisteme epizodik boluslar halinde salınarak FSH ve LH salınımını uyarır. FSH ve LH matür gamet üretimi ve gonadal steroid sekresyonu için gereklidir (38).

Erkeklerde FSH sertoli hücrelerini uyararak spermatozoa gelişimini destekler. Kızlarda ise testosteronun östrojene aromatisasyonunu uyarır. Puberte başlangıcından önce FSH ve LH seviyeleri çok düşüktür. Erken pubertal dönemde ortalama FSH ve LH seviyelerinde artış, overlerden östrojen salınımını uyararak meme uçlarında büyüme ve ardından menarş oluşumuna yol açar. Dolaşımdaki östrojen artışı nedeniyle FSH seviyeleri baskılanır. Testosteron testisteki Leydig hücrelerinin yanı sıra her iki cinste sürrenal korteksten de sentezlenmektedir. Testosteron, LH sekresyonunu baskılanması, wolf kanallarının ve erkek vücut yapısının gelişmesi, fallik büyüme, androjen bağımlı saç kaybı, sakal çıkması gibi sekonder cinsiyet karakterlerinden sorumludur. Aynı zamanda androjenler, kas gelişimini etkiler, karaciğerde enzimatik aktiviteyi ve hemoglobin sentezini artırır ayrıca östrojene dönüşerek, epifizyal plaktaki kemik maturasyonunu stimüle eder (39).

FSH testisteki sertoli hücrelerinin membran reseptörlerine bağlanarak seminifer tübüllerin sayısını artırır, sperm gelişimini etkiler ve testosteronun

östrojene dönüşümünü artırır. İnsanlarda östrojenin aktif formu östradioldür. Östrojenler etkilerini meme dokusu, uterus, vücuttaki yağ dağılımı ve kemik üzerinde gösterirler. İnhibin erkeklerde sertoli, kızlarda over granüloza hücrelerinden ve plasentadan salgılanan bir glikoproteindir. İnhibin, hipofizer bezden FSH salınımını inhibe eder. İnhibinin bir subuniti olan aktivin ise inhibine ters etki göstererek FSH sekresyonunu artırır (38, 39).

Kızlarda FSH; androjenlerden östrojen üretimi ve ovaryan folliküllerin büyümesi için gereklidir, glomerüloza hücrelerinde testosteronun östrojene aromatzasyonunu uyarır. Kızlarda LH over folikül hücrelerindeki membran reseptörüne bağlanmakta, siklik adenzin monofosfat (cAMP) uyarılmakta kolesterolden pregnenolon oluşumu ile steroidogenez başlamaktadır. Ovulasyonun başlamasından sonra LH daha çok overin teka hücreleri üzerinde etkili olmakta ve teka hücrelerinde androjen biyosentezini uyarmaktadır (40, 41).

LH değerleri için normal hormonal aralık;

Erkeklerde LH: 1.24 – 8.62 mIU/mL arasında,

Kadınlarda ise foliküler fazda: 2.12 – 10.89 arasında,

Siklus ortası tepe noktasında: 19 – 103 arasında,

Luteal fazda: 1.2 – 12.89 arasında,

Menopoz döneminde: 10.8 – 58.6 arasında olmalıdır.

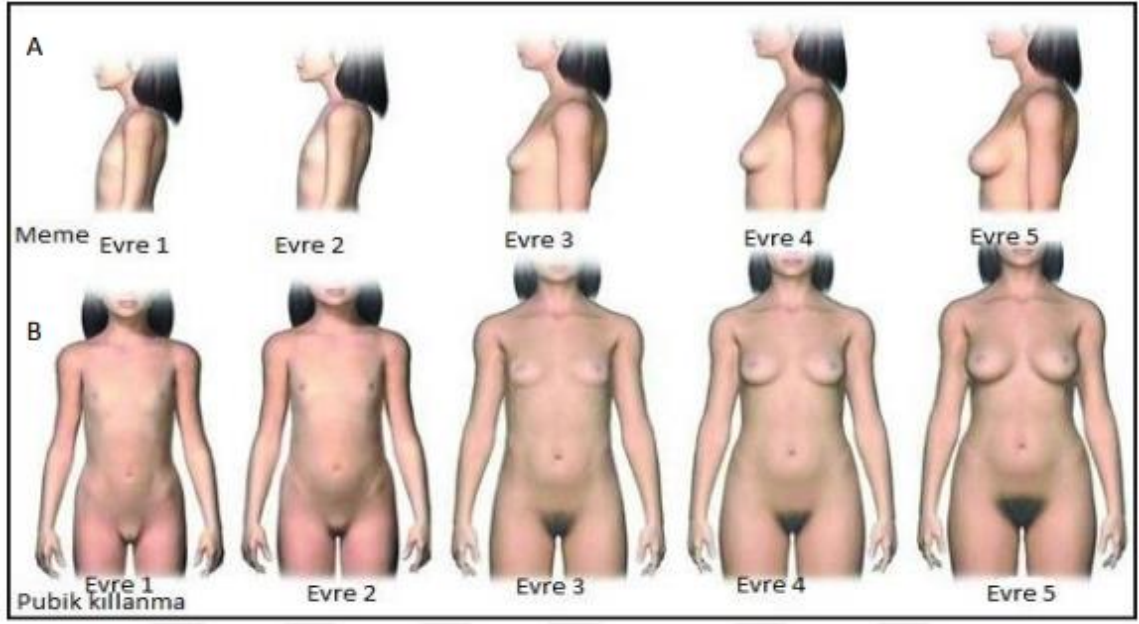
Serum E2 seviyesi değişkendir, geniş dalgalanmalar gösterir ve erken puberte tanısı için kullanıldığında duyarlılığı düşük bulunmuştur. Vücutta E2 etkisinin belirlenebilmesi için sol el bilek grafisi çekilerek hastanın kemik yaşı belirlenebilir. Kemik yaşının kronolojik yaştan +2 SD ileri olması erken puberte lehine bir bulgudur (1, 42).

2.6.Normal Pubertal Gelişim

Kızlarda meme gelişimi ile her iki cinsiyette pubik kıllanma Tanner-Marshall sınıflandırması kullanılarak evrelendirilir (6).

2.6.1. *Kızlarda Normal Pubertal Gelişim*

Kızlarda meme gelişimi (Tanner evre II) genellikle pubertenin ilk bulgusudur, ortalama 10-11 yaşlarında gerçekleşir ve başlangıçta tek taraflı gelişim görülebilir. Meme gelişimini 6-12 ay sonra görülen pubik kıllanma takip eder. Kızların % 20'sinde ise pubarş pubertenin ilk bulgusu olabilir. Meme gelişimi üzerine primer etkili hormon östrojendir. Pubik ve aksiller kıllanma ise primer olarak, adrenal bezden salgılanan androjenlerin etkisi altındadır. Normal pubertal gelişim gösteren kızlarda, meme gelişiminin evresi ile pubik kıllanma evresi genellikle benzerdir. Pubertenin başlangıcı ile menarş arasında geçen zaman ortalama 2-2.5 yıl kadardır, fakat 6 yıla kadar uzayabildiği bildirilmiştir. Kızlarda boy uzamasındaki sıçrama tipik olarak 11-12 yaşları arasında ve meme evre II-III iken gerçekleşir. Hızlı boy uzamasına ek olarak ağırlık ve vücut yağ oranında da artış olur. Menarş yaşı ile kemik yaşı arasında direkt bir ilişki vardır. Kızların büyük kısmında kemik yaşı 12.5 olduğunda puberte başlar ve kemik yaşı 14 olduğunda menarş görülür. Kemik yaşının ileri olması büyüme potansiyelinin daha az olmasına işaret eder. Boy uzaması menarş sonrası ortalama 4-6 cm'dir. Erken menarş olanlarda menarş sonrası boy uzaması daha fazla olmasına rağmen (ortalama 7-10 cm) büyüme potansiyelleri daha az olacağından genellikle erişkin boyları daha kısadır. Tanner evrelerinden her biri ortalama 12-15 ay sürer. Ortalama 3- 4 yıl içinde pubertal dönem tamamlanır (1).



Şekil 3. Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma evreleri

A. Meme gelişim evreleri

Evre 1: Prepubertal evre (meme gelişiminin olmaması)

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

Evre 3: Meme ve areolada konturları birbirlerinden ayrılmadan genişleme olması

Evre 4: Meme başı ve areolanın memenin üzerinde kontur oluşturması

Evre 5: Yetişkin normal meme gelişimi

B. Pubik kıllanma evreleri

Evre 1: Preadölesan evre (pubik kıllanmanın olmaması)

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

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

Evre 4: Kıllar tüm mons pubisi kaplar

Evre 5: Yetişkin özellikte pubik kıllanma, bacak aralarına yayılım

2.6.2. Erkeklerde Normal Pubertal Gelişim

Erkeklerde pubertenin ilk bulgusu testis hacminin Prader orşidometresi ile 4 ml'den büyük veya uzun çapının 2.5 cm'den uzun olması ve skrotumun incelmesidir. Bu bulguları skrotumun pigmentasyonu ve penil büyüme izler, pubik kıllanma ise daha sonra olur. Aksiller kıllanma pubertenin ortalarında görülür. Kızlardan farklı olarak erkeklerde boy uzamasındaki sıçrama tipik olarak pubertenin daha ileri evrelerinde, genital evre IV-V iken 13-14 yaşlarında gerçekleşir. Bu boy uzamasındaki sıçrama dönemi kızlara göre ortalama 2 yıl daha geç olur ve 18 yaş sonrasına kadar devam edebilir (43). Androjenlerin etkisi ile pubik ve aksillar kıllanma, apokrin bezlerin maturasyonu ile erişkin tipte ter kokusu ve akne gelişimi görülür. Spermatogenez histolojik olarak 11-15 yaşları arasında tespit edilebilir. Erkek tanner genital gelişim ve pubik kıllanma evreleri şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. Erkek Tanner Genital Gelişim ve pubik kıllanma evreleri

Şekil 4'te verilen erkeklerde tanner genital gelişim ve pubik kıllanma evreleri şu şekilde özetlenebilir (25).

Evre 1: Pubik kıllanma yok, genital gelişim infantildir, testis volumü 4 ml altındadır.

Evre 2: Penis kökünde seyrek hafif pigmente, düz veya kıvrıkcık uzunca tüyler, peniste hafif büyüme, skrotum derisinde pigmentasyon başlamış, testis volumü 4-9 ml

Evre 3: Kılınma daha belirgin ve yaygın, kıllar koyu renkte ve kıvrıkcık, penis boy ve çevresinde belirgin büyüme, skrotumda belirgin pigmentasyon, testis volumü 10-14 ml

Evre 4: Kılınmanın dağılımı erişkinine benzer, peniste büyüme devam eder, skrotum pigmentasyonu daha da artar, testis volumü 15-19 ml

Evre 5: Kılınma artar, bacakların medial kısımlarına ve umbilikusa doğru yayılmaya başlar, erişkin büyüklükte penis, testis volumü 20 ml ve üzerindedir.

Sabah alınan idrar örneğinde (ortalama 13.4 yaş civarı) sperm bulunmasına spermarş denir, gonadal evre III-IV, pubik kılınma II-IV arasında, kemik yaşı ortalama 13.5 olduğunda görülür. Ancak kemik yaşı 17 olmadan, spermler yetişkin morfoloji, motilite ve konsantrasyonuna ulaşmaz (1). ABD’de 1988-1994 yılları arasında yapılan NHANES III çalışmasında erkeklerde pubik kılınma ortalama yaşı beyaz ırkta 12, Afrikalı Amerikalılarda 11.2, Meksikalı Amerikalılarda 12.3, genital gelişim ortalama yaşı sırasıyla 10.1, 9.5, 10.4 olarak rapor edilmiştir (44). Bu çalışma genetik özelliklerin erkeklerde pubik kılınma yaşına etki ettiğini göstermektedir.

2.7.Normal Pubertenin Varyantları

2.7.1. Prematür Adrenarş:

Kızlarda 8 yaşından önce erkeklerde 9 yaşından önce pubik ve/veya aksiller kılınmanın hafif artmış DHEAS düzeyi ile beraber olması ile karakterizedir. Pubik ve aksiller kılınma sonrasında erişkin tipi ter kokusu oluşur. Polikistik over hastalığının gelişimi için risk faktörü olarak görülmektedir (45).

İzole adrenarş bulguları ile başvuran çocuğun SEP’in veya periferik erken pubertenin ilk belirtisi olup olmadığını anlamak için iyi bir değerlendirme yapılmalıdır. Prematür adrenarş, büyüme hızında ılımlı bir artma ve kemik yaşında ilerleme ile beraber olabilir. Ayırıcı tanıda aynı klinik tablo ile gelen konjenital adrenal hiperplazi, adrenal veya gonad kaynaklı androjen salgılayan tümörler düşünülmelidir (46).

2.7.2. Prematür Telarş:

Prematür telarş (PT) olguları genelde idiyopatik olup en sık 2 yaş altında gözlenir. Vakaların çoğunun spontan gerilediği görülmesine rağmen %10-20 vakada SEP'in başlangıç bulgusu olabileceği için takibi gerekmektedir.

Prematür telarşın özellikleri; en fazla Tanner evre 3 olan tek taraflı veya iki taraflı izole meme gelişimi, diğer sekonder cinsiyet karakterlerin olmaması, boy uzama hızının normal olması, kemik yaşının normal veya normale yakın bulunması olarak tanımlanır. Serum LH ve östradiol konsantrasyonları prepubertal seviyelerdedir. Fakat 2 yaş altında mini puberte dönemi sebebiyle bu hormonlarda yükseklik olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. PT'li olgularda HHG aksında geçici bir aktivasyon görülmektedir ve buna bağlı olarak FSH seviyesi prepubertal üst sınıra yakındır. GnRH uyarımı ile FSH seviyeleri artmış bulunur fakat LH'nın prepubertal düzeylerde olduğu görülmektedir (47).

2.7.3. İnfantın Pubik Kılınması

Bebeklerde labialar veya skrotumda lokalize olan kılınmadır. İzole ve benign bir durumdur. Laboratuvarlarında normal veya hafif artmış DHEAS düzeyleri saptanır. Prematür adrenarşın aksine geçici olup 6-24 ayda geriler (48).

2.7.4. Prematür Menarş

Sekonder cinsiyet karakterleri olmadan kendini sınırlayan vajinal kanama olmasıdır. Altta yatan sebepler tam olarak bilinmemekle birlikte endometriyumun östrojen duyarlılığının artması veya HHG aksının geçici aktivasyonu suçlanan mekanizmalardır (49) Gonadotropinler prepubertal düzeylerde olup pelvik USG normaldir. Ayırıcı tanıda travma, enfeksiyon ve yabancı cisim dışlanmalıdır. Puberte zamanlaması ve normal adet kanaması olması gereken zamanda gerçekleşir (50).

2.8.Puberte Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler

2.8.1. Genetik Faktörler

Aynı etnik kökene sahip kişilerde menarş yaşının benzer olması genetik faktörlerin puberte başlama zamanında önemli bir yere sahip olduğunu gösterir. ABD’de siyah ve beyaz kız çocukların menarş yaşı arasındaki fark bu duruma örnek olarak gösterilebilir. Afrika kökenli Amerikan kızlar, beyaz kızlara göre puberte bulgularını daha erken yaşlarda gösterirler (51). Anne-kız, monozigotik ikizler ve kardeşler ile yapılan çalışmalarda da menarş yaşının benzer olduğu gösterilmiştir (52). De Vries ve arkadaşları ailesel erken puberte prevalansının % 27.5 olduğunu ve bu ailelerde otozomal dominant geçişin söz konusu olabileceğini bildirmiştir (53). Günümüzde pubertenin genetik kontrol altında olduğu ve bu kontrolün tek bir gen ile değil, birbirleriyle etkileşen hipotalamik gen ağı tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir (21).

2.8.2. Beslenme

Beslenme puberte başlama zamanına etki eden önemli bir unsurdur. Yetersiz beslenmenin gecikmiş puberte, daha iyi sağlık koşulları ve beslenme durumunun ise erken menarş ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (54, 55). Ayrıca fazla beslenme ve obezitenin puberteyi tetikleyen önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (12, 56). Vücut yağ oranı ile puberte başlangıcı ve menarş yaşı arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (56). Erken puberte tanılı beyaz kızların tanı anındaki vücut ağırlıkları, erken puberte tanısı olmayan benzer yaştaki kızlara göre fazla bulunmuştur (57). Bale, jimnastik, atletizm gibi ağır sporlar ile uğraşan ve düşük VKİ olan sporcularda hem pubertenin başlama yaşında hem de menarş yaşında gecikmeler olduğu bilinmektedir. Aşırı fiziksel aktivitesi olan erkeklerde de pubertenin gecikebileceği gözlenmiştir. Vücut yağ oranı ile puberte arasındaki ilişkiden yola çıkılarak adipokinlerin de GnRH sekrete eden nöronların kontrolünde önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir (43).

2.8.3. *Kimyasal Maddeler*

İnsektisidler, antiandrojenler ve östrojen benzeri etki yapan çeşitli kimyasallara (endokrin bozucular) maruziyet puberteyi etkileyen faktörler arasında sayılmaktadır. En iyi tanımlanan endokrin bozucu madde (EBM), Diklor Difenil Trikloretan (DDT) dir. EBM'ler, hipospadias, testis kanseri, kriptorsidizm, azalmış sperm miktarı ve meme kanserine neden olabilirler. Gelişmekte olan ülkelerde EBM'lere maruz kalınması sonucunda hızlı hipotalamik olgunlaşmaya bağlı olarak erken puberte görülebileceği düşünülmektedir (58).

Bir çalışmada; Belçika'da erken puberte tanılı 145 çocuk retrospektif olarak incelenmiştir. Erken puberte tanılı Belçika dışında doğan çocuklarda DDT'nin bir metaboliti olan dikloro difenildikloro etilen (DDE) ile bir ilişki bulunmuştur. Göç ile gelen çocuklarda, Belçika'da doğan çocuklara göre erken puberte sıklığı 80 kat fazla olduğu belirtilmiştir. Göç ile gelen bu çocukların DDT'nin yaygın olarak kullanıldığı çeşitli ülkelerden geldiği saptanmıştır (59, 60).

Vasiliu, Muttineni ve Karmaus (2004), yüksek düzeyde DDE olduğu bilinen Michigan Gölü'nde yaşayan balıkçı hamile eşlerinin bebekleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Araştırma, 1973 ile 1991 yılları arasında doğan 151 kızdan oluşmaktadır. Fetüslerin DDE'ye maruz kalmasının erken puberte ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (61).

2.9. Erken Puberte

Pubertenin kız ve erkek çocuklarında ortalama beklenen başlama zamanından 2,5 standart deviasyon daha erken başlaması veya sekonder cinsiyet karakterlerinin kız çocuklarında sekiz, erkek çocuklarında dokuz yaşından önce oluşmaya başlaması olarak tanımlanır (36, 62, 63). Erken puberte, pubertal değişikliklerin başlaması, hızlı büyüme, iskelet matürasyon hızında artış ile karakterizedir. Özellikle SEP tanısı koyulması için pubertenin başlangıcının ve ilerlemesinin erken olması yanında pubertal gonadotropin salınımının saptanması, büyüme ve iskelet matürasyonunun erken ve yaşa göre hızlı olması gereklidir (54, 62).

2.9.1. Erken Puberte Türleri ve Nedenleri;

1- Gerçek (Komplet-Santral-Gonadotropin bağımlı) Erken Puberte

A) Yapısal

B) İdyopatik (sporadik-ailevi)

C) Organik

* Tümörler, Suprasellar kist, Anoksi, Kafa travması, Kranial ışınlama, İatrojenik, Hamartomlar, Granulomlar, Hidrosefali, Enfeksiyon, Hipotiroidi, Nörokutanöz sendromu (Nörofibromatozis, Tuberoskleroz, Mc. Cune Albright S.), Dismorfik sendromlar (Kabuki make up Sendromu, Silver Sendromu)

2- Yalancı Erken Puberte (Periferik-Gonadotropin bağımsız)

* Over-testis-sürrenal patolojileri, hCG salgılayan tümörler, Mc. Cune Albright Sendromu

3- Kombine Erken Puberte

4- İnkomplet (normal varyant) Erken Puberte (prematüre telarş, prematüre adrenarş, prematüre menarş) (64).

Santral Erken Puberte

SEP insidansı 1:5000–1:10000 arasında değişen, nadir görülen bir hastalıktır. Kız çocuklarında erkek çocuklarından 10-20 kat daha sık rastlanır (65). HHG aksının fonksiyonel olarak veya organik patoloji sonucu erken olgunlaşmasıdır (26, 62). Erken puberte, GnRH nöronları üzerindeki santral baskılayıcı sistemlerin etkinliğini yitirmesi ve uyarıcı sistemlerin baskın duruma geçmesi ile oluşur. Bu değişikliği organik lezyonlar veya yapısal anomaliler oluşturabildiği gibi, tamamen fonksiyonel disregülasyonla oluşabilir.

İdiopatik; GnRH aktivasyonunu sağlayan moleküler mekanizmalar üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. “GnRH pulse generatör” olarak adlandırılan bu mekanizma üzerinde yağ dokusundan salgılanan ve hipotalamusu vücudun enerji deposu konusunda haberdar eden leptinin rolü olabileceği bilinmektedir (66). Santral sinir sistemi tümörleri; hipotalamik hamartomlar, konjenital, non-neoplastik, tümör benzeri lezyonlardır. Genellikle beyin tabanında, üçüncü ventrikül tabanında mamiller cisimcikler ya da tüber sineryum komşuluğunda lokalizedir (36). Hipotalamik hamartomlara bağlı erken puberte, konjenital lezyonlar olmaları nedeniyle sıklıkla oldukça erken yaşlarda ortaya çıkar, bazı durumlarda doğumda bile erken puberte bulgusu verirler (67). Santral sinir sistemi enfeksiyonları, kafa travması, kraniyal radyasyon, kemoterapi ve cerrahi nedenler de SEP nedeni olabilir. Bunlarla birlikte anatomik malformasyonlardan araknoid ve suprasellar kistler, septooptik displazi, hidrosefalinin yanında nörofibromatozis ve empty sella sendromu da erken puberte nedenleri arasında yer alır (26). Gerçek erken puberte, Silver Russell sendromu, Williams-Bauren sendromu, Kabuki Make-Up sendromu gibi bazı sendromlarla birlikte görülebilir. Uzun süre seks steroidlerine maruz kalınan konjenital virililizan adrenal hiperplazi, testotoksikoz ve seks hormonu salgılayan tümör gibi durumlarda kemik yaşı ilerlemesi sonucunda santral aktivasyonla gerçek erken puberte nedeni olabilir. Bu durum kombine erken puberte veya santralize olmuş yalancı puberte olarak adlandırılmaktadır (36).

Yalancı Erken Puberte

Yalancı erken puberte, HHG akstan bağımsızdır ve nedenleri arasında gonadal, adrenal veya ektopik hormon yapımı ya da eksojen hormon alımı yer alır. Adrenal nedenler konjenital adrenal hiperplazi ve tümörleri içerir. Gonadal nedenler arasında McCune Albright sendromu, ailevi erken puberte ve tümörler yer alır. Ektopik nedenler, human koryonik gonadotropin salgılayan koryokarsinom, disgerminom, hepatoblastom, koryoepitelyom, teratom, gonadoblastom gibi tümörleri içerir (26, 62).

Kombine Erken Puberte

Uzun süre yüksek düzeyde cinsiyet steroidlerine maruz kalma sonucu, somatik gelişimin hızlanmasıyla kemik yaşı ileri olarak saptanır. Böylece pubertenin başlangıcı erkene kayar, HHG eksenini takvim yaşından çok somatik gelişim yaşına göre olgunlaştır. Bu durumun bilinen en sık nedeni konjenital adrenal hiperplazidir. Daha nadir olarak testotoksikoz ve McCune Albright sendromlu olgularda da tanımlanmıştır. Tedavisiz kalan tüm yalancı erken puberte olguları SEP'in eklenmesiyle komplike olabilir. Gerçek erken puberte, genellikle kemik yaşı 10-13 iken kendiliğinden başlar. Ancak bazı hastalarda yalancı erken puberte tedavisi başlangıcını takiben 1 ay içinde de görülebilir. Bu puberte tipi kalıcıdır ve tedavi gerektirir. Hastalar bu dönemde ayırıcı tanı yapılması zor olabilir (64).

İnkomplet Erken Puberte

Hipotalamohipofizer eksen intakt olmasına rağmen primer gonadal yetmezlik sonucu oluşur. Parsiyel ya da inkomplet olgularda puberte başlayabilir ancak devamı sağlanamaz. Primer gonadal yetmezliklerde gonadotropinler özellikle FSH çok yüksektir ve bu yükseklik 8-9 yaşından itibaren belirginleşmeye başlar. Bu hastalarda kuşuklu genitalya olmazsa bile karyotip analizi yapılması önerilmektedir. 'Cafe au lait' ve poliostatik fibröz displazi ile seyreden McCune Albright sendromunda inkomplet izoseksüel PP görülür. Genellikle kızlarda görülür ve overlerde otonom fonksiyonlu luteinize foliküler kistler vardır. Ayrıca LH, FSH, GH ve/veya prolaktin salgılayan hipofizer adenomlar, otonom multinodüler hiperplaziye bağlı cushing sendromu ve hipertiroidi de rapor edilmiştir (64).

2.9.2. Santral Erken Pubertede Klinik Bulgular

SEP'de klinik her zaman izoseksüeldir ve genellikle pubertal bulgular normal puberte gelişimindeki sırayı takip eder. Kızlarda genellikle meme gelişimini pubik kıllanma izler, nadiren meme gelişimi ile pubik kıllanma aynı anda da başlayabilir. Zamanla dış genitalya olgunlaşır, aksiller kıllanma başlar ve bunu menstrüasyon takip eder. Menstrüel sikluslar başlangıçta genellikle anovuluar ve normal puberteye göre daha düzensizdir. Erkeklerde ise testislerin büyümesini, penil büyüme, pubik kıllanma, aksiller kıllanma ve aknelere ortaya çıkması izler.

Ereksiyonlar ve ses kalınlaşması görülebilir. Bu hastalarda spermatogenez en erken 5-6 yaşlarında görülmüştür. Bunun yanında hem kız hem de erkeklerde somatik gelişimde hızlanma ve erişkin tipi ter kokusu görülür (68). Hastaların takvim yaşına göre boyları, vücut ağırlıkları ve kemik yaşları ileridir. Kemik yaşının ilerlemesi epifiz plaklarının erken kapanmasına neden olur ve bu hastaların hedef boylarına göre erişkin final boyları kısa kalır. Puberte ne kadar erken yaşta başlar ve ne kadar hızlı ilerlerse erişkin boy kaybı o kadar fazla olur (35). Ancak hastaların çoğunda kemik yaşındaki ilerlemenin yavaş olduğunu ve erişkin boyun normal sınırlarda kaldığını bildiren yazarlar mevcuttur (69).

Bir hastada erken puberte düşünülüyorsa fizik muayenede boy, vücut ağırlığı, kulaç uzunluğu, vücut üst/alt segment oranı, tiroid muayenesi, Tanner evrelemesinin yanında kızlarda dış genitalyanın inspeksiyon ile değerlendirilmesi gereklidir. Berrak mukus sekresyonunun varlığı ve labia minorada büyüme pubertal maturasyonun ilk bulgusudur. Vajinal mukozanın değerlendirilmesi östrojen maruziyeti ile ilgili bilgi verebilir. Östrojen varlığında; prepubertal dönemde görülen parlak kırmızı renkli mukoza yerine, pembe renkli mukus ile kaplı mukoza görülür (35).

Somatik gelişimin ve cinsel gelişimin ileri olmasının yanında erken vajinal kanamaların varlığı kızlarda sosyal ve psikolojik problemlere neden olabilir. Hastanın mevcut tıbbi durumu yaşına uygun şekilde açıklanmalı, gerekli durumlarda danışmanlık hizmetlerinden faydalanması sağlanmalıdır (35).

2.9.3. Santral Erken Pubertenin İlerleyiş Şekilleri

SEP'de farklı ilerleyiş şekilleri olması sebebiyle tüm hastalara tedavi başlanması gerekmemektedir. Tedavi kararı alınırken klinik seyrin belirlenmesi önemlidir. Hastalığın seyri ilerleyici ve/veya hızlı ilerleyen, yavaş ilerleyen ve ilerleyici olmayan formlarda olabilir. İlerleyici tipte puberte erken ve hızlı ilerler, bu hastalar epifizyal plakların erken kapanması nedeniyle boy potansiyellerini yakalayamayabilirler. Tanner evre 2'den evre 3'e geçiş 1.5 yıldan kısa ise hızlı ilerleme söz konusudur. Bu durum kemik olgunlaşmasının hızlı ilerlemesi, epifiz plaklarının erken kapanması ve final boyun kısa kalması ile sonuçlanır (3). Yavaş

ilerleyici tipte, gonadotropin aktivitesi erken başlar, fakat yavaş ilerleyen bir seyir göstererek hedeflenen erişkin boya ulaşabilirler (65, 70).

İlerleyici: Pubertal bulguların erken başladığı, normal hızda ilerlediği, menarşın erken görüldüğü seyir

Hızlı ilerleyen: Pubertal bulguların zamanından önce veya zamanında başladığı, hızlı ilerlediği, gelişimin kısa sürede tamamlandığı, menarşın erken görüldüğü seyir

Yavaş ilerleyen: Pubertal bulguların erken başlamasına rağmen yavaş ilerlediği, pubertal gelişimin uzun bir süreye yayıldığı, menarşın normal zamanında görüldüğü seyir

İlerleyici olmayan: Pubertal bulguların erken başladığı fakat pubertal gelişimin ilerleme göstermediği, menarşın normal zamanda görüldüğü seyir

Klasik ilerleyici tipte tedavi endikasyonu olmakla birlikte tanı koymada; gonadotropinlerin pubertal düzeyde salgılanması, boy uzamasında hızlanma, kemik yaşında anlamlı ilerleme, iskelet maturasyon hızında artma ve kemik yaşında anlamlı ilerleme, puberte evresinin Tanner evrelemesine göre hızlı ilerlemesi gibi kriterler kullanılmaktadır (71).

2.10. Santral Erken Pubertede Tanı

Hormonal değerlendirmenin temelinde cinsiyet steroidleri ve gonadotropin düzeylerinin bazal veya uyarılmış ölçümü vardır. Sabah bakılan bazal serum LH düzeyi HHG aksının aktivasyonunu göstermede önemlidir. LH değerinin belirgin yüksek olduğu durumlarda GnRH uyarı testi yapılmadan SEP tanısı konabilir (46). LH konsantrasyonunun $> 0,3$ IU / L olması pubertal değer olduğu bilinmekle birlikte en son çalışmalarda bu değer $> 0,2$ IU / L olarak kabul edilmektedir (72-74). LH konsantrasyonunun $< 0,2$ mIU/L olması periferik erken puberte veya prematür telarşi düşündürür. LH konsantrasyonunun $0,2-0,3$ mIU/L den az olması pubertenin ilerleyici olmadığı, aralıklı ilerleyici olduğu veya pubertenin erken safhalarının göstergesi olabilir. Bu çocukları SEP'ten ayırt etmede sekonder seksüel karakterlerin

gelişiminin ilerleyici olmaması veya GnRH stimülasyonu sonrası LH/FSH oranının düşük olması kullanılabilir. LH düzeylerinin $>1\text{mIU/mL}$ ise kesin puberte aktivasyonunu gösterir. Bazal serum FSH değeri SEP' i puberte varyantlarından ayırmada belirleyici faktör olmadığı bilinmektedir (64).

Erken puberte tanısında, östradiol seviyesi değişken olup düşük duyarlılığa sahiptir. Fakat östradiolün ardışık birden fazla ölçümde yüksek bulunması anlamlı kabul edilir. Östradiol üst sınırı olarak farklı değerler kabul edilmiştir (>12 , 15 veya $>20\text{pg/ml}$ gibi) (64). Yüksek serum östradiol konsantrasyonları ile beraber gonadotropin seviyelerinde düşüklük olması genellikle ovaryan tümör veya ovaryan kist kaynaklı yalancı erken puberteyi düşündürür (46).

Testesteron, erken puberte için iyi bir belirteçtir. Erken pubertede sabah ölçülen testosteron seviyesi genelde 20ng/dl üzerindedir (64). Gonadotropin seviyesi düşükken testosteronun yüksek seviyede bulunması yalancı erken puberteyi düşündürür. Adrenal ve testiküler kaynaklı testoseron ayırımı yapmak için adrenal kaynaklı diğer hormonların (DHEA-S gibi) düzeyleri değerlendirilebilir.

Bu aşamadan sonraki testlere hastanın kliniği ve bazal LH, FSH, östrojen veya testosteron düzeylerine göre karar verilir. Kliniği ve laboratuvar değerleri arasında uyumsuzluk var ise örneğin ilerleyici pubertal gelişimle beraber bazal LH seviyesinin $<0.3\text{mIU/L}$ olan hastalarda GnRH agonisti verilerek HHG aksı aktive edilmesi tanıda altın standart olarak kabul edilir. Bu test ile SEP ve puberte varyantları ayırt edilebilir (75).

GnRH verilmeden önce alınan kan örneklerinde bazal LH, FSH, kızlarda östrojen ve erkeklerde testosteron seviyeleri ölçülür. Sonra tek doz GnRH 100mcg/m^2 veya GnRH agonisti Leuprolid 20mcg/kg verilir. İlaç verildikten sonraki 30. ve 60. dakikadaki LH seviyeleri ölçülür. Bu test iki saat boyunca her 30 dk da bir LH ölçümü (veya 24 saat sonra östradiol ve testosteron ölçümü şeklinde de yapılabilir (3, 75).

Bu testte SEP tanısı koymada belirlenmiş bir zirve LH düzeyi yoktur. Farklı çalışmalarda farklı değerler belirtilmiş olup birçok çalışmada $3.3 - 5\text{mIU/mL}$

prepubertal üst sınır olarak kabul edilmiştir. Bu değerlerin üzerindeki LH konsantrasyonları SEP düşündürür (3, 76).

İlerleyici SEP tanılı hastalarda stimülasyon sonrası LH yüksekliği daha belirgin olma eğilimindedir. LH/FSH oranının >0.66 olması tipik olarak SEP de görülür, oranın <0.66 olması ise ilerleyici olmayan erken puberte görülür (75).

Periferik erken puberte ve prematür adrenarş ayırımını yapmada adrenal steroidler kullanılır. Prematür adrenarş tanılı çocuklarda ölçülen adrenal hormonlarda ılımlı yükseklik saptanabilir. DHEA-S 40-135 mcg/dl (1.1-3.7micromol/L) ve testosteronun ≤ 35 ng/dL (1.2nmol/L) düzeyleri sınır değer olarak kabul edilir. Bu değerlerin üstü periferik erken puberteye neden olabilecek virilizan adrenal tümörler, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (KAH) gibi hastalıklar açısından ayırıcı tanı yapmayı gerektirir (77).

Erkek çocuklarda hCG sekrete eden bir tümör varlığını dışlamak açısından hCG ölçümü, altta yatan hipotirodizmin olduğu düşünülüyorsa tiroid stimulan hormon (TSH) ölçümü yapılır.

Sol el bilek grafisi çekilerek hastanın kemik yaşı belirlenir. Kemik yaşının kronolojik yaştan $+2$ SD ileri olması erken puberte lehine bir bulgudur. Greulich&Pyle kemik atlası kullanılarak kemik yaşına göre erişkin boy tahmini bir değer (öngörülen erişkin boy=ÖEB= pedicted adult height= PAH) olarak hesaplanabilir (± 6 cm, güven aralığı % 95), fakat final boy genellikle bu tahminlerin altında kalır (1) (69) (78). Kemik yaşı tayini tanıda faydalı olduğu kadar tedavi başlanmadan takip edilen hastaların izleminde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılır.

Pelvik ultrasonografi, SEP ile prematür telarş ayırımında yardımcıdır. Östrojen maruziyetine bağlı uterusdaki değişiklikler ultrasonografi ile belirlenebilir. Ayrıca overin boyutları, foliküler yapısı, kist ve tümörleri belirlenebilir. Overlerin bilateral büyük olduğunun görülmesi erken puberteyi düşündürmekle birlikte pubertal sınır olarak kabul edilen over volumü 1-3 mL arasında değişmektedir (Volüm: uzunluk x

genişlik x yükseklik x 0,5233) Uterus uzunluğunun >34 mm olarak bulunması %89 duyarlılık ve özgüllük ile erken puberte tanısını destekler (79) (Tablo 1).

Tablo 1. 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

Etiyolojiye yönelik, SEP'e sebep olabilecek organik patolojiler, sellar bölgeyi içeren ve hipotalamik veya hipofizer yapılara bası yapan kitlelerin olup olmadığı, hipofizin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ile değerlendirilir (80). SEP tanısı alan çocuklarda, kızlarda organik patoloji oranı %8 iken erkeklerde ise %40 olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle MRG tüm erkeklerde ve 6 yaş ve altı tüm kızlarda yapılmalıdır. 6 ila 8 yaş arasında SEP geliştiren tüm kızların hipofiz MRG gerekliliği tartışmalıdır. Nörolojik bulguları ve hızlı pubertal progresyonu olan kızların intrakraniyal patolojiye sahip olma olasılıkları daha yüksektir ve MRG incelemesi gerektirir (3).

2.11. Santral Erken Pubertede Tedavi

SEP tedavisinde amaç, pulsatil olan gonadotropin salınımını baskılamak, hızlanmış cinsel olgunlaşmayı normal pubertal yaşa gelene kadar kontrol altına almak, epifiz plaklarının erken kapanmasını ve final yetişkin boy kaybını önlemek, çocuğu psikososyal örselenmeden korumak ve kız çocuklarını erken yaşlardan itibaren maruz kalabilecekleri yüksek östrojen düzeylerinin oluşturabileceği geç komplikasyonlardan korumaktır (1, 81). GnRH analogları lineer büyümeyi ve kemik

maturasyonunu baskıladığı için genetik boy potansiyelini koruyarak final boyda kayıp olmasının önüne geçmektedir ayrıca dikkatin ve okul başarısını arttığı bildirilmektedir (82).

SEP tedavisinde standart olarak kullanımı kabul gören ilaç tedavisi GnRHa'dır (83). Bulguları 7 yaşımdan önce başlayan ve hızlı ilerleme gösteren kız hastaların ve SEP tanısı konulan tüm erkek olguların kesin tedavi endikasyonu vardır. Erken ergenlik bulgularının 7-8 yaş arasında başladığı, erkene kaymış puberte olarak tanımlanan dönemde ise tedavi tartışmalıdır. Bu durumda hastalığın başlama yaşı, pubertal evre, puberte bulgularının ilerleme hızı, öngörülen son boy ile anne baba boyu kullanılarak hesaplanan hedef boy arasındaki fark ve hızlı somatik gelişim tedavi kararı verilirken göz önünde bulundurulması gereken durumlardır (1). SEP tanılı hastaların birçoğu yavaş ilerleyen veya ilerleyici olmayan formda olduğundan tedaviye başlama kararında en önemli kriterler, 3-6 aylık takip sonucunda pubertenin ilerleyici tipte olduğunun ve büyüme hızının arttığının gösterilmesidir. Tanner evrelemesine göre pubertal evre 2'den evre 3'e geçiş 1.5 yıldan kısa sürüyor ise hızlı ilerleme söz konusudur. Yıllık kemik yaşı artışının, takvim yaşı artışına oranı (KY/TY) 1.2'nin üstüne çıkmamalı ve çocuğun ulaşabileceği yetişkin boy, genetik hedef boyundan geri kalmamalıdır (ÖEB < -1 SD) (84, 85).

Çocuk Endokrinoloji Derneği tarafından 2014 yılında hazırlanan uzlaşı raporuna göre tedavi endikasyonları arasında kronolojik yaşın kızlarda 7, erkeklerde 8 yaşın altında olması; kemik yaşının kronolojik yaştan 2 SDS ilerde olması; kemik yaşının hızlı ilerlemesi ve öngörülen erişkin boyunun, hedef boyunun 2 SDS (~10 cm) altına düşmesi; ergenlik bulgularının ve somatik gelişmenin hızla ilerlemesi; kızlarda USG ve hormonal değerler ile erken menarş (<9.5 yaş) ve/veya psikososyal ve davranışsal sorunlar; cinsel taciz ve erken gebelik; cinsel saldırganlık, agresif davranış, mental retardasyon, duygusal olgunlaşmanın geri olması yer alır (86).

2.11.1. GnRH Agonist Tedavisi

GnRH agonistleri ile HHG aksında geçici bir uyarılma sonrası komplet fakat geri dönüşlü bir baskılanma olur. Dünya genelinde kullanılan uygulama yolları (sc, im, nazal sprey, cilt altı implant) ve uygulama aralıkları (günlük, aylık, 3 aylık, 12 aylık)

farklı birçok GnRH agonisti (nafarelin, buserelin, leuprolid, deslorelin, histrelin, triptorelin) mevcuttur (87, 88). Tablo 2’de GnRH agonistleri, dozları ve uygulama şekilleri verilmiştir. Önerilen doz triptorelin için 100-150 mcg/kg/ay, Leuprolide için 150-300 mcg/kg/ay’dır (3.75 mg/ay düşük doz, 7.5 mg/ay yüksek doz) (89). Tedavi şeklinin seçimi ülkedeki ilaçlar, hekim, ailenin tercihi ve çocuğun özelliklerine göre değişmektedir.

Tablo 2. GnRH agonistleri, dozları ve uygulama şekilleri

GnRHa	Preparat adı	Doz ve kullanım şekli
Buserelin	Suprefact flakon	20-40 µg/kg/gün, SC
	Suprecur sprey	1200-1800 µg/gün, IN
	Suprefact depot 6.3 flakon (uzun etkili)	6.3 mg/8 haftada bir, SC
Deslorelin		4-8 µg/kg/gün, SC
Goserelin	Zoledax LA, 3.6 mg depot flakon	3.6 mg/28 günde bir, SC veya
		10.8 mg/3 ayda bir, SC
Histrelin	Kısa etkili Supprelin LA (uzun etkili)	8-10 µg/kg/gün, SC
		50 mg/yılda bir, SC implant (ön kola)
Leuprolid Asetat	Lucrin 3.75 mg depot 11.25 mg depot flakon	20-50 mg/kg/gün, SC
		veya
		3.75 mg/28 günde bir, IM/SC
		veya
		7.5 mg/28 günde bir, IM/SC
		veya
11.25 mg/3 ayda bir, IM/SC		
		15 mg/28 gün, IM/SC
		11.25 mg/3 ayda bir, IM/SC
		(20-300 mg/kg/ay)
Triptorelin	Decapeptyl 3.75 mg depot flakon	20-40 µg/kg/gün, SC
		3.75 mg/28 günde bir, IM/SC
		11.25mg/3 ayda bir, IM/SC
Nafarelin	Synarel ampul kısa etkili Synarel sprey	4 µg/kg/gün, SC
		800-100 µg/gün, IN

SC:Cilt altı, IN:intranazal

2.11.2. Tedavi İzlemi

Tedavi yeterliliğinin takibi için vücut ağırlığı ve boy tedavinin ilk yılında 3 ayda bir, takip eden yıllarda 3 - 6 ayda bir izlenmelidir. Yılda bir kez kemik yaşı ve öngörülen son boy hesaplanır. Bazal LH, FSH, östradiol/testosteron seviyeleri ile GnRH/GnRH agonist testi sonrası LH, FSH yanıtları 6 ayda bir veya klinik izlemdeki durumuna göre değerlendirilir. Tedavinin etkinliğini gösteren başlıca ölçütler: meme ve testis büyümesinin durması, büyüme hızı ilerleyişinin azalması, yıllık kemik yaşı artışının takvim yaşı artımına oranının <1.2 olması, LHRH uyarısına alınan LH yanıtının baskılanmasıdır (90).

2.11.3. Tedavi Süresi

2009'da ESPE-LWPES (European Society for Pediatric Endocrinology-Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society) GnRHa konsensus grubu tedavi sonlandırma kararının kişiye özel verilmesini yani her hastanın kendi içinde ele alınarak, tek bir klinik değişken yerine tedavi süresi, KY, TY, boy, hedeflenen boy, büyüme hızı gibi parametrelerin birlikte değerlendirilmesini önermiştir (3). Tedavi süresi kesin olarak belirlenmemiş olmakla birlikte bazı yayınlarda kızlarda kronolojik yaş 11-11.5, kemik yaşı 12-12.5 olduğunda; erkeklerde ise kronolojik yaş 12, kemik yaşı 13-13.5 olduğunda tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Tedavi kesildikten sonra normal pubertal gelişimin başlamasının 12 – 18 ay içinde olduğu bilinmektedir. Menarş ise son enjeksiyondan 17.5 ± 11.2 ay sonra olur (91). Tedavi kesildikten sonra hastalar ulaşılan final boy, boy kazanımı, menstruasyonun başlaması, polikistik over sendromu (PCOS) gelişimi, obezite, kazanılan maksimum kemik kütlesi açısından izlenmelidir (92).

2.11.4. GnRH Agonist Tedavisinin İstenmeyen Etkileri

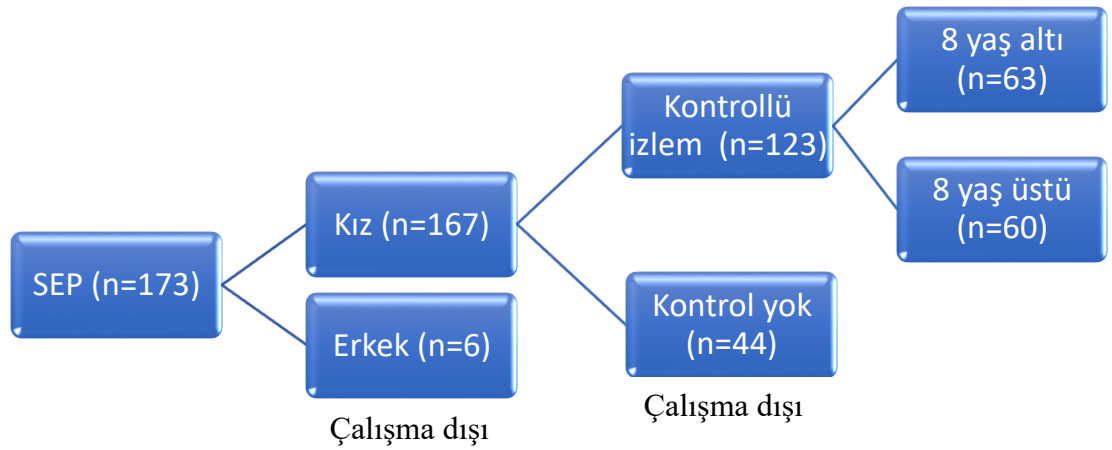
GnRH analoglarının HHG aks üzerinde uzun dönem bir yan etkisi bildirilmemiştir. Yan etkileri olarak enjeksiyon bölgesinde steril apse, emosyonel ve davranışsal problemler, sıcak basmaları, baş ağrısı, allerji görülebilir. Bunların yanında astım bradikardi, konstipasyon, dispepsi, anafilaksi, alopesi, iştah artışı,

artralji, epistaksis, ateş, miyalji, bulanık görme, bulantı ve kusma gibi yan etkiler de görülebilmektedir.

Tedavinin osteoporoz ve vücut ağırlığını artmasına neden olduğuna dair endişeler olsa da bu hastaların uzun dönem izlemlerinde obezite sıklığının artırmadığı ve tedavi bitiminde kemik mineral dansitelerinin normal olduğu belirtilmiştir. Tedavi kesilmesinden sonra hipotalamus HHG aks fonksiyonlarının geri döndüğü, çocuklarda fertilité ile ilgili bir sorun yaşanmadığı bilinmektedir (65). GnRH agonist kullanımının Polikistik Over Sendromunu arttırdığına dair net bir kanıt bulunmamaktadır (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 25/12/2018 tarih ve 24 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Haziran 2013 – Aralık 2018 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran idiyoatik SEP tanısı ile takip edilerek en az 2 yıldır GnRH analog tedavisi verilen 123 kız hasta alınmıştır. Hastaların verileri hastane kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dâhil edilen 123 kız hasta tanı yaşlarına göre 2 gruba ayrıldı. Tanı yaşı 8 yaş altı olan olgular Grup 1’i, 8 yaş ve üzeri olan olgular Grup 2’yi oluşturdu. Grup 1’de 63 hasta, Grup 2’de 60 hasta vardı (Şekil 5).



Şekil 5. Çalışmaya dâhil edilen hastalar

Başvuruda meme gelişimi en az Tanner evre 2 olan, klinik ve hormonal değerlendirme ile SEP tanısı konulan hastaların puberte evrelemesi Tanner ve Marshall kriterlerine göre yapıldı (7).

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru yaşı, özgeçmiş özellikleri (kronik hastalığı ya da ilaç kullanım öyküsü), antropometrik ölçüm değerleri (vücut ağırlık, boy, VKİ, KY ve SDS’ leri), anne ve baba boyları, laboratuvar sonuçları ve radyolojik görüntüleme bulguları kaydedildi.

Başvuruda hastaların poliklinik değerlendirmelerinde Dikomsan marka ağırlık ölçer ile vücut ağırlıkları, Harpenden Stadiometer ile boyları ölçüldü. Vücut kitle indeksi, ağırlık (kg)/boyun karesi (m²) formülü kullanılarak hesaplandı. Boy standart deviasyon skoru (SDS), vücut ağırlığı SDS, VKİ persantili ve SDS'si, büyüme hızı, büyüme hızı SDS'si Olcay Neyzi verilerine göre hesaplandı. VKİ persantili ≥ 95 olan hastalar obez, 85-95 arası olan hastalar ise aşırı kilolu olarak kabul edildi (93). Kemik yaşına göre öngörülen erişkin boy (ÖEB) Bayley Pinneau yöntemi kullanılarak hesaplandı. Epifizlerin kapalı olması ve son 1 yıl içerisindeki uzama hızının < 1 cm olduğunda ulaşılan boy final boy olarak kabul edildi (37). Anne ve baba boyları kullanılarak hedef boyları hesaplandı (94). Hedef boy ve SDS hesapları için kullanılan formüller aşağıda verildi:

Hedef boy	= Kız çocuklar için = (anne boyu + baba boyu - 13) \div 2
	= Erkek çocuklar için = (anne boyu + baba boyu + 13) \div 2
Hedef Boy SDS	= (Hedef Boy - Cinsiyete göre Türk Toplumuna için Erişkin Boyun Ortalama Değeri*) \div Cinsiyete göre Türk Toplumuna için Ortadan Sapma (SD)**
ÖEB SDS	= (Öngörülen Erişkin Boy - Cinsiyete göre Türk Toplumuna için Erişkin Boyun Ortalama Değeri*) \div Cinsiyete göre Türk Toplumuna için Ortadan Sapma (SD)**

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

**Kadınlar için Türk toplumunda ortadan sapma = 5.93

Kemik yaşı (KY) tayini için yılda bir sol el bilek grafileri çekildi. KY ve KY SDS, The BoneXpert® yazılımı ile dijital olarak değerlendirildi. Hastaların tedavi başlangıcında ve yıllık takiplerinde KY, KY SDS, KY/TY oranları, KY-TY farkı, kemik yaşına göre öngörülen erişkin boy (ÖEB), ÖEB SDS hesaplandı. Tedavinin boy üzerine kısa dönem etkinliği ÖEB ve ÖEB SDS ile değerlendirildi.

Tüm hastalardan sabah alınan kan örneğinde LH, FSH, östradiol düzeyleri ICMA yöntemi ile çalışıldı. Bazal serum LH düzeyinin > 0.3 mIU/L olması HHG aksının aktive olması lehine yorumlandı. Bazal LH'nın < 0.3 mIU/L olduğu hastalara

ise SEP tanısına yönelik olarak sabah 8.00-8.30'da standart GnRH uyarı testi (LHRH uyarı testi) 100 mcg/m² GnRH (Gonadorelin Acetate, Ferring) intravenöz (IV) enjeksiyonu ile yapıldı ve serum LH ve FSH ölçümü için kan örnekleri 0, 15, 30, 45, 60. dakikalarda alındı. Bu testte zirve LH' nın 5 mIU/L ve üzerinde olması HHG aksının aktivasyonu için tanı kriteri olarak kabul edildi (72). Bazal LH değeri 0.3 – 1,7 mIU/L arasında olan 12 hastanın ise GnRH agonisti enjeksiyonu sonrası 60. dakika uyarılmış LH düzeylerine bakıldı.

Tüm hastalara GnRH agonistinin depo formları olan leuprolide (Leuprolid asetat Depot®) veya triptorelin asetat (Triptorelin asetat Depot®) ile vücut ağırlığına bakılmaksızın 3,75 mg'lık bir dozda, 28 günde bir subkutan/intramüsküler yolla uygulandı. SEP tanısı konulan 6 yaş ve altındaki hastalar, nörolojik bulguları ve hızlı pubertal progresyonu olan hastalara etiyojolojiye yönelik hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapıldı (3).

İdiopatik SEP tanılı olgular içerisinde büyümeyi ve puberteyi etkileyebilecek büyüme hormonu eksikliği, tiroid patolojisi, adrenal ve gonad patolojisi, dismorfik sendromu, iskelet displazisi, kronik hastalık, serebral palsy ve hidrosefali gibi defektleri olan ve kronik ilaç kullanım hikayesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma kriterlerini karşılayan sadece 6 erkek hastanın bulunması nedeniyle istatistiksel analizi etkilememesi için çalışmaya alınmadı.

Tedavi alan hastalar 3 ay ara ile poliklinikte değerlendirildi. Her değerlendirmede boy, vücut ağırlığı, VKİ, yıllık büyüme hızı ve SDS'leri değerlerine bakıldı. GnRH analog enjeksiyonu sonrası 30 ve 60. dakika arasında alınan kan örneklerinde LH, FSH, östradiol düzeyleri ölçümü yapıldı. Tedavi boyunca yeterli HHG eksen baskılanma kriterleri meme gelişiminin durması veya gerilemesi, prepubertal bazal veya GnRHu uyarılmış LH düzeylerinin sağlanması olarak kabul edildi.

Takvim yaşı, kemik yaşı, tedavinin son seyrindeki büyüme hızı, çocuğun ve ailesinin isteği göz önüne alınarak her olguda bireysel değerlendirme ile tedavinin kesilmesi planlandı.

Aşağıdaki kriterleri taşıyan hastalara idiyopatik SEP tanısı kondu:

1. Kızlarda meme gelişiminin 8 yaşından önce başlaması
2. Kemik yaşının kronolojik yaştan 1 yıldan fazla ileri olması
3. GnRH stimülasyon testine LH yanıtının ≥ 5 IU/L olması (3).

Verilerin İstatiksel Analizi

Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımlı grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımlı grup farklılıkların karşılaştırılmasında Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran idiyopatik SEP tanısı ile takip edilerek en az 2 yıldır GnRH analog tedavisi verilen 123 kız hasta dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastalar tanı yaşlarına göre 2 gruba ayrıldı. Tanı yaşı 8 yaş altı olan olgular Grup 1'i, 8 yaş ve üzeri olan olgular Grup 2'yi oluşturdu. Grup 1'de 63 hasta (% 51,2), Grup 2'de 60 hasta (% 48,8) vardı. Çalışmaya dahil edilen 17 hastanın (13,8) Leuprolid asetat, 103 hastanın (% 83,7) Triptorelin asetat ve 3 hastanın (%2,5) Leuprolid asetat / Triptorelin asetat ile tedavi gördüğü belirlendi.

4.1.Gerçek Erken Puberte Tanılı Kız Olgular

SEP tanılı 123 kız hastanın tedavi başlangıcında ortalama TY: $8,02 \pm 1,07$ yıl, boy: $130,84 \pm 9,58$ cm, boy SDS: $0,77 \pm 1,28$, vücut ağırlık: $30,77 \pm 8,15$ kg, vücut ağırlık SDS: $0,76 \pm 1,21$, VKİ: $17,78 \pm 2,75$ kg/m², VKİ SDS: $0,57 \pm 0,97$, KY: $9,29 \pm 1,61$ yıl, KY SDS: $1,60 \pm 1,16$, KY/TY: $1,16 \pm 0,15$, KY-TY: $1,26 \pm 1,19$, HB: $160,98 \pm 6,17$ cm, HB SDS: $-0,34 \pm 0,94$, ÖEB: $160,91 \pm 6,85$ cm, ÖEB SDS: $-0,34 \pm 1,05$ idi (Tablo 3). Tedavi başlangıcında hastaların 17 (% 13.8) obez, 23 (% 18.6) kilolu ve 83'ü (%67,4) normal kilolu idi.

Tablo 3. SEP tanılı kız hastaların tedavi başlangıcındaki antropometrik özellikleri

Özellikler (n=123)	Ortalama±SD
TY (yıl)	8,02±1,07
Vücut ağırlık (kg)	30,77±8,15
Vücut ağırlık SDS	0,76±1,21
Boy (cm)	130,84±9,58
Boy SDS	0,77±1,28
VKİ (kg/m²)	17,78±2,75
VKİ SDS	0,57±0,97
KY (yıl)	9,29±1,61
KY SDS	1,60±1,16
ÖEB (cm)	160,91±6,85
ÖEB SDS	-0,34±1,05
KY/TY	1,16±0,15

n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon TY: Takvim yaşı, SDS: Standart deviasyon skoru, KY: Kemik yaşı VKİ: Vücut kitle indeksi ÖEB: Ön görülen son boy

SEP tanılı kız hastaların başvuru anında laboratuvar sonuçlarının ortalama değerleri; bazal LH düzeyi: 1,38±1,64 mIU/mL, bazal FSH düzeyi: 3,43±1,80 mIU/mL, LH/FSH oranı: 0,39±0,45 ve E2 düzeyi: 18,96±18,87 pg/mL idi. SEP tanısı almış 56 kız hastaya GnRH uyarı testi (LHRH uyarı testi) yapıldı. GnRH uyarı testi sonucunda ortalama zirve LH düzeyi: 11,65±10,48 mIU/mL, zirve FSH düzeyi: 14,42±5,23 mIU/mL idi. Bazal LH'nın 0.3 – 1,7 mIU/L arasında olan 12 hastanın GnRH agonisti enjeksiyonu sonrası 60. dakikada LH ve FSH düzeylerine bakıldı. Ortalama zirve LH düzeyi: 16,00±11,94 mIU/mL, zirve FSH düzeyi: 12,22±6,61 mIU/mL idi. LHRH ile GnRH uyarı testleri arasında zirve LH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (p>0.05). LHRH ile GnRH uyarı testleri arasında zirve FSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (p>0.05) (Tablo 4).

Tablo 4. SEP tanılı kız hastaların tedavi başlangıcındaki laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Bazal (n=123) Ortalama±SD	LHRH Sonrası Zirve (n=56) Ortalama±SD	GnRHa Sonrası Zirve (n=12) Ortalama±SD	P
LH (mIU/mL)	1,38±1,64 (0,10-8,98)	11,65±10,48 (2,31-60,06)	16,00±11,94 (3,02-43,41)	0,069
FSH (mIU/mL)	3,43±1,80 (0,54-7,79)	14,42±5,23 (4,87-28,47)	12,22±6,61 (4,45-26,70)	0,228
E2 (pg/mL)	18,96±18,87 (5-88,42)	-	-	

Mann Whitney Test, T Test, n= Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Luteinize hormon, E2: Östradiol, GnRHa: Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti, LHRH: GnRH, p: LHRH ile GnRHa sonrası zirve ortalama değerlerin karşılaştırılması

4.2.GnRH Agonisti Tedavisi Verilen SEP Tanılı Kız Hastalar

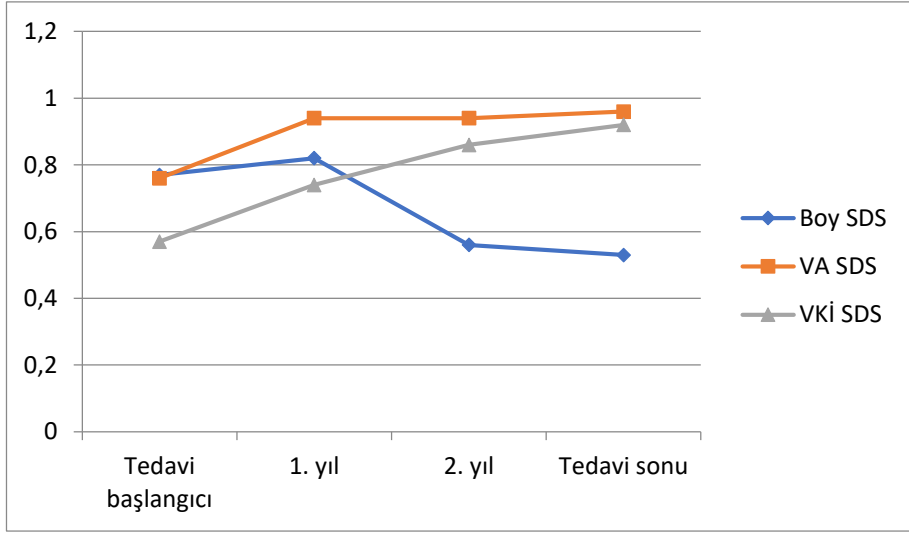
GnRH agonisti tedavisi alan SEP tanılı 123 kız hastanın tamamı 2 yıl, 31'i 3 yıl, 3'ü 4 yıl tedavi aldı. Ortalama tedavi süresi 2,23±0,47 yıl idi. Bu hastaların tedavi başlangıcından itibaren 6 ay aralar ile yapılan izlemleri ve tedavi sonundaki antropometrik özellikleri ve laboratuvar sonuçları kendi içinde karşılaştırılarak incelendi. Tedavi alan SEP tanılı en az 2 yıl izlemini tamamlayan 123 kız hastanın tedavi başlangıcında ortalama TY: 8,02±1,07 yıl, boy: 130,84±9,58 cm, boy SDS: 0,77±1,28, vücut ağırlık: 30,77±8,15 kg, vücut ağırlık SDS: 0,76±1,21, VKİ: 17,78±2,75 kg/m², VKİ SDS: 0,57±0,97, KY: 9,29±1,61yıl, KY SDS: 1,60±1,16, KY/TY: 1,16±0,15, KY-TY: 1,26±1,19 idi (Tablo 5).

Tablo 5. SEP tanılı kız hastaların antropometrik özellikleri ve kemik yaşının izlem değerleri

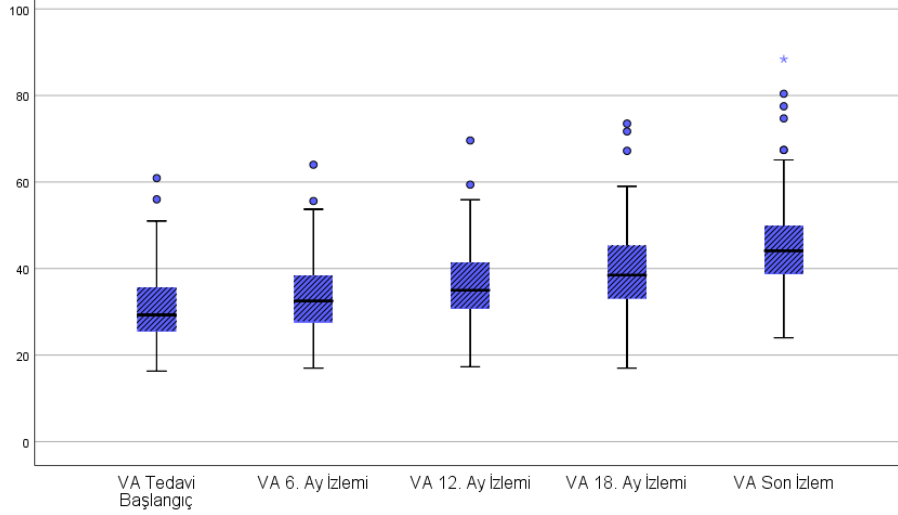
	Ted. başlangıç (n:123) Ortalama±SD	Ted. 1. yıl (n:123) Ortalama±SD	Ted. 2. yıl (n:114) Ortalama±SD	Ted. sonu (n:123) Ortalama±SD	p
TY (yıl)	8,02±1,07	9,02±1,11	10,03±1,26	10,61±0,86	0,000*
Vücut ağırlık (kg)	30,77±8,15	36,18±9,22	42,02±11,13	45,23±10,89	0,000*
Vücut ağırlık SDS	0,76±1,21	0,94±0,94	0,94±1,01	0,96±1,03	0,022*
Boy (cm)	130,84±9,58	137,24±9,13	142,76±8,98	146,07±7,43	0,000*
Boy SDS	0,77±1,28	0,82±1,01	0,56±1,07	0,53±1,16	0,003*
VKİ (kg/m²)	17,78±2,75	18,92±2,99	20,34±3,65	21,00±3,66	0,000*
VKİ SDS	0,57±0,97	0,74±0,91	0,86±0,96	0,92±0,93	0,000*
KY (yıl)	9,29±1,61	10,04±1,56	10,88±1,47	10,77±2,03	0,000*
KY SDS	1,60±1,16	1,32±0,99	1,26±1,11	1,26±1,15	0,040*
KY/TY	1,16±0,15	1,11±0,11	1,10±0,21	1,02±0,19	0,000*
KY-TY	1,26±1,19	1,04±0,95	0,84±1,17	0,16±1,94	0,000*

Wilcoxon Test, T Test n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, TY: Takvim yaşı, SDS: Standart deviasyon skoru, KY: Kemik yaşı VKİ: Vücut kitle indeksi p: Tedavi başlangıcı ile tedavi sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

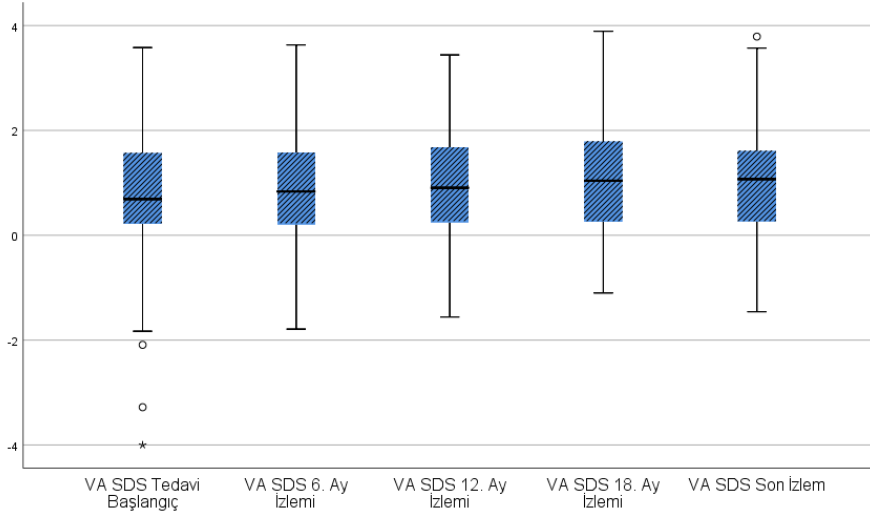
1. yıl, 2. yıl ve tedavi sonundaki değerler, tedavi başlangıcı ile karşılaştırıldığında 1. yıl sonunda boy SDS'inde artış, 2. yıl ve tedavi sonu boy SDS'inde ise azalma tespit edildi. Tedavi başlangıcı ile tedavi sonu boy SDS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı ($p<0.05$). 1, 2. yıl ve tedavi sonundaki değerler, tedavi başlangıcı ile karşılaştırıldığında 1, 2. yıl ve tedavi sonu vücut ağırlık, vücut ağırlık SDS, VKİ ve VKİ SDS'inde giderek artış tespit edildi (Tablo 5). Tedavinin 6, 12, 18, 24. ay ve tedavi sonunda VKİ ve VKİ SDS değerlerindeki artış, tedavi başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6).



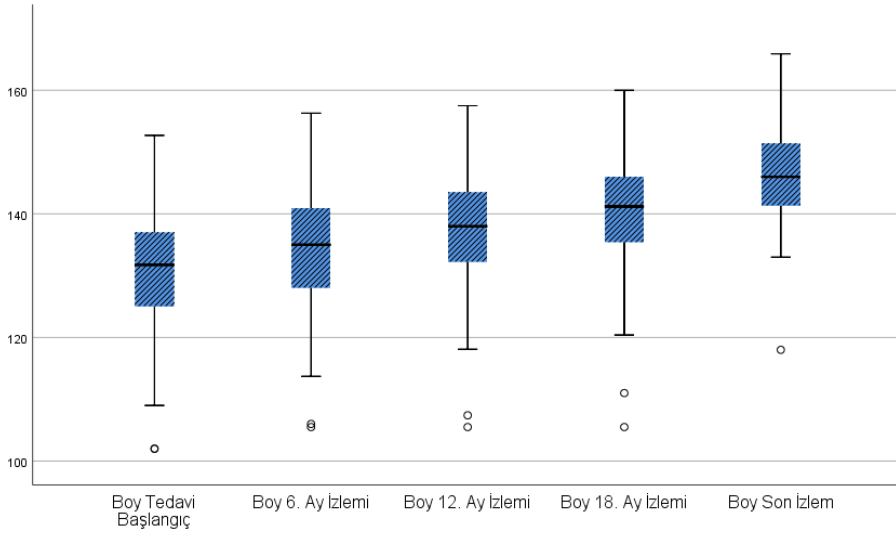
Şekil 6. Boy SDS, Kilo SDS ve VKİ SDS değerlerinin zamana bağlı değişimi



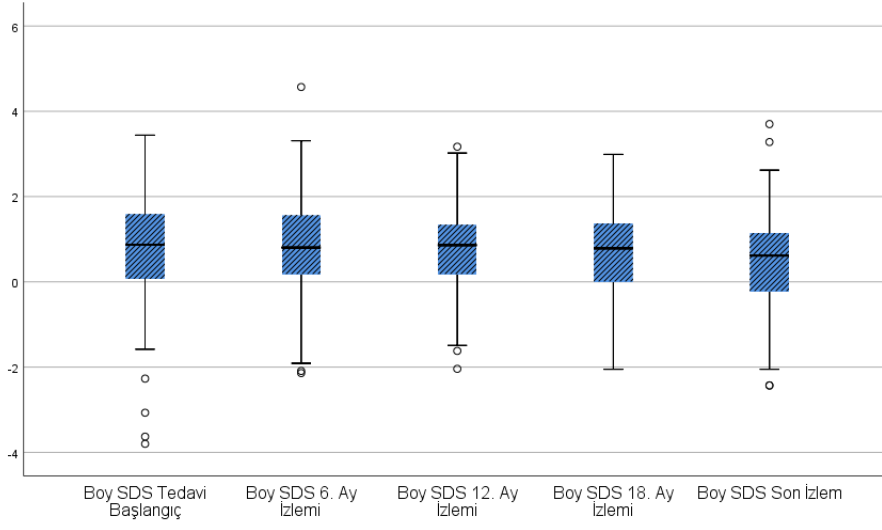
Şekil 7. SEP tanılı kız hastaların vücut ağırlığı izlem değerlerinin karşılaştırılması



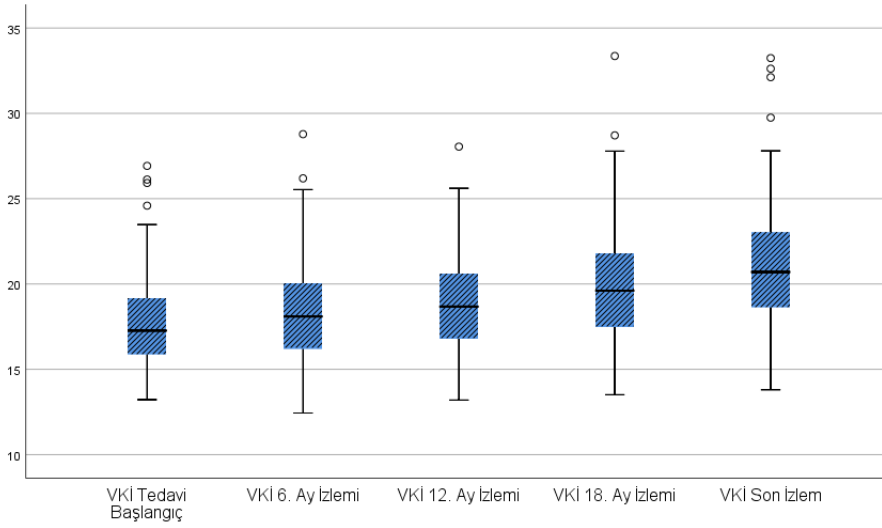
Şekil 8. SEP tanılı kız hastaların vücut ağırlığı SDS izlem değerlerinin karşılaştırılması



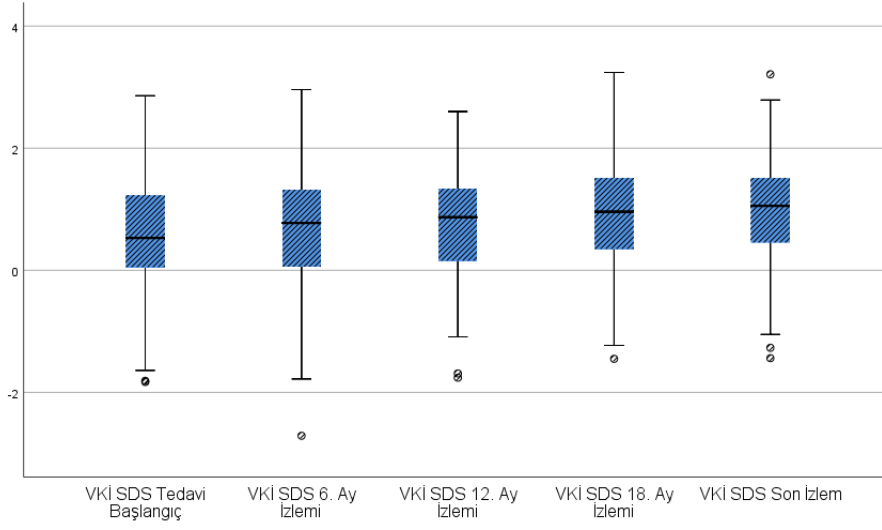
Şekil 9. SEP tanılı kız hastaların boy izlem değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 10. SEP tanılı kız hastaların boy SDS izlem değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 11. SEP tanılı kız hastaların VKİ izlem değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 12. SEP tanılı kız hastaların VKİ SDS izlem değerlerinin karşılaştırılması

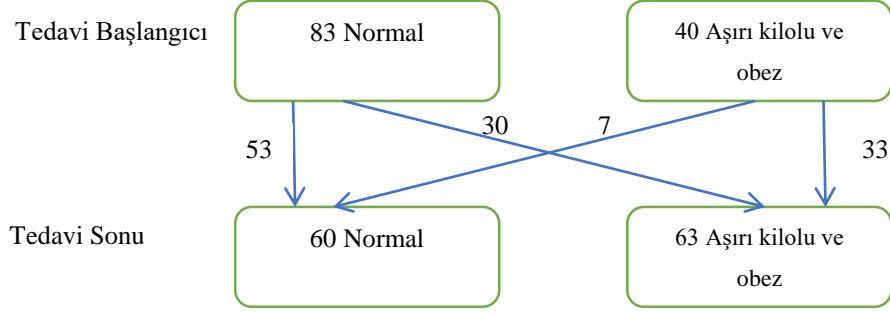
Tablo 6. SEP tanılı kız hastaların 2 yıllık tedavi sonunda VKİ ve VKİ SDS izlem değerleri

	VKİ (kg/m ²) Ortalama±SD	P*	VKİ SDS Ortalama±SD	P**
Tedavi Başlangıç	17,78±2,75		0,57±0,97	
6. Ay İzlemi (n=123)	18,35±3,00	0,000 ¹⁻²	0,65±0,99	0,003 ¹⁻²
12. Ay İzlemi (n=123)	18,92±2,99	0,000 ¹⁻³	0,74±0,91	0,001 ¹⁻³
18. Ay İzlemi (n=120)	19,86±3,41	0,000 ¹⁻⁴	0,88±0,88	0,000 ¹⁻⁴
24. Ay İzlemi (n=123)	20,34±3,65	0,000 ¹⁻⁵	0,86±0,96	0,000 ¹⁻⁵
Son İzlem	21,00±3,66	0,000 ¹⁻⁶	0,92±0,93	0,000 ¹⁻⁶

Wilcoxon, T Test, P*: Tedavi başlangıcı ile 6, 12, 18, 24. ay ve tedavi sonu ortalama VKİ değerlerinin karşılaştırılması, P**:
Tedavi başlangıcı ile 6, 12, 18, 24. ay ve tedavi sonu ortalama VKİ SDS değerlerinin karşılaştırılması, ¹⁻²= tedavi başlangıç-6.
ay izlemi, ¹⁻³= tedavi başlangıç-12. ay izlemi, ¹⁻⁴= tedavi başlangıç-18. ay izlemi, ¹⁻⁵= tedavi başlangıç-24. ay izlemi, ¹⁻⁶= tedavi
başlangıç-son izlem

Aşırı kilolu ve obez hasta sayısı tedavi başlangıcında sırası ile 23 hasta (%18,6) ve 17 hasta (%13,8) iken, tedavi sonunda 26 hasta (%21,1) ve 37 hasta (%30) idi. Tedavi başlangıcında obez olan 17 hastadan, son izlemde 3 hasta normal

kilolu, 7 hasta aşırı kilolu, 7 hasta obezdi. Tedavi başlangıcında aşırı kilolu olan 23 hastadan 11'i son izlemde obez, 8'i aşırı kilolu ve 4'ü ise normal kiloydaydı. Tedavi başlangıcında normal kiloda olan 83 hastanın son izlemde 8'i (%9,6) obez, 22'si (%26,5) aşırı kilolu ve kalan 53 (%63,8) hasta ise normal kilodaydı (Şekil 13).



Şekil 13. SEP tanılı kız hastalarda tedavi sonunda obezite değişimi

Normal kilolu hastalarda GnRH_a tedavisi sonunda ortalama VKİ SDS değeri (0.63±0.89) tedavi başlangıcına göre (0.03±0.69) istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p=0.000). Aşırı kilolu ve obez hastalarda tedavi sonunda ortalama VKİ SDS değeri (1.55±0.68) tedavi başlangıcına göre (1.59±0.47) azalma saptandı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.706) (Tablo 7).

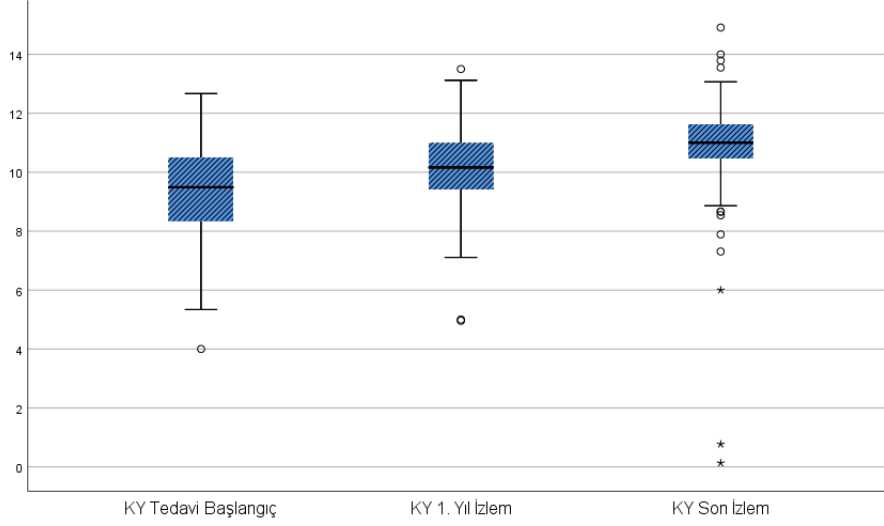
Tablo 7. Tedavi başlangıcındaki vücut kompozisyonuna göre SEP tanılı kız hastaların tedavi sonundaki VKİ SDS değerleri

	Ted. Başlangıç VKİ SDS Ortalama±SD	Ted. Sonu VKİ SDS Ortalama±SD	P
Normal kilolu (n=83)	0,03±0,69	0,63±0,89	0,000*
Aşırı kilolu (n=40)	1,59±0,47	1,55±0,68	0,706

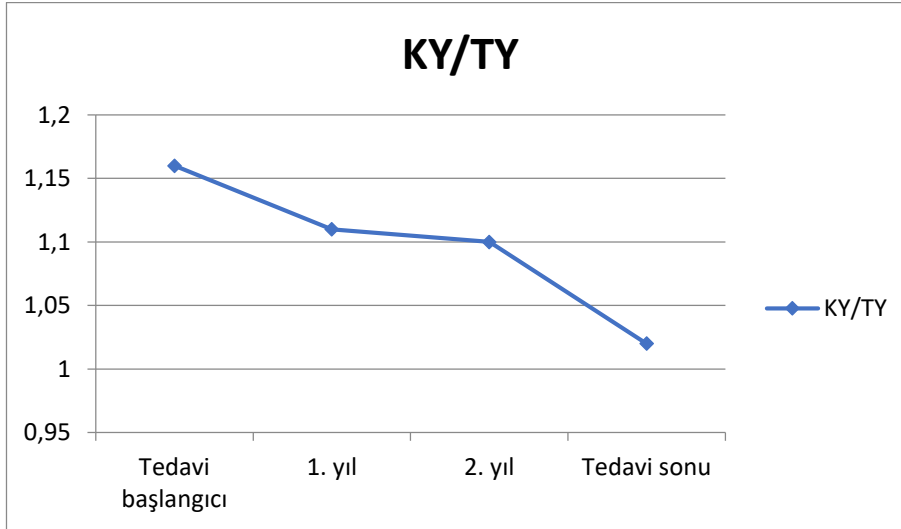
Wilcoxon Test, p: Tedavi başlangıcı ile tedavi sonu değerlerin karşılaştırılması

Tedavi başlangıcı ile karşılaştırıldığında 1, 2. yıl ve tedavi sonu KY/TY oranında ve KY-TY farkında giderek azalma tespit edildi. Tedavi başlangıcı ile

tedavi sonundaki bu azalma, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulundu ($p<0.05$) (Tablo 5, Şekil 15).



Şekil 14. SEP tanılı kız hastaların KY izlem değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 15: GnRH agonisti tedavisi sonunda SEP tanılı kız hastaların KY/TY değişim grafiği

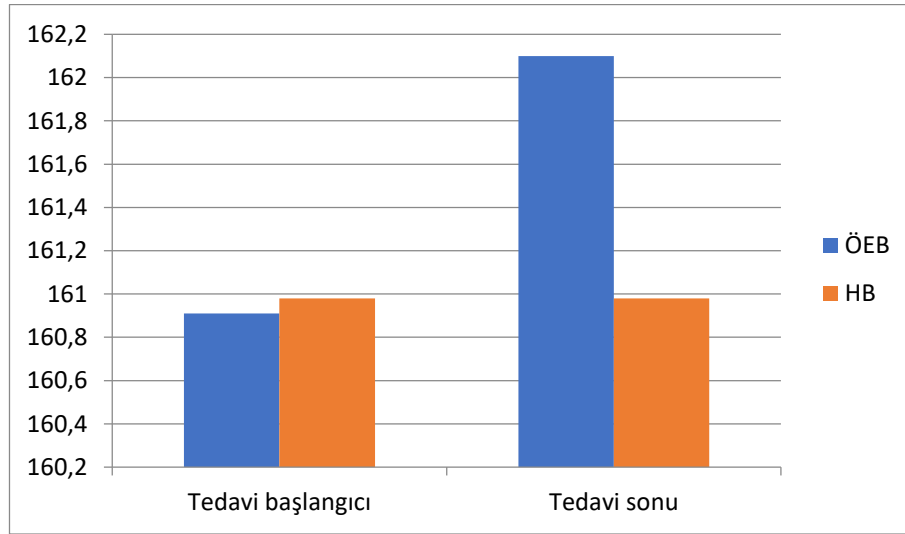
SEP tanılı hastaların tedavi başlangıç ortalama ÖEB: $160,91\pm 6,85$ cm, HB: $160,98\pm 6,17$ cm, ÖEB SDS: $-0,34\pm 1,05$ cm idi. Tedavi başlangıcı ile karşılaştırıldığında; tedavi sonunda ÖEB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı

artış saptandı ($p < 0.05$). Hedef boy ile tedavi sonu ÖEB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzey korelasyon mevcuttur ($r: 0,36$, $p: 0,002^*$). Tedavi sonunda ortalama ÖEB'nin ($162,10 \pm 6,17$ cm), ortalama HB'yi ($160,98 \pm 6,17$ cm) geçtiğini saptandı (Tablo 8, Şekil 16).

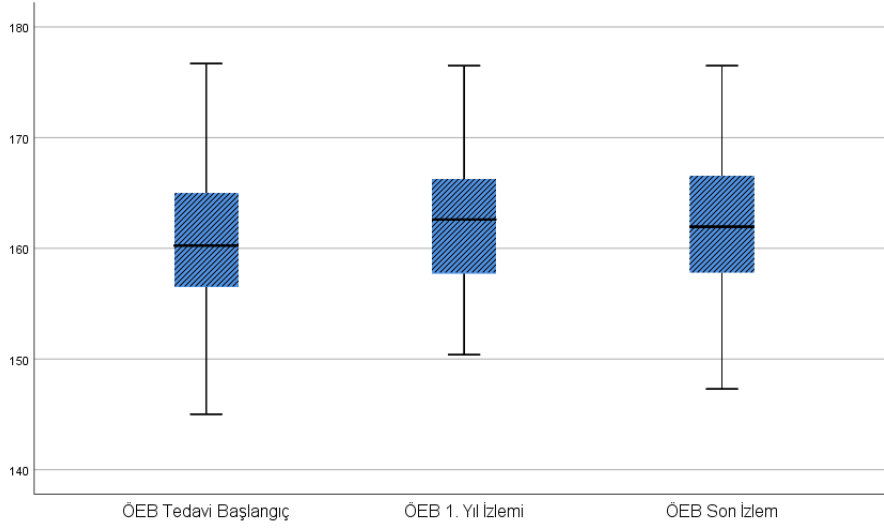
Tablo 8. SEP tanılı kız hastaların ÖEB ve HB izlem değerleri

	Ted. başlangıç (n:109) Ortalama±SD	Ted. sonu (n:122) Ortalama±SD	p
ÖEB (cm)	160,91±6,85	162,10±6,17	0,004*
HB (cm)	160,98±6,17	160,98±6,17	
ÖEB SDS	-0,34±1,05	-0,14±0,99	0,237

T Test, HB: Hedef boy, ÖEB: Öngörülen erişkin boy, SD: Standart deviasyon, SDS: Standart deviasyon skoru, p: Tedavi başlangıcı ile tedavi sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması



Şekil 16: SEP tanılı kız hastaların ÖEB ve HB değişim grafiği



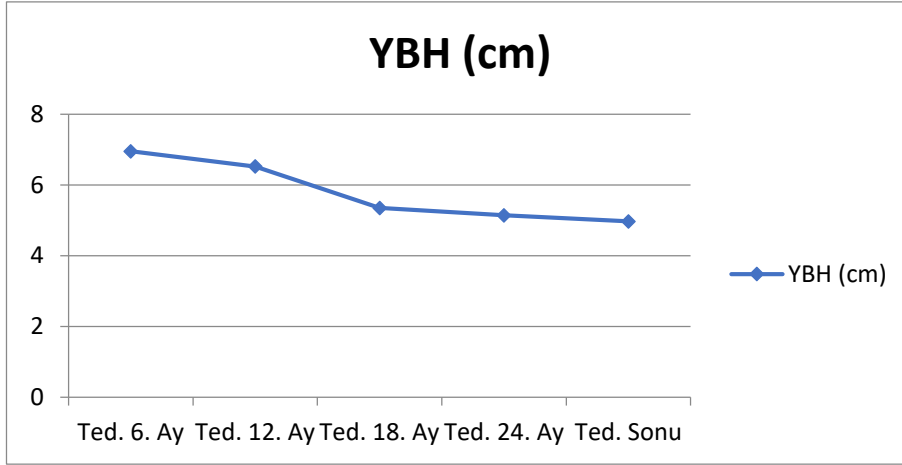
Şekil 17. SEP tanılı kız hastaların ÖEB izlem değerleri

SEP tanılı hastaların YBH'nın izlemlerde giderek azaldığı saptandı. Tedavinin 6. ayında ortalama YBH: 6,95±2,43 cm, tedavi sonunda YBH: 4,97±1,58cm idi. Tedavinin 6. ayı ile karşılaştırıldığında; tedavi sonunda YBH ve YBH SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p=0.00). (Tablo 9, Şekil 18).

Tablo 9. En az 2 yıl tedavi alan SEP tanılı kız hastaların YBH izlem değerleri

	Ted.6.Ay (n:123) Ortalama±SD	Ted.1.Yıl (n:123) Ortalama±SD	Ted.18.Ay (n:120) Ortalama±SD	Ted.2.Yıl (n:114) Ortalama±SD	Ted.Sonu (n:123) Ortalama±SD	P
YBH (cm/yıl)	6,40±2,35	6,10±1,75	5,35±1,70	5,14±1,59	4,97±1,58	0,000*
YBH SDS (cm/yıl)	0,18±2,27	0,19±1,80	-0,48±1,58	-0,69±1,37	-0,93±1,18	0,000*

YBH: Yıllık Büyüme Hızı, SD: Standart deviasyon, SDS: Standart deviasyon skoru, p: Tedavi 6. Ay izlemi ile tedavi sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması



Şekil 18. SEP tanılı kız hastaların YBH değişim grafiği

SEP tanılı kız hastaların antropometrik ölçümlerinin tedavi türüne göre tedavi sonundaki değerler, tedavi başlangıcı ile karşılaştırıldığında; leuprolid asetat (n=17) ve triptorelin asetat (n=103) tedavisi uygulanan hastalarda tedavi sonunda boy, vücut ağırlığı, VKİ ve VKİ SDS'sinin istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü ($p<0,05$). Leuprolid asetat ile tedavi edilen hastaların tedavi başlangıcı ile tedavi sonu vücut ağırlığı SDS'leri arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Triptorelin asetat ile tedavi edilen hastaların tedavi başlangıcı ile tedavi sonu boy SDS'leri arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$). 3 (%2.5) hastaya önce triptorelin tedavisi başlanıp farklı sebeplerle (ilacın temin edilememesi, HHG aksının yetersiz baskılanması vb) leuprolid asetat tedavisine geçildi. Triptorelin asetat ile tedavi edilen hastaların tedavi sonu ÖEB'nin tedavi başlangıcı ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı ($p<0,05$). Tedavi sonunda leuprolid asetat ile triptorelin asetat tedavileri verilen hastaların vücut ağırlığı, boy, VKİ, ÖEB ve SDS'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. SEP tanılı kız hastaların GnRH agonisti türüne göre antropometrik ölçümleri

	Leuprolid asetat (n=17) Ortalama±SD			Triptorelin asetat (n=103) Ortalama±SD			
	Ted. başlangıcı	Ted. sonu	p*	Ted. başlangıcı	Ted. sonu	p**	
Vücut ağırlık (kg)	28,79±7,56	43,20±8,46	0,001*	31,21±8,26	45,78±11,30	0,000*	0,649
Vücut ağırlık SDS	0,81±1,14	1,09±0,92	0,022*	0,79±1,18	0,95±1,06	0,107	0,610
Boy (cm)	129,13±12,86	143,63±9,57	0,000*	131,22±9,14	146,58±7,07	0,000*	0,134
Boy SDS	0,82±1,68	0,63±1,23	0,074	0,79±1,15	0,51±1,16	0,009*	0,697
VKİ (kg/m²)	17,73±2,04	20,80±2,88	0,000*	17,85±2,85	21,11±3,81	0,000*	0,868
VKİ SDS	0,70±0,88	1,04±0,84	0,012*	0,58±0,97	0,92±0,96	0,000*	0,626
ÖEB (cm)	162,00±7,68	163,36±5,92	0,136	160,74±6,70	161,80±6,16	0,017*	0,169
ÖEB SDS	-0,18±1,17	-0,09±1,22	0,972	-0,37±1,02	-0,17±0,93	0,297	0,820

Wilcoxon – T Test – Mann Whitney Test, n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, SDS: Standart deviasyon skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi, p*: Leuprolid asetat ile tedavi edilen hastaların tedavi başlangıcı ile tedavi sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması, p**: Leuprolid asetat ile tedavi edilen hastaların tedavi başlangıcı ile tedavi sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması, p***: Tedavi sonunda hastaların Leuprolid asetat ile triptorelin asetat ortalama değerlerin karşılaştırılması

Hastaların tedavi başlangıcında GnRH agonisti enjeksiyonu veya LHRH uyarı testi sonrası uyarılmış zirve ortalama laboratuvar değerleri; LH: 12,42±10,79 mIU/mL, FSH: 14,05±5,50 mIU/mL idi. Tedavi sonunda GnRH agonisti enjeksiyonu sonrası uyarılmış zirve ortalama laboratuvar değerleri; LH: 1,19±1,42 mIU/mL, FSH: 2,38±1,51 mIU/mL, E2: 8,94±9,39 idi. Tedavi izlemleri boyunca ve tedavi sonu LH, FSH ve E2 düzeylerinin, tedavi başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında azaldığı görüldü. LH'daki bu baskılanmanın en çok 1. yıl izleminde olduğu ve sonra giderek arttığı görüldü (Tablo 11).

Tablo 11. SEP tanılı kız hastaların laboratuvar sonuçlarının izlem değerleri

	Ted. Başlangıç (n:68) Ortalama±SD	Ted.6.Ay (n:123) Ortalama±SD	Ted.1.Yıl (n:123) Ortalama±SD	Ted.18.Ay (n:120) Ortalama±SD	Ted.2.Yıl (n:114) Ortalama±SD	Ted.Sonu (n:123) Ortalama±SD	p
u LH (mIU/mL)	12,42±10,79 (2,31-60,06)	0,97±0,74 (0,10-3,85)	0,88±0,79 (0,10-3,92)	0,95±0,86 (0,03-3,56)	1,12±1,18 (0,10-5,52)	1,19±1,42 (0,10-5,52)	0,000*
u FSH (mIU/mL)	14,05±5,49 (4,45-28,47)	1,29±0,73 (0,25-3,79)	1,67±1,63 (0,39-12,34)	1,94±1,14 (0,44-7,02)	2,28±1,36 (0,61-6,52)	2,38±1,51 (0,00-7,55)	0,000*
u E2 (pg/mL)		6,18±3,43 (0,10-3,85)	6,35±3,73 (5- 32,57)	6,57±4,89 (5-36,29)	8,20±8,09 (5-46,72)	8,94±9,39 (5-57,32)	

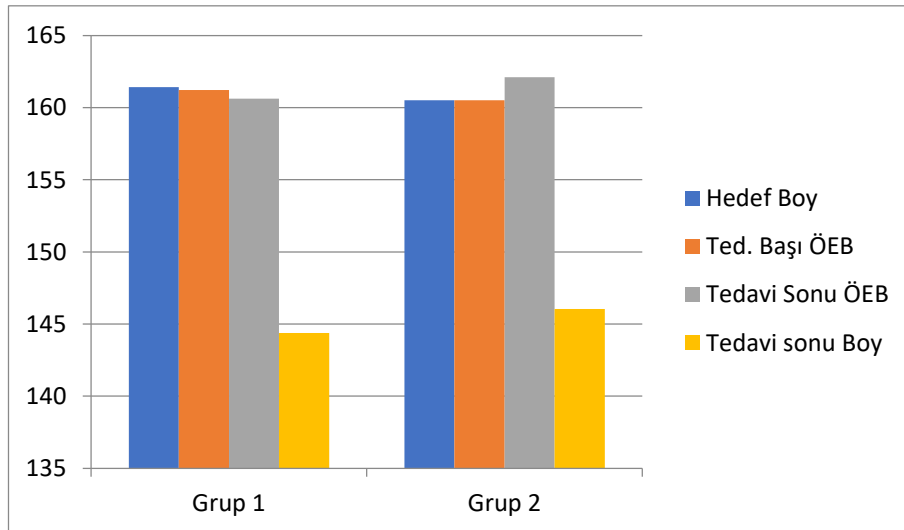
Wilcoxon Test, n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Luteinize hormon, E2: Östradiol, mL: mililitre, pg:pikogram, p: Tedavi başlangıcı ile tedavi sonu GnRH_a/LHRH ile uyarılmış hormonların ortalama değerlerin karşılaştırılması

SEP tanılı kız hastaların boy özelliklerinin yaşlarına göre karşılaştırılmasında; Grup 1 ve Grup 2 arasında hedef boylar benzerdi ($p=0,532$). Grup 1 ve Grup 2 arasında tedavi başlangıcında ve sonunda ÖEB ve ÖEB SDS değerleri benzerdi ($p>0,05$). Grup 1 ve Grup 2 arasında tedavi başlangıcı ve sonunda boy ölçümleri ve boy kazançları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Grup 1 ve Grup 2 arasında tedavi başlangıcı ve sonunda tedavi başlangıcı ve sonunda boy SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 12, Şekil 19).

Tablo 12. SEP tanılı kız hastaların boy özelliklerinin yaşlarına göre karşılaştırılması

	Grup 1 (< 8yaş) (n=63) Ortalam±SD	Grup 2 (>8yaş) (n=60) Ortalam±SD	p
Yaş (yıl)	7,23±0,80	8,87±0,54	
HB (cm)	161,42±5,94	160,52±6,46	0,487
Ted. Başlangıç ÖEB (cm)	161,22±6,93	160,62±6,80	0,650
Ted. Sonu ÖEB (cm)	161,93±6,76	162,29±5,51	0,747
Ted. Başlangıç ÖEB SDS	-0,29±1,06	-0,39±1,04	0,650
Ted. Sonu ÖEB SDS	0,08±1,05	-0,31±0,91	0,096
Ted. Başlangıç Boy (cm)	125,64±8,76	136,52±6,85	0,000*
Ted. Sonu Boy (cm)	144,23±7,84	148,00±6,50	0,004*
Ted. Başlangıç Boy SDS	0,64±1,32	0,91±1,23	0,269
Ted. Sonu Boy SDS	0,63±1,18	0,42±1,14	0,317

Mann-Whitney Test, T Test, HB: Hedef boy, ÖEB: Öngörülen son boy, SD: Standart deviasyon, SDS: Standart deviasyon skoru, p*: Grup 1 ile Grup 2 arasında ortalama değerlerin karşılaştırılması



Şekil 19: Gruplarda Hedef Boy, ÖEB ve Tedavi Sonu Boy Karşılaştırma Grafiği

4.3. Tedavi Başlangıcında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik Bulgular, Kemik Yaşı ve Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

SEP tanılı kız hastaların yaş gruplarına göre antropometrik özellikleri karşılaştırıldığında; boy, kilo ve VKİ'leri Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu hastaların boy SDS, kilo SDS ve VKİ SDS'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hastaların KY ve KY SDS değerleri Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Hastalarda ÖEB, ÖEB SDS, KY/TY oranları ve KY-TY farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,857$). (Tablo 13)

Tablo 13. Tedavi başlangıcında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=63) Ortalama±SD	Grup 2 (n=60) Ortalama±SD	Tüm Grup (n=123) Ortalama±SD	p
Yaş (yıl)	7,23±0,80	8,87±0,54	8,02±1,07	0,000*
Vücut ağırlık (kg)	27,43±6,54	34,47±8,22	30,77±8,15	0,000*
Vücut ağırlık SDS	0,69±1,08	0,84±1,34	0,76±1,21	0,502
Boy (cm)	125,64±8,76	136,52±6,85	130,84±9,58	0,000*
Boy SDS	0,64±1,32	0,91±1,23	0,77±1,28	0,269
VKİ (kg/m²)	17,16±2,57	18,46±2,79	17,78±2,75	0,010*
VKİ SDS	0,47±0,98	0,67±0,96	0,57±0,97	0,269
HB (cm)	161,42±5,94	160,52±6,46	160,98±6,17	0,487
HB SDS	-0,26±0,91	-0,42±0,98		0,399
KY	8,39±1,45	10,23±1,17	9,29±1,61	0,000*
KY SDS	1,37±1,13	1,90±1,15	1,60±1,16	0,029*
ÖEB (cm)	161,22±6,94	160,62±6,80	160,91±6,85	0,650
ÖEB SDS	-0,29±1,06	-0,39±1,04	-0,34±1,05	0,650
KY/TY	1,16±0,16	1,16±0,14	1,16±0,15	0,857
KY-TY	1,16±1,13	1,36±1,25	1,26±1,19	0,178

Mann Whitney Test- T Test, n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon TY: Takvim yaşı, SDS: Standart deviasyon skoru, KY: Kemik yaşı VKİ: Vücut kitle indeksi ÖEB: Ön görülen son boy, HB: Hedef boy, p: Grup 1 ile Grup 2 arasında ortalama değerlerin karşılaştırılması

SEP tanılı kız hastaların yaş gruplarına göre laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında; bazal LH ve E2 değerleri Grup 2’de Grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek iken ($p<0,05$), bazal FSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Bu hastaların GnRHa/LHRH testleri sonrasında zirve LH ve FSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Tedavi başlangıcında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=63) Ortalama±SD	Grup 2 (n=60) Ortalama±SD	Tüm Grup (n=123) Ortalama±SD	p
bLH (mIU/mL)	1,05±1,60	1,76±1,62	1,38±1,64	0,000*
bFSH (mIU/mL)	3,12±1,70	3,78±1,86	3,43±1,80	0,063
bE2 (pg/mL)	13,05±12,49	25,50±22,41	18,96±18,87	0,001*
GnRH_a/LHRH sonrası zirve LH (mIU/mL)	11,61±10,70	14,68±11,02	12,42±10,79	0,101
GnRH_a/LHRH sonrası zirve FSH (mIU/mL)	14,38±5,35	13,01±5,96	14,05±5,49	0,392

Mann Whitney Test- T Test, n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, b FSH: Bazal folikül stimüle edici hormon, b LH: Bazal luteinize hormon, b E2: Bazal östradiol, GnRH_a: Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti, LHRH: GnRH, mL: mililitre, pg: pikogram, p: Grup 1 ile Grup 2 ortalama değerlerin karşılaştırılması

4.4.İzlemin 6. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik Bulgular ve Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

SEP tanılı kız hastaların yaş gruplarına göre antropometrik özellikleri karşılaştırıldığında; boy, kilo ve VKİ'leri Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu hastaların boy SDS, kilo SDS ve VKİ SDS'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hastaların YBH değerleri Grup 1'de Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunurken ($p<0,05$), YBH SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,052$). (Tablo 15)

Tablo 15. İzlemin 6. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik özelliklerinin ve yıllık büyüme hızının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=63) Ortalama±SD	Grup 2 (n=60) Ortalama±SD	Tüm Grup Kız (n=123) Ortalama±SD	p
Yaş (yıl)	7,72±1,08	9,33±0,61	8,51±1,19	0,000*
Vücut ağırlık (kg)	29,46±7,61	37,49±8,31	33,37±8,89	0,000*
Vücut ağırlık SDS	0,81±1,13	0,98±0,97	0,90±1,06	0,381
Boy (cm)	129,20±8,80	139,44±6,81	134,28±9,38	0,000*
Boy SDS	0,73±1,32	0,92±1,0	0,83±1,17	0,386
VKİ (kg/m²)	17,60±2,96	19,11±2,88	18,35±3,00	0,001*
VKİ SDS	0,53±1,02	0,76±0,96	0,65±0,99	0,213
YBH (cm/yıl)	6,95±2,43	5,82±2,13	6,40±2,35	0,009*
YBH SDS	0,82±2,81	-0,20±1,79	0,18±2,27	0,052

Mann Whitney Test- T Test, n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, SDS: Standart deviasyon skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi, YBH: Yıllık büyüme hızı, p: Grup 1 ile Grup 2 arasında ortalama değerlerin karşılaştırılması

SEP tanımlı kız hastaların yaş gruplarına göre laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında; GnRHa enjeksiyonu sonrası uyarılmış LH ve FSH değerleri Grup 2’de Grup 1’e göre daha yüksek bulundu, bu fark sadece uyarılmış FSH için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). (Tablo 16).

Tablo 16. İzlemin 6. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=63) Ortalama±SD	Grup 2 (n=60) Ortalama±SD	Tüm Grup (n=123) Ortalama±SD	p
GnRHa sonrası uLH (mIU/mL)	0,88±0,56	1,05±0,89	0,97±0,75	0,742
GnRHa sonrası FSH (mIU/mL)	1,21±0,78	1,37±0,67	1,29±0,73	0,037*
GnRHa sonrası uE2 (pg/mL)	6,29±3,48	6,07±3,39	6,18±3,43	0,877

Mann Whitney Test, n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, u FSH: Uyarılmış folikül stimüle edici hormon, b LH: Uyarılmış luteinize hormon, b E2: Uyarılmış östradiol, GnRHa: Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti, mL: mililitre, pg: pikogram, p: Grup 1 ile Grup 2 ortalama değerlerin karşılaştırılması

4.5. İzlemin 12. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik Bulgular, Kemik Yaşı, Yıllık Büyüme Hızı ve Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

SEP tanımlı kız hastaların yaş gruplarına göre antropometrik özellikleri karşılaştırıldığında; boy, kilo ve VKİ'leri Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu hastaların boy SDS ve vücut ağırlığı SDS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Grup 2'de Grup 1'e göre VKİ SDS değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Hastaların YBH ve YBH SDS değerleri Grup 1'de Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Hastaların KY değerleri Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu hastalarda KY/TY oranları, KY-TY farkı, KY SDS, ÖEB ve ÖEB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). (Tablo 17)

Tablo 17. İzlemin 12. ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik özellikleri, Kemik Yaşı, Yıllık Büyüme Hızının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=63) Ortalama±SD	Grup 2 (n=60) Ortalama±SD	Tüm Grup (n=123) Ortalama±SD	p
Yaş (yıl)	8,27±1,00	9,80±0,52	9,02±1,11	0,000*
Vücut ağırlık (kg)	31,70±6,93	40,89±9,02	36,18±9,22	0,000*
Vücut ağırlık SDS	0,80±0,91	1,08±0,95	0,94±0,93	0,101
Boy (cm)	132,45±8,71	142,27±6,51	137,24±9,13	0,000*
Boy SDS	0,79±1,08	0,85±0,93	0,82±1,00	0,746
VKİ (kg/m²)	17,90±2,66	19,99±2,97	18,92±2,99	0,000*
VKİ SDS	0,58±0,95	0,91±0,85	0,74±0,91	0,048*
YBH (cm/yıl)	6,52±1,80	5,67±1,59	6,10±1,75	0,007*
YBH SDS	0,94±1,69	-0,41±1,67	0,19±1,80	0,000*
KY	9,33±1,62	10,82±1,06	10,04±1,56	0,000*
KY SDS	1,27±1,03	1,37±0,96	1,32±0,99	0,652
ÖEB (cm)	161,28±6,46	162,27±5,25	161,77±5,89	0,403
ÖEB SDS	-0,25±0,96	-0,14±0,80	-0,20±0,88	0,509
KY/TY	1,12±0,13	1,11±0,09	1,11±0,11	0,386
KY-TY	1,04±0,02	1,03±0,88		0,941

Mann Whitney Test- T Test, n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon TY: Takvim yaşı, SDS: Standart deviasyon skoru, KY: Kemik yaşı VKİ: Vücut kitle indeksi ÖEB: Ön görülen son boy, HB: Hedef boy, p: Grup 1 ile Grup 2 arasında ortalama değerlerin karşılaştırılması

SEP tanılı kız hastaların yaş gruplarına göre laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında; Grup 1 ve Grup 2’de GnRHa enjeksiyonu sonrası uyarılmış LH, FSH ve E2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). (Tablo 18).

Tablo 18. İzlemin 12. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=63) Ortalama±SD	Grup 2 (n=60) Ortalama±SD	Tüm Grup (n=123) Ortalama±SD	p
GnRHa sonrası LH (mIU/mL)	0,98±0,91	0,77±0,64	0,88±0,79	0,303
GnRHa sonrası FSH (mIU/mL)	1,68±1,94	1,66±1,23	1,67±1,63	0,113
GnRHa sonrası E2 (pg/mL)	6,19±2,93	6,52±4,46	6,35±3,73	0,582

Mann Whitney Test, n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, u FSH: Uyarılmış folikül stimüle edici hormon, b LH: Uyarılmış luteinize hormon, b E2: Uyarılmış östradiol, GnRHa: Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti, mL: mililitre, pg: pikogram, p: Grup 1 ile Grup 2 ortalama değerlerin karşılaştırılması

4.6.İzlemin 18. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik Bulgular, Yıllık Büyüme Hızı ve Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

SEP tanılı kız hastaların yaş gruplarına göre antropometrik özellikleri karşılaştırıldığında; boy, kilo ve VKİ'leri Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu hastaların boy SDS, vücut ağırlığı SDS ve VKİ SDS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hastaların YBH ve YBH SDS değerleri Grup 1'de Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. İzlemin 18. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik özelliklerinin ve yıllık büyüme hızının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=61) Ortalama±SD	Grup 2 (n=59) Ortalama±SD	Tüm Grup (n=120) Ortalama±SD	p
Yaş (yıl)	8,81±1,01	10,36±0,53	9,57±1,13	0,000*
Vücut ağırlık (kg)	35,02±9,24	44,54±9,53	39,70±10,49	0,000*
Vücut ağırlık SDS	0,92±0,97	1,11±0,95	1,01±0,96	0,264
Boy (cm)	135,53±8,83	145,14±6,64	140,26±9,17	0,000*
Boy SDS	0,76±1,07	0,68±0,95	0,72±1,00	0,657
VKİ (kg/m²)	18,83±3,48	20,94±3,02	19,86±3,41	0,000*
VKİ SDS	0,73±0,94	1,03±0,78	0,88±0,88	0,063
YBH (cm/yıl)	5,67±1,56	5,00±1,79	5,35±1,70	0,034*
YBH SDS	-0,06±1,50	-0,86±1,58	-0,48±1,58	0,008*

Mann Whitney Test- T Test, n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, SDS: Standart deviasyon skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi, YBH: Yıllık büyüme hızı, p: Grup 1 ile Grup 2 arasında ortalama değerlerin karşılaştırılması

SEP tanılı kız hastaların yaş gruplarına göre laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında; GnRH α enjeksiyonu sonrası uyarılmış LH, FSH değerleri Grup 2'de Grup 1'e göre daha yüksek bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). (Tablo 20).

Tablo 20. İzlemin 18. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=61) Ortalama±SD	Grup 2 (n=57) Ortalama±SD	Tüm Grup (n=118) Ortalama±SD	p
GnRHa sonrası LH (mIU/mL)	0,91±0,68	1,00±1,02	0,96±0,86	0,941
GnRHa sonrası FSH (mIU/mL)	1,93±1,27	1,96±0,99	1,94±1,14	0,337
GnRHa sonrası E2 (pg/mL)	5,85±2,72	7,34±6,40	6,57±4,89	0,537

Mann Whitney Test, n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, u FSH: Uyarılmış folikül stimüle edici hormon, b LH: Uyarılmış luteinize hormon, b E2: Uyarılmış östradiol, GnRHa: Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti, mL: mililitre, pg: pikogram, p: Grup 1 ile Grup 2 ortalama değerlerin karşılaştırılması

4.7.İzlemin 24. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik Bulgular, Kemik Yaşı, Yıllık Büyüme Hızı ve Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

SEP tanılı kız hastaların yaş gruplarına göre antropometrik özellikleri karşılaştırıldığında; boy, kilo ve VKİ'leri Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu hastaların boy SDS, vücut ağırlığı SDS ve VKİ SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hastaların YBH değerleri benzerdi ($p>0,05$) ve YBH SDS değerleri Grup 1'de Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Hastaların KY değerleri Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu hastalarda KY/TY oranları, KY-TY farkları, ÖEB ve ÖEB SDS'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). (Tablo 21)

Tablo 21. İzlemin 24. ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik özellikleri, Kemik Yaşı, Yıllık Büyüme Hızının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=60) Ortalama±SD	Grup 2 (n=54) Ortalama±SD	Tüm Grup (n=114) Ortalama±SD	p
Yaş (yıl)	9,28±1,24	10,86±0,58	10,03±1,26	0,000*
Vücut ağırlık (kg)	37,57±9,62	46,97±10,66	42,02±11,13	0,000*
Vücut ağırlık SDS	0,89±0,96	0,99±1,07	0,94±1,01	0,613
Boy (cm)	138,81±8,83	147,14±6,92	142,76±8,98	0,000*
Boy SDS	0,70±1,09	0,41±1,02	0,56±1,07	0,152
VKİ (kg/m²)	19,33±3,63	21,47±3,35	20,34±3,65	0,002*
VKİ SDS	0,74±1,00	1,00±0,90	0,86±0,96	0,137
YBH (cm/yıl)	5,40±1,64	4,85±1,49	5,14±1,59	0,065
YBH SDS	-0,42±1,48	-0,96±1,19	-0,69±1,37	0,039*
KY	10,19±1,44	11,59±1,14	10,88±1,47	0,000*
KY SDS	1,29±1,18	1,23±1,03	1,26±1,11	0,815
ÖEB (cm)	161,24±6,44	161,91±5,72	161,58±6,07	0,591
ÖEB SDS	-0,29±0,98	-0,19±0,87	-0,24±0,93	0,594
KY/TY	1,13±0,29	1,07±0,09	1,10±0,21	0,170
KY-TY	0,94±1,32	0,75±1,01		0,407

Mann Whitney Test- T Test, n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon TY: Takvim yaşı, SDS: Standart deviasyon skoru, KY: Kemik yaşı VKİ: Vücut kitle indeksi ÖEB: Ön görülen son boy, HB:Hedef boy, p: Grup 1 ile Grup 2 arasında ortalama değerlerin karşılaştırılması

SEP tanılı kız hastaların yaş gruplarına göre laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında; GnRH α enjeksiyonu sonrası uyarılmış LH, FSH değerleri Grup 2'de Grup 1'e göre daha yüksek bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). (Tablo 22).

Tablo 22. İzlemin 24. Ayında Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=60) Ortalama±SD	Grup 2 (n=54) Ortalama±SD	Tüm Grup (n=114) Ortalama±SD	P
GnRHa sonrası LH (mIU/mL)	0,96±0,81	1,29±1,48	1,12±1,18	0,809
GnRHa sonrası FSH (mIU/mL)	2,17±1,30	2,42±1,42	2,29±1,36	0,426
GnRHa sonrası E2 (pg/mL)	7,33±6,14	9,16±9,79	8,20±8,09	0,308

n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, u FSH: Uyarılmış folikül stimüle edici hormon, b LH: Uyarılmış luteinize hormon, b E2: Uyarılmış östradiol, GnRHa: Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti, mL: mililitre, pg:pikogram, p: Grup 1 ile Grup 2 ortalama değerlerin karşılaştırılması

4.8.İzlemin Son Kontrolünde Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik Bulgular, Kemik Yaşı, Yıllık Büyüme Hızı ve Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

SEP tanımlı kız hastaların yaş gruplarına göre antropometrik özellikleri karşılaştırıldığında; boy, kilo ve VKİ'leri Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu hastaların boy SDS, vücut ağırlığı SDS ve VKİ SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Grup 1 ve Grup 2 arasında YBH, YBH SDS, KY SDS, ÖEB, ÖEB SDS, KY/TY oranı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Hastaların KY değerleri Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). (Tablo 23)

Tablo 23. İzlemin Son Kontrolünde Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Antropometrik özellikleri, Kemik Yaşı, Yıllık Büyüme Hızının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=63) Ortalama±SD	Grup 2 (n=60) Ortalama±SD	Tüm Grup (n=123) Ortalama±SD	p
Yaş (yıl)	10,26±0,85	10,98±0,70	10,61±0,86	0,000*
Vücut ağırlık (kg)	42,95±11,09	47,62±10,22	45,23±10,89	0,007*
Vücut ağırlık SDS	0,94±1,00	0,99±1,07	0,96±1,03	0,806
Boy (cm)	144,23±7,84	148,00±6,50	146,07±7,43	0,004*
Boy SDS	0,63±1,18	0,42±1,14	0,53±1,16	0,317
VKİ (kg/m²)	21,45±3,84	21,60±3,40	21,01±3,66	0,033*
VKİ SDS	0,84±0,97	1,00±0,89	0,92±0,93	0,328
YBH (cm/yıl)	5,11±1,58	4,82±1,58	4,97±1,58	0,828
YBH SDS	-0,79±1,13	-1,06±1,22	-0,92±1,18	0,212
KY	9,99±2,39	11,59±1,04	10,76±2,03	0,000*
KY SDS	1,31±1,18	1,08±1,08	1,26±1,15	0,819
ÖEB (cm)	161,93±6,76	162,29±5,51	162,10±6,16	0,747
ÖEB SDS	0,08±1,05	-0,31±0,91	-0,14±0,99	0,096
KY/TY	0,98±0,23	1,06±0,11	1,02±1,18	0,062
KY-TY	-0,27±0,36	0,62±1,19	1,26±1,19	0,049*

n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon TY: Takvim yaşı, SDS: Standart deviasyon skoru, KY: Kemik yaşı VKİ: Vücut kitle indeksi ÖEB: Ön görülen son boy, HB:Hedef boy p: Grup 1 ile Grup 2 arasında ortalama değerlerin karşılaştırılması

SEP tanılı kız hastaların yaş gruplarına göre laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında; GnRH_a enjeksiyonu sonrası uyarılmış LH, FSH değerleri Grup 2’de Grup 1’e göre daha yüksek bulundu, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). (Tablo 24).

Tablo 24. İzlemin Son Kontrolünde Grup 1, Grup 2 ve Tüm Grupta Laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=63) Ortalama±SD	Grup 2 (n=60) Ortalama±SD	Tüm Grup (n=123) Ortalama±SD	P
GnRHa sonrası LH (mIU/mL)	0,89±0,82	1,50±1,81	1,19±1,42	0,254
GnRHa sonrası FSH (mIU/mL)	2,39±1,51	2,37±1,52	2,38±1,51	0,895
GnRHa sonrası E2 (pg/mL)	7,93±6,14	10,00±9,79	8,94±9,39	0,722

n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, u FSH: Uyarılmış folikül stimüle edici hormon, b LH: Uyarılmış luteinize hormon, b E2: Uyarılmış östradiol, GnRHa: Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti, mL: mililitre, pg: pikogram, p: Grup 1 ile Grup 2 ortalama değerlerin karşılaştırılması

SEP tanılı kız hastaların en az 2 yıllık tedavi sonunda antropometrik özellikleri, kemik yaşı, yıllık büyüme hızının izlem değerleri Tablo 25'te verilmiştir.

Tablo 25. SEP tanılı kız hastaların antropometrik özellikleri, kemik Yaşı, yıllık büyüme hızının izlem değerleri

	Ted. başlangıç (n=123) Ortalama±SD	6. ay İzlemi (n=123) Ortalama±SD	12. ay İzlemi (n=123) Ortalama±SD	18. ay İzlemi (n=120) Ortalama±SD	24. ay İzlemi (n=114) Ortalama±SD	Son İzlem (n=123) Ortalama±SD	P
Yaş (yıl)	8,02±1,07	8,51±1,19	9,02±1,11	9,57±1,13	10,03±1,26	10,61±0,86	0,000*
Vücut ağırlık (kg)	30,77±8,15	33,37±8,89	36,18±9,22	39,70±10,49	42,02±11,13	45,23±10,89	0,000*
Vücut ağırlık SDS	0,76±1,21	0,90±1,06	0,94±0,94	1,01±0,96	0,94±1,01	0,96±1,03	0,022*
Boy (cm)	130,84±9,58	134,28±9,38	137,24±9,13	140,26±9,17	142,76±8,98	146,07±7,43	0,000*
Boy SDS	0,77±1,28	0,83±1,17	0,82±1,01	0,72±1,00	0,56±1,07	0,53±1,16	0,003*
VKİ (kg/m ²)	17,78±2,75	18,35±3,00	18,92±2,99	19,86±3,41	20,34±3,65	21,00±3,66	0,000*
VKİ SDS	0,57±0,97	0,65±0,99	0,74±0,91	0,88±0,88	0,86±0,96	0,92±0,93	0,000*
KY (yıl)	9,29±1,61	-	10,04±1,56	-	10,88±1,47	10,77±2,03	0,000*
KY SDS	1,60±1,16	-	1,32±0,99	-	-	1,26±1,15	0,040*
ÖEB (cm)	160,91±6,85	-	161,77±5,89	-	161,58±6,07	162,10±6,16	0,004*
ÖEB SDS	-0,34±1,05	-	-0,20±0,88	-	-0,24±0,93	-0,14±0,99	0,237
YBH (cm/yıl)	-	6,40±2,35	6,10±1,75	5,35±1,70	5,14±1,59	4,97±1,58	
YBH SDS	-	0,18±2,27	0,19±1,80	-0,48±1,58	-0,69±1,37	-0,93±1,18	
KY/TY	1,16±0,15	-	1,11±0,11	-	1,10±0,21	1,02±0,19	0,000*
KY-TY	1,26±1,19	-	1,04±0,95	-	0,84±1,17	0,16±1,94	0,000*

Wilcoxon Test, T Test, n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, TY: Takvim yaşı, SDS: Standart deviasyon skoru, KY: Kemik yaşı VKİ: Vücut kitle indeksi, ÖEB: Öngörülen son boy, YBH: Yıllık büyüme hızı, p: Tedavi başlangıcı ile tedavi sonu ortalama değerlerin karşılaştırılması

SEP tanılı kız hastaların laboratuvar özelliklerinin izlem değerleri Tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 26. SEP tanı kızı hastaların laboratuvar özelliklerinin izlem değerleri

	Tanı Bazal Değerler (n=123) Ortalama±SD	Tanıda LHRH Sonrası (n=56) Ortalama±SD	Tanıda GnRHa Sonrası (n=12) Ortalama±SD	6. ay İzlemi (n=123) Ortalama±SD	12. ay İzlemi (n=122) Ortalama±SD	18. ay İzlemi (n=118) Ortalama±SD	24. ay İzlemi (n=114) Ortalama±SD	Son İzlem (n=123) Ortalama±SD	p
u LH (mIU/mL)	1,38±1,64 (0,10-8,98)	11,65±10,48 (2,31-60,06)	16,00±11,94 (3,02-43,41)	0,97±0,74 (0,10-3,85)	0,88±0,79 (0,10-3,92)	0,95±0,86 (0,03-3,56)	1,12±1,18 (0,10-5,52)	1,19±1,42 (0,10-5,52)	0,000*
u FSH (mIU/mL)	3,43±1,80 (0,54-7,79)	14,42±5,23 (4,87-28,47)	12,22±6,61 (4,45-26,70)	1,29±0,73 (0,25-3,79)	1,67±1,63 (0,39-12,34)	1,94±1,14 (0,44-7,02)	2,28±1,36 (0,61-6,52)	2,38±1,51 (0,00-7,55)	0,000*
u E2 (pg/mL)	18,96±18,87 (5-88,42)	-	-	6,18±3,43 (0,10-3,85)	6,35±3,73 (5-32,57)	6,57±4,89 (5-36,29)	8,20±8,09 (5-46,72)	8,94±9,39 (5-57,32)	

Wilcoxon Test, n: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, u FSH: Uyarılmış folikül stimüle edici hormon, u LH: Uyarılmış luteinize hormon, u E2: Uyarılmış östradiol, GnRHa: Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti, LHRH: GnRH, mL: mililitre, pg: pikogram, p: Tedavi başlangıcı ile tedavi sonu GnRHa/LHRH ile uyarılmış hormonların ortalama değerlerin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Erken puberte, sekonder cinsiyet karakterlerinin kız çocuklarında sekiz, erkek çocuklarında dokuz yaşından önce oluşmaya başlaması veya kız ve erkek çocuklarında pubertenin ortalama beklenen başlama zamanından 2,5 standart deviasyon daha önce başlaması olarak tanımlanır (36, 62, 63). Fakat erkene kaymış puberte için belirlenmiş standart bir yaş aralığı yoktur. Tedavi kararı alınırken klinik seyrin belirlenmesi önemlidir. Erken pubertenin hızlı ilerleyici tipinde tedavi başlama endikasyonu olmakla birlikte tanı koyarken; gonadotropinlerin pubertal düzeyde salgılanması, boy uzamasında hızlanma, iskelet maturasyon hızında artma, kemik yaşında anlamlı derecede ilerleme ve puberte evresinin Tanner evrelemesine göre hızlı ilerlemesi gibi kriterler kullanılmaktadır (71). GnRH_a, SEP tedavisi için standart olarak kullanımı kabul gören ilaç tedavisidir (83). SEP tedavisinde amaç, pulsatil gonadotropin salınımını baskılayarak, hızlanmış cinsel olgunlaşmayı normal pubertal yaşa gelinceye kadar kontrol altında tutmak, epifiz plaklarının erken kapanmasının önüne geçilerek final yetişkin boy kaybını önlemek, çocuğu psikososyal sorunlardan korumak ve kız çocuklarını erken yaşlardan itibaren gelişen yüksek östrojen maruziyetinin oluşturabileceği geç komplikasyonlardan korumaktır (1, 81). Tedavinin izleminde dikkate edilecek hususlar (95);

- Final boya ulaşıncaya kadar belirli aralıklarla vücut ağırlığı, boy, büyüme temposu, ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi takip edilmelidir.
- Tedavi etkinliğini değerlendirmek için enjeksiyon öncesi her iki cinsiyette bazal LH (96), erkeklerde total testosteron bakılmalıdır. Erkek olgularda total testosteron tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılırken, kızlarda östradiol kullanılması önerilmemektedir.
- Tedavi başladıktan 6 ay sonra tedavi etkinliğini değerlendirmek için GnRH uyarı testi ve pelvik USG ile over ve uterus boyutları değerlendirilmelidir (97).

- Klinik izlemde, pubertesi baskılanamayan veya tedavi uyumsuzluğundan şüphelenilen olgularda GnRH uyarı testleri ile zirve LH yanıtı ile hipofiz-gonad aksı değerlendirilmelidir.
- Kemik maturasyonu için yıllık kemik yaşı tayini yapılmalıdır
- GnRH analog tedavisi ile baskılanma sağlanamayan olgularda önce doz artışı, gerekirse 28 günlük sürenin 21 güne düşürülmesi denenebilir.

Çalışmamızda GnRHa tedavisi alan idiyopatik SEP tanılı 123 kız hastada tedavinin antropometrik ve laboratuvar bulguları üzerindeki etkileri ve tedavinin erişkin boya etkisini ÖEB'nin hesaplanarak değerlendirilmesini amaçladık.

5.1.Santral Erken Puberteli Kız Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmamızda 5.2–10.8 yaş aralığında tanı alarak GnRHa ile tedavi edilen 123 hastanın ortalama başvuru yaşı 8.02 ± 1.02 yıl idi. Hastalar tanı yaşlarına göre 2 gruba ayrıldı. Tanı yaşı 8 yaş altı olan hastalar Grup 1'i, 8 yaş ve üzeri olan hastalar Grup 2'yi oluşturdu. Grup 1'de 63 hasta (% 51,2), Grup 2'de 60 hasta (% 48,8) vardı. Hastaların tedavisinde düşük doz (3.75 mg/4 hafta) 2 farklı GnRH analogu kullanıldı; 103 (%83.7) hastaya triptorelin asetat tedavisi, 17 (%13,8) hastaya leuprolid asetat tedavisi verilirken, 3 (%2.5) hastaya önce triptorelin tedavisi başlanıp farklı sebeplerle (ilacın temin edilememesi, HHG aksının yetersiz baskılanması vb.) leuprolid asetat tedavisine geçildi.

Vuralli ve ark. tarafından 2019 yılında Türkiye'de idiyopatik SEP tanılı 220 kız hastada yapılan çalışmada, düşük doz leuprolide asetat (3.75 mg/4 hafta) tedavisinin hastaların %88.8 'inde hormonal supresyon sağladığı bildirilmiştir (98). Ying ve ark. tarafından 2017'de yapılan çalışmada, düşük doz triptorelin asetat (3.75 mg/4 hafta) ile tedavi edilen idiyopatik SEP tanılı yetişkin boylarına erişen 101 kız hasta değerlendirilmiş olup hastaların çoğunun hedef boya ulaştığı bildirilmiştir (99). Kim ve ark. 'nın 2013'te Güney Kore 'de yaptıkları çalışmada, düşük doz leuprolide asetat (3.75 mg/4 hafta) ile 24 hafta boyunca tedavi edilen SEP tanılı 54 kız hastada tedavinin etkinliği gösterilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 54 hastanın 52 'sinde (% 96.3) 24. haftada yeterli hormonal supresyon sağlandığı belirtilmiştir (100).

Çalışmamızda da benzer olarak hastalara düşük doz GnRHa (3.75 mg/4 hafta) tedavisi verilerek HHG aksın baskılandığını ve boy kazancının arttığını saptadık. Triptorelin asetat ile tedavi edilen hastaların tedavi sonu ÖEB'sindeki artış tedavi başlangıcı ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı saptanırken leuprolide asetat ile tedavi edilen hastalarda ÖEB'deki artış anlamlı bulunmadı. Bu farklılık tedavi türüne göre hasta sayısındaki dağılımın homojen olmaması ile ilişkili olabilir.

5.2.GnRHa Tedavisinin Boy ve Kemik Yaşı Üzerine Etkileri

Tedavi verilen hastalarda boy ve kemik yaşı kullanılması ile hesaplanan ÖEB'de tedavi boyunca artış görülebilir ve final boydaki kayıp önlenebilir (101). Tedavi başlangıcında bakılan kemik yaşı ile öngörülen son boydaki değişiklikler birbiri ile bağlantılıdır. Çok erken dönemde tanı konularak tedavi başlanan dolayısıyla kemik yaşında bariz bir ilerleme olmayan veya henüz potansiyel final boyda kayıp olmayan hastalarda ÖEB'de artış beklenmez. Bu hastalarda mevcut boy potansiyelinin korunması hedeflenir. Diğer yandan tedavisi hastalığın geç dönemlerinde başlanan ve kemik yaşı takvim yaşına göre çok ileri olan hastalarda da ÖEB'de kazanç olmayabilir (35).

Literatürde SEP tanılı hastalarda GnRHa tedavisi nin ÖEB' da artışa neden olduğunu bildiren çalışmaların (102, 103) yanında farklı sonuçlar bildirilen çalışmalar da mevcuttur (104). Bu farklı sonuçların elde edilmesinde; yaş gruplarındaki farklılıklar, olgu sayılarının azlığı, puberte ilerleyişinin bireysel farklılık göstermesi ve tedavi süresi gibi nedenler olabileceği düşünülmektedir (105).

Lee ve ark. tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada ortalama $2,98 \pm 0,73$ yıl boyunca GnRHa ile tedavi edilen 84 idiyopatik SEP tanılı hasta değerlendirilmiştir. Hastaların son değerlendirmeleri, tedavi bitiminden sonra ortalama $14,1 \pm 0,8$ yıl olarak yapılmıştır. Hastaların final erişkin boyunun ve tedavi sonundaki ÖEB'lerinin, tedavi başlangıcındaki ÖEB'ye kıyasla arttığı bildirilmiştir. Tedavi sonunda ortalama ÖEB 160.1 ± 5.0 cm olup başlangıçtaki ÖEB'den anlamlı olarak yüksekti (156.1 ± 5.7 cm; $P < 0.001$) (106). Pin ve ark. tarafından yapılan metaanaliz çalışmasında; SEP tanılı hastalara verilen GnRHa tedavisinin erişkin boyda ve ÖEB'de pozitif yönde etkiye neden olduğu tespit edilmiştir (107). Ying ve ark. tarafından yapılan çalışmada

ortalama 22,8 ay boyunca GnRHa ile tedavi edilen idiyoPATİK SEP tanılı yetişkin boylarına erişen 101 kız hasta değerlendirilmiştir. Hastaların tedavi sonunda ortalama ÖEB 158.4±6.00 cm olup başlangıçtaki ÖEB'ye kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (153.1±5.37 cm; P <0.001). GnRHa tedavisi bitiminde boydaki artış yaklaşık 4 cm idi. On yıllık gözlem sonunda hastaların çoğunun hedef boya ulaştığı bildirilmiştir. Hastaların final erişkin boyunun (157.0 ± 4.82 cm), tedavi başlangıcındaki ÖEB'ye (153.1 ± 5.37 cm) kıyasla arttığı bildirilmiştir (99). Çalışmamızda SEP tanılı 123 kız hastada, ortalama 2,23 yıllık GnRHa tedavisi sonunda literatürdeki çalışmaların çoğuna benzer olarak ÖEB'de tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptadık (p<0,05). Tedavi başlangıcında ÖEB 160,91±6,85 cm iken tedavi sonundaki ÖEB'yi 162,10±6,17 cm olarak bulduk.

Lee ve ark. 'nın yaptığı çalışmada; 2 yıl GnRHa ile tedavi edilen, SEP tanılı 383 kız hastanın tedavi sonu ÖEB'nin (157.5 ± 5.6 cm), tedavi başlangıcındaki ÖEB'ye (152.9 ± 5.8 cm) kıyasla arttığı görülmüştür. Nihai değerlendirme, tedavi bitiminden ortalama 15 yıl sonra yapılarak hastaların boylarının (158.9 ± 4.7 cm) hedef boya (157.0 ± 3.5 cm) ulaştıkları bildirilmiştir (108). Baek ve ark. tarafından GnRHa tedavisi alan 71 SEP tanılı kız hastada yapılan çalışmada; tedavi sonu ÖEB'nin (163.8± 4.7 cm), tedavi başlangıcına göre (158.7± 4.1 cm) arttığı ve hastaların hedef boya (161.6 ± 3.6 cm) ulaştığı saptanmıştır (102). Borges ve ark. çalışmalarında; GnRHa ile tedavi edilen SEP tanılı kız hastalarda tedavi sonu ÖEB'nin HB' ye ulaştığını belirtmişlerdir (103). Çalışmamızda literatüre benzer olarak, ÖEB değerlerinde tedavi başlangıcına göre anlamlı artış (p<0,05) ve izlem sonunda ortalama ÖEB'nin (162,10±6,17) cm, ortalama HB'yi (160,98±6,17 cm) geçtiğini saptadık.

Lee ve ark. çalışmasında tedavi öncesi 2.05 ± 0.65 olan KY-TY farkı 12 aylık boyunca uygulanan GnRHa tedavisinden sonra 1.88 ± 0.63'e gerilediğini göstermiştir. Boy SDS değerinin ise tedavinin 12. ayında 1.06 ± 0.9 SDS, tedavinin 18. ayında ise 0.98 ± 0.83 SDS'ye istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur (109). Yapılan bir çalışmada, 54 kız hastada ortalama 2,9 yıllık tedavi sonundaki KY-TY farkının ve boy SDS değerinin tedavi başlangıcına göre azaldığı belirtilmiştir (106). Park ve ark. çalışmasında, 3 yıl boyunca GnRHa ile tedavi edilen

SEP tanılı hastaların tedavi sonunda TY/KY oranının arttığı bildirilmiştir (110). Durá-Travé ve ark. yaptığı çalışmada, GnRHa ile tedavi edilen, SEP tanılı 60 kız hastanın tedavi başlangıcında YBH 8.3 ± 1.6 cm/yıl ve tedavi bitiminde YBH 4.7 ± 1.4 cm/yıl olarak bulunmuştur (111).

Geçmişte yapılan çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızda da tedavi başlangıcında $1,26 \pm 1,19$ olan KY-TY farkının tedavi sonunda $0,16 \pm 1,94$ 'e, tedavi başlangıcında $1,16 \pm 0,15$ olan KY/TY oranının tedavi sonunda $1,02 \pm 0,19$ 'a gerilediği görüldü. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$). Boy SDS değerinin tedavinin başında $0,77 \pm 1,28$ iken tedavinin 1. yılına kadar arttığını, sonra azalarak tedavi sonunda $0,53 \pm 1,16$ olduğunu tespit ettik, tedavi başlangıcına göre bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.003$). YBH'nin izlemlerde giderek azaldığı saptandı. Tedavinin 6. ayında ortalama YBH: $6,95 \pm 2,43$ cm, tedavi sonunda YBH: $4,97 \pm 1,58$ cm idi. Tedavinin 6. ayı ile karşılaştırıldığında; tedavi sonunda YBH ve YBH SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0.00$). Bu sonuçlar tedavinin, lineer büyümeyi ve kemik maturasyonunu baskıladığı için genetik boy potansiyelini koruyarak final boyda kayıp olmasının önüne geçtiğini düşündürmektedir.

5.3.GnRHa Tedavisinin Vücut Ağırlık ve Vücut Kitle İndeksi Üzerine Etkileri

Wang ve ark. obezite prevalansının erken puberte tanılı kızlarda normal ve geç pubertal gelişim gösteren kızlara kıyasla daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (56). Çalışmamızda tedavi başlangıcında SEP tanılı hastaların 8'i (%6,5) obez, 32'si (%26) aşırı kilolu ve 83'ü (%67,4) normal kilolu idi.

Literatürde GnRHa tedavisinin VKİ'ye etkisi açısından görüş birliği yoktur. GnRHa tedavisinin VKİ'yi arttırdığını (4, 109, 112-114), değiştirmedini (115-118) ve azalttığını bildiren çalışmalar (119-121) mevcuttur. Park ve ark. tarafından yapılan çalışmada GnRHa ile tedavi edilen SEP tanılı 83 kız hastada, tedavi başlangıcına göre tedavinin 1.yılı sonunda VKİ ve VKİ SDS'de anlamlı artış bildirilmiştir. Tedavi başlangıcında ortalama VKİ ve VKİ SDS değerleri sırayla 17.7 ± 2.4 kg / m² ve 0.4 ± 1.0 iken tedavi sonunda 18.8 ± 3.0 kg / m² ve 0.5 ± 0.9

bulundu. Aynı çalışmada aşırı kilolu ve obez hasta sayısının tedavi başlangıcında 23 hasta (%27,7) iken, tedavi sonunda 27 hasta (%32,5) olduğu görülmüştür (122). Ergenlik döneminde, seks steroidleri kızlarda vücut yağ oranını arttırır ve erkeklerde kas kütlelerini arttırır, bu da genel kilo artışına sebep olur (123, 124). Bu nedenle, GnRHa tedavisi ile seks steroidinde ve vücut ağırlığında azalma beklenir. GnRHa enjeksiyonunu takiben obezite prevalansındaki artışın nedeni, aşırı kilolu hastalarda, adrenal androjenin adipoz dokusunda aromataz aktivasyonundan östrojene dönüşmesi nedeniyle leptin ve insülin artışı ile açıklanabilir (125). Bununla birlikte bu çalışmada gösterildiği gibi, normal ağırlık grubunda VKİ SDS'de artış görüldü. SEP tanılı hastalarda kilo ve VKİ'deki değişikliklerin tutarsızlıklarının nedeni bilinmemektedir. Bu belirsizlikten hastaların yaşı ve cinsiyeti arasındaki farklar, tedavinin başlangıcındaki obezite durumunun dikkate alınmaması ve bir kontrol grubunun olmaması gibi çeşitli faktörler sorumlu olabilir (122). Lee ve ark. GnRHa tedavisi alan SEP tanılı 38 kız hasta üzerinde yaptıkları çalışmada VKİ SDS değerinde tedavinin 12. ve 18. ayında tedavi başlangıcına göre anlamlı artış olduğunu belirtmişlerdir. Tedavi başlangıcında ortalama VKİ ve VKİ SDS değerleri sırayla $17.85 \pm 2.28 \text{ kg / m}^2$ ve 0.58 ± 1.18 iken tedavinin 12. ayında $18.91 \pm 2.41 \text{ kg / m}^2$ ve 0.79 ± 0.84 , tedavinin 18. ayında $19.43 \pm 2.49 \text{ kg / m}^2$ ve 0.96 ± 0.83 bulundu. Bu çalışmada artmış VKİ'nin tedavinin bir sonucu olup olmadığını belirlemek zordur. Bunun nedeni etik nedenlerden dolayı kontrol grubunun olmamasıdır (109). Taşçılar ve ark. tarafından yapılan çalışmada; GnRHa tedavisi alan SEP tanılı 20 kız hastada tedavinin 1. yılında tedavi başlangıcına göre VKİ'nin arttığı bildirilmiştir (113). Yoon ve ark. tarafından GnRHa tedavisi verilen 127 SEP tanılı kız hastanın tedavi bitiminden 6-12 ay sonra değerlendirilen VKİ SDS'sinin tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak değişmediği bildirilmiştir. Tedavi başlangıcında normal kilolu, aşırı kilolu ve obez gruplar sırasıyla % 76.4, % 17.3 ve % 6.3 iken, tedavi bitiminden 6 ay sonra normal kilolu, aşırı kilolu ve obez gruplar sırasıyla % 78.7, % 12.6 ve % 8.7 idi (115). Glab ve ark. çalışmalarında; GnRHa (triptorelin asetat) tedavisi alan 43 SEP tanılı kız hastayı 3.3 ± 2.2 yıl takip etmişler ve tedavi sonunda VKİ SDS değerinin tedavi başlangıcına göre değişmediğini belirtmişlerdir. Tedavinin başlangıcında aşırı kilolu ve obez hastalar sırasıyla % 9.8 ve % 22.0 iken tedavinin sonunda aşırı kilolu ve obez hastalar sırasıyla % 18.6 ve %

14.0 idi. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu çalışmada SEP tanılı çocuklar arasında aşırı kilo ve obezite oranının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Fakat aşırı kilo ve obezite, GnRHa tedavisine bağlı olarak uzun dönem hipofiz gonadal supresyonuyla ilişkili bulunmamıştır (116). Arrigo ve ark. yaptıkları çalışmada; GnRHa tedavisi alan 101 SEP tanılı kız hastayı değerlendirmişlerdir. Ortalama tedavi süresinin 44 ± 14 ay olduğu çalışmada tedavi sonunda ve tedavi bitiminden 15.7 ± 7.8 ay sonra değerlendirilen VKİ SDS, VKİ ve obezite prevalansında tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptanmıştır. Tedavi başlangıcında ortalama VKİ SDS değeri 1.39 ± 1.07 iken tedavi sonunda 0.61 ± 0.79 ve tedavi bitiminden 15.7 ± 7.8 ay sonra 0.11 ± 0.52 bulundu. Tedavi başlangıcında obezite prevalansı %23.8 iken tedavi sonunda %4 ve tedavi bitiminden 15.7 ± 7.8 ay sonra %0 bulundu. Bu çalışmada HHG aksın baskılanmasına aşırı kiloda belirgin azalma eşlik etmiştir. Şimdiye kadar hiç bildirilmemiş olan bu beklenmeyen etkinin, idiyopatik SEP'de GnRHa uygulaması için başka bir endikasyonu temsil edebileceği bildirilmiştir. (119). Poomthavorn ve ark. tarafından yapılan çalışmada; ortalama 3.4 ± 1.5 yıl GnRHa tedavisi alan SEP tanılı 47 kız hasta tedavi sonunda ve final boya ulaştığında değerlendirilmiştir. Aynı zamanda SEP tanılı 11 kız hasta tedavi edilmeden final boya ulaştığında değerlendirilmiştir. VKİ z skorunun tedavi sonunda (1.08 ± 0.85) ve final boya ulaşıldığında (0.16 ± 1.0), tedavi başlangıcına (1.26 ± 0.95) göre azaldığı bildirilmiştir. VKİ değerinin tedavi sonunda ($21.4 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$) ve final boya ulaşıldığında ($21.4 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$), tedavi başlangıcına göre ($19.2 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$) arttığı bildirilmiştir. Tedavi edilmeyen hastaların VKİ z skorunun final boya ulaşıldığında (0.59 ± 0.93), tanı anına (1.18 ± 1.33) göre azaldığı, VKİ'nin final boya ulaşıldığında (22.2 ± 3.3), tanı anına (19.2 ± 3.7) göre arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada tanı anındaki VKİ yüksekliği, puberte döneminin etkisinden kaynaklanabileceğini düşünülmüştür. Tedavi sırasında VKİ yüksekliği ve tedaviyi durdurduktan sonraki düşüş SEP ve GnRHa tedavisinin kombinasyonunun, vücut yağları üzerindeki etkisi olabileceği bildirilmiştir. Final boya ulaşıldığında VKİ z skoru, sadece GnRHa ile tedavi edilen kızlarda değil aynı zamanda tedavi edilmeyen kızlarda da azalmıştır ve bu hastaların tanı anında aşırı kilolu olduğu belirtilmiştir (120).

Çalışmamız sonucunda, GnRHa tedavisinin 6, 12, 18, 24. ay ve tedavi sonundaki VKİ ve VKİ SDS değerlerinde tedavi başlangıcına kıyasla anlamlı artış olduğunu saptadık ($p<0.05$). Tedavi başlangıcında ortalama VKİ ve VKİ SDS değerleri sırayla $17.78 \pm 2.75 \text{ kg / m}^2$ ve 0.57 ± 0.97 iken tedavinin sonunda $21.00 \pm 3.66 \text{ kg / m}^2$ ve 0.92 ± 0.93 olarak bulduk. Tedavinin başlangıcında aşırı kilolu ve obez hastalar sırasıyla 23 (% 18.6) ve 17 (% 13.8) iken tedavinin sonunda aşırı kilolu ve obez hastalar sırasıyla 37 (% 30.0) ve 26 (% 21.3) idi.

GnRH analog tedavisinin tedavi başlangıcındaki VKİ durumuna göre SEP tanılı hastaların vücut kompozisyonu üzerine farklı etkileri olabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda normal kilolu kızların VKİ SDS'sinin aşırı kilolu kızlardan daha fazla arttığı görülmüştür (109, 114). Wolters ve ark. tarafından, 1 yıl boyunca GnRHa ile tedavi edilen normal kilolu hastalarda (VKİ SDS= $+0.32 \pm 0.66$), aşırı kilolu hastaların (VKİ SDS= -0.02 ± 0.27) aksine VKİ SDS'de anlamlı artış olduğu bildirilmiştir (126). Aguiar ve ark. GnRHa tedavisi sırasında VKİ SDS'nin normal kilolu kızlarda kilolu kızlara göre arttığı bildirilmiştir (114). Lee ve ark. tarafından 2012 yılında yayımlanan SEP tanılı, 38 kız hasta 18 ay boyunca GnRHa (leuprolide asetat) verilerek 12. ay (0.79 ± 0.84) ve 18. ay sonunda (0.96 ± 0.83) tedavi başlangıcı (0.58 ± 1.18) ile kıyaslandığında VKİ SDS'de anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Normal kilolu kızlarda VKİ SDS'nin aşırı kilolu kızlara göre daha fazla arttığı görülmüş, ancak artış anlamlı bulunmamıştır (109).

Çalışmamızda normal kilolu hastalarda, GnRHa tedavisi sonunda ortalama VKİ SDS değeri (0.63 ± 0.89) tedavi başlangıcına göre (0.03 ± 0.69) istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0.000$). Aşırı kilolu ve obez hastalarda tedavi sonunda ortalama VKİ SDS değeri (1.55 ± 0.68) tedavi başlangıcına göre (1.59 ± 0.47) azalma saptandı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.706$). VKİ SDS'deki bu azalmanın nedeninin aşırı kilolu ve obez hastaların, çocuk endokrinoloji izlemlerinde önerilen diyet ve egzersiz programına uyum sağlamalarına bağlı olabileceğini düşündük.

GnRHa ile tedavinin VKİ'yi arttırdığı düşünülse de bu hastaların uzun dönem takiplerinde tedavinin obezite sıklığını artırmadığı ve tedavi bittikten sonra VKİ SDS

değerlerinin tedavi öncesi ile benzer olduğu bildirilmiştir (127). Poomthavorn ve ark. 2011’de yaptıkları çalışmada idiopatik SEP tanılı 47 kız hastada tedavi öncesinde VKİ SDS değerinin yüksek ($1,26\pm0,95$) olduğu, tedavi sırasında 1.08 ± 0.85 olduğu ve hastalar final boya ulaştığında bu değer normal ($0,16\pm1,0$) döndüğü saptanmıştır (120). Peterson ve ark. yaptıkları çalışmada GnRHa tedavisi verilen 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 tekrar değerlendirildiğinde normal VKİ SDS değerlerine döndükleri gösterilmiştir (128). Çalışmamızda bir, iki ve üç yıl tedavi alanlarda VKİ ve VKİ SDS değerlerinde tedavi başlangıcına göre anlamlı artış saptadık. Tedavinin VKİ üzerine uzun süreli etkinliğini değerlendirmek için daha uzun takip süresine ihtiyaç vardır.

5.4.GnRHa Tedavisinin HHG Aks Üzerine Etkileri

GnRHa tedavisi boyunca her 3-6 ayda bir kısa süreli klinik değerlendirme yapılmalıdır (129). GnRHa tedavisi ile östradiol ve testesteron düzeyleri prepubertal düzeye inmekte, pubertal gelişim durmakta/gerilemekte, büyüme hızı temposu ve kemik maturasyon hızı yavaşlamaktadır (95). Genellikle büyüme hızı, tedavinin başlamasından sonraki aylarda prepubertal hıza geriler (130). Pubik kıllanma devam edebilir veya gerileme gösterebilir, ancak adrenarşın ortaya çıkması nedeniyle HHG eksenini baskılanmasının doğru bir göstergesi değildir. KY ilerleme oranı, tedavinin 6. ayında düşer ve ÖEB’de kademeli bir artış gözlenmektedir. HHG eksenini uyarılmamış veya uyarılmış (GnRH veya GnRHa uygulamasının ardından) serum LH, cinsiyet steroidleri konsantrasyonlarını ölçerek değerlendirilmektedir (131, 132). Tedavi başarısızlığı tek başına klinik izleme veya GnRHa ile uyarılmış LH konsantrasyonunun > 4 IU / L olması ile doğrulanabilir (133).

Lee ve ark. ‘nın yaptığı çalışmada; 2 yıl GnRHa (leuprolide asetat) ile tedavi edilen, SEP tanılı 383 kız hasta her 6 ayda bir GnRHa enjeksiyonundan 30 dakika sonra u LH seviyeleri ölçülerek tedavi etkinliği değerlendirilmiştir. Tedavi sonu u LH seviyesi $0,2 \pm 0,25$ IU / L (aralık, 0,1–3,1 IU / L) idi. Sonuç olarak GnRHa (3.75 mg/4 hafta) tedavisinin tüm hastalarda HHG akısını etkili şekilde baskıladığını bildirmişlerdir (108).

Çalışmamızda SEP tanılı, ortalama 2,33 yıl GnRHa ile tedavi edilen 123 kız hastaya 3 ayda bir GnRHa enjeksiyonundan sonra u LH, u FSH, u östradiol ölçümü yapılarak HHG aks üzerindeki etkilerinin takibi yapıldı. GnRHa ile tedavi edilen kız hastalarda tedavi sonunda u LH, u FSH ve u östradiol değerlerinde tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. Ortalama u LH değerindeki en belirgin azalmanın tedavinin 1. yılında olduğu ve sonra giderek arttığı görülmesine rağmen tedavi sonunda ortalama u LH değeri $1,19 \pm 1,42$ idi. Tedavinin 18. ayına kadar hastaların GnRHa ile uyarılmış maksimum LH konsantrasyonu değeri 3,56 IU / L ve minimum LH değeri 0,03 IU / L idi. Sonuç olarak aylık depo GnRHa (3.75 mg/4 hafta) tedavisinin tüm hastalarda HHG aksını etkili şekilde baskıladığını saptadık.

6. SONUÇ

Bu çalışmada; Haziran 2013–Aralık 2018 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran idiopatik SEP tanısı ile takip edilerek GnRH analog tedavisi verilen 123 kız hastanın izlemleri değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar tanı yaşlarına göre 2 gruba ayrıldı. Tanı yaşı 8 yaş altı olan hastalar Grup 1'i, 8 yaş ve üzeri olan olgular Grup 2'yi oluşturdu. Grup 1'de 63 hasta (% 51,2), Grup 2'de 60 hasta (% 48,8) vardı. Hastaların çoğunun tedavisinde triptorelin asetat tedavisi kullanıldı. Tedavi edilen SEP tanılı kız hastaların tedavi başlangıcında ve tedavi süresince antropometrik ölçüm değerleri (boy, vücut ağırlık, VKİ, KY, ÖEB ve SDS' leri,) ve laboratuvar sonuçları değerlendirilerek tedavinin etkinliği araştırıldı ve aşağıdaki sonuçlar çıkarıldı:

1. GnRH ile tedavi edilen idiopatik SEP tanılı 123 kız hastanın ortalama tedaviye başlama yaşı 8.02 ± 1.07 yıl idi.
2. Tedavi alan 123 kız hastanın son izleminde ortalama boy SDS: 0.53 ± 1.16 , KY SDS: 1.26 ± 1.15 , KY/TY: 1.02 ± 0.19 , KY-TY: 0.16 ± 1.94 , HB: 160.98 ± 6.17 cm, ÖEB: 162.10 ± 6.17 cm idi. Son izlemde boy SDS, KY SDS, KY/TY oranında, KY-TY farkında, tedavi başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Son izlemde tüm grupta tedavi başlangıcına göre ÖEB'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulundu. Tedavi sonunda ortalama ÖEB'nin (162.10 ± 6.17 cm), ortalama HB'yi (160.98 ± 6.17 cm) geçtiğini saptandı
3. Grup 1 ve grup 2 arasında hem tedavi başlangıcında hem tedavi sonunda HB, HB SDS, ÖEB, ÖEB SDS, boy SDS, KY/TY oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken boy kazançları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

4. Triptorelin asetat ile tedavi edilen hastaların tedavi sonu ÖEB'sindeki artış tedavi başlangıcı ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı saptanırken leuprolide asetat ile tedavi edilen hastalarda ÖEB'deki artış anlamlı bulunmadı.
5. SEP tanılı 123 hastanın YBH'nın izlemlerde giderek azaldığı saptandı. Tedavinin 6. ayında ortalama YBH: $6,95 \pm 2,43$ cm, son izlemde YBH: $4,97 \pm 1,58$ cm idi. YBH ve YBH SDS değerlerindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi.
6. GnRHa tedavisi alan SEP tanılı 123 hastanın vücut ağırlık, vücut ağırlık SDS, VKİ ve VKİ SDS'inde izlemlerde giderek arttığı görüldü. Tedavinin 6, 12, 18, 24. ay ve tedavi sonunda VKİ ve VKİ SDS değerlerindeki artış, tedavi başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı idi.
7. Tedavinin başlangıcında aşırı kilolu ve obez hastalar sırasıyla 23 (% 18.6) ve 17 (% 13.8) iken tedavinin sonunda aşırı kilolu ve obez hastalar sırasıyla 37 (% 30.0) ve 26 (% 21.3) idi. Tedavi başlangıcında obez olan 17 hastadan 3 tanesi son izlemde normal kiloda iken, 7 hasta son izlemde aşırı kilolu, 7 hasta obezdi. Tedavi başlangıcında aşırı kilolu olan 23 hastadan 11'i son izlemde obez, 8'i aşırı kilolu ve 4'ü ise normal kiloydaydı. Tedavi başlangıcında normal kiloda olan 83 hastanın son izlemde 8'i obez, 22'si aşırı kilolu ve kalan 53 hasta ise normal kilodaydı. Tedavi sonunda obez ve aşırı kilolu olan hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.
8. Normal kilolu hastalarda GnRHa tedavisi sonunda ortalama VKİ SDS değeri (0.63 ± 0.89) tedavi başlangıcına göre (0.03 ± 0.69) istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0.000$). Aşırı kilolu ve obez hastalarda tedavi sonunda ortalama VKİ SDS değeri (1.55 ± 0.68) tedavi başlangıcına göre (1.59 ± 0.47) azalma saptandı. Bu azalma istatistiksel

olarak anlamlı değildi ($p=0.706$) Tedavi başlangıcında ve tedavi sonunda VA SDS ve VKİ SDS ortalaması açısından grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark yoktu. Son izlemde hem grup 1 hem grup 2’de tedavi başlangıcına göre VKİ SDS’de istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı.

9. Hem triptorelin asetat ile tedavi edilen hastaların hem de leuprolide asetat ile tedavi edilen hastaların tedavi sonu VKİ SDS’inde tedavi başlangıcı ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

10. SEP tanılı kız hastalara tanı konulurken yapılan LHRH ile GnRHa uyarı testleri kıyaslandığında zirve LH ve FSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu. Bir, iki, üç ve dört yıl boyunca tedavi edilen kız hastalarda tedavi sonunda tedavi başlangıcına göre u LH ve u FSH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Ortalama u LH değerindeki en belirgin azalmanın tedavinin 1. yılında olduğu görüldü. Tedavi başlangıcından sonraki tüm izlemlerde ortalama uyarılmış maksimum LH konsantrasyonu değerleri prepubertaldi. Sonuç olarak aylık depo GnRHa (3.75 mg/4 hafta) tedavisinin tüm hastalarda HHG akısını etkili şekilde baskıladığı saptandı.

SEP tanılı kız hastalarda GnRHa ile tedavinin antropometrik ölçümler üzerine etkisini değerlendirmek için, puberte başlangıcından erişkin döneme kadar izlemlerin yapıldığı ve hedef boya ulaşma durumunun gözlemlenebildiği daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Lee P, Houk CP. Puberty and its disorders. *Pediatric Endocrinology*, Fifth Edition: Volume 2 Growth, Adrenal, Sexual, Thyroid, Calcium, and Fluid Balance Disorders: CRC Press; 2006. p. 273-303.
2. Boepple PA, Crowley WF Jr. Precocious puberty. In: *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*, Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1996. Vol 1, p.989.
3. Carel, J. C., Eugster, E. A., Rogol, A., Ghizzoni, L., Palmert, M. R., Antoniazzi, F., et al. . ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*, 2009, 123.4: 752-762.
4. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth in girls with idiopathic central precocious puberty. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Mar-Apr;19(2):267-71.
5. Corripio R, Soriano-Guillén L, Herrero FJ, Cañete R, Castro-Feijoó L, Escribano A, et al. Changes in Body Mass Index in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty under Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy: The Spanish Registry. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(3):154-160.
6. Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.
7. Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
8. Rosenfeld RL, Cooke DW., Radovick SR. Puberty and its disorders in the female. From *Textbook Pediatric Endocrinology*. Third edition ed by Sperling MA. Saunders comp. Pitsburg, 2008, pp 530-609.

9. Parlaz E, Tekgöl N, Karademirci E, Öngel K. Ergenlik dönemi: fiziksel büyüme, psikolojik ve sosyal gelişim süreci. *Turkish Family Physician*. 2012;3(2):10-6.
10. Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, Ozbek MN, Yilmaz MB, Erdogan S, et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(7):629-35.
11. Choi J-H, Yoo H-W. Control of puberty: genetics, endocrinology, and environment. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2013;20(1):62-8.
12. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J-P. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine reviews*. 2003;24(5):668-93.
13. Louis GMB, Gray LE, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*. 2008;121(Supplement 3):S192-S207.
14. Garibaldi L, Chemaitilly W. Disorders of pubertal development. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. *Nelson Textbook of Pediatrics* 2010:1886-94.
15. Darendeliler F, Neyzi O, Bundak R. Gelişme-Olgunlaşma. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici* 4. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2010: 123-135.
16. Fuqua, John S. Treatment and outcomes of precocious puberty: An update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98.6: 2198-2207.
17. Mayer C, Acosta-Martinez M, Dubois SL, et al. Timing and completion of puberty in female mice depend on estrogen receptor-signaling in kisspeptin neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 22693–22698.

18. Donato J Jr, Cravo RM, Frazao R, et al. Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons. *J Clin Invest.* 2011; 121:355– 368.
19. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *The New England Journal of Medicine* 2007;356:237-247.
20. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res* 2002; 57 Suppl 2:2-14.
21. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, et al. Minireview: The neuroendocrine regulation of puberty: Is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology* 2006; 147:1166-74.
22. Boyar RM, Finkelstein JW, David R, Roffwarq H, Kapen S, Weitzman ED, Hellman L. Twenty-four hour patterns of plasma luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in sexual precocity. *The New England Journal of Medicine* 1973; 289:282.
23. Tanner J, Whitehouse R. A note on the bone age at which patients with true isolated growth hormone deficiency enter puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1975; 41:788.
24. Muir A. Precocious puberty. *Pediatrics in Review.* 2006;27(10):373.
25. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocrine reviews.* 2001;22(1):111-51.
26. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinology and Metabolism Clinics.* 2005;34(3):617-41.
27. Taher B, Ajlouni H, Hamamy H, Shegem N, Madanat A, Ajlouni K. Precocious puberty at an endocrine centre in Jordan. *European journal of clinical investigation.* 2004;34(9):599-604.

28. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics*. 1999;104(4):936-41.
29. Biro FM, McMahon RP, Striegel-Moore R, Crawford PB, Obarzanek E, Morrison JA, 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):636-43.
30. Garn SM, LaVelle M, Rosenberg KR, Hawthorne VM. Maturation timing as a factor in female fatness and obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 1986;43(6):879-83.
31. Bass S, Delmas PD, Pearce G, Hendrich E, Tabensky A, Seeman E. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. *The Journal of clinical investigation*. 1999;104(6):795-804.
32. Biro FM, Huang B, Crawford PB, Lucky AW, Striegel-Moore R, Barton BA, et al. Pubertal correlates in black and white girls. *The Journal of pediatrics*. 2006;148(2):234-40.
33. Huang B, Biro FM, Dorn LD. Determination of relative timing of pubertal maturation through ordinal logistic modeling: evaluation of growth and timing parameters. *Journal of Adolescent Health*. 2009;45(4):383-8.
34. Styne DM. The physiology of puberty. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 4th edition. Oxford: Blackwell Science, 2001: 140-164.
35. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. From *Textbook Pediatric Endocrinology*. Fifth edition. Ed by Lifshitz F. Informa health care. London 2007, pp 272-300.
36. Patsch C-J, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002;56(2):129-48.

37. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista the Genentech Inc. Cooperative Study Group J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(10):3653-60.
38. Grumbach M, Styne D. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. *Williams Textbook of Endocrinology*, eds Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. WB Saunders Co., Philadelphia; 1998.
39. Guyton A, Hall J. *Tıbbi Fizyoloji*. 10. baskı. H Çavuşoğlu (Çev Ed) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2001.
40. Berensztein E, Saraco N, Belgorosky A, Rivarola MJE. Secretion of inhibin B by human prepubertal testicular cells in culture. 2000;142(5):481-5.
41. Muttukrishna S, Farouk A, Sharma S, Evans L, Groome N, Ledger W, et al. Serum activin A and follistatin in disorders of spermatogenesis in men. 2001;144(4):425-9.
42. Delemarre-van de Waal H. Secular trend of timing of puberty. *Abnormalities in Puberty*. 8: Karger Publishers; 2005. p. 1-14.
43. Garibaldi L. Disorders of pubertal development. *Nelson textbook of pediatrics*. 2004.
44. Karpati AM, Rubin CH, Kieszak SM, Marcus M, Troiano RP. Stature and pubertal stage assessment in American boys: the 1988–1994 Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Adolescent Health*. 2002;30(3):205-12.
45. Kaplowitz P, Bloch C; Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. *Pediatrics*. 2016 Jan;137(1).

46. Harrington J, Palmert M, Definition, Etiology and Evaluation of Precocious puberty, www.uptodate.com/contents/definition-etiology-and-evaluation-of-precocious-puberty, last updated Sep 26, 2017.

47. de Vries, L., Guz-Mark, A., Lazar, L., Reches, A., & Phillip, M. . Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. *The Journal of pediatrics.*, 2010; 156(3), 466-471.

48. Nebesio TD, Eugster EA. Pubic hair of infancy: endocrinopathy or enigma? *Pediatrics.* 2006 Mar;117(3):951-4).

49. Nella AA, Kaplowitz PB, Ramnitz MS, Nandagopal R. Benign vaginal bleeding in 24 prepubertal patients: clinical, biochemical and imaging features. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Sep;27(9-10):821-5.

50. Pinto SM, Garden AS. Prepubertal menarche: a defined clinical entity. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 ;195:327-9.

51. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics.* 2002;110(5):911-9.

52. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001;86(6):2364-8.

53. de Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism.* 2004;89(4):1794-800.

54. Lee PA, Guo SS, Kulin HE. Age of puberty: data from the United States of America. *Apms.* 2001;109(S103):S156-S63.

55. Domine F, Parent A-S, Rasier G, Lebrethon M-C, Bourguignon J-P. Assessment and mechanism of variations in pubertal timing in internationally

adopted children: a developmental hypothesis. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(suppl_1):S17-S25.

56. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics*. 2002;110(5):903-910.

57. Slyper AH. The pubertal timing controversy in the USA, and a review of possible causative factors for the advance in timing of onset of puberty. *Clinical endocrinology*. 2006;65(1):1-8.

58. Papadimitriou A. Sex differences in the secular changes in pubertal maturation. *Pediatrics*. 2001;108(4):e65-e.

59. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, De Beaufort C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Apmis*. 2001;109(S103):S135-S43.

60. Nebesio TD, Pescovitz OH. Historical perspectives: endocrine disruptors and the timing of puberty. *The Endocrinologist*. 2005;15(1):44-8.

61. Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Human Reproduction*. 2004;19(7):1506-12.

62. Oerter Klein K. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(2):411-4.

63. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini-Fabris F, Saggese G. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues. *European journal of pediatrics*. 2000;159(5):369-74.

64. Berberoğlu M. Erken Puberte. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2010;4(1):56-64.

65. Carel J-C, Leger J. Precocious puberty. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(22):2366-77.
66. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clinical endocrinology*. 2001;54(3):289-94.
67. Uriarte MM, Oerter Klein K, Barnes KM, Pescovitz OH, Loriaux DL, Cutler J, Gordon B. Gonadotrophin and prolactin secretory dynamics in girls with normal puberty, idiopathic precocious puberty and precocious puberty due to hypothalamic hamartoma. *Clinical endocrinology*. 1998;49(3):363-8.
68. Garibaldi L. Disorders of pubertal development. Ed: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, Nelson Textbook of Pediatrics., Saunders Company, Philadelphia, USA, 2008; pp. 2309-2311.
69. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr* 1995;126(6):955-8.
70. Lanes R, Soros A, Jakubowicz S. Accelerated versus slowly progressive forms of puberty in girls with precocious and early puberty. Gonadotropin suppressive effect and final height obtained with two different analogs. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004 ;17:759-66.
71. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:415-23.
72. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr*. 1995 Jul;127(1):47-52.

73. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics*. 2009 Jun;123(6):e1059–63.

74. Harrington J, Palmert MR, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Arch Dis Child*. 2014 Jan;99(1):15–20.

75. Carretto F, Salinas-Vert I, Granada-Yvern ML, et al. The usefulness of the leuprolide stimulation test as a diagnostic method of idiopathic central precocious puberty in girls. *Horm Metab Res* 2014; 46:959.

76. Resende EA, Lara BH, Reis JD, et al. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1424.

77. Livadas S, Dracopoulou M, Dastamani A, et al. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82:543.

78. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler JR GB. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988;67(3):474-9.

79. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2003;22(3):277-83.

80. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):891-8.

81. Mauras N: Pubertal disorders, Meet-The-Professor. Handouts. ENDO . San Francisco.2002; p.258-63.
82. Delemarre H, Waal V.Gonadotropin releasing hormone analogue treatment. In: Partsch JC, Sippel GW, Heger S (Eds.). Abnormalities in puberty. Scientific and Clinical Advances. Endocr Dev 2005;8:94–125.
83. Cohen D. Janfaza M. Klein KO. Importance of leuprolidine acetate variable dosing for precocious puberty. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2009;22:629-34.
84. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? J Clin Endocrinol Metab 1999;84(2):411-4.
85. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(9):3483-9.
86. Çocuk Endokrinolojisiinde Uzlaş, Santral Erken Ergenlik Tedavisi, Nobel Kitabevi İstanbul, 2014 s:43-46.
87. Tuvemo T, Gustafsson J, Proos LA; Swedish Growth Hormone Group. Suppression of puberty in girls with short-acting intranasal versus subcutaneous depot GnRH agonist. Horm Res 2002;57:27-31.
88. Heinrichs C, Craen M, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P, Fawe L, Bourguignon JP. Variations in pituitary-gonadal suppression during intranasal buserelin and intramuscular depot-triptorelin therapy for central precocious puberty. Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology. Acta Paediatr 1994;83(6):627-33.
89. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N, and for the Triptorelin 3-month CPP Study Group. Three-month sustained- release triptorelin (11, 25 mg) in the treatment of central precocious puberty Eur. J. Endocrinol. 2006;154:119 -24.

90. Saenger P. Treatment of precocious puberty. Uptodate [serial online]. 2012. <http://www.UpToDate.com/home/index.html>.

91. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1371-6.

92. Sam AH, Dhillon WS. Kisspeptin: a critical regulator of puberty and reproductive function. *Curr Drug Targets*. 2010;11:971-7.

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

94. Tanner J, Goldstein H, Whitehouse R. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents. *Archives of disease in childhood*. 1970;45(244):755-62.

95. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs*. 2004;6(4):211-31.

96. Kunz GJ, Sherman TI, Klein KO. Luteinizing hormone (LH) and estradiol suppression and growth in girls with central precocious puberty: is more suppression better? Are pre-injection LH levels useful in monitoring treatment? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(11):1189-98.

97. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4338-42.

98. Vuralli, D., Alikasifoglu, A., Iyigun, I., Canoruc, D., Ozon, A., Gonc, N., et al., Treatment with depot leuprolide acetate in girls with idiopathic precocious

puberty: What is the best parameter to decide the initial dose?. Journal of clinical research in pediatric endocrinology,2019.

99. Ying Y, Tang J, Chen W, Cai Z, Niu WT. GnRH agonist treatment for idiopathic central precocious puberty can improve final adult height in Chinese girls. *Oncotarget*. 2017 Nov 20;8(65):109061-109067.

100. Kim, Y. J., Lee, H. S., Lee, Y. J., Lim, J. S., Kim, S. Y., Kim, E. Y., et al.. Multicenter clinical trial of leuprolide acetate depot (Luphere depot 3.75 mg) for efficacy and safety in girls with central precocious puberty. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*,2013; 18(4), 173.

101. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004;10(2):135-47.

102. Baek JW, Nam HK, Jin D, Oh JY, Lee KH. Age of menarche and near adult height after long term Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment in girls with central precocious puberty. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2014;19:27-31.

103. Borges MF, Franciscon PM, Cambraia TC, Oliveira DM, Ferreira BP, Resende EA, Palhares HM. Evaluation of central precocious puberty treatment with GnRH analogue at the Triangulo Mineiro Federal University (UFTM). *Arch Endocrinol Metab* 2015;59(6):515-2.

104. Korkmaz O, Sari G, Mecidov I, Ozen S, Goksen D, Darcan S. The Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy May Not Impact Final Height in Precocious Puberty of Girls With Onset of Puberty Aged 6 - 8 Years. *J Clin Med Res*. 2019 Feb;11(2):133-136.

105. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Lavidou G, Vakaki M, Papaefstatthiou A, et al. , The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow up study. , *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010;95(1):109-117.

106. Lee HS, Yoon JS, Park KJ, Hwang JS. Increased final adult height by gonadotropin-releasing hormone agonist in girls with idiopathic central precocious puberty. *PLoS One*. 2018 Aug 22;13(8):e0201906.

107. Pin Li, PhD, Yan Li and Chung-Lin Yang. Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Treatment to Increase Final Stature in Children With Precocious Puberty. *Medicine*, Volume 93, Number 27, December 2014.

108. Hae Sang Lee, Jong Seo Yoon, Jung Ki Roh, Jin Soon Hwang. Changes in body mass index during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty and early puberty. *Endocrine*, 2016; 54:497–503.

109. Lee JS, Yang ME, Seo YJ, Kim JC. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. *Chonnam Medical Journal* 2012;48:27-31.

110. Park, H. K., Lee, H. S., Ko, J. H., Hwang, I. T., Lim, J. S., & Hwang, J. S. . The effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment over 3 years on bone mineral density and body composition in girls with central precocious puberty. . *Clinical endocrinology*, 2012; 77(5), 743-748.

111. Dura-Trave, T., Pérez, M. O., Ahmed-Mohamed, L., Moreno-Gonzalez, P., Guindulain, M. J. C., & Berrade-Zubiri, S. , Central precocious puberty in girls: Diagnostic study and auxological response to triptorelin treatment. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, 2019; 66(7), 410-416.

112. Sinthuprasith P, Dejkharnon P, Wejaphikul K, Unachak K. Near final adult height, and body mass index in overweight/obese and normal-weight children with idiopathic central precocious puberty and treated with gonadotropin-releasing hormone analogs. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Oct 12. pii: /j/jpem.ahead-of-print/jpem-2019-0136/jpem-2019-0136.xml.

113. Taşçılar ME, Bilir P, Akinci A, Köse K, Akçora D, Inceoğlu D, et al. The effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment (leuprolide) on body

fat distribution in idiopathic central precocious puberty. *Turk J Pediatr.* 2011;53:27–3.

114. Aguiar AL, Couto-Silva AC, Vicente EJ, Freitas IC, Cruz T, Adan L. Weight evolution in girls treated for idiopathic central precocious puberty with GnRH analogues. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Nov;19(11):1327-34 .

115. Yoon JW, Park HA, Lee J, Kim JH. The influence of gonadotropin-releasing hormone agonists on anthropometric change in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr.* 2017 Dec;60(12):395-402.

116. Głab E, Barg E, Wikiera B, Grabowski M, Noczyńska A. Influence of GnRH analog therapy on body mass in central precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2009;15(1):7-11.

117. Ko, J. H., Lee, H. S., Lim, J. S., Kim, S. M., & Hwang, J. S., 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), 174-179.

118. Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2090–2094.

119. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:533–537.

120. Poomthavorn P, Suphasit R, Mahachoklertwattana P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27:524–528.

121. van der Sluis, I. M., Boot, A. M., Krenning, E. P., Drop, S. L., & de Muinck Keizer-Schrama, S. M. . 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), 506-512.

122. Park, J., & Kim, J. H. Change in body mass index and insulin resistance after 1-year treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists in girls with central precocious puberty. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*,2017; 22(1), 27.

123. Bandini LG, Must A, Naumova EN, Anderson S, Caprio S, Spadano-Gasbarro JI, et al. Change in leptin, body composition and other hormones around menarche--a visual representation. *Acta Paediatr*. 2008;97:1454–1459.

124. Round JM, Jones DA, Honour JW, Nevill AM. Hormonal factors in the development of differences in strength between boys and girls during adolescence: a longitudinal study. *Ann Hum Biol*. 1999;26:49–62.

125. Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3469–3475.

126. Wolters B, Lass N, Reinehr T. Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues: different impact on body weight in normal-weight and overweight children. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(5-6):304-11.

127. Park J, Hwang TH, Kim YD, Han HS. Longitudinal follow-up to near final height of auxological changes in girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog and grouped by pretreatment body mass index level. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Mar;23(1):14-20.

128. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(5):626- 34.

129. Klein K, Yang J, Aisenberg J, Wright N, Kaplowitz P, Lahlou N, et al. Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Nov;29(11):1241–8.

130. Glab E, Wikiera B, Bieniasz J, Barg E. The influence of GnRH analog therapy on growth in central precocious puberty. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(1):27–32.

131. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. 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. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 Dec;21(12):1113–8.

132. Demirbilek H, Alikasifoglu A, Gonc NE, Ozon A, Kandemir N. Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty; validity of single luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate injection. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Jan;76(1):126–30.

133. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, Charmandari E, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(6):357-372.