



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PUBERTE PREKOKS TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE
TEDAVİ SONU BULGULARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ülkü GÜL

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2012



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PUBERTE PREKOKS TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE
TEDAVİ SONU BULGULARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ülkü GÜL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ömer Faruk TARIM

Bursa-2012

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Pubertenin Tanımı.....	2
Pubertenin Nöroendokrin Regülasyonu.....	2
Pubertedeki Fiziksel Değişiklikler.....	4
Puberte Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler.....	7
Puberte Zamanlamasında Normal Varyasyonlar.....	9
Obesite ve İnsülin Direncinin Puberteyle İlişkisi.....	10
Pubertede Boy Uzaması ve Kemik Gelişimi.....	11
Erken Pubertenin Tanımı ve Etiyolojik Sınıflaması.....	12
Erken Pubertede Klinik Bulgular.....	15
Erken Pubertede Laboratuvar Bulguları.....	16
Puberte Prekoks Tedavisi.....	17
Gereç ve Yöntem.....	21
Bulgular.....	24
Tartışma ve Sonuç.....	37
Kaynaklar.....	43
Ekler.....	49
Teşekkür	51
Özgeçmiş	52

ÖZET

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalımız'da 10 yıllık izlem süresinde puberte prekoks tanılı hastaların etyolojisinin, prognozunun, kliniğinin ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi amaçlandı. Ocak 1998 ile Aralık 2008 tarihleri arasında tanı almış hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

Toplam 97 hastanın 78'i (%79,8) SPP (%1 hipotalamik hamartom, %79,3 idiopatik) ,19'u (%20,2) PPP (%2,1 over kisti ,%2,1 izole klasik KAH, %15,5 kombine puberte prekoks) tanısı almıştı. SPP grubunda PPP grubu ile karşılaştırıldığında kız hastaların daha fazla olduğu saptandı ($p<0,0001$). PPP grubunda erkek sayısı beklenildiği gibi daha fazlaydı ve yaş ortalaması SPP grubuna göre küçük bulundu ($p=0,006$).

Kız hastalarda en sık geliş nedeninin meme büyümesi, erkek hastalarda pubik kıllanma olduğu görüldü. SPP'lu kız hastaların en sık saptanan telarş evresi Evre 3, pubarş evresi Evre 2 idi. SPP'lu erkek hastaların pubarş evrelemede Evre 2 ve 3'de eşit sayıda hasta vardı. PPP'lu kız hastaların telarş evrelemede en sık saptanan Evre 1 idi ve pubarş evrelemede Evre 2 ve Evre 3'de eşit sayıda hasta mevcuttu. PPP grubundaki erkek hastaların adenarş evrelerine bakıldığında en sık Evre 3'de başvurdukları görüldü.

Kızlarda ve erkeklerde, hem SPP hem de PPP grubunda tanı anında ÖB ile tedavi sonunda ÖB arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,0001$). Tedavi sonrasında ÖB'daki iyileşme sonucunda ÖB ile HB arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,51$). Başvuru anında VKİ ortalama SDS değeri SPP ile PPP grubu arasında farklı değildi fakat tedavi sonunda PPP grubunda SPP grubuna göre yüksek bulundu ($p=0,021$).

SPP grubunda tedavi öncesi Δ KY-TY farkının tedavi sonrası farka göre daha fazla olduğu saptandı ($p<0,0001$). PPP grubunda ise tedavi sonrası Δ KY-TY farkının tedavi öncesi farkla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,078$).

Erken tanı ve tedavi hem altta yatan asıl hastalığın kontrolü, hem de hastanın büyüme potansiyelinin korunabilmesi için önemlidir.

Anahtar kelime : Puberte prekoks, Puberte prekoks tedavisi, Hedef boy, Öngörülen boy, Kemik yaşı, Vücut kitle indeksi.

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF CLINICAL PROPERTIES AND POST-TREATMENT FINDINGS OF PRECOCIOUS PUBERTY PATIENTS

In this study we aimed to evaluate the etiology, prognosis, clinical properties, and response to treatment of precocious puberty patients followed up for ten years in our patients diagnosed between January 1998 and December 2008 were studied retrospectively.

Of 97 patients, 78 (79,8%) patients' diagnosis was CPP (1% hypothalamic hamartoma, 79,3% idiopathic), 19 (20,2%) patients' diagnosis was PPP (2,1% ovarian cyst, 2,1% isolated classical CAH, 15,5% combined precocious puberty). The number of female patients were higher in PPP ($p < 0,0001$) and lower in CPP ($p = 0,006$).

Enlargement of breasts was the most frequent complaint in girls, whereas appearance of pubic hair was the most common complaint among male patients. Thelarche stage 3 and pubarche stage 2 was the most common pubertal stage among girls with CPP. Among the male patients with CPP, the frequency of stage 2 and 3 pubarche was equal. Thelarche stage 1 was most common among female patients with PPP. In this group, the frequency of stage 2 and 3 pubarche was equal. Stage 3 adrenarche was the most common presentation among male patients with PPP.

Significant difference between predicted height before and after treatment was found in both CPP and PPP groups ($p < 0,0001$). With the improvement of predicted height after treatment, the difference between predicted and target heights became nonsignificant ($p = 0,51$). At presentation, there was no difference between mean SDS of BMI's of PPP and CPP groups, whereas it was higher at PPP group after treatment ($p = 0,021$).

In CPP group, Δ BA-CA was lower after treatment than before ($p < 0,0001$). However, at PPP group there was no significant difference between before and after treatment Δ BA-CA ($p = 0,078$).

Early diagnosis is crucial both for controlling the underlying disease and for preservation of growth potential of the patient.

Keywords: precocious puberty, precocious puberty treatment, target height, predicted height, bone age, body mass index.

GİRİŞ

Puberte, fiziksel, hormonal ve psikososyal olarak çocukluktan erişkinliğe geçişin olduğu, cinsel gelişimin ve büyümenin tamamlandığı ve üreme kapasitesinin kazanıldığı dönemdir. Her iki cinsde de primer ve sekonder seks karakterleri gelişir ve olgunlaşır. Primer seksüel karakterlerin gelişimi, gonad ve genital organların gelişimini ve matürasyonunu kapsar. Sekonder seks karakterlerinin gelişimi ise meme gelişimi, seksüel kıllanma, ses değişiklikleri gibi özellikleri içerir. Pubertenin başlangıç yaşı kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaş olarak kabul edilmekte ve bundan önce başlaması erken puberte olarak değerlendirilmektedir. Yaşam koşullarındaki benzerliğe rağmen puberte zamanlamasındaki belirgin değişiklik, multifaktöryel etkilerin rol aldığını düşündürmektedir. Puberte yaşı, genetik ve etnik özellikler yanında beslenme durumu, sosyoekonomik faktörler ve coğrafi yerleşim gibi çevresel etkenlerden belirgin olarak etkilenmektedir.

Endüstrileşmiş ülkelerde 19.yüzyılın ortalarından başlayarak toplumun yaşam koşullarında önemli bir iyileşme olmuştur. Bu değişimler sonucunda çocukların giderek daha iyi beslendikleri, enfeksiyonlardan korundukları ve sonuçta daha iyi büyüme gösterdikleri bilinmektedir. Yirminci yüzyılda en belirgin olarak görüldüğü için yüzyılın eğilimi olarak adlandırılan bu durum büyümenin yanı sıra puberte gelişimini de etkilemiştir. Yapılan birçok çalışmada yüzyılın eğilimi sonucu puberte başlangıç yaşının ve evrelerinin erkene kaydığı gösterilmiştir. Türk çocuklarında ise puberte sürecine ilişkin çalışmalar oldukça sınırlıdır.

I. Puberte

I.A. Pubertenin Tanımı

Puberte çocukluk döneminden erişkin döneme geçişin gerçekleştiği; üreme fonksiyonları ve seksüel matüritenin kazanıldığı süreçtir (1, 2). Bu süreçte sekonder cinsel karakterler ortaya çıkar, adölesan büyüme atağı oluşur, gonadlar olgun gametler üretmeye başlar (1). Pubik ve aksiller kıllanma pubertede hipofizer-gonadal akstan bağımsız olarak adrenal androjenlerin artışına (adrenarş) bağlı iken meme gelişimi over kaynaklı östrojenlerin artışına (gonadarş) bağlıdır. Over kaynaklı östrojenlerin daha da artması ile menarş olur. Pubertenin erken dönemlerinde ortaya çıkan östrojen artışı epifizyel büyümeyi uyararak kızlarda hızlı uzamaya neden olur (1). Pubertenin ilk bulgusu kızlarda sıklıkla meme gelişiminin başlaması, erkeklerde ise testislerin büyümesidir (3).

I.B. Pubertenin Nöroendokrin Regülasyonu

Pubertal gelişimin başlaması ve tümüyle tamamlanması nöroendokrin faktörler ve hormonlar tarafından kontrol edilmektedir (2).

Reproduktif fonksiyonların matürasyonu, hipofizyel portal dolaşıma artan pulsatil Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) salınımı ve buna bağlı olarak da periferik dolaşıma pulsatil Lüteinize Edici Hormon (LH), Follikül Stimule Edici Hormon (FSH) salınımının uyarılmasına bağlıdır (2).

Hipotalamus-hipofiz-gonadal aks olarak adlandırılan ve geri besleme (feed-back) mekanizması ile çalışan bu döngü fetal gelişim sırasında aktif olup, süt çocukluğu döneminde fonksiyon göstermeye devam eder. GnRH hipotalamik nöronlarda salgılanan bir dekaeptittir ve ön hipofizdeki gonadotrop hücreleri selektif olarak stimüle ederek pulsatil LH ve FSH salınımını uyarır (1, 4, 5, 6).

Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks gestasyonel 20. haftada fonksiyoneldir ve gestasyonun sonuna kadar aktif kalır. Postnatal 1. ayda spontan olarak GnRH pulsları oluşur (4). Erkek yenidoğanda doğumdan sonraki ilk birkaç dakika içinde dolaşımdaki LH artar ve bunu ilk 3-21 saatteki testosteron artışı izler (1). Yüksek LH düzeyleri ilk 6 ayda düşme eğilimi

gösterir ve puberte başlangıcına kadar düşük kalır (1, 4). FSH ise erkek yenidoğanda ilk 3 ay yüksek kalır; sonra puberte başlangıcına kadar düşüktür. Postnatal 2-4. aylarda dolaşımdaki testosteron düzeyleri de artmaktadır (1). Erkeklerde bu infantil santral aktivite 3, 6. aylarda prepubertal seviyelere düşer (4). Buna karşın kız yenidoğanlarda LH ilk birkaç ay hafif yüksek iken FSH ilk 5 ay yüksek kalmaya devam eder (1). Kızlarda gonadotropin sekresyonu, özellikle FSH, 18. aya kadar sebat edebilir (4). Yaşamın ilk altı ayından sonra FSH, LH ve gonad kaynaklı steroidlerin tümü düşük düzeydedir ve puberte başlangıcına kadar hipotalamo-hipofizer gonadal sistem sessiz döneme girer (1, 5). Puberte, prepubertal dönemde sessiz olan hipotalamo-hipofizer gonadal aksın reaktivasyonu ile ortaya çıkar (7, 8).

Puberte başlangıcıyla hipofiz bezinden gonadotropin salınımı pulsatil şekilde, özellikle geceleri olmak üzere başlar (4). Prepubertal GnRH salınımının inhibisyonunda Gamma-amino bütirik asit nöronları önemli rol oynamaktadır (5, 9). GnRH salınımını inhibe eden diğer faktörler arasında endojen opioidler ve melatonin yer almaktadır (5). GnRH salınımının hipotalamustaki başlıca eksitatör nörotransmitteri glutamattır (5, 9). Diğer GnRH sekresyon stimulatörleri leptin, norepinefrin, dopamindir (5). Hem normal pubertenin hem de erken pubertenin nedenleri çok açık değildir (10, 11). Bu nedenler arasında leptinin GnRH, LH ve FSH dahil olmak üzere hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın matürasyonunda rolü olduğu öne sürülmektedir (10). Gonadların normal gelişimi ve fonksiyonu için gerekli olan bu değişiklik hipotalamik GnRH puls jeneratörünün aktivasyonu ile belirlenir (1).

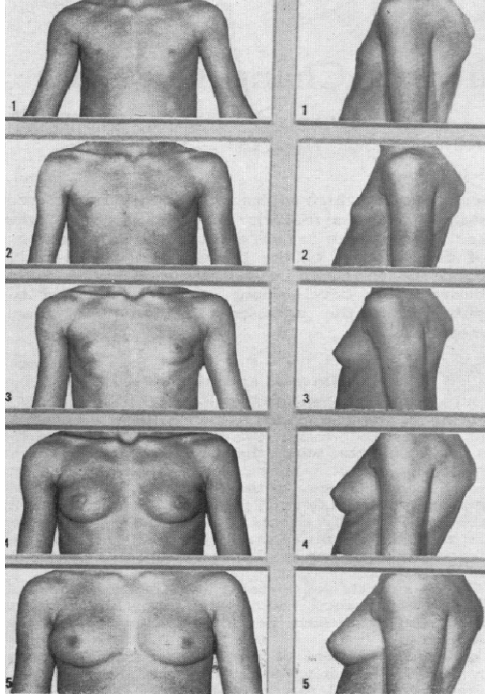
GnRH uyarısı ile ön hipofiz gonadotrop hücrelerden salınan FSH, α ve β olmak üzere iki subünite içeren heterodimerik glikoprotein hormondur (12). FSH erkeklerde; LH kontrolü altındaki testosteron ile birlikte normal spermatogenezin başlangıcı ve devamı için gereklidir (12). Kızlarda ise overyan folliküllerin büyümesi ve androjenlerden östrojen üretimi için gereklidir (2, 12). LH erkeklerde Leydig hücrelerinden testosteron, kızlarda ise ovulasyon başladıktan sonra overyan östrojen salınımını uyarır (2).

Adrenarşın başlangıcı yavaş ve progresif bir gelişimsel süreçtir ve olay erken çocuklukta adrenal androjenlerin (Dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron sülfat ve androstenedion) yapımındaki artış ile ilişkilidir. Adrenarş gonadarştan 1-2 yıl önce olur, ama klinik belirtilerin ortaya çıkış zamanı değişkenlik gösterir (5).

I.C. Pubertedeki Fiziksel Değişiklikler

Sağlıklı kızların %85'inde puberte, meme gelişimi (telarş) ile başlamaktadır (2). Bunu genellikle pubik ve aksiller kıllanma takip eder (2). Pubertede görülen pubik ve aksiller kıllanma adrenal androjenlerin pubertal artışı (adrenarş) ile ilişkilidir (1, 13, 14). Bu artış, hipofizer ve gonadal matürasyondan (gonadarş) bağımsız olarak gerçekleşir (1, 11). Pubik kıllanma, artmış androjen üretimi ve kıl folliküllerinin artmış androjen duyarlılığının göstergesidir (14). Adrenarş, zona retükularisin matürasyonu ile ilgilidir ve pubik ve aksiller kıllanma ile birlikte akne ve vücut kokusunun oluşumunu belirler (5). Pubik kıllanma primer olarak erkeklerde testiküler androjenlere, kızlarda adrenal androjenlere bağımlıdır (11). Bu nedenle kız çocuklarda pubik kıllanma hipofizer-overyan maturasyon hakkında bilgi sağlamaz (11).

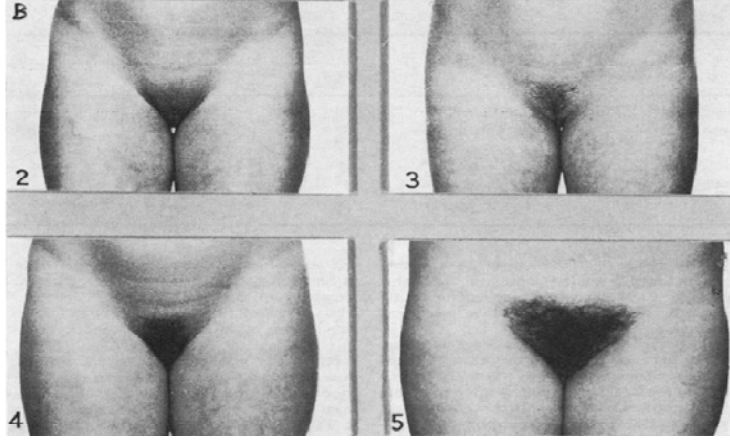
Pubertenin erken evrelerindeki östrojen artışı epifizyel büyümeyi uyardığı için, hızlanmış büyüme (boy atağı) kızlarda pubertenin ilk bulgusudur (1, 11). Telarş ise, overyan östrojenlerin artışına bağlıdır ve bunu takiben overyan östrojenlerin daha da artması ile menarş gerçekleşir (1, 13). Estrojen salgısı; ayrıca genital ve uterin olgunlaşma ile vücut yağ dağılımındaki feminizasyonu da sağlamaktadır. Tanner, meme gelişimi ve pubik kıllanmaya göre kızlar için puberte standartlarını geliştirmiştir (1). Gelişimin tamamlanması ortalama 4 yılda (1,5-9 yıl) gerçekleşir (Şekil-1, 2 ve Tablo-1, 2).



Şekil-1: Tanner Meme Gelişim Evreleri (15)

Tablo-1: Tanner Meme Gelişim Evreleri (15)

Evre 1	Meme gelişimi olmamıştır, prepubertal
Evre 2	Areola ve papillada kabarıklık ve areola çapında artma olmuştur
Evre 3	Meme büyümüş ve areola çapı genişlemiştir, areola ve meme konturları birbirinden ayrı değildir
Evre 4	Areola meme konturlarından ayrı hacim kazanır
Evre 5	Meme gelişimi erişkin büyüklüğüne ulaşmış, areola geri çekilip papilla dışı doğru kabarmıştır

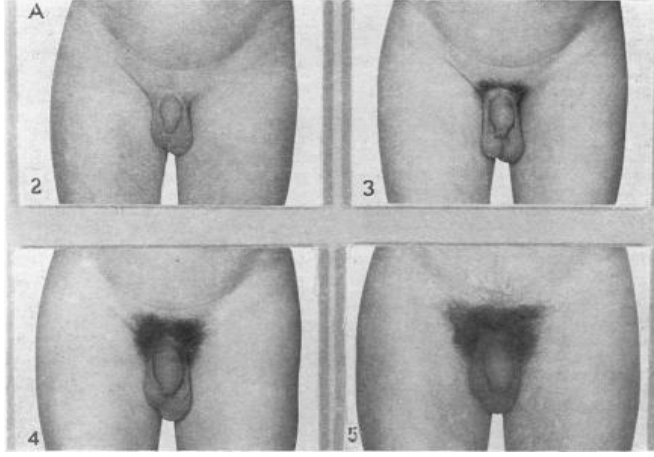


Şekil-2: Kızlarda Tanner Pubik Kılınma Evreleri (15)

Tablo-2: Kızlarda Tanner Pubik Kılınma Evreleri (15)

Evre 1	Pubik kılınma henüz başlamamıştır
Evre 2	Labia majör boyunca veya mons veneriste seyrek, az pigmente, ince, düz veya hafif kıvrımlı kıllardan oluşan kılınma vardır
Evre 3	Kıllar daha kalın, pigmente, kıvrık ve sık olmak üzere, monsa daha geniş bir alana yayılmıştır
Evre 4	Kılınma monsu tamamen kaplamış ve uyluk iç yüzlerine uzamıştır
Evre 5	Erişkin özelliklerinde kılınma mevcuttur

Erkeklerde ilk olarak skrotum cildi incelir ve testislerin volümü artar ve bunu pubik kılınma ve penis büyümesi izler (1, 2, 4, 11). Testis büyümesi seminifer tübül epitelinin kalınlaşması, Sertoli ve Leydig hücrelerinin farklılaşması ve büyümesi sonucunda gerçekleşir. Testis hacminin 4 ml'yi veya çapının 2,5 cm'yi aşması pubertenin ilk bulgusu olarak kabul edilir. Ölçüm Prader orşidometresi ile yapılır. Tanner erkeklerde de pubertal gelişim standartlarını belirlemiştir (1) (Şekil-3 ve Tablo-3).



Şekil-3: Erkek Tanner Genital Gelişim Evrelemesi (16)

Tablo-3: Erkek Tanner Genital Gelişim Evrelemesi (16)

Evre 1	Pubik kıllanma yok, genital gelişme infantildir, testis volümü 4 ml altındadır
Evre 2	Penis kökünde seyrek hafif pigmente, düz veya kıvrıkcık uzunca tüyler, peniste hafif büyüme, skrotum derisinde pigmentasyon başlamış, testis volümü 4-9 ml
Evre 3	Kıllanma daha belirgin ve yaygın, kıllar koyu renkte ve kıvrıkcık, penis boy ve çevresinde belirgin büyüme, skrotumda belirgin pigmentasyon, testis volümü 10-14 ml
Evre 4	Kıllanmanın dağılımı erişkine benzer, peniste büyüme devam eder, skrotum pigmentasyonu daha da artar, testis volümü 15-19 ml
Evre 5	Kıllanma artar, bacakların medial kısımlarına ve umbilikusa doğru yayılmaya başlar , erişkin büyüklükte penis, testis volümü 20 ml ve üzerindedir

I.D. Puberte Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler

Benzer yaşam koşullarına rağmen puberte zamanlamasındaki belirgin değişiklik, pubertal başlangıçta multifaktöryel etkilerin rol aldığını düşündürmektedir (17). Pubertal zamanlamayı genetik faktörler düzenler (8, 18). Bunun en iyi göstergesi anne-çocuk, aynı ırktan kişiler ve monozigotik ikizlerde görülen pubertal zamanlama benzerliğidir. Genetik faktörler yanında etnik özellikler ve beslenme durumu gibi faktörler puberte başlangıç yaşındaki fizyolojik değişiklikleri etkiler (11, 17, 19). Yetersiz beslenmenin gecikmiş puberte, daha iyi sağlık koşulları ve beslenme durumunun ise erken menarş ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (14, 20, 21, 22, 23). Bununla beraber çevresel stresteki azalma da menarş yaşının öne çekilmesine katkıda bulunmaktadır (19, 21).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) pubertal zamanlamanın erkene kaymasında beslenmedeki aşırılık sonucu gelişen hiperinsülinizm ve obesitenin rolünün olduğu düşünülmektedir (20). Prenatal büyüme ve puberte arasında da belirgin ilişki mevcuttur. Özellikle prenatal büyüme geriliği olup sonradan hiperinsülinemi ve adipoz vücut yapısı ile birlikte büyüme yakalaması yapan kızlarda menarş yaşının erkene kaydığı bilinmektedir (20, 24).

Menarş yaşındaki bu azalmaya bir başka açıklama da gelişimsel endokrinolojik etkileri olan ve "endokrin bozucular" olarak tanımlanan kimyasal maddelerdir. Örneğin dikloro-difeniltrikloroetan deriveleri (DDT) ve bazı izomerleri östrojen agonist veya androjen antagonist etki göstererek, hipotalamik matürasyonu hızlandırabilir (25, 26). ABD'de 1963 ile 1970 yılları arasında yürütülen ulusal "National Health Examination Survey" (NHES) ortalama menarş yaşının 12,75 yıl olduğunu bildirirken 1988 ile 1994 yılları arasında yürütülen "Third National Health and Nutritional Examination Survey" (NHANES III) çalışmasında bu yaşın 12,54'e gerilediği bulunmuştur. Yine aynı dönemler arasında vücut kitle indeksinin (VKİ) yaşa göre 85 persentilin üzerinde saptanmış olması, menarş yaşındaki bu azalmanın obesite ile güçlü ilişki gösterdiği lehine yorumlanmıştır (27). Puberte yaşındaki bu azalmanın kız çocuklarda erkek çocuklara göre daha belirgin olduğu bulunmuştur (28).

ABD'inde ortalama adrenarş yaşının 10,5 yıl olduğu saptanmıştır. Bu yaş üzerine ırkın etkisi olduğu bildirilmiş ve Afrika kökenlilerde adrenarş yaşının 8,8 yıl, menarş yaşının ise 12,2 yıl ile daha erken olduğu bulunmuştur. Telarşın başlangıcı için ise ortalama yaş beyazlarda 10,0 yıl, siyahlarda 8,9 yıldır. Erkek çocuklarda pubertenin başlangıcı ortalama 11,5 yıl iken, adrenarş için ortalama yaş 12 yıldır (4).

Türk çocuklarında puberte sürecine ilişkin çalışmalar çok sınırlıdır. Neyzi ve Onat'ın çalışmalarında İstanbul'da 1955-60 yılları arasında doğmuş yüksek sosyoekonomik düzeydeki (SED) kız çocuklarında ortalama puberte başlangıç yaşı (meme gelişimi) $9,8 \pm 1,3$ yıl, menarş yaşı $12,4 \pm 0,1$ yıl olarak saptanmıştır. Düşük SED çocuklarında menarş yaşı, yüksek gruptan 0,8–0,9

yıl ileri bulunmuştur (26). Ancak Ersoy ve arkadaşlarının 1017 kız çocuğu kapsayan çalışmalarında menarş yaşı yüksek ve düşük SED gruplar arasında ($12,73\pm 1,07$ ve $12,87\pm 1,08$ yaş) anlamlı fark bulunmamıştır (29). Anne ve çocuğun menarş yaşı ilişkisini etkileyen faktörlerle ilgili yapılan bir çalışmada ise farklı sosyoekonomik düzey, beslenme durumu ve fiziksel aktiviteden bağımsız olarak çocukların menarş yaşının anne menarş yaşıyla ilişkili olduğu saptanmış, ancak obes kız çocuklarda bu ilişki gösterilememiştir (30).

II. Puberte Zamanlamasında Normal Varyasyonlar

II.A. Prematür Adrenarş (Prematür Pubarş):

Kız çocuklarda meme gelişimi olmaksızın, erkek çocuklarda ise testis ve penis büyümesi olmaksızın pubik kıllanmanın görülmesi ve buna bazen aksiller kıllanmanın eşlik etmesidir (31, 32). Prematür adrenarşda hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın santral aktivasyonu yoktur (33). Prematür adrenarşlı bazı kız çocuklarında insülin rezistansı görülmesi, artmış insülin düzeylerinin obesite ile ilişkili olarak, adrenal androjen üretiminde rol alan adrenal enzimleri uyardığını düşündürmektedir (31). Prematür adrenarşlı olan çocuklarda artmış adrenal hormonlar büyüme atağına neden olur ve artmış vücut yağ oranı erken pubik kıllanma için risk faktörüdür.

II.B. Prematür Telarş:

Prematür telarş izole meme gelişimi ile karakterize, benign bir durumdur (34). Basit prematür telarş pubik kıllanma ve artmış kemik matürasyonu olmadan ortaya çıkan meme gelişimidir (32, 34). Üç yaşın altındaki kız çocuklarda meme gelişiminin (Tanner Evre 2) görülmesidir. Bu durumda meme gelişimi hızlı progresyon göstermez ve santral sinir sistemi patolojisi saptanmaz (31). Normal boy ile sonuçlanır ve tedavi gerektirmez (32). Üç yaşından önce prematür telarş saptanan kız çocuklarında gerçek puberte prekoksia dönüşüm gözlenmemekle birlikte bazı yayınlarda prematür telarştan gerçek erken puberteye kadar olan gelişim spektrumunun birbirinin devamı olduğu düşünülmektedir (31, 32, 34). Prematür telarş %14 oranında gerçek erken puberteye geçiş gösterebilmektedir (35). Prematür telarşın

muhtemel nedenleri arasında FSH'a bağılı artmış siklik overyan aktivite, fitoöstrojenleri de içeren diyetle artmış östrojen alımı ve dolaşımdaki östrojene karşı artmış meme sensitivitesi yer almaktadır. Prematür telarşlı kız çocukların bazılarında artmış FSH düzeyleri gösterilmiştir (34).

II.C. Pubertal Jinekomasti:

Erkek çocuklarda pubertede %40-70 oranında görülen iyi huylu, kendiliğinden gerileyen göğüs dokusu büyümesidir. Pubertede artan androjenler östrojene dönüşerek meme dokusunu büyütür. Meme dokusunun östrojen duyarlılığının artışının neden olduğu da söylenmektedir. Genellikle 18-24 ay sürer ve sonra kendiliğinden düzelir.

III. Obesite ve İnsülin Direncinin Puberteyle İlişkisi

Artmış vücut yağ kitlesinin kız çocuklarda puberte yaşının erkene kaymış olmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (23, 26, 31, 36). Serum leptin seviyesi, VKİ ve yağ kitlesi ile güçlü korelasyon göstermektedir (22). Leptin adipoz doku ile hipotalamus arasında bağlayıcı görev yapar, hipotalamusu vücutta üreme fonksiyonlarına izin verecek yeterli enerji depolarının olduğu konusunda bilgilendirir (37). Erken pubertal dönemde serum leptin seviyesi önemli oranda artış göstermektedir (22). Bu nedenle kızlarda artmış leptin düzeylerinin puberte başlangıcını tetikleyen faktörlerden biri olabileceği düşünülmektedir (22, 37).

Çocuklarda diyetle kalori alımının artması ve fiziksel aktivitenin azalmış olması pubertal zamanlamaya olan etkileri dışında puberteye giriş yolunu da değiştirmektedir. Bu durum asenkronik puberte başlangıcına ve pubertal başlangıç bulgularında değişikliğe neden olmaktadır. Pubertal başlangıç bulgusu olarak pubik kıllanma meme gelişiminden daha önce görülebilmektedir (23). Adipoz doku androjenlerin östrojene aromatisasyonunda rol oynar ve östrojenler de maturasyonun ilerlemesinden sorumlu olduğu için obesite ve ilerlemiş seksüel maturasyon arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (13). Erkek çocuklarda adiposite ve erken pubertal maturasyon arasında ilişki bulunmamaktadır (23).

İdiyopatik santral puberte prekoksusu (SPP) olan kızlarda VKİ yaşlıtlarına göre daha yüksek olmasına karşın GnRH düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında ilişki olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (10). Ayrıca erken puberte görülen obes kızların prepubertal yaşlıtları ile kıyaslandığında, östojen düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (22).

İnsülin rezistansında geçici artış normal pubertal gelişimin bir parçasıdır. Puberte başlangıcı ile birlikte ortaya çıkan insülin direncindeki artışın pubertenin bitişi ile sona erdiği görülmüştür. Plazma insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) düzeyleri büyüme hormonu (BH) kontrolü altındadır ve BH güçlü insülin antagonizması yapan bir hormondur. Bunu desteklemek üzere, daha önceki yayınlarda IGF-I düzeyleri ile glukoz ile uyarılan insülin düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır. Puberte süresince IGF-I düzeylerinde insülin direnci ile uyumlu bir artış ve azalma paterni görülür (38).

Pubertede büyüme hormonu, IGF-I, seks steroidleri ve insülin salınımındaki artış büyümeye katkıda bulunur. BH'nun hem anabolik hem diabetojenik etkileri vardır ve pubertedeki IGF-I artışı BH'nun etkilerini dengeleyen bir role sahip olabilir. Artmış insülin salınımı hepatik insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-I (IGFBP-1) yapımını azaltarak biyolojik olarak aktif IGF-I'i artırır bu da somatik büyümeyi destekler (38).

IV. Pubertede Boy Uzaması ve Kemik Gelişimi

Puberte sürecinde kemik yaşında hızlı ilerleme ve sonrasında epifizlerin kapanması izlenir. Kemik yaşı değerlendirmesinde Tanner-Whitehouse ve Greulich-Pyle atlasları kullanılmaktadır. Kemik yaşının; kızlarda 15, erkeklerde ise 16 yaş bulunması ve son 1yıl içinde büyüme hızının 1 cm'den az saptanması durumunda birey "erişkin (nihai) boy" a ulaşmış kabul edilmektedir. Puberte başlangıcına kadar erişkin boyun %80'ine ulaşılmıştır. Pubertede seks steroidleri ve uyarılan büyüme hormonu etkileriyle büyüme hızlanır. Bu dönemdeki büyüme atağına "zirve büyüme hızı" adı verilir. Büyümedeki hızlanma erkeklerde kızlardan yaklaşık 2 yıl sonra izlenir. Zirve büyüme hızına ulaşma dönemi kızlarda 11,5 yaş (Meme

gelişimi Tanner Evre 2-3) ve erkeklerde 13,5 yaş (genital gelişim Tanner Evre 3-4) olarak saptanmıştır (15, 39, 40).

Cinsiyetler arası 13 cm'lik erişkin boy farkı; zirve büyüme hızı zamanlamasındaki ve büyüme atağının büyüklüğündeki farklılığa bağlıdır. Kızlarda; zirve büyüme hızı menarştan ortalama 1,3 yıl önce görülür (41). Menarş genellikle erişkin boyun %97,5'ine ulaşılmış olduğu dönemde izlenir. Menarş sonrasında boy uzaması 5-8 cm ile sınırlıdır (1-11 cm). Puberte süresince kızlar toplam ortalama 20-25 cm, erkekler ise ortalama 25-28 cm uzama gösterirler.

V. Erken Puberte

V.A. Erken Pubertenin Tanımı ve Etyolojik Sınıflaması

Pubertenin kız ve erkek çocuklarında ortalama beklenen başlama zamanından 2,5 standart deviasyon daha erken başlaması veya sekonder seks karakterlerinin kız çocuklarında sekiz, erkek çocuklarında dokuz yaşından önce oluşmaya başlaması olarak tanımlanır (2, 32, 42). Ayrıca, kız çocukların 10,5 yaşından önce menstrüasyonunun başlaması puberte prekoks için diğer bir kriterdir. Erken puberte, pubertal değişikliklerin başlaması, hızlı büyüme, iskelet matürasyon hızında artış ile karakterizedir (43). Özellikle SPP tanısı konması için pubertenin başlangıç ve ilerlemesinin erken olması yanında pubertal gonadotropin salınımının saptanması, büyüme ve iskelet matürasyonunun erken ve yaşa göre hızlı olması gereklidir (14, 32). Kız çocuklarında erkek çocuklarından 10-20 kat daha sık rastlanır (7, 31, 44, 45).

Puberte prekoks gerçek (santral-GnRH bağımlı) veya yalancı (periferik-GnRH bağımsız) (PPP) olarak sınıflandırılmaktadır (2, 32). SPP hipotalamus hipofiz-gonad aksının çalışması sonucu salınan seks steroidleri ile gerçekleşirken, PPP'da aks çalışmaz ve seks steroidlerinin kaynağı farklıdır. SPP kızlarda çoğunlukla idiopatikdir (34). SPP'u olan erkeklerde idiopatik santral puberte prekoks sıklığı %30-50 iken, kızlarda %80-95'lerdedir (10, 32).

V.A.a. Santral (Gerçek, Komplet) Erken Puberte

SPP insidansı 1:5000–1:10000 arasında değişen, nadir görülen bir hastalıktır. Cinsiyet dağılımı ise kızlarda erkeklere oranla üç-beş kat daha fazladır (2, 46). Hipotalamus hipofiz-gonad aksının fonksiyonel olarak veya organik patoloji sonucu erken olgunlaşmasıdır (5, 32, 33, 43). Pubertal bulguların her zaman cinsiyete uygunluğu nedeni ile komplet izoseksüel erken puberte olarak adlandırılmaktadır. Gerçek erken puberte, GnRH nöronları üzerindeki santral baskılayıcı sistemlerin etkinliğini yitirmesi ve uyarıcı sistemlerin baskın duruma geçmesi ile oluşur. Bu değişikliği organik lezyonlar ya da yapısal anomaliler oluşturabildiği gibi, tamamen fonksiyonel disregülasyonla oluşabilir.

Organik SPP riski erkeklerde kızlardan daha fazladır (2, 7). Santral erken pubertede kızlarda genellikle erken meme gelişimi görülür; ancak pubik kıllanma ve menarş ile de kendini gösterebilir (2, 7). Erkeklerde ise simetrik olarak testis volümünde artış ve testosterona bağlı bulgular ortaya çıkar (5).

SPP santral sinir sistemi lezyonu ile ilişkili olduğunda organik nedenli olarak tanımlanırken, kranial görüntüleme patoloji saptanmayan durumlarda idiopatik olarak sınıflandırılır (10, 42).

V.A.a.1. İdiopatik

GnRH aktivasyonunusağlayan 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 (10). Ayrıca yakın geçmişte kisspeptin adlı proteini kodlayan genlerdeki mutasyonların ailesel hipogonadizme neden olduğu yayınlanmış, ve aranan pulse generatörün kisspeptin olabileceği öne sürülmüştür (47). Ancak, SPP görülen hastaların önemli bir bölümünde etyoloji bilinemekte ve idiopatik olarak sınıflandırılmaktadır.

V.A.a.2. 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 (2). Hipotalamik hamartomlara bağlı erken puberte, konjenital lezyonlar olmaları nedeniyle sıklıkla oldukça erken yaşlarda ortaya çıkar, bazı durumlarda doğumda bile erken puberte bulgusu verirler (2, 48). Hamartomlar dışında araknoid kistler, optik gliomlar, germinomlar, astrositom da SPP nedeni olabilen santral sinir sistemi (SSS) lezyonlarıdır (5).

V.A.a.3. Diğer Santral Puberte Prekoks Nedenleri

SSS enfeksiyonları, kafa travması, kraniyal radyasyon, kemoterapi ve cerrahi nedenler de santral puberte prekoks nedeni olabilir. Bunlarla birlikte anatomik malformasyonlardan araknoid ve suprasellar kistler, septooptik displazi, hidrosefalinin yanında nörofibromatozis ve boş sella sendromu da puberte prekoks nedenleri arasında yer alır (5).

Gerçek puberte prekoks bazı sendromlarla birlikte görülebilir. Silver Russell sendromu, Williams-Bauren sendromu, Kabuki Make-Up sendromu bu özelliği gösteren sendromlardır.

Uzun süre seks steroidlerine maruz kalınan konjenital virilizan 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 (2).

Uzun süre tedavisiz kalan primer hipotiroidi; hipotalamusta LHRH nöronları üzerinde inhibitör etkiyi bozarak TRH'a gonadotropinlerin çapraz yanıt vermeleri nedeni ile erken puberteye neden olabilir (49).

V.A.b. Periferik (Yalancı, İnkomplet) Erken Puberte

PPP, hipotalamo-hipofizer-gonadal akstan bağımsızdır ve nedenleri arasında gonadal, adrenal veya ektopik hormon yapımı ya da eksojen hormon alımı yer alır (5, 32, 33). Adrenal nedenler konjenital adrenal hiperplazi ve tümörleri içerir. Gonadal nedenler arasında McCune Albright sendromu, ailevi erken puberte ve tümörler yer alır (32). Ektopik nedenler, human koryonik gonadotropin salgılayan koryokarsinom, disgerminom, hepatoblastom, koryoepitelyom, teratom, gonadoblastom gibi tümörleri içerir (5, 32).

PPP etyolojisinde önemli yer tutan konjenital adrenal hiperplazi, erkek çocuklarında izoseksüel, yani kendi cinsiyetine özgü sekonder seks karakterlerinin gelişmesine neden olurken, kız çocuklarında kontraseksüel yani karşı cinse özgü gelişim sebebidir.

McCune Albright sendromu hücre içi mesaj ileti sistemindeki bir mutasyon sonucu oluşur. Gonadotropin uyarısı olmadığı halde seks steroidleri salgılanır ve bu hormonlara özgü sekonder cinsiyet karakterleri görülür. McCune Albright sendromunda erken puberteye ek olarak ciltte “Cafe au lait” lekeleri ve kemiklerde fibröz displazi tipik triadı oluşturur. Ayrıca hipertiroidizm, hiperkortizolizm, BH ve prolaktin salgılanmasında artış da bu sendromda görülebilir (50).

V.B. Erken Pubertede Klinik Bulgular

Erken pubertenin klinik bulguları etiyolojiye göre değişkenlik gösterir. Gerçek erken puberte normal pubertal gelişimi taklit ederken, yalancı erken pubertede bulgular salgılanan hormona göre izoseksüel ya da kontraseksüel olabilir.

Kız çocuklarında idiopatik gerçek puberte prekoks görülürken, erkeklerin çoğunda organik nedenler ön plandadır (10, 51).

Cinsiyet puberte prekokssta prognozu etkileyen bir faktördür. Erkeklerde tüm SPP'lar hızlı ilerlerken kızlarda organik nedenli SPP hızlı ilerler; ancak idiopatik olanlar daha yavaş ilerleyicidir. İdiyopatik santral puberte prekoks olan kızların çoğunluğunda VKİ yaşlıtlarına göre yüksektir (10).

SPP'da klinik bulgulardaki ilerleme bazı olgularda yavaş gidiş gösterirken bir kısmında ise hızlı ilerleme dikkati çekmektedir. Kızlarda öncelikle meme gelişimi, sonra pubik kıllanma, zaman içinde periodik hale gelen vajinal kanamalar, somatik gelişmede hızlanma dikkati çeker. Erkeklerde bilateral testis boyutlarında büyüme, makrogenitalya, pubik kıllanma, akne, ses kalınlaşması, aksiller kıllanma ve somatik gelişmede hızlanma görülür. Akranlarına göre iri olan bu çocukların final boyları epifizler erken kapandığından, genetik potansiyellerinin altında kalır.

Kontraseksüel periferik erken pubertede kız çocuklarında akne gelişimi, klitoromegali, ses kalınlaşması ve androjene duyarlı bölgelerde kıllanma dikkati çekmektedir. Testis boyutları prepubertal olduğu halde makrogenitalya gelişen erkeklerde androjen salgılayan tümörler veya adrenal hiperplazi akla gelmelidir.

V.C. Erken Pubertede Laboratuvar Bulguları

Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın aktivitesi pubertenin başlangıcı ile artar ve bu da gonadotropin (LH, FSH) spontan puls salınımlarının artmış sayı ve amplitüdü ve GnRH uyarısına artmış pik LH ve FSH düzeyleri ile karakterizedir (32). Erkeklerde sabah testosteron düzeyleri 20ng/dl ve üzerindedir. Kızlarda östrojen düzeyleri dalgalanma göstermekle birlikte genellikle 12 pg/ml'den fazla ölçülür. Over ve testis tümörlerine bağlı gelişen yalancı erken pubertede östrojen 100 pg/ml'nin, testosteron 45 ng/dl'nin üzerindedir.

Bazal LH değeri 0,3mIU/ml ve üzerinde ise yüksek kabul edilirse de genellikle bazal gonadotropin düzeyleri normal bulunabilmektedir. GnRH uyarı testinde klasik olarak LH düzeyinin 5 mIU/mL'nin (son yıllarda bu sınırı 3,5 mIU/mL olarak kabul edenler de vardır) üzerine çıkması ve/veya LH/FSH oranının 0,3'ten büyük olması hipotalamus-hipofiz-gonad aksının aktif olduğunu göstermektedir (35 , 45, 52). Prematüre telarşta FSH baskın yanıt alınır.

Erken ya da abartılı adrenarşi olan kızlar özellikle düşük doğum ağırlığına sahip iseler hiperinsülinemik olma eğilimindedirler (53). Hiperinsülineminin göstergesi IGFBP-1 ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerindeki düşüş ve buna eşlik eden santral obesitedir (53).

V.D. Erken Pubertede Görüntüleme

Kızlarda pelvik ultrasonografi (USG) ile iç genital organları ve gonadları değerlendirmek çok önemlidir. Over kisti veya tümörü için pelvik USG tanısal değer taşır. Uterus yüksekliğinin 35 mm'den fazla olması, korpus/serviks oranının artması, endometrium kalınlığının belirginleşmesi östrojen maruziyetini gösteren belirtilerdir.

Over boyutlarının 2 ml ve üzerinde olması ve dominant follikül belirmesi gerçek erken puberteyi gösterirken, McCune Albright sendromunda bilateral büyümüş ve multikistik overler tanıyı destekleyici USG bulgularıdır. Endometrium kalınlığı 5 mm'e ulaştınca genellikle menarş başlamaktadır (54).

Gerçek erken pubertede hipofiz bölgesinin görüntülenmesi için en ideal yöntem manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. Erkek çocuklarda SSS'de organik bir lezyon olma riski çok yüksek olduğu için tüm erkek çocuklarında çekilmesi önerilir. Gerçek puberte prekoks saptanan kız çocuklarının ise ancak %8-33'ünde SSS'yi ilgilendiren bir patoloji olması, özellikle altı yaşından sonra bu sıklığın daha da azalması nedeniyle kız çocuklarında rutin MRG istenmesi tartışmalıdır (45).

V.E. Erken Pubertenin Sonuçları

Hipotalamo-hipozer-gonadal aksın erken aktivasyonu gonadal steroidlerin normal zamanından daha erken artışına neden olur (55). Epifiz füzyonu, östrojen bağımlıdır (5). Gonadal steroidlerin erken artışı da lineer büyümeyi ve kemik maturasyonunu hızlandırarak, final boyun daha kısa olmasına neden olmaktadır (56). Daha erken semptomatik olan çocuklarda ve daha kısa süreli prepubertal büyüme dönemleri olan kişilerde boy kısalığı daha belirgin olur (5).

Erken pubertenin final boyu etkilemesinin dışında hastaların yaşına ve yaşitlarına uygunsuz olan pubertal gelişim nedeniyle gelişebilecek psikososyal bozukluklar erken tanı ve tedavi için uyarıcı olmalıdır.

VI. Puberte Prekoks Tedavisi

SPP tedavisi başlatılması konusunda bir konsensus yoktur. Fakat tüm hastalarda tedavi gerekmediği konusunda görüş birliği oluşmuştur. Tedaviye başlama kararında biyopsikososyal bozukluklar ve final boyda azalma en önemli nedenleri oluşturmaktadır (56). Buna karşın serum seks steroidleri düzeylerinin devamlı pubertal seviyelerde olmasının tedavi vermede etkili olduğunu düşünenler vardır (32).

VI.A. Tedavi Endikasyonları

- 1.Komplet puberte prekoks
- 2.GnRH stimülasyonu sonrasında pubertal LH seviyeleri
- 3.Hızlı pubertal ilerleme (Evre 2'den Evre 3' e geçiş 1,5 yıldan kısa ise)
- 4.Öngörülen final boyun 3 persentilin veya hedef boydan 10 cm daha az olması ya da boy yaşı kemik yaşının -2 SDS altındaysa
Veya
- 5.Takipte, öngörülen boyda kayıp
- 6.Psikososyal ve davranışsal nedenler (2).

GnRH analoglarının kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar 1981'de başlamıştır. GnRH'nin pulsatil salınımı hipotalamus hipofiz gonad aksını uyarırken, SPP tedavisinde uygulandığı gibi GnRH'nin depo hali aksı baskılar. Tedavinin başında gonadotropoların etkisi ile gonadlardan seks steroidi salgılanması arttığı için her iki cinste de büyümede geçici bir hızlanma olur. Kızlarda ilk haftalarda meme büyüklüğünde artış, daha sonra estradiol düşüşü ile vajinal kanama görülebilir. Bu geçici etkilerden sonra kızlarda meme ve uterus büyüklüğü azalır, mensturasyon kesilir. Erkeklerde testis volümü , pubik kıllanma ve agresif davranışlar geriler. Kızlarda estradiol düzeyinin <10 pg/ml, erkeklerde testosteron düzeyinin <20 ng/dl olması supresyonu gösterir.

Çalışmalarda boy kazancı 3-10 cm arasında değişmektedir (57). GnRH analogları ile tedavide çocuğun büyüme hızında bir yavaşlama görülebilir, bu yavaşlamaya karşın kemik yaşının ilerlemesi devam ederse erişkin boy açısından yarar sağlanamaz. Çocuğun kemik yaşı da dikkate alınarak, eğer hesaplanan erişkin boy kısa ise büyümeyi hızlandırmak için GnRH analoglarının yanına BH eklenebilir.

Tavsiye edilen doz leuprolid asetat için 150-300 mcg/kg/ay (3,75 mg/ay düşük doz, 7,5 mg/ay yüksek doz), triptorelin için 100-150 mcg/kg/ay şeklindedir.

Tedavi etkinliği; klinik bulgularda gerileme, yıllık kemik yaşı artımının takvim yaşı artımına oranının 1,2'nin altında olması ve LHRH uyarısına alınan LH yanıtının baskılanması ile gösterilir.

BH ve IGF-1 ekseninde baskılanma olacağından kemik yaşı 12'ye ulaşıttan sonra tedavinin sonlandırılması önerilmektedir.

Tedavi sonrası over morfolojisindeki değişikliklerle ilgili farklı sonuçlar vardır. BH ile kombine GnRH analogları verildiğinde polikistik over gelişimi daha sık gözlenirken, sadece GnRH analogları ile tedavisi tamamlanan hastalarda bu duruma daha nadir rastlanmıştır (58, 59, 60).

Tedavinin kesilmesinden sonra hipotalamus hipofiz gonadal eksen fonksiyonlarının tamamen geri döndüğü kız ve erkek çocuklarda fertilité ile ilgili sorun yaşanmadığı bilinmektedir.

Analog tedavisi yan etkileri olarak allerji, enjeksiyon bölgesinde steril apse, menopoz benzeri bulgular, baş ağrısı görülebilir. Tedavinin vücut ağırlığını arttırdığı ve osteoporoza neden olduğuna dair kaygılar olsa da bu çocukların uzun dönem izlemlerinde obesite sıklığının artmadığı ve tedavi kesiminde kemik mineral dansitelerinin normal olduğu bulunmuştur (45).

VKİ özellikle santral erken puberteli çocuklarda tanı anında yüksek bulunur, GnRH agonist tedavisi boyunca VKİ düşer ya da aynı düzeyde kalır (60, 61, 62).

Yalancı puberte prekoksun tedavisi nedene yöneliktir. Sürenal ve gonad kökenli kitlelerin cerrahi olarak çıkarılması ve malign karakterde olanlara radyoterapi ve kemoterapi gereklidir. Geç tip adrenal hiperplazide glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisinin yanında kızlarda kontraseksüel, erkeklerde izoseksüel erken puberte görüldüğünden androjen reseptör antagonisti olan siproteron asetat 70-100 mg/m²/gün iki dozda kullanılır.

McCune Albright sendromunda kemik yaşının hızlı ilerlemesine engel olmak amacıyla aromataz inhibitörleri veya son yıllarda gündeme gelen selektif östrojen reseptör modülatörleri denenebilmektedir (45).

Bu çalışmanın amacı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde 10 yıllık izlem

süresinde puberte prekoks etyolojisini, prognozunu, kliniğini ve tedavi yanıtını belirleyebilmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Çalışma Grubu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde 1998-2008 yılları arasında puberte prekoks tanısı konulmuş ve tedavi verilmiş 97 hastadan oluşturulmuştur. (Etik Kurul Onam No:11/69, 09 Haziran 2009)

II. Verilerin Toplanması

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 1998 ile Aralık 2008 tarihleri arasındaki 10 yıllık süre içerisinde Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvurarak puberte prekoks tanısı almış 97 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Polikliniğimize başvurusundan önce başka bir merkezde tedavi başlanan ya da prematür adrenarş veya prematür telarş nedeniyle takip edilen ve tedavi başlanmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların dosyalarından; başvuru şikayeti, puberte evreleri, fizik muayene bulguları, boy ve ağırlık ölçümleri, kullandıkları ilaç dozları değerlendirilmiştir. Pubertal gelişimleri erkeklerde pubik kıllanma ve testis volümü, kızlarda pubik kıllanma ve meme gelişimi esas alınarak Tanner evrelemesine göre yapılmıştır.

Çalışmamıza yenidoğan döneminde tanı almış konjenital adrenal hiperplazili hastalar (KAH) dahil edilmemiştir. Periferik erken puberte grubu oluşturulurken KAH nedeni ile tedavi verilen ve izlemde kombine erken puberte gelişen veya nonklasik adrenal hiperplazi tanısı konulan hastalar alınmıştır.

Kemik yaşları el bilek grafilerine göre Greulich Pyle metoduyla değerlendirilip, öngörülen erişkin boyları hesaplanmıştır. Boy Harpenden stadiyometresi, ağırlık standart elektronik tartı ile ölçülmüştür.

VKİ=Ağırlık(kg) / Boy (m²) formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Boy, kilo ve VKİ değerlendirilmesinde Neyzi ve ark.'nın (63) Türk çocukları için hazırladıkları büyüme ve VKİ çizelgelerinden faydalanılmıştır.

Hastaların hedef boyları;

$$\text{Erkek için hedef boy ; } \frac{\text{baba boyu} + (\text{anne boyu} + 13)}{2} \pm 7 \text{ cm}$$

$$\text{Kız için hedef boy ; } \frac{\text{anne boyu} + (\text{baba boyu} - 13)}{2} \pm 7 \text{ cm}$$

formülleri ile hesaplanmıştır.

Hastanemizde 17-OH Progesteron düzeyleri Radioimmunoassay (RIA) yöntemi; FSH, LH, testosteron ve estradiol düzeyleri Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) yöntemi ile çalışılmıştır.

Çalışmaya alınan SPP'lu hastalara GnRH analogu (leuprolid asetat veya triptorelin asetat) 150-300 mcg/kg/ay dozunda verilmişti. Adrenal hiperplazisi olan periferik erken puberteli hastalara 5-20 mg/m² hidrokortizon veya buna eşdeğer dozda metilprednisolon, prednisolon verilmiştir. Androjenlerin periferik etkilerini azaltmak için ağır hirsütizmi olan hastaların tedavisine siproteron asetat eklenmiştir.

Tedavi süresi boyunca hastalar 3-4 ay aralıklı kontrollerle izlenmiş ve kontrollerde FSH, LH, kız hastalarda estradiol, erkek hastalarda testosteron düzeylerine bakılmıştır. GnRH analogu verilen hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için LH düzeyinin 0,3 mIU/mL altında tutulması esas alınmıştır.

III. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0TM kullanılarak yapıldı. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar ki-kare testi ile araştırıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testiyle incelendi. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki fark Student's t testi ile

karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için bağımlı iki grup karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Ortalamalarla birlikte standart sapma verildi ve anlamlılık düzeyi, $\alpha = 0.05$ ($p < 0.05$) olarak alındı.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde 1998-2008 yılları arasında puberte prekoks tanısı konulmuş ve tedavi verilmiş 97 hastanın 78'i (%79,8) SPP (1 hasta hipotalamik hamartom, 77 hasta idiopatik puberte prekoks), 19'u (%20,2) PPP tanısı almıştı. PPP grubundaki hastaların 2'sinde (%2,1) over kisti, 2'sinde (%2,1) izole klasik KAH, 15 hastada (%15,5) kombine puberte prekoks saptandı. Bu gruptaki hastalar PPP ile başlayıp santral aktivasyonun eklendiği klasik KAH'li hastaları kapsamaktaydı.

Çalışmamızda santral erken puberteli 78 hastanın 74'ünün kız (%94,9), 4'ünün erkek (%5,1) ve periferik erken puberteli 19 hastanın 7'sinin kız (%36,8), 12'sinin (%63,2) erkek olduğu görüldü. SPP grubunda PPP grubu ile karşılaştırıldığında kız hastaların anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($p<0,0001$). PPP grubunda erkek sayısı daha fazlaydı; fakat toplam hasta sayısı az olduğundan istatistiksel analiz yapılmadı (Tablo-4).

Tablo-4: Santral ve Periferik Puberte Prekokslu hastaların cinsiyete göre dağılımları

	Cinsiyet		P
	Kız n (%)	Erkek n (%)	
SPP	74 (94,9)	4 (5,1)	<0,0001
PPP	7 (36,8)	12 (63,2)	

n:sayı

SPP: Santral Puberte Prekoks

PPP: Periferik Puberte Prekoks

Santral erken puberteli hastaların yaş ortalaması $7,5\pm 1,5$, periferik erken puberteli hastaların yaş ortalaması $6,0\pm 1,5$ bulundu. İki grup karşılaştırıldığında periferik erken puberteli hastaların başvuru anındaki yaş

ortalamasının SPP grubuna göre anlamlı olarak küçük olduğu bulundu (p=0,006) (Tablo-5).

Tablo-5: Santral ve Periferik Puberte Prekokslu hastaların ortalama yaşları

	Yaş (yıl)	P
SPP	7,5±1,5	0,006
PPP	6,0±1,5	

Kız hastalarda erken puberte sınırının 8 yaş olması nedeni ile santral ve periferik erken puberteli hastalar yaşlarına göre gruplandırıldı. SPP grubunda 8 hastanın (%43,2), PPP grubunda 6 hastanın (%85,7) 8 yaş ve altında tanı aldığı görüldü. Kızlar arasında PPP grubunda tanı yaşı ≤ 8 olanların SPP grubuna göre fazla olduğu görüldü (p=0,029) (Tablo-6).

Tablo-6. Tanı yaşı sekizin altında ve üstünde olan kız hastaların puberte türüne göre dağılımları

	Tanı Yaşı (Kız)		P
	≤ 8 yaş	> 8 yaş	
	n (%)	n (%)	
SPP	32 (43,2)	42 (56,8)	0,029
PPP	6 (85,7)	1 (14,3)	

n:sayı

SPP: Santral Puberte Prekoks

PPP: Periferik Puberte Prekoks

Erkek hastalarda erken puberte sınırının 9 yaş olması nedeni ile santral ve periferik erken puberteli hastalar yaşlarına göre gruplandırıldı. SPP'da 2 hastanın (%50), PPP'da 12 hastanın (%100) 9 yaş ve altında tanı aldığı bulundu. Erkekler arasında PPP grubunda tanı yaşı ≤ 9 olanların SPP grubuna göre fazla olduğu görüldü (p=0,024) (Tablo-7).

Tablo-7: Dokuz yaş üstü ve altı erkek hastaların puberte türüne göre dağılımları

	Tanı Yaşı (Erkek)		P
	≤9yaş	>9 yaş	
	n (%)	n (%)	
SPP	2 (50)	2 (50)	0,024
PPP	12 (100)	0 (0)	

n:sayı

SPP: Santral Puberte Prekoks

PPP: Periferik Puberte Prekoks

Hastaların başvuru şikayetlerine bakıldığında kız hastalarda en sık geliş nedeninin meme büyümesi, ikinci olarak aksiller kıllanma, erkek hastalarda pubik kıllanma ve penis büyümesi olduğu görüldü (Tablo-8).

Tablo-8: Hastaların gruplara göre başvurudaki şikayet sıklıkları

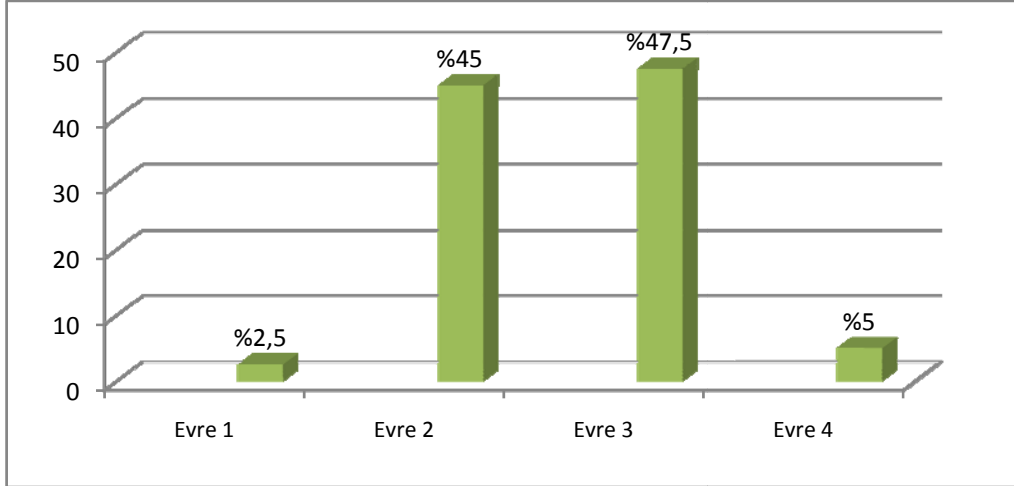
	SPP		PPP		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Kız						
Aksiller Kılınma	24	82,7	5	17,3	29	35,8
Pubik Kılınma	19	79,1	5	20,9	24	29,6
Meme Büyümesi	49	94,2	3	5,8	52	64,1
Vajinal Kanama	16	94,1	1	5,9	17	20,9
Kliitoromegali	0	0	2	100	2	2,4
Akne	4	50	4	50	8	9,8
Erkek						
Aksiller Kılınma	2	40	3	60	5	31,2
Pubik Kılınma	2	15,3	11	84,7	13	81,2
Penis Büyümesi	1	9,1	10	90,9	11	68,7
Akne	2	25	6	75	8	50

n:sayı

SPP: Santral Puberte Prekoks

PPP: Periferik Puberte Prekoks

SPP 'lu kız hastalarda başvuruda en sık saptanan telarş evresi Evre 3 (n=36, %48,6) olarak bulundu. PPP grubunda en sık saptanan Evre 1(n=3, %43) idi, Evre 2 ve Evre 3'de eşit sayıda hasta vardı (Şekil-4 ve Tablo-9).



Şekil-4: Tüm kız hastaların telarş evre yüzdeleri

Tablo-9: Kız hastaların başvuru anındaki telarş evreleri ve yüzdeleri

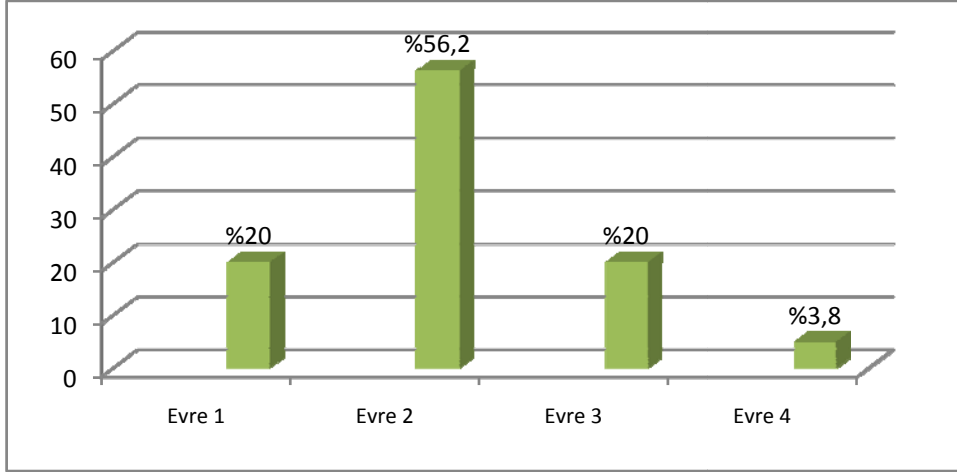
	Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
SPP	0	0	34	45,9	36	48,6	4	5,4
PPP	3	43	2	28,5	2	28,5	0	0

n:sayı

SPP: Santral Puberte Prekoks

PPP: Periferik Puberte Prekoks

SPP 'lu kız hastalarda başvuruda en sık saptanan pubarş evresi Evre 2 (n=43, %58,3) olarak bulundu. PPP grubunda ise Evre 2 ve Evre 3'de eşit sayıda hasta vardı (Şekil-5 ve Tablo-10).



Şekil-5: Tüm kız hastaların pubarş evre yüzdeleri

Tablo-10: Kız hastaların başvuru anındaki pubarş evreleri ve yüzdeleri

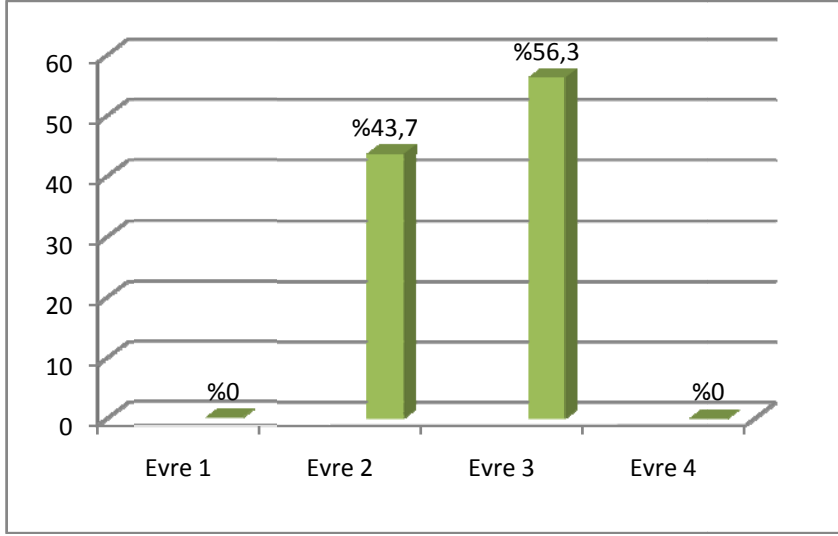
	Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
SPP	15	20,2	43	58,3	13	17,5	3	4
PPP	1	14,2	3	42,9	3	42,9	0	0

n:sayı

SPP: Santral Puberte Prekoks

PPP: Periferik Puberte Prekoks

Tüm erkek hastaların adenarş evrelerine bakıldığında en sık Evre 3'de (%56,3) başvurdukları görüldü. SPP 'lu erkek hastalarda başvuruda pubarş evrelemesinde Evre 2 ve 3'de eşit sayıda hasta vardı. PPP'da en sık saptanan Evre 3 (n= 7, %58,3) oldu (Şekil-6 ve Tablo-11).



Şekil-6: Tüm erkek hastalarda adrenarş evre yüzdeleri

Tablo-11: Erkek hastaların başvuru anındaki pubarş evreleri ve yüzdeleri

	Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
SPP	0	0	2	50	2	50	3	4
PPP	0	0	5	41,7	7	58,3	0	0

n:sayı

SPP: Santral Puberte Prekoks

PPP: Periferik Puberte Prekoks

Başvuru anında erkek hastaların testis volümlerine bakıldığında periferik erken pubertesi olan ve sonradan kombine erken puberte gelişen 4 hastada testis volümü 4 ml, hipotalamik hamartomu olan 1 hastada testis volümü 6 ml, idiopatik santral erken puberteli 2 hastada testis volümü 8 ml saptandı, diğer hastaların testis volümleri prepubertaldi.

Santal erken puberteli hastaların ortalama FSH düzeyi $16,3 \pm 8,1$ mIU/ml (0,4-42), LH düzeyi $23,4 \pm 15,4$ mIU/ml (0,7-53), kızlarda ortalama estradiol düzeyi $26 \pm 18,7$ pg/ml (10-95), erkeklerde testesteron düzeyi $15,3 \pm 12,1$ ng/dl (2,4-35) saptandı.

Over kistine bağlı periferik erken puberteli iki kız hastanın en yüksek estradiol düzeyi 45 ve 67 pg/ml olarak bulundu.

Tedavisi sonlandırılan 64 hastanın maksimum tedavi süresi 7 yıl 8 ay, minimum tedavi süresi 8 ay, ortalama tedavi süresi $3,3\pm 1,1$ yıl sürdürülmüştü.

Kızlarda ve erkeklerde, hem SPP hem de PPP grubunda tanı anında öngörülen boy ile tedavi sonunda öngörülen boy arasında anlamlı fark bulundu (Tablo-12).

Tablo-12: Tanı anında ve tedavi sonunda ortalama öngörülen boylar

Cinsiyet	Tanı anında ÖB (cm)	Tedavi sonunda ÖB (cm)	p
Kız	151	159	<0,0001
Erkek	158	166	0,013
SPP	152	159,9	<0,0001
PPP	153	160	<0,0001

ÖB: Öngörülen Boy

cm: Santimetre

SPP: Santral Puberte Prekoks

PPP: Periferik Puberte Prekoks

Süre içerisinde tedavisi biten hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası öngörülen boyları ile hedef boyları median değerleri tablo 13'de kıyaslanmış ve tedavi etkinliği saptanmaya çalışılmıştır.

Tablo-13: Tedavisi biten hastaların hedef boyları ile tedavi öncesi ve sonrası öngörülen boylarının kıyaslanması

	Hedef Boy (cm)		Öngörülen Boy (cm)	p
SPP	158,2 (144-175)	Tedavi Öncesi	152 (140-164)	<0,0001
		Tedavi Sonrası	159,9 (150-168)	
PPP	168 (150-173)	Tedavi Öncesi	153 (134-160)	<0,0001
		Tedavi Sonrası	160 (145-170)	

cm: Santimetre

SPP: Santral Puberte Prekoks

PPP: Periferik Puberte Prekoks

Tedavi sonrasında öngörülen boy ile hedef boy arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,51$).

Takiplerine devam eden kız hastaların ortalama menarş yaşı $12,1\pm 0,9$ yaş olarak bulundu.

Başvuru anında yaş ve cinse uygun standartlara göre VKİ ortalama SDS değeri santral erken puberteli hastalarda $0,86\pm 1,04$, periferik erken puberteli hastalarda ise $0,86\pm 0,66$ olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında başlangıçtaki VKİ SDS değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,97$).

Tedavi sonunda santral erken puberteli hastaların yaş ve cinse uygun standartlara göre VKİ ortalama SDS değeri $0,60\pm 1,26$, periferik erken puberteli hastaların $1,17\pm 0,76$ olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0,021$).

Hem SPP, hem de PPP gruplarında hastaların tedavi öncesi ve sonrası VKİ SDS değerleri kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,058$, $p=0,30$) (Tablo-14).

Tablo-14: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası VKİ SDS'nin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi VKİ SDS	Tedavi sonrası VKİ SDS	p
SPP	0,86±1,04	0,60±1,26	0,058
PPP	0,86±0,66	1,17±0,76	0,3
p	0,97	0,021	

SPP: Santral Puberte Prekoks

PPP: Periferik Puberte Prekoks

Santral erken puberteli hastalarda tedavi sonrası kemik yaşı takvim yaşı farkının tedavi öncesi farka göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı saptandı (Tablo-15).

Tablo-15: SPP'lu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik yaşı-takvim yaşı farkının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi Δ KY-TY (yıl)	Tedavi sonrası Δ KY-TY (yıl)	p
Median	1,9	1,0	<0,0001
Minimum	0,6	-0,5	
Maksimum	4,5	5,0	

KY: Kemik Yaşı

TY: Takvim Yaşı

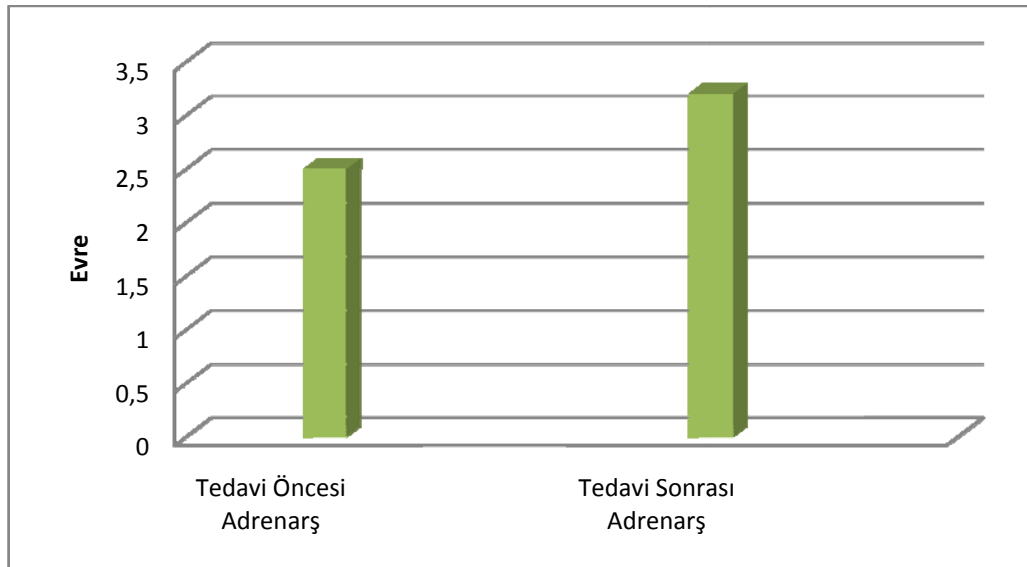
Periferik erken puberteli hastalarda tedavi sonrası kemik yaşı takvim yaşı farkının tedavi öncesi farkla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,078$) (Tablo-16).

Tablo-16: PPP'lu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik yaşı-takvim yaşı farkının karşılaştırılması

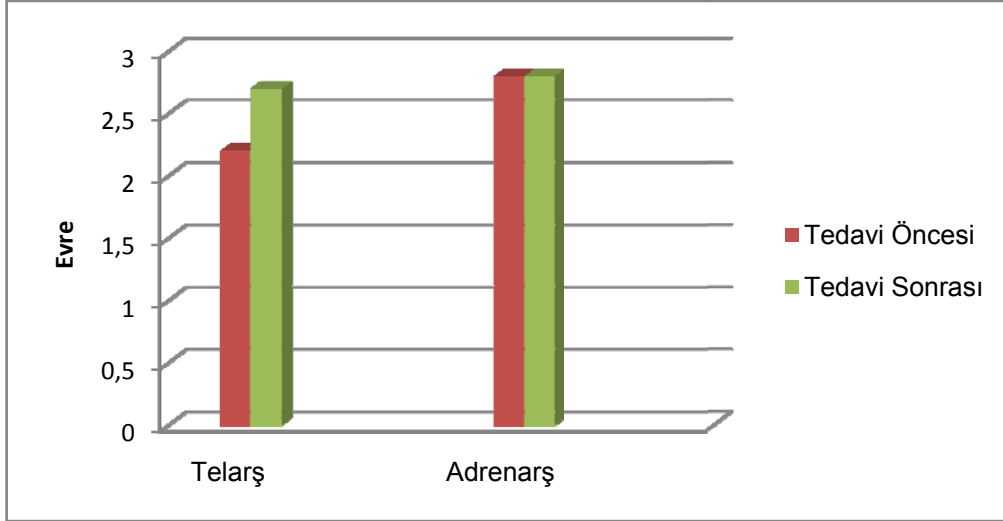
	Tedavi öncesi Δ KY-TY (yıl)	Tedavi sonrası Δ KY-TY (yıl)	p
Median	4,2	1,8	0,078
Minimum	0,2	0,3	
Maksimum	6	5,7	

KY: Kemik Yaşı
TY: Takvim Yaşı

Periferik puberte prekokslu erkek hastalarda tedavi öncesi ortalama adrenarş evresi 2,5, tedavi sonrası 3,2, kız hastalarda da bu değerler telarş için sırasıyla 2,2 ve 2,7 olarak saptanmıştır. Kız hastalarda adrenarş ortalama evresi değişmeyip tedavi öncesi ve sonrası 2,8 olduğu görülmüştür (Şekil-7 ve Şekil-8).

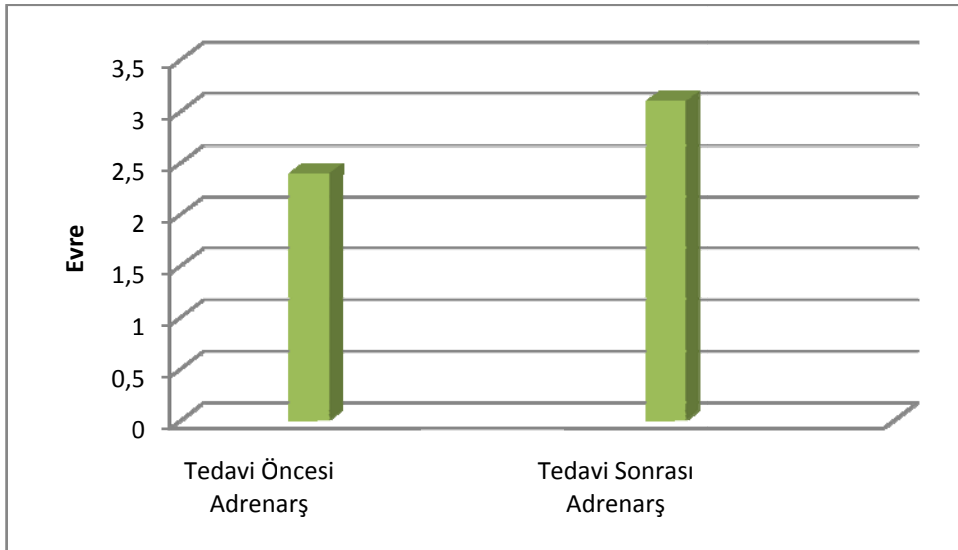


Şekil-7: Periferik puberte prekokslu erkek hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama adrenarş evreleri

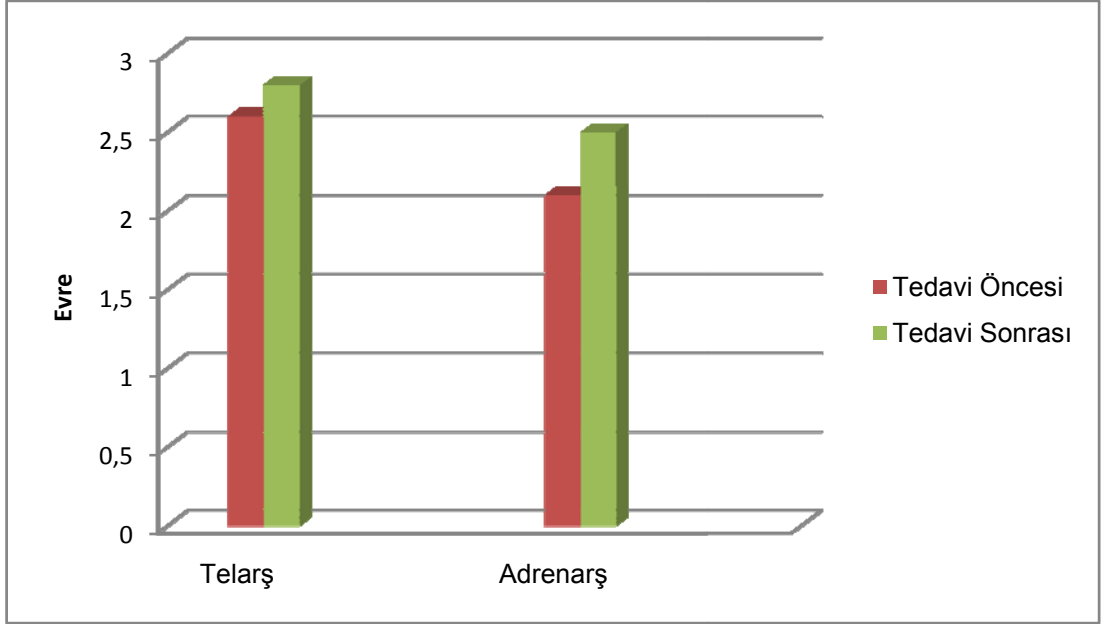


Şekil-8: Periferik puberte prekoksli kız hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama telarş ve adrenaş evreleri

SPP grubunda ise erkeklerde tedavi öncesi ortalama adrenaş evresi 2,4, tedavi sonrası 3,2, kız hastalarda da bu değerler telarş için sırasıyla 2,6 ve 2,8, adrenaş için 2,1 ve 2,5 olarak bulunmuştur (Şekil-9 ve Şekil-10).



Şekil-9: Santral puberte prekoksli erkek hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama adrenaş evreleri



Şekil-10: Santral puberte prekokslu kız hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama telarş ve adrenaş evreleri

TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda puberte başlama yaşında erkene kayma olduğu ve erken puberte yaş sınırlarının yeniden gözden geçirilmesi gerektiği şeklinde değerlendirilmeler yapılmaktadır.

Roche ve ark. (64) tarafından yapılan çalışma verilerinde puberte başlangıcında ortalama yaş 11,2 ve standart sapması 0,7 yıl olarak bulunmuş ve normal aralık 8,9-13,3 yaş olarak tanımlanmıştır. Bu veriler 1977'de yapılan U.S Health Examination tarama sonuçları ile koreledir (65). Hermann-Giddens ve ark.'nın (82) yapmış olduğu çalışmada kızlar için meme gelişimi ortalama yaş 10,6, standart sapması 2,5 yıl olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar 1950-1960 öncesine nazaran bugün için puberte başlama yaşının daha erkene çekildiğini göstermiş ve erken başlangıçlı puberte tanısında yol gösterici olmuştur.

Türkiye'de puberte ile ilgili az sayıda çalışma olup 1975 yılında Neyzi ve ark. (26) tarafından yapılan çalışmada telarş başlama yaşı $9,8 \pm 1,3$ yaş olarak tespit edilmiştir.

Prété ve ark.'nın (66) 2008'de yayınlanan santral erken puberteli kız hastalarda yaptıkları çalışmada puberte başlama yaş ortalaması $6,7 \pm 1,3$ olarak saptanmıştır. Zou ve ark.'nın (67) 2008'de yayınlanan retrospektif çalışmasında toplam 91 periferik puberte prekoks tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 65'i (%74) kız, 26'sı (%28,6) erkek ve ortalama yaşları 3,6 olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda santral erken puberteli hastaların yaş ortalaması $7,5 \pm 1,5$, periferik erken puberteli hastaların yaş ortalaması $6,0 \pm 1,5$ bulundu. İki grup karşılaştırıldığında periferik erken puberteli hastaların başvuru anındaki yaş ortalamasının literatür ile uyumlu olarak santral erken puberteli hastalara göre daha küçük olduğu saptandı (66, 67).

Dosyaları incelenen hastaların başvuru şikayetlerine bakıldığında SPP'lu kız hastaların en sık şikayetlerinin meme büyümesi (49, %94,2), erkek hastaların aksiller kıllanma (2, %40) ve akne (2, %25) olduğu görüldü.

PPP grubunda kız hastalarda en sık başvuru nedenini pubik kıllanma (5, %17,3) ve aksiller kıllanma (5, %20,9), erkek hastalarda pubik kıllanma (11, %100) oluşturmuyordu. Benzer çalışmalarda; idiopatik SPP'lu 353 hastanın en sık başvuru nedeninin genital kıllanma (n=120, %33) ikinci sıklıkla meme büyümesi (n=70, %20) olduğu bulunmuştur. Bu hastaların puberte evrelemesinin en sık Tanner Evre 2 olduğu kayıt edilmiştir (66). Zou ve ark'nın (67) periferik erken puberteli hastalarda yaptığı çalışmada ise yakınmaların büyük bölümünü meme büyümesi (%56,6), ikinci sıklıkta (%18,7) klitoris veya penis büyümesi oluşturmuştur. Başvurudaki en sık Tanner evresi Evre 2 (%56,0) şeklinde kayıt edilmiştir.

Kız hastalarımızın tanı sırasındaki Tanner evrelerine bakıldığında telarşta Evre 3'ün (%47,5), adrenarşta Evre 2'nin (%56,2) daha sık olduğu görüldü. Erkek hastaların puberte evrelemesinde en sık Evre 3 adrenarş (%56,3) ile karşılaşıldığı görüldü.

Çalışmamızda PPP grubu oluşturulurken KAH nedeni ile tedavi verilen ve izlemde kombine erken puberte gelişen ve non klasik KAH'li olguların dosyaları taranmıştır. PPP 'lu 19 hastanın 4'ünde (%21,1) kontraseksüel, 15 (%78,9) tanesinde izoseksüel erken puberte mevcuttu. Kontraseksüel olanların hepsi kız ve adrenal hiperplazili hastalardı. İzoseksüel olan hastaların 2 tanesini over kistine bağlı puberte gelişen kız hasta, 13 tanesini adrenal hiperplaziye bağlı santral erken puberte gelişen erkek hasta oluşturmuyordu.

Bourguignon ve ark.'nın (68) yaptığı çalışmada; herhangi bir nedenle puberte bulguları ile bir sağlık merkezine başvuran kız hastaların ortalama %25'inde santral erken puberte saptanmıştır. SPP kızlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Değişik kaynaklarda bu oran 3/1'den (69) 23/1'e kadar değişmektedir (70).

Çalışmamızda SPP'lu hastalarda PPP grubu ile karşılaştırıldığında kız hastaların sayısının fazla bulunması gösterilen benzer çalışmalarla koreleydi. SPP grubunda kız/erkek oranı 18,5 olarak bulundu.

Organik santral sinir sistemi lezyonları SPP'lu erkek hastalarda kızlardan daha sık görülmektedir ve diğer nedenlere kıyasla daha erken yaşta santral erken puberte nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (71, 72).

PPP grubundaki 7 kız hastanın 6'sı (%85,7) sekiz yaşın altında ve 12 erkek hastanın 12'si (%100) dokuz yaşın altında saptandı.

Bridges ve ark.'nın (70) 1994'de yayınlanan çalışmasında kranial görüntülemelerde SPP'lu kız hastaların %4,8-13,3'ünde, erkek hastaların %19,2 sinde intrakranial lezyon ile karşılaşılabileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızdaki toplam 97 hastanın 78'ine (%79,8) santral puberte prekoks tanısı konulmuştu. Bunlardan 1'i (%0,3) kranial görüntülemesinde hipotalamik hamartom saptanan 6,5 yaşında erkek hasta idi. Diğer 77 (%98,7) hastanın kranial görüntülemeleri normaldi ve idiopatik santral erken puberte tanısı ile takibe alınmıştı.

Hastalarımızın 19'u (%20,2) periferik puberte prekoks tanısı almıştı. Bu hastaların 2'sinde (%10,5) over kisti, 2'sinde (%10,5) izole adrenal hiperplazi saptandı. Kalan 15 (%79) hasta ilk olarak hiperandrojenizm bulguları ile başvurmuş adrenal hiperplazi tanısı konulmuş ve izlemlerinde kombine puberte prekoks gelişmiş grubu oluşturuyordu. Periferik erken pubertenin etyolojisi ile ilgili 2011'de Çin'de yayınlanan bir çalışmada en sık nedenlerin sırasıyla eksojen hormon alımı, over kisti, McCune Albright sendromu ve konjenital adrenal hiperplazi olduğu bildirilmiştir (73).

Pubertenin erken evrelerinde östrojen salgısı artar. Östrojen epifizyel büyümeyi uyardığı için hızlanmış büyüme görülür (1, 11). Büyüme hormonu ve IGF-I iskelet gelişimi ve büyümesi için gereklidir. Puberte öncesinde BH/IGF-I aksının bazal düzeyleri yavaş ama sürekli kemik büyümesini sağlar. Pubertede seks steroidlerinin artışı ile birlikte BH ve IGF-I artış gösterir (74).

Sekonder seks karakterleri gelişmeye başlayan ve son 6-12 ay içerisinde hızlı boy uzaması olan bir çocukta kemik yaşının tavim yaşından 2 standart deviasyon önde olması normal varyant pubertal gelişim olarak kabul edilebilir. Bu çocuklar takip edilmeli ve tedavi öncesi periotta oluşan kemik yaşı ilerlemesinin (ΔKY) kronolojik yaşın ilerlemesine (ΔTY) oranı eğer 1,2'den fazla ise hızlı ilerleyen puberte akla getirilmelidir (2, 75, 76).

Kemik yaşının önde ilerlemesi final boyun hedef boyun altında kalmasına neden olmaktadır. GnRH analogları ile erken puberte tedavisine başlanıldığından bu yana final boyun hedef boyu yakalamasında yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. Jaruratanasirikul ve ark.'nın (77) 2011'de yayınlanan çalışmasında SPP'lu GnRH analogları ile tedavi verilen 32 hasta ile verilmeyen 20 hastanın final boyları kıyaslanmıştır. Tedavi verilen grubun ortalama final boyu (152,4±5,2 cm) verilmeyen gruptan (144,4±5,0 cm) anlamlı olarak farklı bulunmuştur. ABD'de 2009'da 26 santral erken puberteli kız hastada yapılan çalışmada tedavi sonrası %60 hastanın nihai boyunun hedef boyuna ulaştığı saptanmıştır (78).

Çin'de 2011'de yapılan bir çalışmada GnRH analogu verilen 70 hasta ile verilmeyen 52 hasta kıyaslanmış, tedavi verilen grupta erişkin boy ile hedef boy arasındaki SDS skoru -0.6±5.4 cm verilmeyen hastalarda 1.7±4.3 cm olarak saptanmıştır (79).

Çalışmamızda tüm kız hastaların tanı anında ve tedavi sonrasında ortalama öngörülen boyları 151cm ve 159 cm olarak bulundu. Tüm erkek hastaların tanı anında ve tedavi sonrasında ortalama öngörülen boyları 158 cm ve 166 cm olarak bulundu. SPP'da bu değerler sırasıyla 152 cm ve 159,9 cm, PPP'da 153 cm ve 160 cm saptandı. Tüm gruplarda tedavi sonrası öngörülen boy değerleri tedavi öncesi değerlere göre anlamlı olarak farklı bulundu ve tedavi sonrası öngörülen boy ile hedef boy arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu bulgular tedavi ile hastaların büyüme prognozunun olumlu yönde değiştirilebileceğini göstermektedir.

Tedavisi sonlandırılan toplam 64 hastamızın 26'sının (%40,6) tedavi sonrası öngörülen boyu hedef boyunu aşmıştı. Geri kalan 38 (%59,4) hastanın 28'ini (%73,6) SPP, 10 (%26,4) tanesini PPP'lu hastalar oluşturuyordu. Benzer çalışmalarla uyumlu olarak hedef boyun altında kalan hastaların başvuru anında kemik yaşları takvim yaşlarından 2,8±1,0 yıl ileride idi ve boy kazançları SPP'lu hastalarda 5,2±3,5 cm, PPP'lu hastalarda 3,1±1,4 cm olarak saptandı (78). Sonuç olarak tedavi sonu öngörülen boy ortalaması ile hedef boy ortalaması arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Bu verilerimizi desteklemek amacı ile tedavi öncesi ve sonrası kemik yaşı-takvim yaşı farkının median değerlerini SPP ve PPP gruplarında karşılaştırdık. SPP grubunda median $\Delta(KY-TY)$ tedavi öncesinde 1,9 yıl, tedavi sonrasında ise 1,0 yıl bulundu ve bu iki değer anlamlı olarak farklıydı. PPP grubunda median $\Delta(KY-TY)$ tedavi öncesinde 4,2 yıl, tedavi sonrasında ise 1,8 yıl bulundu. Bu iki değer farkının sayısal olarak SPP grubuna göre daha fazla olmasına karşılık muhtemelen PPP grubunda az hasta olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Obesite sıklığının sürekli arttığı bilinmektedir (80, 81). Metaanaliz sonuçlarına göre ABD'de beyaz kızlarda artmış VKİ ile erken başlangıçlı puberte ve pubertenin farklı evrelerine daha erken ulaşma arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (82, 83). İsveç'de yapılan bir çalışmada artmış VKİ'nin puberte başlama yaşına olan etkisi incelenmiş, 2-8 yaş arasında VKİ'deki büyük artışın pubertenin daha erken başlangıcı ile ilişkisi bulunmuş ve VKİ'deki her ana persentil artışının kızlarda puberte başlangıç yaşını 0.7 yıl azalttığı tespit edilmiştir (84).

Tayland'da 8-16 yaş arası 3120 kızı kapsayan bir çalışmada şişman kızlarda menarş yaşının normal ağırlıklı olanlara göre daha erken olduğu (11,5 ve 12,4yaş), bunların başlangıçta daha hızlı büyüdükleri, erişkin boya daha önce eriştikleri (13 ve 15 yaş) ve sonuçta erişkin boylarının daha kısa olduğu (153 ve 155 cm) saptanmıştır (85).

Poomthavorn P. ve ark.'nın (86) 2011'de yayınlanan çalışmasında idiopatik erken puberteli kız hastalarda tedavi öncesinde VKİ z-skor değerinin yüksek ($1,26 \pm 0,95$) olduğu ve hastalar final boya ulaştığında bu değer normal ($0,16 \pm 1,0$) döndüğü kayıt edilmiştir.

Polonya'da 2009'da yapılan bir çalışmada SPP'lu 43 kız hastanın GnRH analogları ile tedavi öncesi ve sonrası VKİ SD skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavi öncesinde %9,8 hastanın aşırı kilolu, %22 hastanın obes ve tedavi sonunda %18,6 hastanın aşırı kilolu, %14 hastanın obes olduğu rapor edilmiştir (87).

Çalışmamızda santral erken puberteli hastaların VKİ ortalama SDS değeri tedavi öncesinde $0,86 \pm 1,04$ ve tedavi sonunda $0,60 \pm 1,26$ olarak

saptandı. İki değer arasında istatistiksel fark bulunmadı. PPP grubunda VKİ ortalama SDS değeri tedavi öncesinde $0,86\pm0,66$, tedavi sonunda $1,17\pm0,76$ saptandı. İki değer arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Tanı anında bu iki grup arasında fark yoktu, fakat tedavi sonundaki VKİ SDS değerleri kıyaslandığında PPP'lu hastaların SPP'lu hastalara göre anlamlı olarak daha kilolu olduğu görüldü. Bu durumun PPP grubunda glukokortikoid tedavisi alan hastaların bulunmasına bağlı olabileceği düşünöldü.

Sonuç olarak tanıda gecikmelere neden olmamak amacıyla, bütün çocuklar büyümenin izlemiyle birlikte pubertal gelişme yönünden de değerlendirilmelidir. Erken puberte belirtilerinin nedenleri araştırılmalı ve etyolojisine yönelik tedavilere mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır. Erken tanı ve tedavi hem altta yatan asıl hastalığın kontrolü, hem de hastanın büyüme potansiyelinin korunabilmesi için önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22: 111-51.
2. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 129-48.
3. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 1-14.
4. Muir A. Precocious puberty. *Pediatr Rev* 2006; 27: 373-81.
5. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 617-41.
6. Gnassi L, Fabbri A, Spera G. Gonadal peptides as mediators of development and functional control of the testis: an integrated system with hormones and local environment. *Endocr Rev* 1997; 18: 541-609.
7. Taher BM, Ajlouni HK, Hamamy HA. et al. Precocious puberty at an endocrine centre in Jordan. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 599-604.
8. Ebling FJ. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction* 2005; 129: 675-83.
9. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C. et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology* 2006; 147: 1166-74.
10. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L. et al. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 289-94.
11. Parent AS, Teilmann G, Juul A. et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003; 24: 668-93.
12. Rose MP, Gaines Das RE, Balen AH. Definition and measurement of follicle stimulating hormone. *Endocr Rev* 2000; 21: 5-22.
13. Himes JH, Obarzanek E, Baranowski T. et al. Early sexual maturation, body composition, and obesity in African-American girls. *Obes Res* 2004; 12 Suppl:64-72
14. Lee PA, Guo SS, Kulin HE. Age of puberty: data from the United States of America. *APMIS* 2001; 109: 81-8.
15. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
16. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
17. Juul A, Teilmann G, Scheike T. et al. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl* 2006; 29: 247-55.
18. Sedlmeyer IL. et al. Determination of sequence variation and haplotype structure for the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor genes: investigation of role in pubertal timing. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1091-99.

19. Posner RB. Early menarche: A review of research on trends in timing, racial differences, etiology and psychosocial consequences. *Sex Roles* 2006; 54: 315-22.
20. F Domine', A-S Parent, et al. Assessment and mechanism of variations in pubertal timing in internationally adopted children: a developmental hypothesis. *Europ J of Endocrinol* 2006; 155: 17-25.
21. Gluckman PD, Hanson MA. Changing times: the evolution of puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 25;254-55:26-31.
22. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC. et al. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001; 108: 347- 53.
23. Biro FM, Khoury P, Morrison JA. Influence of obesity on timing of puberty. *Int J Andro* 2006; 29: 272- 7.
24. Ibanez L, de Zegher F. Puberty and prenatal growth. *Mol Cell Endocrinol* 2006 25; 254-255:22-5.
25. Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 7-12.
26. Saka HN, Neyzi O. Puberte başlangıç yaşı değişiyor mu? *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40:7-14.
27. Anderson SE, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. *Pediatrics* 2003; 111: 844-50.
28. Papadimitriou A. Sex differences in the secular changes in pubertal maturati on. *Pediatrics* 2001; 108: E65.
29. Ersoy B, Balkan C, Gunay T. et al. Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Hum Dev* 2004; 76: 115-25.
30. Ersoy B, Balkan C, Gunay T. et al. The factors affecting the relation between the menarcheal age of mother and daughter. *Child Care Health Dev* 2005; 31: 303-8.
31. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3644-50.
32. Klein KO. et al. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 411-4.
33. Brito VN, Batista MC, Borges MF. et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3539-44.
34. Crofton PM, Evans NE, Wardhaugh B. et al. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 205-9.
35. Lee PA. et al. Laboratory monitoring of children with precociouspuberty. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148:369-76.
36. Styne DM. et al. Puberty, obesity and ethnicity. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 472-8.
37. Gueorguiev M, Goth ML, Korbonits M. Leptin and puberty: a review. *Pituitary* 2001; 4: 79-86.

38. Moran A, Jacobs DR, Steinberger J. et al. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4817-20.
39. Tanner JM, Whitehouse RH. et al. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. *Ann Hum Biol* 1976; 3: 109-26.
40. Largo RH, Gasser TH, Prader A. Analysis of the adolescent growth spurt using smoothing spline functions. *Ann Hum Biol* 1978; 5: 421-34.
41. Neyzi O, Alp H, Orhan A. Sexual maturation in Turkish girls. *Ann Hum Biol* 1975; 2: 49-59.
42. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M. et al. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 369-74.
43. Cisternino M, Dondi E, Martinetti M. et al. Exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to short-term adrenal stimulation and evidence for CYP21B gene point mutations in true precocious puberty. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 555.
44. Paterson WF, McNeill E. et al. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 626-34.
45. Carel JC, Leger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366-77.
46. Kakarla N, Bradshaw KD. Disorders of pubertal development: precocious puberty. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 339-51.
47. Topaloglu K. et al. Inactivating KISS1 Mutation and Hypogonadotropic Hypogonadism. *N Engl J Med* 2012; 366: 629-35.
48. Uriarte MM, Klein KO. et al. Gonadotrophin and prolactin secretory dynamics in girls with normal puberty, idiopathic precocious puberty and precocious puberty due to hypothalamic hamartoma. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 363-8.
49. Anasti JN, Flack MR, Frolich J. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 276-9.
50. Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res* 2009; 71(Suppl 1): 64-7.
51. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. In: Lifshitz F, (5th ed). *Pediatric endocrinology* (volume 2). New York: Informa Healthcare USA Inc 2007; 273-303.
52. 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: 1424-9.
53. Ibanez L, Jimenez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006; 117: 117-21.

54. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D. et al. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1138-45.
55. Vottero A, Pedori S, Verna M. et al. Final height in girls with central idiopathic precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1284-7.
56. Léger J, Reynaud R. et al. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J of Pediatrics* 2000; 137: 819-25.
57. Mul D, Hughes IA. The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:3-8.
58. Bridges NA, Cooke A. et al. Ovaries in sexual precocity. *Clinical End* 1995; 42: 135-40.
59. Ambroino M.M, Hernanz-Schulman. et al. Monitoring of girls undergoing medical therapy for isosexual precocious puberty. *J of Ultrasound Med* 1994;13: 501-8.
60. Heger S, Partsch C.J. et al. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4583-90.
61. Antoniazzi F, Bertoldo F. et al. Bone mineral metabolism in girls with precocious puberty during gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment. *Eur J of Endocrinol* 1995; 133: 412-17.
62. Neely EK, Bachrach LK, Hintz RL. et al. Bone mineral density during treatment of central precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 127: 819-22.
63. O.Neyzi, H.Günöz ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14.
64. Roche AF, Wellens R, Attie KM., et al. The timing of sexual maturation in a group of U.S. white youths. *J Pediatr Endocrinol* 1995; 8: 11-18
65. Harlan WR, Harlan EA, Grillo GP. Secondary sex characteristics of girls 12 to 17 years of age: the U.S. Health Examination Survey. *J Pediatr* 1980; 96: 505-12.
66. Géraldine Prété, Christine Trivin, et al. Idiopathic central precocious puberty in girls: presentation factors. *BMC Pediatrics* 2008; 1471-2431-8-27.
67. Chao Chun Zou, Li Liang, Guan Ping Dong. Peripheral precocious puberty: A retrospective study for six years *J Pediatr Child Health* 2008; 415-8.
68. Bourguignon JP, Gerard A. et al. Effects of changes in nutritional conditions on timing of puberty: clinical evidence from adopted children and experimental studies in the male rat. *Horm Res* 1992; 38: 97-105.
69. Kappy MS, Ganong CS. Advances in the treatment of precocious puberty. *Adv Pediatr* 1994; 41: 223-61.

70. Bridges NA, Christopher JA. et al. Sexual precocity: sex incidence and etiology. *Arch Dis Child* 1994; 70: 116-8.
71. Cassio A, Cacciari E. et al. Central precocious puberty: clinical and imaging aspects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 13: 703-8.
72. Cisternino et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 13 (Suppl. 1), 695-701.
73. YANG Xiao-Hong, CHEN Rui-Min, ZHANG Ying et al. Etiology and prognosis of peripheral precocious puberty in children. 2011; 13: 947-50.
74. Antoniazzi F, Zamboni G. et al. Bone development during GH and GnRH analog treatment. *Eur J Endocrinol* 2004;151 (Suppl 1) 47-54.
75. Galluzzi et al. Adultheight comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy. *Act Paediatr* 1998; 87: 521-27.
76. Partsch et al. Longitudinal development of height, growth rate, bone maturation and puberty in girls and boys with Williams–Beuren syndrome. *J Pediatr* 1999; 134: 82-9.
77. Jaruratanasirikul S, Thaiwong M. et al. Outcome of gonadotropin-releasing analog treatment for children with central precocious puberty: 15-year experience in southern Thailand. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 519-23.
78. Nabhan ZM, Feezle LK, Kunselman AR. Normal adult height among girls treated for central precocious puberty with gonadotropin-releasing hormone analog therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 309-16.
79. Allali S, Lemaire P, Couto-Silva AC. et al. Predicting the adult height of girls with central precocious puberty. *Med Sci Monit* 2011; 17: 41-8.
80. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ. et al. Overweight prevalence and trends for children and adolescents. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1085-91.
81. Styne DM. Childhood and adolescent obesity: prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 823-54.
82. Hermann-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC. et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997; 99: 505-12.
83. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001; 108: 347-53.
84. He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res* 2001; 49: 244-51.
85. Jaruratanasirikul S. et al. Growth pattern and age at menarche of obese girls in a transitional society. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 487-90.
86. 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. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 27: 524-8.
87. Głab E, Barg E, Wikiera B. et al. Influence of GnRH analog therapy on body mass in central precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009; 15: 7-11.

EKLER

Kullanılan Kısaltmalar

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

Ark.: Arkadaşları

BH: Büyüme hormonu

cm: Santimetre

CMIA: Chemiluminescent Microparticle Immunoassay

DDT: Dikloro-Difeniltrikloroetan Deriveleri

FSH: Follikül Stimule Edici Hormon

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon

HB: Hedef boy

IGF-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü-1

IGFBP-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1

KY: Kemik yaşı

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

LH: Lüteinize Edici Hormon

LHRH: Lüteinize Edici Hormon Releasing Hormon

NHES: National Health Examination Survey

NHANES III: Third National Health and Nutritional Examination Survey

ng: Nanogram

ml: Mililitre

mIU: Mikro İnternasyonal Ünite

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

n: Sayı

ÖB: Öngörülen Boy

RIA: Radioimmunoassay

SED: Sosyoekonomik Düzey

SD: Standart deviasyon

SDS: Standart Deviasyon Skoru

SPP: Santral Puberte Prekoks
SSS: Santral Sinir Sistemi
SHBG :Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
PPP: Periferik Puberte Prekoks
pg: Pikogram
TRH: Tirotropin Releasing Hormon
TY: Takvim yaşı
USG: Ultrasonografi
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümünde; uzmanlık eğitimim süresince, meslek hayatım boyunca örnek alacağım, tezimin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ömer Faruk TARIM'a, asistanlık dönemim boyunca değerli bilgileri ve tecrübelerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Betül SEVİNİR ve Doç. Dr. Solmaz ÇELEBİ başta olmak üzere tüm hocalarıma, bana her zaman başucu kitabı olmuş ve tezimi hazırlamamda yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Taner ÖZGÜR'e, en sıkıntılı zamanlarımda yardıma koşan ve dostluklarını esirgemeyen Dr. Nurcan BULUR, Dr. Meryem Çilek ve tüm çalışma arkadaşlarıma, eğitim hayatımda maddi manevi destekleri ile hep yanımda olan aileme; Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ülkü GÜL

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Elazığ'da doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1999 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 7 Haziran 2005'de Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2006 yılı Eylül ayında yapılan Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'nde uzmanlık eğitimine başladım.