



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

PUBERTE PREKOKS NEDENİYLE POLİKLİNİĞİMİZE BAŞVURAN KIZ ÇOCUKLARIN KLİNİK VE  
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

DR. ÜLKÜ ACAR  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN : PROF. DR. ABDULLAH BEREKET

İSTANBUL – 2016

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde emeği gecen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Abdullah Bereket'e, eğitimim süresince birikimlerinden ve tecrübelerinden büyük yarar gördüğüm ve çalışma ortamında desteğini esirgemeyen ana bilim dalımızın değerli hocalarına, tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma ve hayatı paylaştığım sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ülkü Acar

## İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	2
Özet.....	4
İngilizce Özet.....	6
Giriş ve Amaç .....	7
Pubertenin Tanımı.....	8
Pubertenin Nöroendokrin Regülasyonu.....	8
Pubertedeki Fiziksel Değişiklikler.....	9
Puberte Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler.....	12
Puberte Zamanlamasında Normal Varyasyonlar.....	13
Obesite ve İnsülin Direncinin Puberteyle İlişkisi.....	14
Pubertede Boy Uzaması ve Kemik Gelişimi.....	15
Erken Pubertenin Tanımı ve Etyolojik Sınıflaması.....	16
Erken Pubertede Klinik Bulgular.....	18
Erken Pubertede Laboratuvar Bulguları.....	19
Puberte Prekoks Tedavisi.....	20
Gereç ve Yöntem.....	22
Bulgular.....	23
Tartışma ve Sonuç.....	47
Kaynaklar.....	55
Ekler.....	65
Teşekkür .....	67

## ÖZET

Puberte sekonder seks karakterlerinin ortaya çıkışı ile birlikte üreme yeteneğinin kazanıldığı ve cinsel olgunlaşmanın sağlandığı önemli bir gelişimsel süreçtir. Pubertede ortaya çıkan değişiklikler ve bu değişikliklerin oluşum sıraları net olarak bilinmekle birlikte pubertenin başlangıç zamanı ve temposu kişiye özgü olup hipotalamustaki kompleks genetik mekanizmalar tarafından yönetilmekte ve etnik, nütrisyonel ve çevresel pek çok faktörden etkilenmektedir. Puberte bulgularının kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce ortaya çıkması puberte prekoks olarak tanımlanır ve Pediatrik Endokrinoloji merkezlerine başvuruların oldukça büyük bir kısmını oluşturur. Özellikle son yıllarda, puberte prekoks insidans ve prevalansında artış olduğu bildirilmektedir. Puberte prekoksun yol açtığı en önemli problem erişkin boyda azalmadır. Psikosozyal sorunlar, meme kanseri ve metabolik sendrom riskinde artmaya yol açtığına dair yayınlar da mevcuttur. Kızlarda meme gelişimi genellikle pubertenin ilk bulgusudur. 8 yaşından önce meme gelişiminin başlaması premature telarş (PT) (erken meme gelişimi) olarak tanımlanır. Bu erken meme gelişimine, büyüme hızında artma ve kemik yaşında ilerleme eşlik etmesi durumunda puberte prekoks'tan söz edilebilir. Tüm premature telarş olguları, puberte prekoks ile ilerlemez. Bazı yayınlarda izole PT olgularının yaklaşık %13-14'ünün puberte prekoks ile ilerlediği bildirilmektedir. Ancak puberte prekoksun başlangıç döneminde izole PT ayrılması oldukça zordur. Bu ayrımı yapmak, medikal tedaviye ihtiyacı olan hastaları belirlemek açısından oldukça önemlidir. İzole PT ve PP ayrımını yapabilecek tek bir test yoktur. Pelvik USG de uterus ve over boyutlarının ölçümü, kemik yaşı değerlendirilmesi, bazal LH ölçümü, GnRH testine LH yanıtı gibi bazı parametrelerin bu konuda yardımcı olabileceği konusunda yayınlar mevcuttur. Aksiller ve/veya genital tüylenmenin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlaması da premature adrenarş/pubarş (erken tüylenme) olarak tanımlanır. Etnik kökene göre değişmekle birlikte kız çocuklarının yaklaşık %5-10 unda görülebilir. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, adrenal bezin erken aktivasyonu sonucu kanda artan DHEAS düzeyleri sonucunda ortaya çıkan bir klinik tablodur. Obez çocuklarda daha sık karşılaşıldığına dair yayınlar mevcuttur. Premature adrenarşın klinik önemi konusu tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar bu durumun polikistik over sendromunun bir öncülü olduğunu ileri sürmektedirler. Premature adrenarş olgularında, pubertal progresyonun zamanı ve nihai sonucu net değildir. Başka bir deyişle, PA ile başvuran olgularda meme gelişiminin başlama zamanı, progresyon hızı,

menarş zamanı ve son olarak da erişkin boyun etkilenip etkilenmediği konusunda tartışmalar mevcuttur.

**Anahtar kelimeler** : Puberte prekoks, Puberte prekoks tedavisi, vücut kitle indeksi, menarş, sosyoekonomik statu, prematur telarş, prematur pubarş, yiyecek



## SUMMARY

Puberty is an important progressional process in which secondary sex character appears, ability of fertility is obtained and sexual maturing is seen. Changes in puberty and the order of these changes are clearly known but starting time of puberty and its pace are personally identifiable and directed by complex genetic mechanisms in hypothalamus also affected by ethnic, nutrition and environmental factors. When puberty findings are seen in girls before they are 8 years old and in boys before they are 9 years old is defined as puberty praecox and makes up the majority of applications to Pediatric Endocrinology centers. Especially in recent years, the increase in incidence and prevalence of puberty praecox has been reported. The most important problem that puberty praecox causes is the decrease in maturity body height. There are also publications showing that it also causes to psychosocial problems, breast cancer and increase the risk of metabolic syndrome. Breast growth in girls is generally the first findings of puberty. Starting of breast growth before 8-year-old girls is defined as premature thelarche (PT) (early breast growth). Puberty praecox can be mentioned when early breast growth is accompanied by the increase in the speed of growth and progress in bone age. Not all premature thelarche case turns to puberty praecox. In some publications, it is stated that about 13-14% of isolated PT cases turns to puberty praecox. However, it is very difficult to distinguish puberty praecox in starting period from isolated PT. Making this distinguish is of great importance in terms of determining the patients who needs medical treatment. There is no single test than can differentiate isolated PT from PP. There are some studies that show that some parameters such as the measurement of the size of uterus and over in Pelvik USG, evaluation of bone age, basal LH measurement, LH respond to GnRH test may help in this issue. Starting of axillary and/or genital hairing before 8 in girls and before 9 in boys is defined as premature adrenarche/pubarch (early hairing). It can be seen in 5-10% of girls despite changing according to ethnic origin. Although it is not completely known etiopathogenesis is a clinic picture that comes from the increasing DHEAS levels in blood as a result of early activation of adrenal gland. There are some studies showing that it is more common in obese children. Clinical importance of the premature adrenarche is debatable. Some researchers claim that this situation is precursor of polycystic over syndrome. In premature adrenarche cases, time and final outcome of the pubertal progression is not accurate. In other words, there are debates on whether starting time of the breast growth, speed of its progression, menarch time and mature body height are affected in PA applicants cases.

**Keywords:** Puberty precocious, puberty precocious treatments, menarche, BMI, socioeconomic status, premature telarche, premature pubarche, food.

## Giriş ve Amaç

Puberte, fiziksel, hormonal ve psikososyal olarak çocukluktan erişkinliğe geçişin olduğu, cinsel gelişimin ve büyümenin tamamlandığı ve üreme kapasitesinin kazanıldığı dönemdir. Bu dönemde 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. Puberte bulgularının kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce ortaya çıkması puberte prekoks olarak tanımlanır ve Pediatrik Endokrinoloji merkezlerine başvuruların oldukça büyük bir kısmını oluşturur.

Özellikle son yıllarda, puberte prekoks insidans ve prevalansında artış olduğu bildirilmektedir. Puberte prekoksun yol açtığı en önemli problem erişkin boyda azalmadır. Pskososyal sorunlar, meme kanseri ve metabolik sendrom riskinde artmaya yol açtığına dair yayınlar da mevcuttur. Kızlarda meme gelişimi genellikle pubertenin ilk bulgusudur. 8 yaşından önce meme gelişiminin başlaması premature telarş (PT) (erken meme gelişimi) olarak tanımlanır. Bu erken meme gelişimine, büyüme hızında artma ve kemik yaşında ilerleme eşlik etmesi durumunda puberte prekoks'tan söz edilebilir. Tüm premature telarş olguları, puberte prekoks ile ilerlemez. Bazı yayınlarda izole PT olgularının yaklaşık %13-14'ünün puberte prekoks ile ilerlediği bildirilmektedir. Ancak puberte prekoksun başlangıç döneminde izole PT ayrılması oldukça zordur. Bu ayrımı yapmak, medikal tedaviye ihtiyacı olan hastaları belirlemek açısından oldukça önemlidir. İzole PT ve PP ayrımını yapabilecek tek bir test yoktur. Pelvik USG de uterus ve over boyutlarının ölçümü, kemik yaşı değerlendirilmesi, bazal LH ölçümü, GnRH testine LH yanıtı gibi bazı parametrelerin bu konuda yardımcı olabileceği konusunda yayınlar mevcuttur. Aksiller ve/veya genital tüylenmenin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlaması da premature adrenarş/pubarş (erken tüylenme) olarak tanımlanır. Etnik kökene göre değişmekle birlikte kız çocuklarının yaklaşık %5-10 unda görülebilir. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, adrenal bezin erken aktivasyonu sonucu kanda artan DHEAS düzeyleri sonucunda ortaya çıkan bir klinik tablodur. Obez çocuklarda daha sık karşılaşıldığına dair yayınlar mevcuttur. Premature adrenarşın klinik önemi konusu tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar bu durumun polikistik over sendromunun bir öncülü olduğunu ileri sürmektedirler. Premature adrenarş olgularında, pubertal progresyonun zamanı ve nihai sonucu net değildir. Başka bir deyişle, PA ile başvuran olgularda meme gelişiminin başlama zamanı, progresyon hızı, menarş zamanı ve son olarak da erişkin boyun etkilenip etkilenmediği konusunda tartışmalar mevcuttur.

Araştırmamızda; Pediatrik Endokrinoloji kliniğimize erken meme gelişimi ve/veya erken tüylenme şikayeti ile başvuran hastaların başvuru sırasındaki klinik özelliklerini değerlendirmeyi, puberte prekoks tanısı alma oranlarını belirlemeyi, PP tanısı alan ve almayan

hastalar arasında başvuru sırasında klinik ve laboratuvar bulguları açısından farklılıkları saptamayı ve son olarak, hasta sayısında yıllar içinde oluşan değişimi gözlemlemeyi amaçladık.

## **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). Reprodüktif 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 pulsaları oluşur. 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



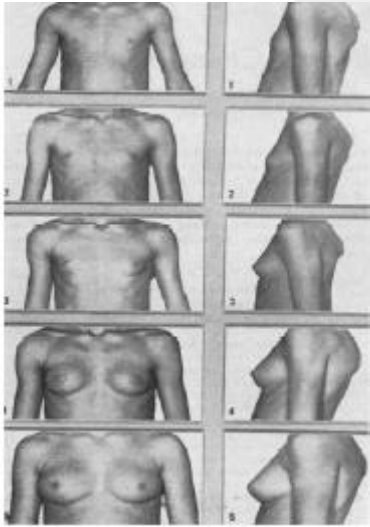
düzeyleri de artmaktadır (1). Erkeklerde bu infantil santral aktivite 3, 6. aylarda prepubertal seviyelere düşer (4). Buna karşın kız yenidoğanlarda LH ilk birkaç ay hafif yüksek iken FSH ilk 5 ay yüksek kalmaya devam eder (1). Kızlarda gonadotropin sekresyonu, özellikle FSH, 18. aya kadar sebat edebilir (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. 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,  $\alpha$  ve  $\beta$  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 follüküllerin 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 gonadalmatürasyondan (gonadarş) bağımsız olarak gerçekleşir (1, 11). Pubik

kıllanma, artmış androjen üretimi ve kıl folliküllerinin artmış androjen duyarlılığının göstergesidir (14). Adrenarş, zona retikularisin 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)

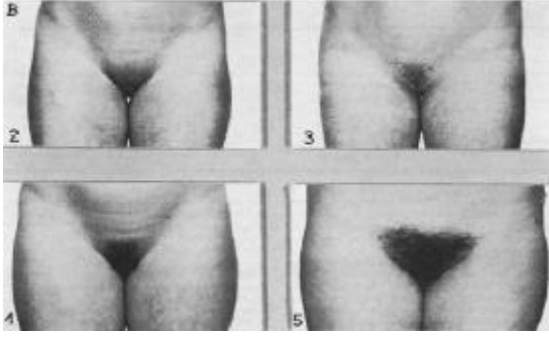
Evre 1 Meme gelişimi olmamıştır, prepubertal

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

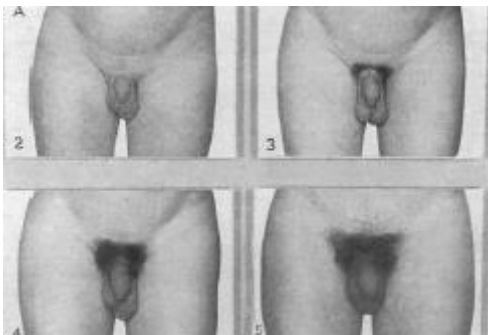
Evre 3 Kıllar daha kalın, pigmente, kıvrık ve sık olmak üzere, monsa daha geniş bir alana yayılmıştır

Evre 4 Kılınma monsu tamamen kaplamış ve uyluk iç yüzlerine uzamıştır

Evre 5 Erişkin özelliklerinde kılınma mevcuttur

Erkeklerde ilk olarak skrotum cildi incelik 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 veobesitenin 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 derivelere (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 çocuğukapsayan 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 adrenarş dahi potalamo-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 adrenarş olan çocuklarda artmış

adrenal hormonlar büyüme atağına neden olur ve artmışvücut yağ oranı erken pubik kıllanma için risk faktörüdür.

### **II.B. Prematür Telarş:**

Prematür telarş izole meme gelişimi ile karakterize, benign birdurumdur (34). Basit prematür telarş pubik kıllanma ve artmış kemikmatürasyonu olmadan ortaya çıkan meme gelişimidir (32, 34). Üç yaşınaltındaki kız çocuklarda meme gelişiminin (Tanner Evre 2) görülmesidir. Bu durumda meme gelişimi hızlı progresyon göstermez ve santral sinir sistemipatolojisi saptanmaz (31). Normal boy ile sonuçlanır ve tedavi gerektirmez(32). Üç yaşından önce prematür telarş saptanan kız çocuklarında gerçekpuberte prekoks dönüşüm gözlenmemekle birlikte bazı yayınlarda prematürtelarştan gerçek erken puberteye kadar olan gelişim spektrumunun birbirinidevamı olduğu düşünülmektedir (31, 32, 34). Prematür telarş %14 oranındagerçek erken puberteye geçiş gösterebilmektedir (35). Prematür telarşınmuhtemel nedenleri arasında FSH'a bağlı artmış siklik overyan aktivite,fitoöstrojenleri de içeren diyetle artmış östrojen alımı ve dolaşımdakiöstrojene karşı artmış meme sensitivitesi yer almaktadır. Prematür telarşlı kızçocukların 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 artanandrojenler östrojene dönüşerek meme dokusunu büyütür. Meme dokusununöstrojen duyarlılığının artışının neden olduğu da söylenmektedir. Genellikle18-24 ay sürer ve sonra kendiliğinden düzelir.

### **III. Obesite ve İnsülin Direncinin Puberteyle İlişkisi**

Artmış vücut yağ kitlesinin kız çocuklarda puberte yaşının erkenekaymış olmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (23, 26, 31, 36). Serumleptin 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 enerjidepolarının olduğu konusunda bilgilendirir (37). Erken pubertal dönemdeserum leptin seviyesi önemli oranda artış göstermektedir (22). Bu nedenlekızlarda artmış leptin düzeylerinin puberte başlangıcını tetikleyen faktörlerdenbiri olabileceği düşünülmektedir (22, 37).Çocuklarda diyetle kalori alımının artması ve fiziksel aktiviteninazalmış olması pubertal zamanlamaya olan etkileri dışında puberteye girişyolunu da değiştirmektedir. Bu durum asenkronik puberte başlangıcına vepubertal başlangıç bulgularında değişikliğe neden olmaktadır. Pubertalbaşlangıç bulgusu olarak pubik kıllanma meme gelişiminden daha

önce görülebilmektedir (23). Adipoz doku androjenlerin östrojen aromatisasyonunda rol oynar ve östrojenler de maturasyonun ilerlemesinden sorumlu olduğu için obezite ve ilerlemiş seksüel maturasyon arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (13). Erkek çocuklarda adiposite ve erken puberte maturasyon arasında ilişki bulunmamaktadır (23).

İdiyopatik santral puberte prekoksusu (SPP) olan kızlarda VKİ yaşlılarına göre daha yüksek olmasına karşın GnRH düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında ilişki olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (10). Ayrıca erken puberte görülen obes kızların prepubertal yaşlıları ile kıyaslandığında, östrojen düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (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 benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri büyüme hormonu (BH) kontrolü altındadır ve BH güçlü insülin antagonizması yapan bir hormondur. Puberte süresince IGF-1 düzeylerinde insülin direnci ile uyumlu bir artış ve azalma paterni görülür (38). Pubertede büyüme hormonu, IGF-1, seks steroidleri ve insülin salınımındaki artış büyümeye katkıda bulunur. BH'nun hem anabolik hem diabetojenik etkileri vardır ve pubertedeki IGF-1 artışı BH'nun etkilerini dengeleyen bir role sahip olabilir. Artmış insülin salınımı hepatik insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1 (IGFBP-1) yapımını azaltarak biyolojik olarak aktif IGF-1'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 1 yıl içinde büyüme hızının 1 cm'den az saptanması durumunda birey "final boy" ulaşılmış 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 (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 final boy farkı; zirve büyüme hızı zamanlamasının ve büyüme atağının farklılığına bağlıdır. Kızlarda; zirve büyüme hızı menarştan ortalama 1,3 yıl önce görülür (41). Menarş genellikle final boyun %97,5'ine ulaşıldığı dönemde izlenir. Menarş sonrasında

boy uzaması 5-8 cm ile sınırlıdır (1-11 cm). Puberte süresince kızlar ortalama 20-25 cm, erkekler ise ortalama 25-28 cm'ye ulaşır.

## **V. Erken Puberte**

### **V.A. Erken Pubertenin Tanımı ve Etiyolojik Sınıflaması**

Pubertenin kız ve erkek çocuklarında ortalama beklenen başlama zamanından 2,5 standart deviasyon daha erken başlaması veya sekonderseks 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 koyulmuş için pubertenin başlangıcının 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 idiopattir (34). SPP'ü 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 izoseksüellerken puberte olarak adlandırılmaktadır. Gerçek erken puberte, GnRH nöronları üzerindeki santral baskılayıcı sistemlerin etkinliğini yitirmesi veya 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 idiyopatik olarak sınıflandırılır (10, 42).

#### **V.A.a.1. İdiyopatik**

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 (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 bilinmemekte ve idiyopatik 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, astrositomlar da SPP'ye neden olabilen santral sinir sistemi (SSS) lezyonlarıdır (5).

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

SSS enfeksiyonları, kafa travması, kranial radyasyon, kemoterapi ve cerrahi nedenler de santral puberte prekoks nedeni olabilir. Bunlarla birlikte anatomik malformasyonlardan araknoid ve suprasellar kistler, septo-optik displazi, hidrosefalinin yanında nörofibromatozis ve empty sell 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 gerçekleşen puberte nedeni olabilir. Bu durum kombine erken puberte veya santralize olmuş yalancı puberte olarak adlandırılmaktadır (2).

Uzun süre tedavisiz kalan primer hipotiroidi; hipotalamusta LHRHnöronları üzerinde inhibitör etkiyi bozarak TRH'a gonadotropinlerin çaprazyanıt 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, koryoepityom, 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 birmutasyon 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 busendromda görülebilir (50).

#### **V.B. Erken Pubertede Klinik Bulgular**

Erken pubertenin klinik bulguları etyolojiye 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 idiyopatik 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 idiyopatik olanlar daha yavaş ilerleyicidir. İdiyopatik santral puberte prekoks olan kızların çoğunluğunda VKİ yaşlarına 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 periyodik hale gelen vajinal kanamalar, somatik gelişimde hızlanma dikkati çeker. Erkeklerde bilateral testis boyutlarında büyüme, makrogenitalya, pubik kıllanma, akne, ses kalınlaşması, aksiller

kıllanma ve somatik gelişmedehızlanma görülür. Akranlarına göre iri olan bu çocukların final boyları epifiz plakları erken kapandığından, genetik potansiyellerinin altında kalır.

Kontraseksüel periferik erken pubertede kız çocuklarında aknegelişimi, klitoromegali, ses kalınlaşması ve androjene duyarlı bölgelerdekıllanma dikkati çekmektedir. Testis boyutları prepubertal olduğu haldemakrogenitalya gelişen erkeklerde androjen salgılayan tümörler veya adrenalhiperplazi akla gelmelidir.

#### **V.C. Erken Pubertede Laboratuvar Bulguları**

Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın aktivitesi pubertenin başlangıcıile artar ve bu da gonadotropinlerin (LH, FSH) spontan puls salınımlarının artmışsayı ve amplitüdü ve GnRH uyarısına artmış pik LH ve FSH düzeyleri ilekarakterizedir (32). Erkeklerde sabah testosteron düzeyleri 20ng/dl veüzerindedir. Kızlarda östrojen düzeyleri dalgalanma göstermekle birlikte genellikle 12 pg/ml'den fazla ölçülür. Over ve testis tümörlerine bağlı gelişenyalancı erken pubertede östrojen 100 pg/ml'nin, testosteron 45 ng/dl'ninüzerindedir.Bazal LH değeri 0,3mIU/ml ve üzerinde ise yüksek kabul edilirse degenellikle bazal gonadotropin düzeyleri normal bulunabilmektedir. GnRHuyarı testinde klasik olarak LH düzeyinin 5 mIU/mL'nin (son yıllarda bu sınırı3,5 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 yanıtlanır.Erken ya da abartılı adrenarşı olan kızlar özellikle düşük doğumağırlığına sahipseler 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 vegonadları değerlendirmek çok önemlidir. Over kisti veya tümörü için pelvikUSG tanısıl değer taşır. Uterus yüksekliğinin 35 mm'den fazla olması,korpus/serviks oranının artması, endometrium kalınlığının belirginleşmesiöstrojen maruziyetini gösteren belirtilerdir. Over hacminin 2 ml ve üzerinde olması ve dominant follikülbelirmesi gerçek erken puberteyi gösterirken, McCune Albright sendromundabilateral büyümüş ve multikistik overler tanıyı destekleyici USG bulgularıdır.Endometrium kalınlığı 5 mm'e ulaşıncaya genellikle menarş başlamaktadır (54).Gerçek erken pubertede hipofiz bezinin görüntülenmesi için enideal yöntem manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. Erkek çocuklardaSSS'de organik bir lezyon olma riski çok

yüksek olduğu için tüm erkekçocuklarında çekilmesi önerilir. Gerçek puberte prekoks saptanan kızçocuklarının ise ancak %8-33'ünde SSS'yi ilgilendiren bir patoloji olması, özellikle altı yaşından sonra bu sıklığın daha da azalması nedeniyle kızçocuklarında rutin MRG istenmesi tartışmalıdır (45).

#### **V.E. Erken Pubertenin Sonuçları**

Hipotalamo-hipozer-gonadal aksın erken aktivasyonu gonadalsteroidlerin normal zamanından daha erken artışına neden olur (55). Epifizüzyonu, östrojen bağımlıdır (5). Gonadal steroidlerin erken artışı da lineerbüyüme ve kemik maturasyonunu hızlandırarak, final boyun daha kısaolmasına neden olmaktadır (56). Daha erken semptomatik olan çocuklardave daha kısa süreli prepubertal büyüme dönemleri olan kişilerde boy kısalığıdaha belirgin olur (5).

Erken pubertenin final boyu etkilemesinin dışında hastaların yaşınave yaşitlarına uygunsuz olan pubertal gelişim nedeniyle gelişebilecekpsikososyal bozukluklar da erken tanı ve tedavi açısından önem arz etmektedir.

#### **VI. Puberte Prekoks Tedavisi**

SPP tedavisi başlatılması konusunda bir konsensus yoktur. Fakattüm hastalarda tedavi gerekmediği konusunda görüş birliği oluşmuştur.Tedaviye başlama kararında biyopsikososyal bozukluklar ve final boydaazalma en önemli nedenleri oluşturmaktadır (56). Buna karşın plazma sekssteroidlerinin düzeylerinin devamlı pubertal seviyelerde olmasının tedavi verme kararında 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 azolması ya da boy yaşı kemik yaşının -2 SDS altındaysa
- 5.Takipte, öngörülen boyda kayıp
- 6.Psikososyal ve davranışsal nedenler (2).

GnRH analoglarının kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar 1981'debaşlamıştır. GnRH'nin pulsatil salınımı hipotalamus hipofiz gonad aksınıuyarırken, SPP tedavisinde uygulandığı gibi GnRH'nin depo hali aksıbasıklar. Tedavinin başında gonadotropoların etkisi ile gonadlardan

sekssteroidi 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 sonrakızlarda meme ve uterus büyüklüğü azalır, menstrasyon 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 (3,75mg/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 ulaştıktan sonra tedavinin sonlandırılması önerilmektedir.

Tedavi sonrası over morfolojisindeki değişikliklerle ilgili farklı sonuçlar vardır. BH ile kombine GnRH analogları verildiğinde polikistik over gelişiminde 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 sterilapse, menopoza benzeri bulgular, baş ağrısı görülebilir. Tedavinin vücut ağırlığını arttırdığı ve osteoporozu neden olduğuna dair kaygılar olsa da bu çocukların uzun dönem izlemlerinde obezite 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. Sürrenal ve gonad kökenli kitlelerin cerrahi olarak çıkarılması ve malign karakterde olanlara radyoterapi ve kemoterapi uygulanması gereklidir. Geç tip adrenal hiperplazide glukokortikoid ve mineralokortikoid

tedavisinin yanında kızlardakontraseksüel, erkeklerde izoseksüel erken puberte görüldüğünden androjenreseptör antagonisti olan siproteron asetat 70-100 mg/m<sup>2</sup>/gün iki dozda kullanılır.

McCune Albright sendromunda kemik yaşının hızlı ilerlemesine engelolmak amacıyla aromataz inhibitörleri veya son yıllarda gündeme gelenselektif östrojen reseptör modülatörleri denenebilmektedir (45).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı' nın 01.04.2016 tarihli olur kararından sonra gerçekleştirilmiştir.

#### **3.1. Çalışma Grubu**

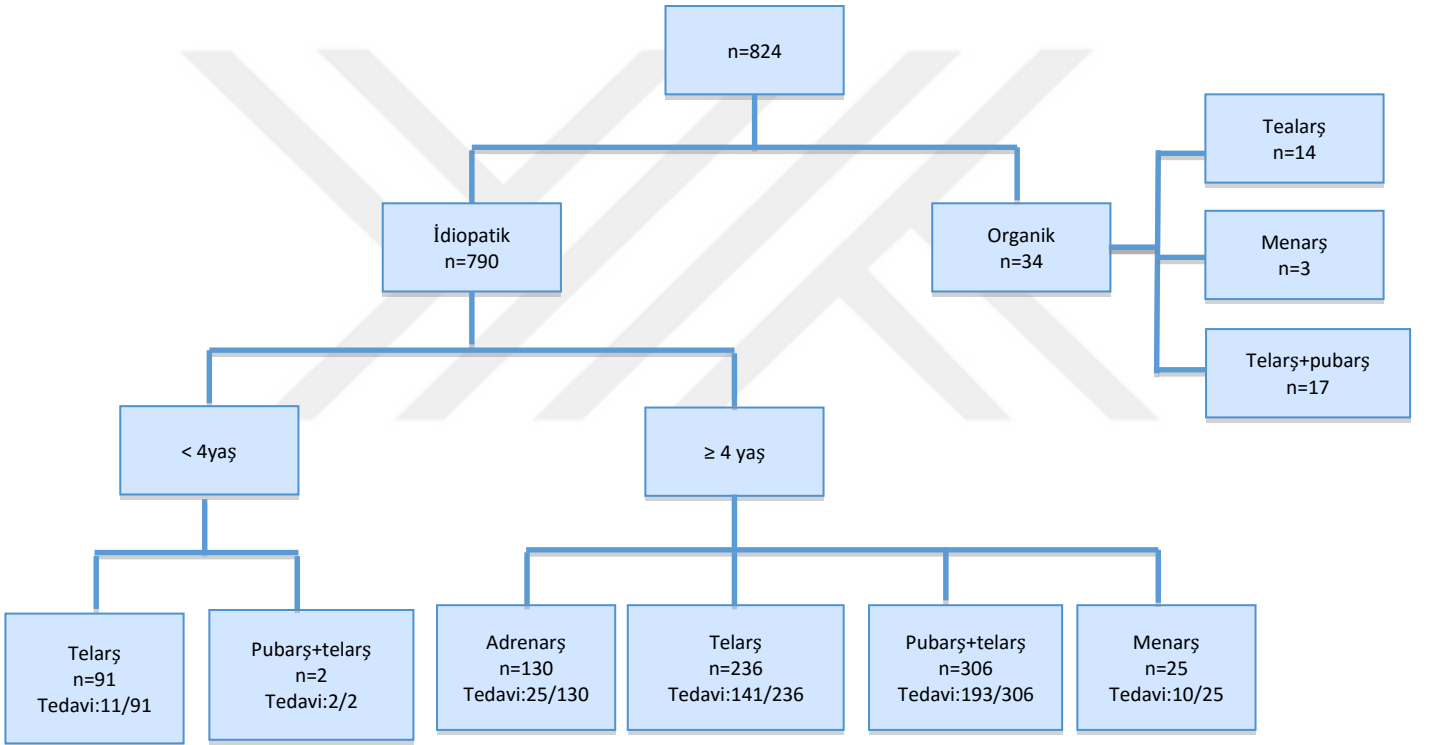
Hastanemiz Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne 8 yaşından önce başlayan erken genital/aksiller tüylenme, erken telarş gelişimi veya 10.5 yaşından önce başlayan menarş nedeni ile başvuran ve yapılan incelemeler sonucunda idiopatik premature adrenarş, idiopatik premature telarş, organik SPP veya İdiopatik SPP tanısı alan tüm kız hastalar çalışmaya dahil edildi. Yüksek estradiol düzeyi varlığında baskılı FSH ve LH düzeyleri bulunan (Periferal puberte prekoks ile uyumlu olan) ve kongenital adrenal hiperplazi, fonksiyonel over kisti, McCune Albright sendromu, adrenal bez ve overlerin sex steroid salgılayan tümörleri ve Van Wyk-Grumbach sendromu(hipotiroidizme bağlı puberte prekoks) tanıları ile takip edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta dosyaları incelenerek, hastaların başvuru yaşları, şikayet süresi, şikayet başlama yaşı, aile öyküsü, anne menarş yaşı, doğum ağırlığı, hedef boyu (MPH), başvuruda boy SDS, VKİ SDS, puberte tanner evresi, KY, tahmini erişkin boy öngörüsü(PAH), başvurudaki bazal serum LH, FSH, Estradiol, DHEAS, GnRH testine pik LH ve FSH yanıtları, uterus ve over boyutları, kranyal MR sonucu ve tedavi başlanıp başlanmadığı bilgileri kaydedildi. Hastalar başvuruda telarş, adrenarş, telarş+adrenarş ve menarş şikayetleri olan hastalar olarak gruplara ayrıldı. Değerlendirilen parametreler açısından gruplar arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Şikayetleri 4 yaşından önce başlayan hastalar ve 4 yaşından sonra başlayan hastalar ayrı ayrı değerlendirildi. Organik etiyoji tespit edilen hastalar ile idiopatik SPP'li hastalar başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldı. Benzer şekilde GnRH analog tedavisi alan ve almayan hastalar başvuru parametreleri açısından kıyaslandı. Adrenarş ve telarş ilebaşvuran hastalar tedavi alan ve almayan olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar başvurudaki parametreler açısından kıyaslandı. Son olarak, yıllara göre puberte bulguları ile başvuran hasta sayısı saptandı. Çocuk Endokrinoloji polikliğimizde yıl başına takibe alınan toplam hasta sayısı belirlendi ve erken puberte bulguları ile başvuran hasta sayısı, toplam hasta sayısına oranlanarak, erken puberte nedeniyle poliklinik başvurularında artış olup olmadığı araştırıldı.

### 3.2. İstatiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (version 22) programı kullanıldı. Tüm parametreler için ortalama±standard deviasyon hesaplandı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için parametrik ve non-parametrik t-testi, ANOVA testi ve korelasyon analizleri için Pearson korelasyon testi uygulandı.

### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 824 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 93'ü 4 yaşından küçüktü (Figür 1).



**Figür 1.** Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru bulgularına göre dağılımı

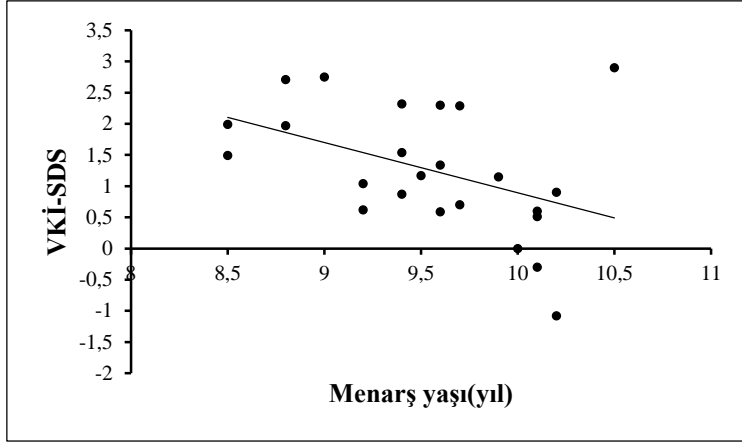
## 1. Erken Menarş olguları

N	25
Başvuru yaşı(yıl)	9.8±0.5
Şikayet başlangıç yaşı(yıl)	9.6±0.5
Şikayet süresi(ay)	2.5±2.4
Anne menarş yaşı (yıl)	11.9±1.2
Doğum ağırlığı(gr)	3167±560
MPH (cm)	156.6±5.0
MPH-SDS	-1.2±0.9
ΔBA-CA(yıl)	2.4±1.3
PAH(cm)	156.9±8.7
PAH-SDS	-1.1±1.5
BOY-SDS	1.3±1.2
Başvuruda boy(cm)	146.1±7.9
VKİ-SDS	1.2±1.0
LH(μIU/ml)	6.3±6.0
FSH(μIU/ml)	5.3±1.8
Estradiol(pg/ml)	39.2±26.1
Uterushacmi (ml)	20.1±11.4
Uterus uzun aksı(cm)	52.9±12.5
Sağ over çapı(cm)	23.2±3.9
Sol overçapı(cm)	24.8±4.5
Tedavi	10/25(%40)

**Tablo 1.** Menarş şikayeti ile başvuran idiopatik SPP hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri.

Menarş şikayeti ile başvuran hastaların ortalama başvuru yaşı 9.6±0.5 yıl idi. Bu grupta ortalama anne menarş yaşı 11.9±1.2 yıl olup; izole adrenarş, izole telarş ve telarş+pubarş şikayetleri ile başvuran hastaların ortalama anne yaşlarından anlamlı derecede erkendi (p=0.001). Anne menarş yaşı ile hastaların menarş yaşı arasında korelasyon saptanmadı(r=0.139, p=0.12). Menarş yaşı ile VKİ-SDS skoru arasında negatif korelasyon saptandı(r= -0.439, p=0.015)(Figür 2). Menarş yaşı ile doğum ağırlığı (r=-0.140, p=0.25), VKİ-SDS ile ΔKY-TY (r=0.027, p=0.44), VKİ ile doğum ağırlığı (r=-0.216, p= 0.15) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.





**Figür 2.** Menarş yaşı ve VKİ-SDS korelasyonu

Erken menarş şikayeti ile başvuran 28 hastanın 3 ünde önceden bilinen kraniyal patoloji vardı (1 hidrosefali, 1 optik gliom, 1 myelomengosel) vardı. Geri kalan 25 hastanın 9 una kraniyal MRI yapıldı. Bunların hepsi normal idi.

## **2. 4yaş üstü pubarş, telarş ve Pubarş+telarş ile gelen olguların karşılaştırılması**

4 yaş üstü pubarş+telarş ile başvuran hastaların ortalama başvuru yaşı  $8.0 \pm 1.0$  yıl olup, izole telarş ve izole adrenarş ile başvuran hastalardan anlamlı şekilde büyüktü. Semptom başlangıç yaşı izole adrenarş olan hastalarda anlamlı olarak küçüktü. Pubarş+telarş ile başvuran hastalarda kemik yaşı belirgin şekilde ileri idi. Bununla ilişkili olarak PAH-SDS de bu grupta anlamlı şekilde düşüktü. Bazal LH ve FSH düzeyleri izole adrenarş grubunda düşük, estradiol düzeyleri ise diğer iki gruba benzerdi. Uterus hacimleri ve over çapları izole adrenarş grubunda anlamlı olarak küçük saptanırken, uterus uzun aksı ölçümleri her üç grupta benzerdi (Tablo 2).

	Adrenarş(>4y)	Telarş(≥4yaş)	Adrenarş+telarş (>4 y)	p
N	130	236	306	
Başvuru yaşı(yıl)	7.1±1.4	7.3±1.1	8.0±1.0	0.01*
Şikayet başlangıç yaşı(yıl)	6,2±1,5	6,7±1,5	7,1±1,0	0,02*
Şikayet süresi(ay)	11,0±10,5	7,6±10,2	11,5±9,01	0,03*
Anne menarş yaşı (yıl)	12,9±1,5	12,6±1,2	12,6±1,2	0,78
Doğum ağırlığı(gr)	3069±628	3132±615	3070±659	0,046*
MPH (cm)	160,2±5,1	158,2±5,4	159±5,0	0,038*
MPH-SDS	-0,6±0,9	-0,9±0,9	-0,8±0,9	0,15
ΔKY-TY(yıl)	0,9±1,0	1±1,2	1,8±1,2	0,001*
PAH	158,5±6,8	155,7±8	154,5±7,9	0,02*
PAH-SDS	-0,9±1,2	-1,2±1,3	-1,5±1,3	0,027*
BOY-SDS	0,8±1,0	0,6±1,1	0,9±1,2	0,016*
VKİ-SDS	0,8±1,1	0,8±1,0	1,1±0,9	0,03*
LH(μIU/ml)	0,1±0,1	0,6±1,2	0,7±1,5	<0,001*
FSH(μIU/ml)	1,7±1,0	2,5±3,3	2,4±2,0	0,004*
Estradiol(pg/ml)	15,6±20,3	15,9±16,1	17,5±15,3	0,44
Pik LH (μIU/ml)	NA	5,8±4,7	6±6,4	0,1
Pik FSH(μIU/ml)	NA	14,1±6	11,9±5,1	0,22
Uterus hacmi(ml)	2,5±2,1	3,2±4,5	3,9±4,2	0,008*
Uterus uzun aksı(cm)	29,1±7,7	29,4±9,5	30,9±10,0	0,13
Sağ over çapı(cm)	17,7±6,1	19,3±6,0	20,1±6,1	0,04*
Sol over çapı(cm)	17,2±5,0	18,9±5,8	20,1±6,9	0,02*
DHEAS(μg/dl)	74,3±44,7	53,2±37,7	85,4±51,4	0,06
Tedavi	25/130 (19.2%)	141/236 (59,7%)	193/306 (63%)	

**Tablo 2.** Başvuru sırasında muayene bulgularına göre hastaların başvuru parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi alan	Tedavi almayan	p
N	333	304	
Başvuru yaşı(yıl)	7.8±1.0	7.5±1.1	0.0004*
Şikayet başlangıç yaşı(yıl)	7.0±1.2	6.7±1.3	0.0003*
Şikayet süresi(ay)	9.8±9.2	11.2±10.4	0.04*
Anne menarş yaşı (yıl)	12.6±1.2	12.7±1.2	0.07
Doğum ağırlığı(gr)	3102±601	3062±698	0.23
MPH (cm)	158.5±5.2	158.8±5.2	0.05
MPH-SDS	-0.7±0.9	-0.7±0.9	0.05
ΔKY-TY(yıl)	1.7±1.2	1.2±1.3	0.0002*
PAH	154.2±7.7	156.6±8.2	0.001*
PAH-SDS	-1.5±1.2	-1.2±1.3	0.001*
BOY-SDS	0.9±1.1	0.7±1.2	0.03*
VKİ-SDS	1.0±1.0	1.1±1.1	0.09
Bazal LH(μIU/ml)	0.8±1.6	0.4±0.7	0.0002*
Bazal FSH(μIU/ml)	2.6±2.0	2.2±3.3	0.04*
Estradiol(pg/ml)	18.9±17.9	13.1±10.3	0.0001*
Pik LH (μIU/ml)	6.9±5.8	3.6±3.6	0.0001*
Pik FSH(μIU/ml)	12.9±5.5	12.7±5.7	0.35
Uterus hacmi(ml)	4.1±4.3	2.9±4.0	0.001*
Uterus uzun aksı(cm)	31.1±9.8	29.3±9.2	0.01*
Sağ over çapı(cm)	20.7±6.5	18.1±5.1	0.07
Sol over çapı(cm)	20.3±6.3	18.1±9.9	0.07

**Tablo 3.** ≥ 4 yaş GnRH analog tedavisi alan ve almayan hastaların başvuru parametrelerinin karşılaştırılması

### 3. Adrenarşdan sonra telarş gelişen hastalar:

İzole adrenarş ile başvuran 130 hastadan 25 ine (%19.2) takipte santral puberte prekoks gelişimi nedeniyle GnRH analog tedavisi başlandı. Adrenarş başlangıç yaşı ile Tanner B2 olma yaşı arasındaki süre bu hastalarda  $11.5\pm 8.8$  ay idi. Tedavi alan ve tedavi almayan hastalar başvuru parametreleri açısından karşılaştırıldığında; uterus hacmi, uterus uzun aksı ve over çapları, tedavi alan grupta anlamlı şekilde fazlaydı(Tablo 4). Bazal FSH, LH, Estradiol düzeyleri,  $\Delta$ KY-TY, MPH-SDS, MPH, VKİ-SDS, BOY-SDS, şikayet başlangıç yaşı, şikayet süresi, anne menarş yaşı ve doğum ağırlıkları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. GnRH analog tedavisi alan PA ile başvuran hastalarımızın 10'unda tedavi kesilebilmişti. Bu hastaların ortalama menarş yaşı  $12.4\pm 0.4$  yıl idi. Ortalama final boyları  $160.7\pm 4.6$  larak saptandı. Final boya ulaşan hastaların başvuru sırasındaki tahmini erişkin boy öngörüsü (PAH)  $156.8\pm 8.2$ cm, hedef boyları ise  $159\pm 3.2$ cm idi. Tedavi sonunda  $3.8\pm 6.9$  cm' lik boy kazancı sağlandığı görüldü. Tedavi ile yıllık boy kazancı ortalama  $1.4$  cm'di.

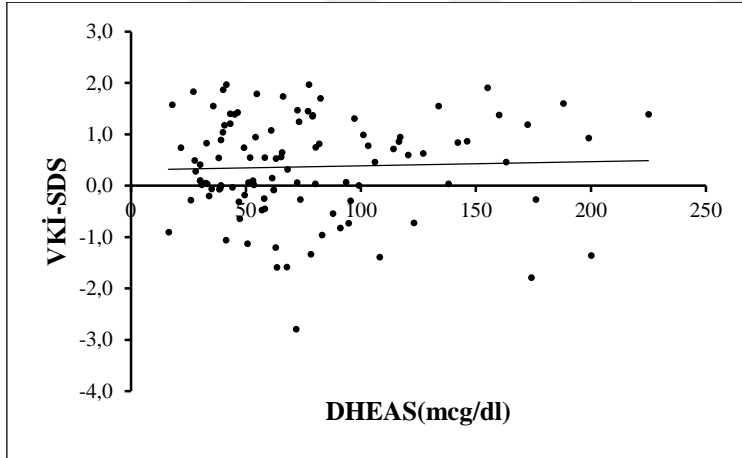
	Tedavi almayan	Tedavi alan	p
N	105	25	
Başvuru yaşı(yıl)	$7.1\pm 0.5$	$7.2\pm 0.7$	0.32
Şikayet başlangıç yaşı(yıl)	$6.2\pm 1.6$	$6.4\pm 1.0$	0.21
Şikayet süresi(ay)	$11.5\pm 11.2$	$9.5\pm 7.17$	0.13
Anne menarş yaşı (yıl)	$12.9\pm 1.5$	$13.1\pm 1.3$	0.15
Doğum ağırlığı(gr)	$3100\pm 632$	$2962\pm 604$	0.17
MPH (cm)	$160.6\pm 5.1$	$159.3\pm 4.2$	0.11
MPH-SDS	$-0.6\pm 0.9$	$-0.7\pm 0.7$	0.15
$\Delta$ KY-TY(yıl)	$0.8\pm 1.0$	$1.1\pm 1.1$	0.11
PAH	$158.8\pm 6.9$	$157.3\pm 6.5$	0.16
PAH-SDS	$-0.8\pm 1.2$	$-1.0\pm 1.1$	0.15
BOY-SDS	$0.7\pm 1.0$	$0.9\pm 1.0$	0.19
VKİ-SDS	$0.6\pm 1.1$	$0.5\pm 1.1$	0.40
LH( $\mu$ IU/ml)	$0.1\pm 0.1$	$0.16\pm 0.15$	0.34
FSH( $\mu$ IU/ml)	$1.7\pm 1.1$	$1.5\pm 0.9$	0.24
Estradiol(pg/ml)	$16.3\pm 22.5$	$13.5\pm 9.6$	0.18
Pik LH ( $\mu$ IU/ml)	-	$4.6\pm 2.5$	-
Pik FSH( $\mu$ IU/ml)	-	$12.6\pm 4.3$	-
Uterus hacmi(ml)	$2.3\pm 1.6$	$3.3\pm 2.9$	0.02*

Uterus uzun aksı(cm)	28.1±8.2	32.1±5.8	0.006*
Sağ over çapı(cm)	16.7±5.5	20.5±7.0	0.01*
Sol over çapı(cm)	16.5±5.2	19.1±5.8	0.03*
DHEAS(µg/dl)	73.1±47.7	76.6±29.8	0.32

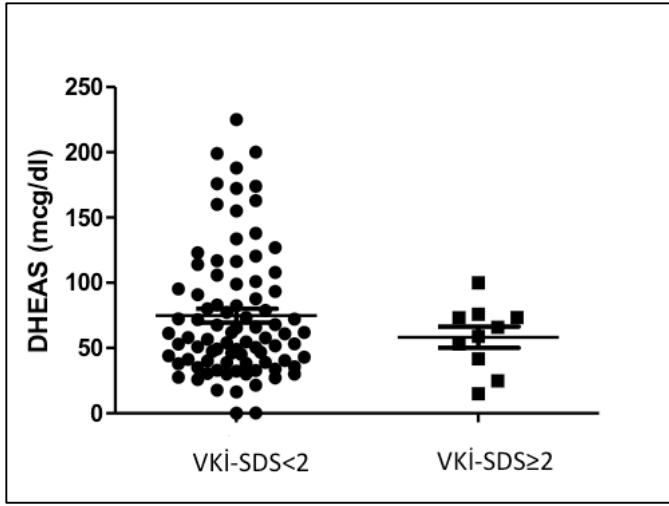
**Tablo 4.** Başvuruda izole adrenarşi olan ve takibinde GnRH analog tedavisi alan hastaların başvuru sırasındaki parametrelerinin, tedavi almayan hastalarla karşılaştırılması

#### 4. İzole PA grubunun verileri

İzole adrenarş grubunda VKİ-SDS skoru ve DHEAS düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $r=0.0002$ ,  $p=0.49$ ). Yine bu grupta VKİ-SDS değeri  $\geq 2$ ' nin üzerinde olan hastaların ortalama DHEAS düzeyi  $74.8 \pm 5.3 \mu\text{g/dl}$  iken, VKİ-SDS değeri  $< 2$  olan hastaların DHEAS düzeyi  $58.2 \pm 8.0 \mu\text{g/dl}$  idi. İki grup arasında DHEAS düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.30$ ).

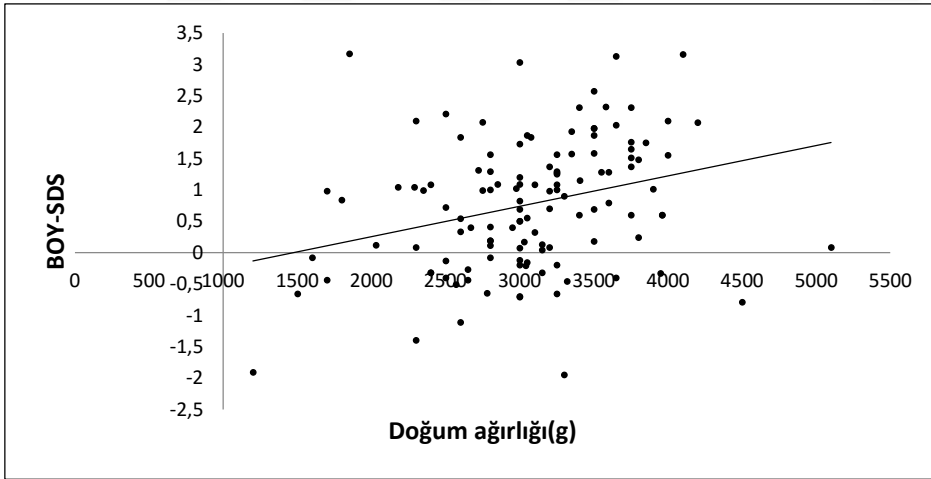


**Figür 3.** İzole adrenarş ile başvuran hastaların VKİ-SDS skoru ile DHEAS düzeylerinin korelasyonu ( $r=0.0002$ ,  $p=0.49$ )

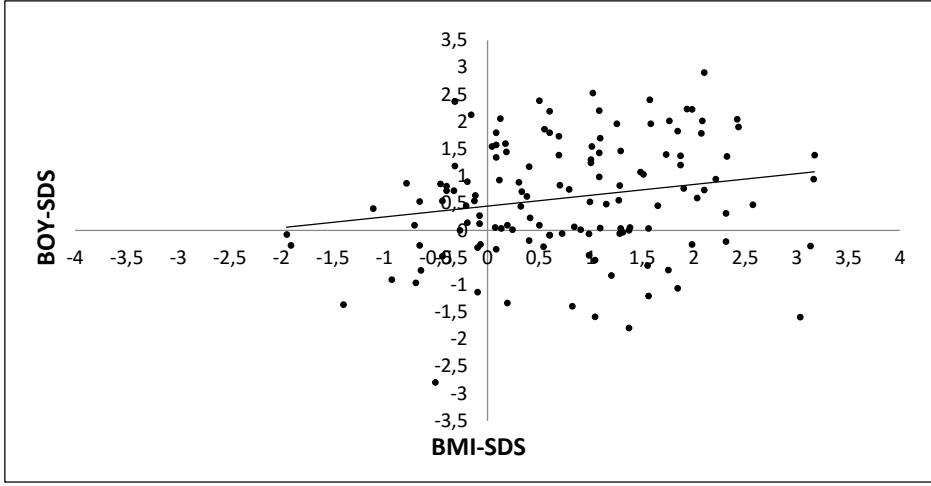


**Figür 4.** İzole adrenarş grubunda VKİ-SDS değerlerine göre DHEAS düzeylerinin karşılaştırılması

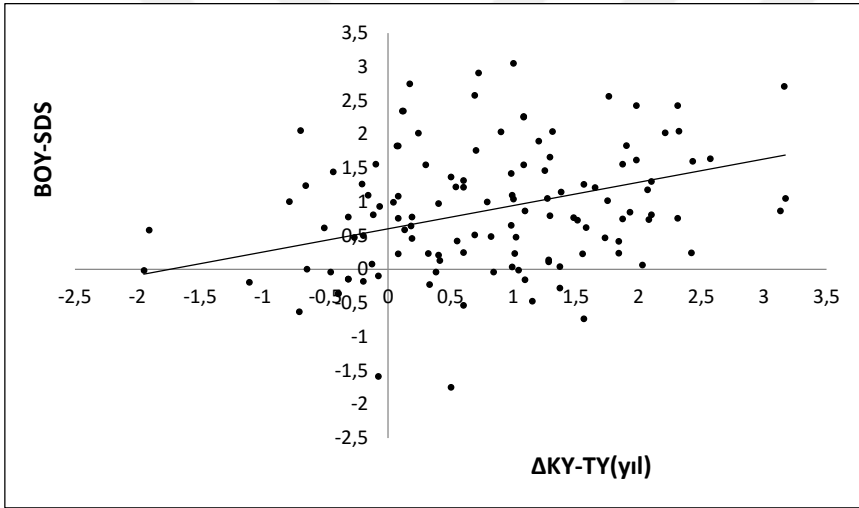
Ayrıca bu grupta DHEAS düzeyleri ile doğum ağırlığı,  $\Delta$ KY-TY, BOY-SDS ve PAH-SDS arasında da anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Doğum ağırlığı/Boy-SDS, BMI-SDS/BOY-SDS,  $\Delta$ KY-TY/BOY-SDS, BOY-SDS/PAH-SDS arasında pozitif korelasyon saptanırken,  $\Delta$ KY-TY/PAH-SDS arasında negatif korelasyon gözlemlendi.



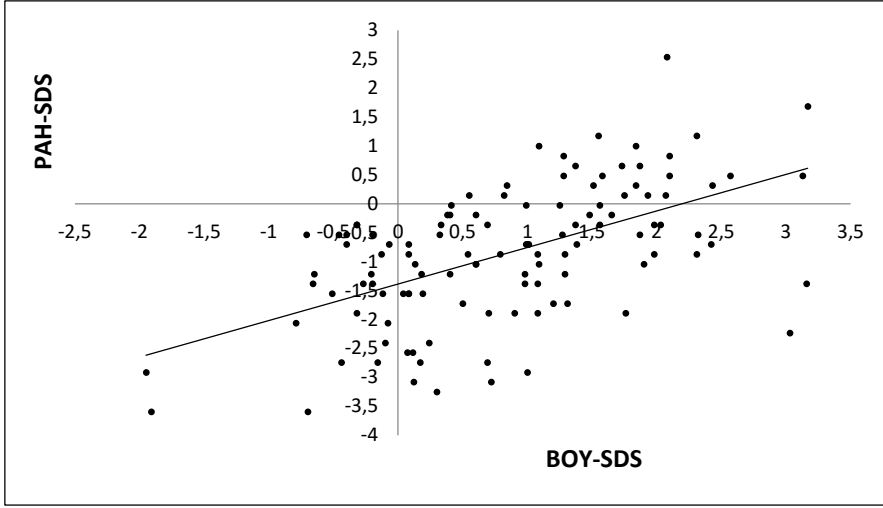
**Figür 5.** İzole adrenarş grubunda doğum ağırlığı ve BOY-SDS korelasyonu ( $r=0.294$ ,  $p=0.001$ )



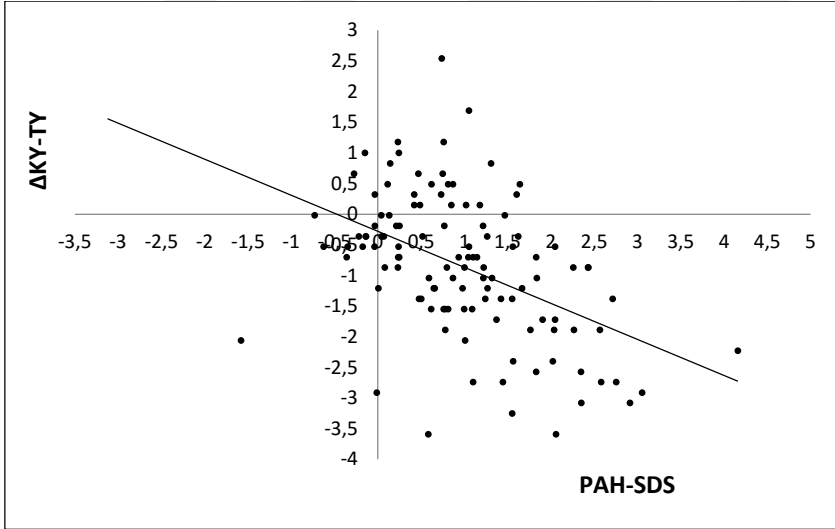
**Figür 6.** İzole adrenarş grubunda BOY-SDS/BMI-SDS korelasyonu( $r=0.193$ ,  $p=0.02$ )



**Figür 7.** İzole adrenarş grubunda BOY-SDS ve  $\Delta$ KY-TY arasındaki korelasyon  
( $r=0.346$ ,  $p<0.001$ )

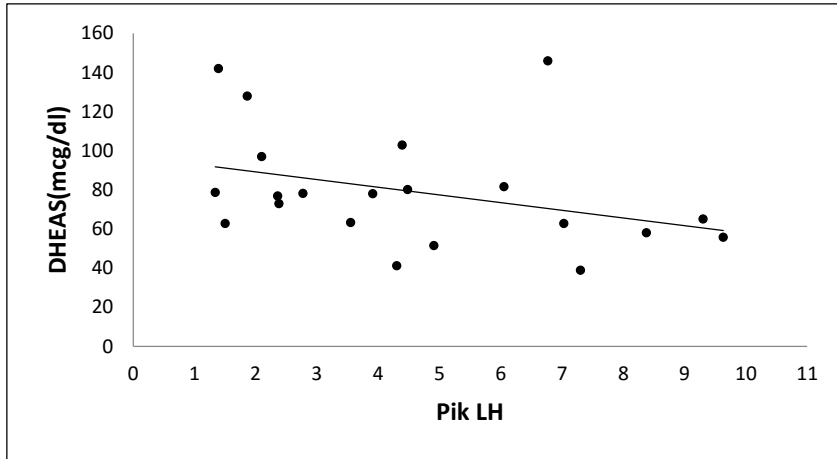


**Figür 8.** İzole adrenaş grubunda BOY-SDS ve PAH-SDS korelasyonu ( $r=0.553$ ,  $p<0.001$ )



**Figür 9.** İzole adrenaş grubunda PAH-SDS ve  $\Delta$ KY-TY korelasyonu ( $r=-0.467$ ,  $p<0.001$ )





**Figür 10.** İzole adrenarş grubunda GnRH analog tedavisi başlanan hastaların pik LH ve DHEAS korelasyonu

### 5. Telaarş ile başvuran 4 yaş üzeri ve 4 yaş altı hastaların karşılaştırılması

Telaarş ile başvuran <4 yaş ve  $\geq 4$  yaş olan toplam 327 hasta mevcuttu. Hastaların başvuru özellikleri tablo 5'te verilmiştir.

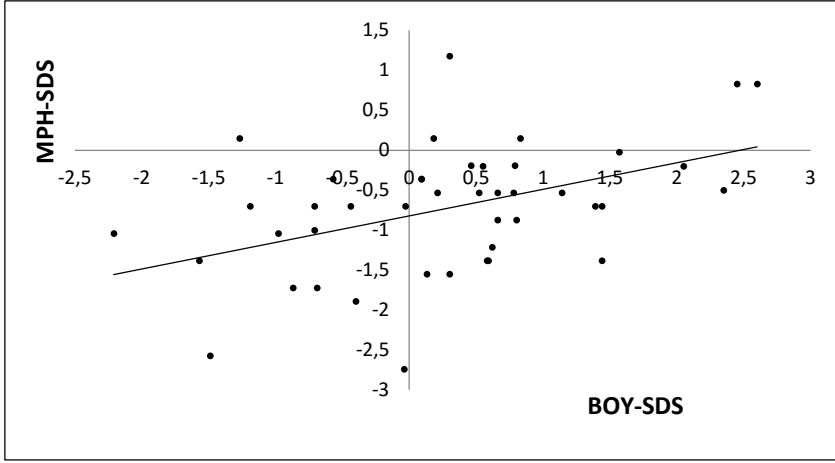
	Telaarş<4yaş	Telaarş( $\geq 4$ yaş)	p
N	91	236	
Başvuru yaşı(yıl)	1.8 $\pm$ 0.7	7.3 $\pm$ 1.1	-
Şikayet başlangıç yaşı(yıl)	0.8 $\pm$ 0.7	6,7 $\pm$ 1,5	-
Şikayet süresi(ay)	12.7 $\pm$ 9.2	7,6 $\pm$ 10,2	<0.001*
Anne menarş yaşı (yıl)	13.0 $\pm$ 1.4	12,6 $\pm$ 1,2	0.05
Doğum ağırlığı(gr)	3171 $\pm$ 648	3132 $\pm$ 615	0.61
MPH (cm)	159.3 $\pm$ 4.7	158,2 $\pm$ 5,4	0.18
MPH-SDS	-0.7 $\pm$ 0.8	-0,9 $\pm$ 0,9	0.24
$\Delta$ KY-TY	0.2 $\pm$ 0.5	1 $\pm$ 1,2	<0.001*
PAH(cm)	-	155,7 $\pm$ 8	-
PAH-SDS	-	-1,2 $\pm$ 1,3	-
BOY-SDS	0.3 $\pm$ 0.9	0,6 $\pm$ 1,1	0.02*

VKİ-SDS	0.0±1.1	0,8±1,0	<0.001*
Bazal LH(μIU/ml)	0.4±0.9	0,6±1,2	0.13
Bazal FSH(μIU/ml)	4.3±3.3	2,5±3,3	<0.001*
Estradiol(pg/ml)	12.7±10.9	15,9±16,1	0.1
Test yaşı(yıl)	2.7±1.5	7.2±1.3	-
Pik LH (μIU/ml)	4.9±2.4	5,8±4,7	0.09
Pik FSH(μIU/ml)	28.9±9.9	14,1±6	<0.001*
Pik LH/FSH	0,2±0,1	0,4±0,4	<0.001*
Uterus hacmi(ml)	1.4±1.2	3,2±4,5	<0.001*
Uterus uzun aksı(cm)	21.5±6.6	29,4±9,5	<0.001*
Sağ over çapı(cm)	13.1±4.1	19,3±6,0	<0.001*
Sol over çapı(cm)	12.9±3.6	18,9±5,8	<0.001*
Tedavi	11/91(%12)	141/236 (%59,7)	

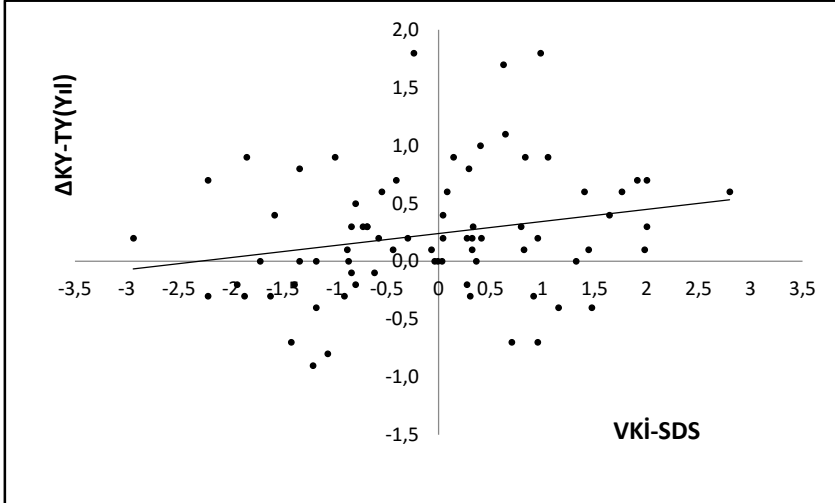
**Tablo5.** İzole telarşi ile başvuran <4yaş ve ≥4yaş hastaların başvuru özelliklerinin karşılaştırılması

İki grup arasında başvuruda; şikayet süresi(ay), ΔKY-TY, BOY-SDS, VKİ-SDS, FSH, Pik FSH, uterus hacmi, uterus uzun aksı, ve her iki over çapları açısından anlamlı fark saptandı.<4yaş olan grupta hastaların %12' sine GnRH analog tedavisi başlanırken, ≥4yaş olan grupta %59.7 sine tedavi başlandı.

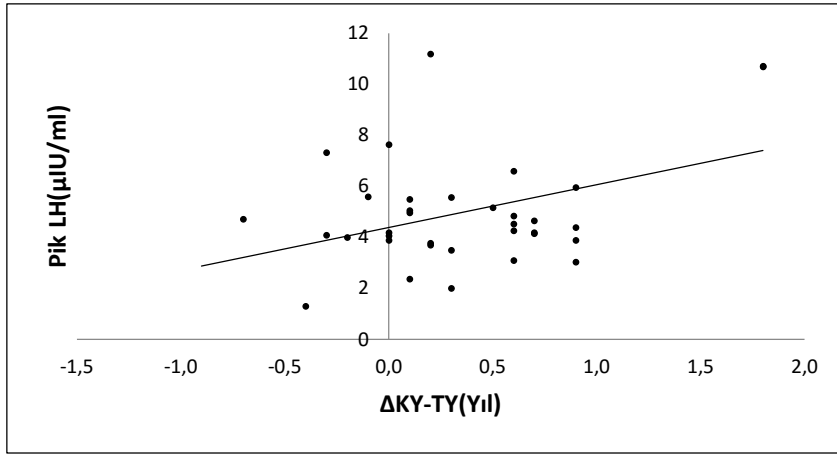
<4yaş olan grupta; MPH-SDS/BOY-SDS, ΔKY-TY/VKİ-SDS, ΔKY-TY/Pik-LH, bazal LH/pik FSH, bazal FSH/Estradiol, pik FSH/Pik LH, uterus/over boyutları arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcut iken, test yaşı ile pik FSH düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı. Bu hastalarda GnRH testinin ortalama uygulama yaşı 2.7±1.5 idi.



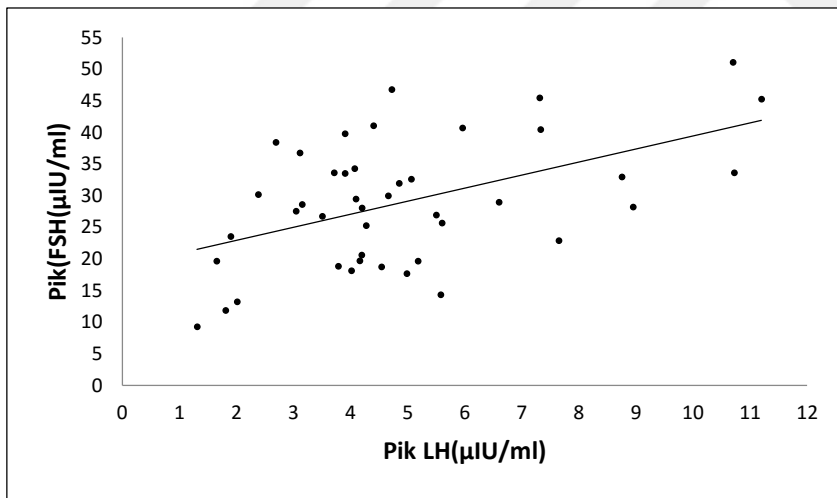
**Figür 11.** İzole telarş ile başvuran <4yaş hastalarda MPH-SDS ve BOY-SDS korelasyonu( $r=0.452$ ,  $p=0.02$ )



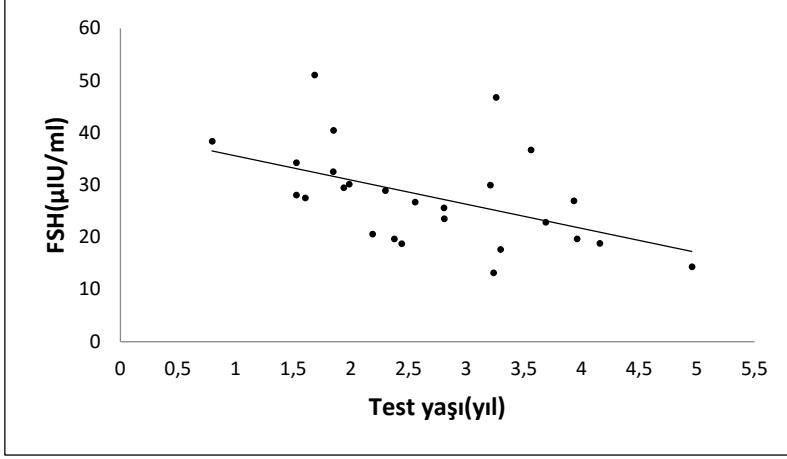
**Figür 12.** İzole telarş ile başvuran<4yaş hastalarda  $\Delta$ KY-TY ve VKİ-SDS korelasyonu( $r=0.231$ ,  $p=0.04$ )



**Figür 13.** İzole telarş ile başvuran <4yaş hastalarda  $\Delta$ KY-TY ve Pik LH korelasyonu( $r=0.398$ ,  $p=0.016$ )

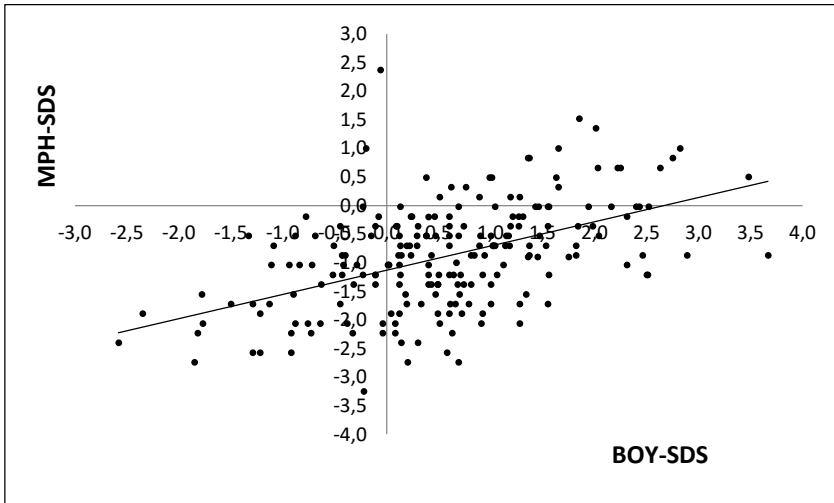


**Figür 14.** İzole telarş ile başvuran <4yaş hastalarda Pik LH ve Pik FSH korelasyonu( $r=0.500$ ,  $p=0.001$ )

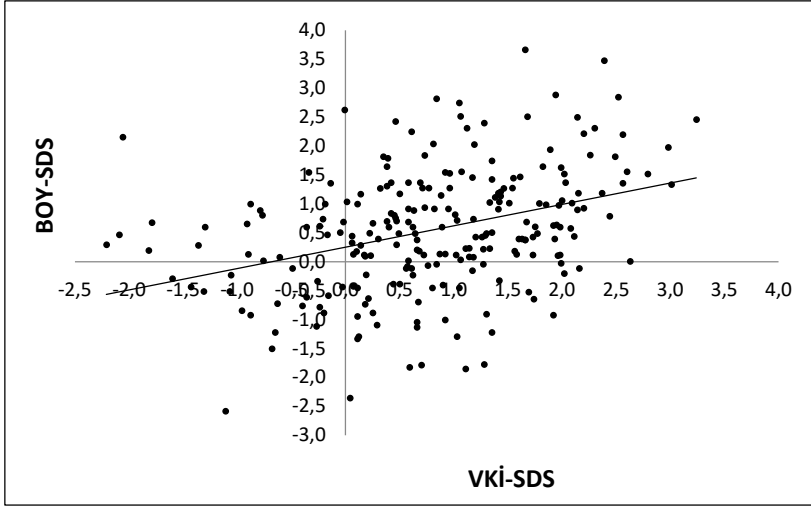


**Figür 15.** İzole telarş ile başvuran<4yaş hastalarda test yaşı ve Pik FSH korelasyonu( $r=-0.633$ ,  $p<0.001$ )

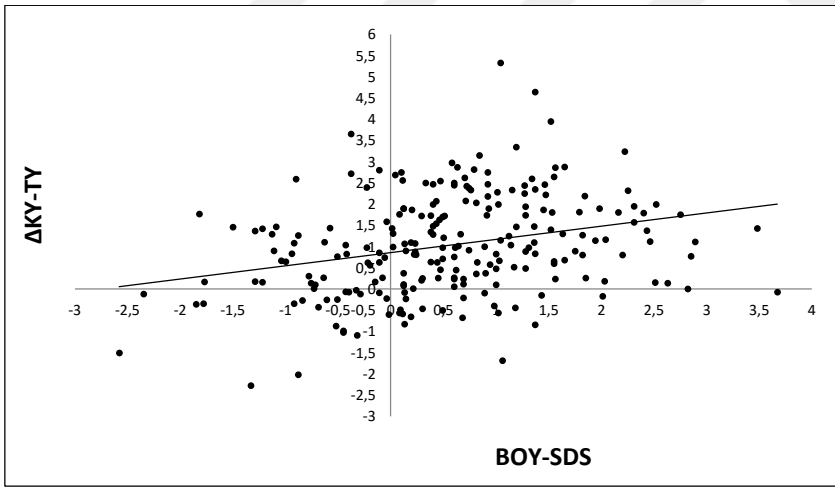
İzole telarş ile başvuran $\geq 4$  yaş 236 mevcuttu. Bu grup hastalarda BOY-SDS/MPH-SDS, BOY-SDS/VKİ-SDS, BOY-SDS/ $\Delta$ KY-TY, VKİ-SDS/  $\Delta$ KY-TY, VKİ-SDS/Uterus uzun aksı,  $\Delta$ KY-TY/Over çapı, bazal LH/Bazal FSH, Bazal LH/Estradiol, bazal LH/Pik LH, bazal FSH/Pik FSH, Pik LH/Pik FSH, uterus hacmi/Over Çapı arasında pozitif korelasyon saptandı. GnRH test uygulama yaşı  $7.3\pm 1.3$  yıl olan bu grupta test yaşı ile pik FSH düzeyi arasında negatif korelasyon tespit edildi.VKİ-SDS/Estradiol düzeyi arasında da negatif korelasyon mevcuttu.



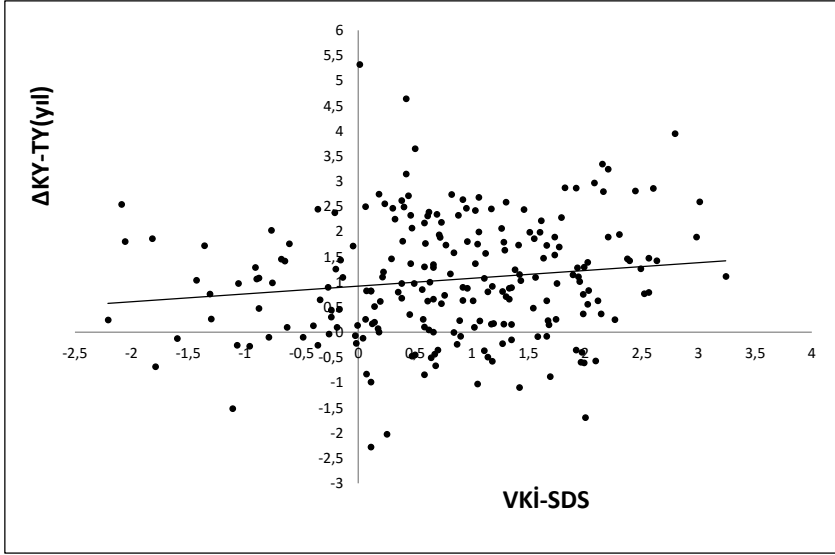
**Figür 16.**İzole telarşı olan  $\geq 4$  hastalarda MPH-SDS ve BOY-SDS korelasyonu( $r=0.494$ ,  $p<0.001$ )



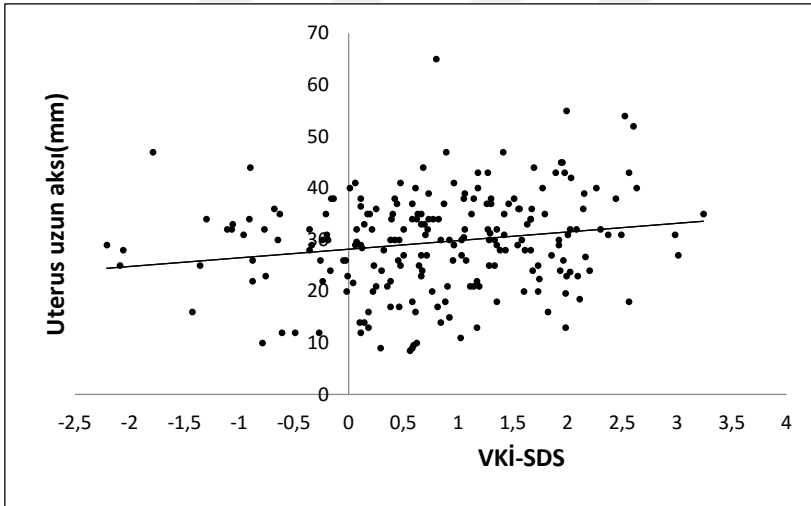
**Figür 17.** İzole telarşı olan  $\geq 4$  hastalarda VKİ-SDS ve BOY-SDS korelasyonu( $r=0.364$ ,  $p<0.001$ )



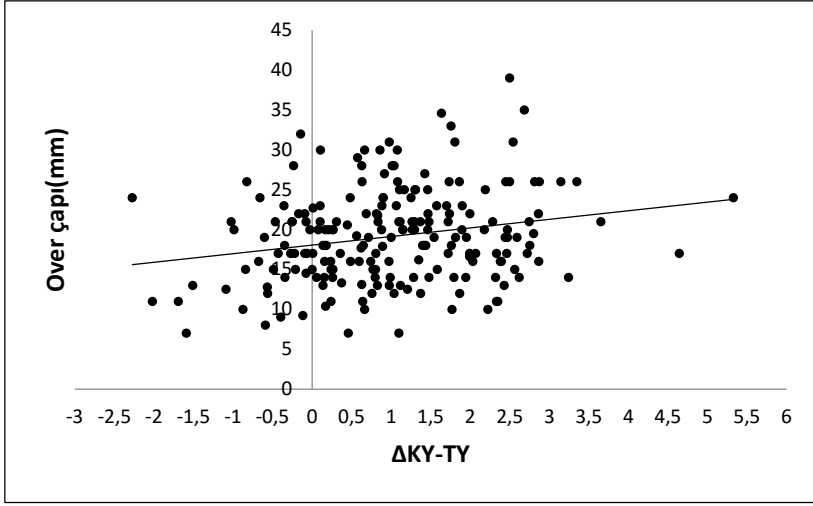
**Figür 18.** İzole telarşı olan  $\geq 4$  hastalarda BOY-SDS ve  $\Delta KY-TY$  korelasyonu( $r=0.283$ ,  $p<0.001$ )



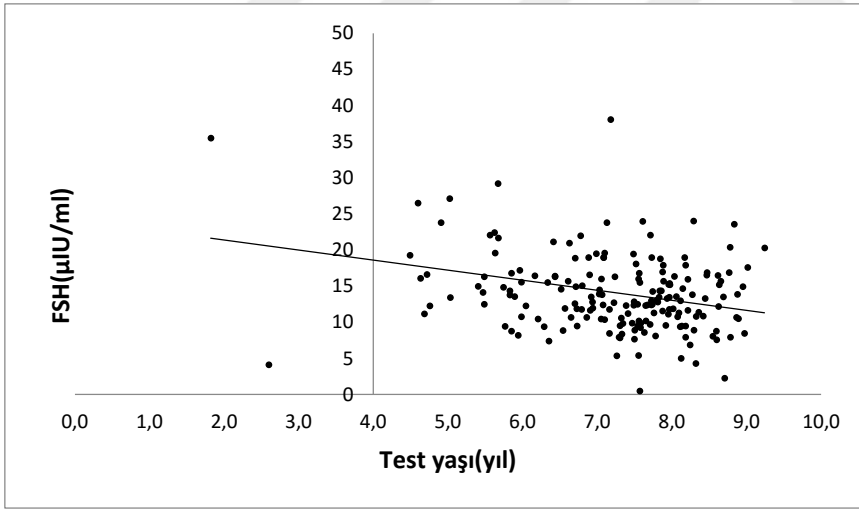
**Figür 19.** İzole telarşı olan  $\geq 4$  hastalarda VKİ-SDS ve  $\Delta$ KY-TY korelasyonu ( $r=0.140$ ,  $p=0.036$ )



**Figür 20.** İzole telarşı olan  $\geq 4$  hastalarda VKİ-SDS ve uterus uzun aksı korelasyonu( $r=0.179$ ,  $p=0.009$ )

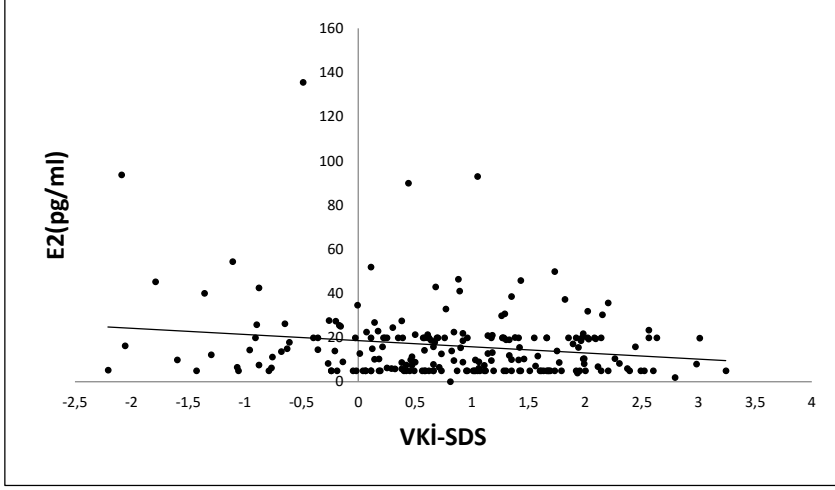


**Figür 21.** İzole telarşı olan  $\geq 4$  hastalarda over çapı ve  $\Delta KY-TY$  korelasyonu ( $r=0.275$ ,  $p<0.001$ )



**Figür 22.** İzole telarşı olan  $\geq 4$  hastalarda test yaşı ve Pik FSH korelasyonu ( $r=-0.249$ ,  $p=0.001$ )





**Figür 23.** İzole telarşı olan  $\geq 4$  yaş hastalarda VKİ-SDS ve E2 korelasyonu( $r=-0.169$ ,  $p=0.012$ )

## 6. Telarş ile başvurup tedavi alan hastalar ile adrenarş ile başvurup sonradan telarş eklendiği için tedavi başlanan hastaların karşılaştırılması

İzole telarş ile başvuran ve tedavi alan  $\geq 4$  yaş grubunda 141 hasta mevcuttu. Bu grup hastalarla, izole adrenarş şikayeti ile başvuran ve tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında; başvuru yaşı, şikayet başlangıç yaşı, şikayet süresi, anne menarş yaşı, bazal LH, bazal FSH, ve GnRH testine pik LH yanıtı açısından anlamlı fark saptandı(Tablo 6). İzole telarş grubunda, adrenarş grubuna göre VKİ-SDS değeri daha büyük olmasına rağmen ( $0.9 \pm 0.9$  vs  $0.5 \pm 1.1$ ), bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

	Telarş ≥4 yaş-Tedavi alan	Adrenarş- Tedavi alan	p
N	141	25	
Başvuru yaşı(yıl)	7.6±1.0	7.2±0.7	0.003*
Şikayet başlangıç yaşı(yıl)	7.0±1.3	6.4±1.0	0.001*
Şikayet süresi(ay)	7.5±10.2	9.5±7.17	0.01*
Anne menarş yaşı (yıl)	12.6±1.1	13.1±1.3	0.036*
Doğum ağırlığı(gr)	3126±592	2962±604	0.079
MPH (cm)	158.3±5.4	159.3±4.2	0.26
MPH-SDS	-0.9±0.9	-0.7±0.7	0.39
ΔKY-TY(yıl)	1.3±1.2	1.1±1.1	0.19
PAH	155.8±8.1	157.3±6.5	0.18
PAH-SDS	-1.3±1.3	-1.0±1.1	0.18
BOY-SDS	0.7±1.1	0.9±1.0	0.32
VKİ-SDS	0.9±0.9	0.5±1.1	0.35
Bazal LH(μIU/ml)	0.8±1.5	0.16±0.15	<0.001*
Bazal FSH(μIU/ml)	3.1±4.3	1.5±0.9	<0.001*
Estradiol(pg/ml)	18.4±19.8	13.5±9.6	0.32
Pik LH (μIU/ml)	7.5±5.4	4.6±2.5	0.003*
Pik FSH(μIU/ml)	12.1±14.1	12.6±4.3	0.27
Uterus hacmi(ml)	3.8±4.0	3.3±2.9	0.40
Uterus uzun aksı(cm)	30.4±9.4	32.1±5.8	0.56
Sağ over çapı(cm)	20.2±6.4	20.5±7.0	0.75
Sol over çapı(cm)	19.8±6.1	19.1±5.8	0.71

**Tablo 6.** İzole telarş ≥4 yaş-tedavi alan hasta grubu ile izole adrenarş- tedavi alan hasta grubunun karşılaştırılması

## 6. Ailede PP olan olgular

Olguların 58'inde ailede puberte prekoks öyküsü mevcuttu. Ailesel olguların klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 6 da verilmiştir.

### Ailede puberte prekoks öyküsü olan olgular

N	58
Başvuru yaşı(yıl)	7.6±1.8
Şikayet başlangıç yaşı(yıl)	6.5±2.0
Şikayet süresi(ay)	12.2±11.8
Anne menarş yaşı (yıl)	12.0±1.6
Doğum ağırlığı(gr)	3175±607
MPH (cm)	158.8±5.1
MPH-SDS	-0.8±0.9
ΔKY-TY(yıl)	1.7±1.7
PAH	154.9±8.5
PAH-SDS	-1.3±1.3
BOY-SDS	0.9±1.0
VKİ-SDS	1.0±1.1
Bazal LH(μIU/ml)	0.9±1.7
Bazal FSH(μIU/ml)	2.8±1.6
Estradiol(pg/ml)	16.7±15.2
Pik LH (μIU/ml)	5.0±3.1
Pik FSH(μIU/ml)	13.8±6.14
Uterus hacmi(ml)	3.8±3.7
Uterus uzun aksı(cm)	32.5±7.6
Sağ over çapı(cm)	20.4±6.7
Sol over çapı(cm)	19.5±6.9

**Tablo 7.** Ailede puberte prekoks öyküsü bulunan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

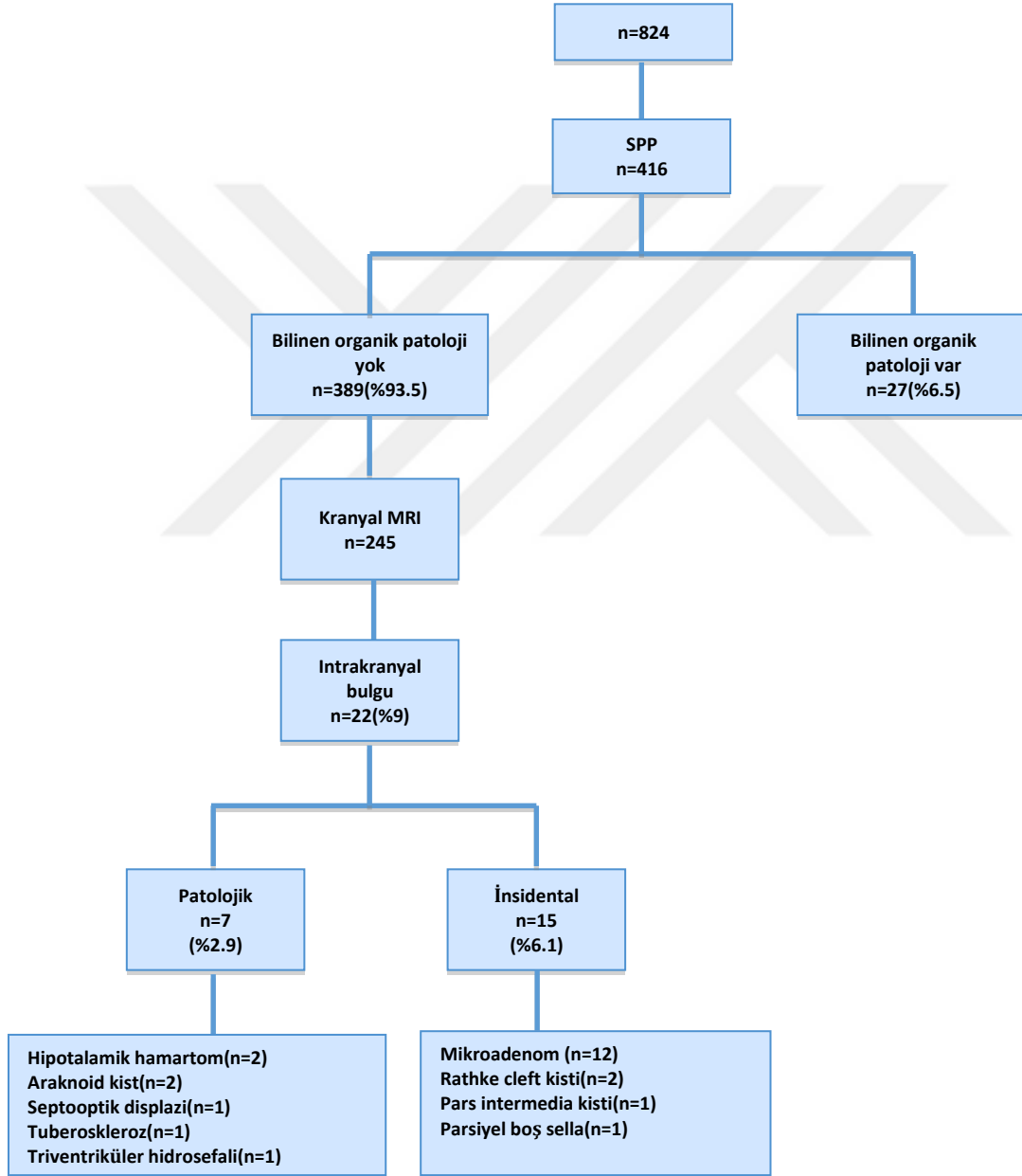
## 7. Kraniyal MRI bulguları

SPP tanısı ile tedavi başlanan kranyal MRI çekilen 245 hastadan 7'inde(%2.9) başvuru öncesi bilinen organik patoloji olmaksızın, erken puberte bulguları ile başvuru sonrasında yapılan kranyal görüntüleme sonucu tanı konmuştu. Bu hastaların 3'ü 6 yaşından küçük hastalardı. 6 yaşından küçük hastalarda kranyal MRI ile SPP'nin etiyolojisinde intrakranyal patoloji bulma oranı %13(3/23) iken 6 yaş ve üzeri hastalarda bu oran %1.8(4/222)idi. 245 hastanın 12' sinde mikroadenom izlenimi veren lezyon(incidentaloma), 1'inde pars intermedia kisti, 1 'inde parsiyel boş sella, 2' sinde ise ratke cleft kisti mevcuttu. Hastalarda incidental bulgu oranı %6.1 olarak saptandı(Figür 24).

Etiyoloji	n
Meningomyelose	8
Hidrocefali(3'ü prematürite VP şant)	4
Serebral palsi	3
Gliom(2 optik ,1 talamik)	3
Araknoid kist	3
Hipotalamik hamartom	2
TBC menenjit	2
Septooptik displazi	2
Posttravmatik	1
Tuberoskleroz	1
Kraniosinostozis	1
Ependimom	1
Medulloblastom	1
Rett sendromu	1
Williams Sendromu	1

**Tablo 8.** Organik SPP'lu olgularda etiyolojik dağılım.

Organik SPP tanısı ile takip edilen toplam 34 olgu mevcut olup, bu hastaların 7'si bilinen intrakranyal patolojisi olmadan puberte bulguları ile başvuran ve çekilen kranyal/hipofiz MRI incelemelerinde patoloji saptanan hastalardı.Bu 7 hastanın etiyolojik dağılımı; 2 araknoid kist, 2 hipotalamik hamartom, 1 septo-optik displazi(bilinen görme problemi mevcut), 1 tuberoskleroz ve 1 triventriküler hidrocefali olgusu şeklindeydi.

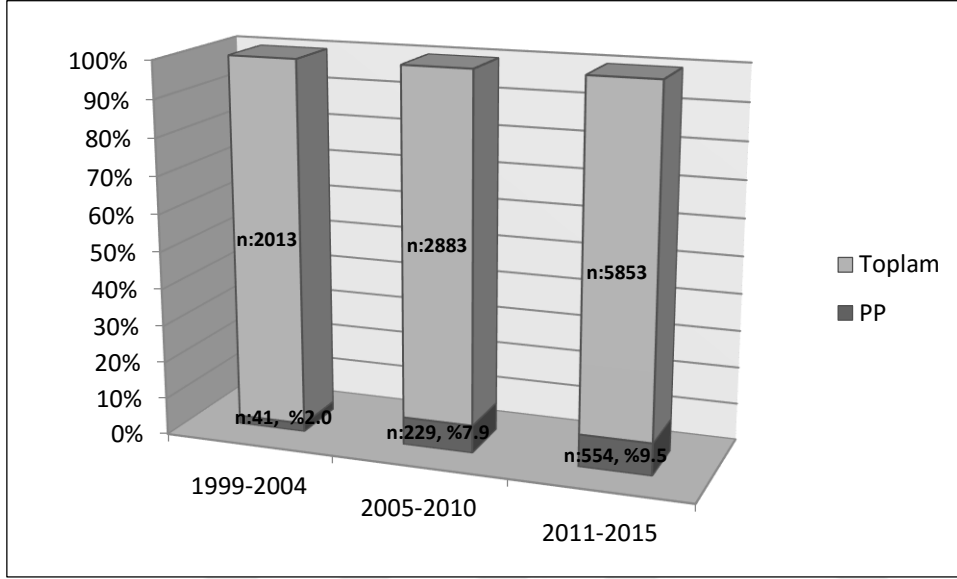


Figür 24. SPP tanısı ile takip edilen hastaların kranyal MRI bulguları

	Organik SPP	İdiopatik SPP	p
N	34	333	
Başvuru yaşı(yıl)	6.6±2.5	7.8±1.0	0.01*
Şikayet başlangıç yaşı(yıl)	5.7±2.4	7.0±1.2	<0.001*
Şikayet süresi(ay)	9.4±9.9	9.8±9.2	0.77
Anne menarş yaşı (yıl)	12.6±2.0	12.6±1.2	0.92
Doğum ağırlığı(gr)	2776±769	3102±601	0.004*
MPH (cm)	158.6±4.9	158.5±5.2	0.82
MPH-SDS	-0.7±0.8	-0.7±0.9	0.68
ΔKY-TY(yıl)	1.6±1.6	1.7±1.2	0.12
PAH	146.8±10.2	154.2±7.7	0.005*
PAH-SDS	-2.1±1.1	-1.5±1.2	0.003*
BOY-SDS	-0.1±1.4	0.9±1.1	0.001*
VKİ-SDS	0.6±1.3	1.0±1.0	0.028*
Bazal LH(μIU/ml)	2.0±2.0	0.8±1.6	0.006*
Bazal FSH(μIU/ml)	5.1±4.1	2.6±2.0	0.001*
Estradiol(pg/ml)	26.3±14.3	18.9±17.9	0.004*
Pik LH (μIU/ml)	13.4±14.9	6.9±5.8	0.029*
Pik FSH(μIU/ml)	17.9±9.3	12.9±5.5	0.006*
Pik LH/FSH	1.0±1.3	0.6±0.5	0.22
Uterus hacmi(ml)	8.0±9.7	4.1±4.3	0.06
Uterus uzun aksı(cm)	36.2±11.3	31.1±9.8	0.01*
Sağ over çapı(cm)	20.2±6.9	20.7±6.5	0.45
Sol over çapı(cm)	18.1±6.5	20.3±6.3	0.18

**Tablo 9.** Organik ve İdiopatik SPP olgularının başvuru parametrelerinin karşılaştırılması

1999 -2015 yılları arasında Çocuk Endokrinoloji polikliniğimizde toplam 10749hasta takibe alınmış olup bu hastaların toplam %7.7'si erken ergenlik bulguları ile başvurmuştu. Erken ergenlik bulguları ile başvuran hastaların yıllara göre dağılımı incelendiğinde, 1999-2004, 2005-2010, ve 2010-2015 yılları arasında sırasıyla %2.0, % 7.9 ve %9.5' inin erken ergenlik bulguları takibe alındığı gözlemlendi.



**Figür 25.** Erken puberte bulguları ile başvuran hastaların yıllara göre toplam hasta sayısına oranı

## Tartışma

Kızlarda meme gelişiminin 8 yaşından önce başlaması premature telarş(PT), genital ve/veya aksiller tüylenmenin 8 yaşından önce başlaması ise premature adrenarş(PA) olarak tanımlanır.Erken meme gelişimine, büyüme hızında artma ve kemik yaşında ilerleme eşlik etmesi durumunda puberte prekoks'tan söz edilebilir. Puberte bulguları 8 yaşından önce başlayan çocukların önemli bir kısmında bulgular hızlı ilerleyici değildir ve puberte prekoks gelişmez. PT ve PA sıklığı her toplumda farklılık gösterir ve oldukça sıktır. Örneğin, 7 yaşındaki kız çocuklarında PT ve PA sıklığı %6 olarak bildirilmektedir.(88). Aynı

literatürde, 8 yaşındaki kızlar arasında bu oran PT için %11, PA için %9 olarak bildirilmiştir. Danimarka' da 8 yaş altı kız çocuklarında PT , %3 oranında görülürken; Amerika'lı 7 yaş beyaz kızlarda %5, siyah kızlarda ise %15.4 oranında görülmektedir(89). PA sıklığı Amerika'lı beyaz kızlarda %2.8, siyah kızlarda ise %17.7 olarak bildirilmektedir (90).Ülkemizde Atay ve ark larının çalışmasında 8 yaş altı kızlarda PT sıklığı %8.9, PA sıklığı ise %4.5 olarak bulunmuştur. (91)

PT ve PP oldukça sık görülmesine rağmen, hipotalamus arkuat nöronlarından pulsatil GnRH salınımının erken başlaması olarak tanımlanan santral puberte prekoks (SPP) aynı sıklıkta görülmez. Amerika'lı kızlarda insidans 1:5.000-10.000 iken; Danimarka'lı kızlarda prevalans 1:500 olarak bildirilmektedir.(92) SPP ile sık görülen puberte varyantlarını (PT, PA) ayırmak, medikal tedaviye ihtiyacı olacak hastaları belirlemek açısından çok önemlidir.Ancak bu ayırımı yapmak oldukça güçtür ve bunu sağlayacak tek bir klinik ya da laboratuvar parametre yoktur. Çalışmamızda da değerlendirmeye aldığımız gibi ayrıntılı bir kişisel öykü ile şikayetlerin başlama zamanı ve ilerleme hızı sorgulanmalıdır. SPP 'lu hastalarda ortalama tanı yaşı 7.5 olarak bildirilmektedir (93). Çalışmamızda SPP tanısı ile tedavi başlanan hastaların ortalama başvuru yaşı  $7.8 \pm 1.0$  yıl ve ortalama şikayet başlangıç yaşı  $7.0 \pm 1.2$  yıl olarak saptandı.

İzole PT, özellikle oyun çocukluğu dönemindeki kızlarda (2-4yaş) görülen; büyümede hızlanma, KY'ında ilerlemenin olmadığı izole meme gelişimi olarak tanımlanır(94) Genellikle aylar içinde geriler. Çalışmamızda 4 yaşından önce yalnızca meme gelişimi ile başvuran hasta sayısı 91 idi. Bu hastaların ortalama başvuru yaşı  $1.8 \pm 0.7$  yıl idi. KY-TY arasındaki fark, telarş ile başvuran 4 yaşından büyük hastalardan anlamlı şekilde küçüktü(  $0.2 \pm 0.5$  yıl vs  $1 \pm 1,2$ yıl). Bazal LH , GnRH uyarısına pik LH düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun nedeninin, <4yaş grubunda fizyolojik minipuberte döneminin uzaması sonucunda bazal LH düzeyinin bu yaş grubunda yüksek ölçümü olduğu düşünüldü.(95) Crofton ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada PT olgularında Bazal FSH düzeyinin; SPP,yaşa uygun kontrol ve normal pubertal kızlara oranla yüksek olduğu gösterilmiş(2.8, 1.6, 1.2, 1.6U/l) ve PT'ın FSH aracılı foliküler gelişime ikincil ortaya çıktığı ileri sürülmüştür(96). Çalışmamızda da bazal FSH ve pik FSH düzeyleri literatürle uyumlu olarak <4yaş grubunda anlamlı şekilde yüksek bulundu. Pik LH/FSH oranı da 4 yaşından küçük hastalarda anlamlı şekilde düşüktü. Bazal E2 her iki grupta saptanabilir düzeyde olmasına rağmen, <4 yaş hastalarda anlamlı şekilde düşüktü. Uterus hacmi, uterus uzun aksı ve over volümleri açısından da iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi. GnRH analog



tedavisi başlanma oranı da <4 yaş grubunda literatürle uyumlu olarak %12 saptandı(94). Tüm bu bulgular doğrultusunda, 4 yaşından önce telarş ile başvuran hastaların büyük çoğunluğunda, bir puberte varyantı olan izole PT gözleendiği ancak bu hastaların %10-15 gibi bir oranda progresyon göstererek tedaviye ihtiyaç duyabileceği görülmektedir. SPP den ayırdedilmesi gereken bir başka puberte varyantı da PA 'tır. Adrenal bez kökenli androjenlerin (özellikle DHEA ve DHEAS) nedeni bilinmeyen bir şekilde erken artışı sonucu ortaya çıkan pubik/aksiller tüylenme olarak tanımlanan PA' ta, kızlarda meme gelişimi, erkeklerde de testiküler hacim artışı oluşmaz(94).Hastalarda erişkin tip ter kokusu, akne, yağlı saç ve cilt gibi bulgular da ortaya çıkar. 1990'lı yılların sonlarına kadar PA selim bir durum kabul edilmekle birlikte, son yıllarda pek çok yayında metabolik sendromun komponentleri( hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci) ve fonksiyonel ovarian hiperandrojenizm ile ilişkilendirilmiştir(97). Serum DHEAS düzeylerinin 40µg/dl nin üzerinde olması biyokimyasal adrenarş tanımlar(98). Ancak bu değer kesinlik arz etmemektedir. DHEA ve DHEAS zayıf androjen reseptör agonistidir ve etkin bir androjen reseptör(AR) aktivitesi ve klinik androjenik aktivite için periferik metabolizasyona gereksinim gösterirler. Serum konsantrasyonlarının direk olarak klinik androjenik bulgularla korelasyon göstermediği bilinmektedir(99). Çalışmamızda PA ile başvuran 130 hastanın ortalama DHEAS düzeyi 74,3±44,7µg/dl idi ve 23/130 hastada serum DHEAS düzeyi 40 µg/dl' nin altında tespit edildi. Adrenarş başlangıcı, adrenal bezde 17-hidroksilaz/17-20 liyaz aktivitesinde artış ile birlikte 3beta-hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesinde azalma serum DHEA ve onun sülfat esteri olan DHEAS düzeylerinde artış ile karakterizedir.(100). Enzim aktivitelerindeki bu değişiklikleri tetikleyen mekanizmalar henüz açıklanabilmiş değildir. Adrenokortikal androjen üretimi için hipofizer ACTH salınımına ihtiyaç olduğu bilinmektedir. ACTH reseptör mutasyonu olan Familial glukokortikoid eksikliği hastalarında ve ACTH eksikliği olan hipopituitarizm' li hastalarda fizyolojik adrenarşın olmaması bunu destekler(101). Ancak, ACTH'nın gerçek tetikleyici olmadığı ileri sürülmektedir. Normal adrenarşı başlatan mekanizmalar gizemini korumakla birlikte, premature adrenarşta artmış androjen üretimine katkısı olduğu bilinen pek çok faktör vardır. Bu faktörler başlıca 3 yolla klinik PA yol açabilir. 1. Zona retikularisin olgunlaşmasını hızlandırarak adrenal androjen öncüllerini artırır 2.Adrenal adrojen öncüllerinin periferik olarak testosteron ve dihidrotestosterona dönüşümünü hızlandırır 3. AR aktivitesini artırır(102). Bu faktörlerden bir tanesi intaruterin büyüme geriliğidir(IUGR-SGA). SGA veya normalin alt sınırında doğan ve özellikle erken çocukluk döneminde hızlı kilo alan çocuklarda, serum DHEAS düzeylerinin puberte öncesi dönemde yükseldiği bilinmektedir(103). Düşük doğum ağırlığı öyküsü ve PA arasında bazı

çalışmalarda ilişki gösterilebilmişken, bazılarında bu ilişki doğrulanamamıştır (104) Ibanez ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada premature pubarşi olan kızlarda doğum ağırlığının, kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir(-0.81±0.13 vs 0.38±0.08). Bu çalışmadan farklı olarak, Paterson ve ark, PA olan 42 kızda doğum ağırlığını 3270gr (0.49 SDS) olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da PA olan hastaların doğum ağırlığı 3069±628 gr olarak saptandı. Hastalarımızın %15.4'ü SGA olarak doğmuş olup doğum ağırlıkları 2090±393gr idi. PA olan kızlarda, SGA doğum oranı Türkiye'de yenidoğan SGA doğum oranından(%10.1) 0.5 kat fazla olarak saptandı(105). SGA doğan kızlarda serum DHEAS düzeyi 70.2± 44.4µg/dl olup, SGA olmayan kızlara göre DHEAS düzeyleri açısından fark tespit edilmedi. Ayrıca PA olan kızlarda serum DHEAS düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında korelasyon saptanmadı. Benzer şekilde SGA olmayan ama normalin alt sınırında doğum kilosu 2500-3000gr( ortalama 2744±110gr) olan kızlarda da serum DHEAS düzeyi 70.6±42.3µg/dl idi ve doğum kilosu 3000 gr' ın üzerinde olan hastalardan farklı değildi.

PA ile ilişkilendirilen bir başka faktör de obezitedir. Obez çocuklarda artmış leptin düzeylerinin CYP 17 enzim aktivitesini artırarak adrenal androjen üretimini artırdığı ileri sürülmektedir(106). PA olan çocukların yaşlarına göre daha kilolu olduğu bildirilmektedir. Neville ve ark. premature pubarşi olan 89 çocuktan %65'inin obez/fazla tartılı olduğunu bildirmiştir(107). Aynı çalışmada çocukların ortalama VKİ-SDS değeri 2.4 olarak verilmiştir. Çalışmamızda ise PA'lı çocuklarda VKİ-SDS değeri 0,8±1,1 olarak saptandı. Bu değer aynı yaş grubunda olan prepubertal kız çocuklarının VKİ-SDS değerinden anlamlı olarak yüksekti (0.3±0.9, p=0.01- Aynı yaş grubundaki prepubertal kız çocuklarının VKİ-SDS değerleri için 2009 yılında yapılan "'İstanbul'da yaşayan 6-18 yaş arası kız çocuklarında ergenlik gelişim basamaklarının değerlendirilmesi" adlı tez çalışmasındaki çocukların verileri kullanılmıştır.). Ancak çalışmamızda PA grubunda VKİ-SDS skoru 2.0 ve üzerinde olan çocukların oranı %9.2 (12/130) olarak bulundu. Bu oran aynı yaş grubundaki prepubertal kızlardan 2 kat fazla idi(%4.3).

Literatürde, obez çocuklarda DHEAS düzeyleri ile ilişkili farklı yorumlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda obezite ile DHEAS düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği belirtilirken(108), bazı çalışmalarda PA hastalarında VKİ-SDS'unun artmış androjenlerle korelasyon göstermediği ileri sürülmüş ve PA' ta artmış adrenal androjen salınımının VKİ ve leptin dışı (IGF1, insülin) parametrelerle ilişkilendirilebileceği ileri sürülmüştür(109). Çalışmamızda da, PA grubunda VKİ-SDS değerleri ile DHEAS düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Bunu destekleyecek şekilde; obez PA olan kızlarda DHEAS düzeyleri, obez olmayanlarla benzerlik göstermekteydi.

PA'lı çocukların yaşlılarına göre daha uzun olduğu ve kemik yaşlarının da büyümedeki hızlanmaya paralel olarak ileri gittiği bildirilmektedir. Finlandiya'dan bildirilen bir çalışmada; PA'lı kız çocuklarının median 7.6 yaşında, prepubertal yaşlılarına göre 1.2 SDS uzun olduğu bildirilmiştir.(110). Ayrıca, bu çocukların menarş yaşlarının 0.5-1 yıl kadar erken olmakla birlikte erişkin dönemde beklenen hedef boya ulaştıkları ileri sürülmektedir. Çalışmamızda, PA olan kızlarda ortalama boy SDS değeri  $0.8\pm 1.1$  olarak bulunmuş olup, aynı yaştaki prepubertal kızların boy SDS değerinden anlamlı şekilde farklı değildi( $0.6\pm 0.9$  SDS). Yine bu grupta; KY literatürle uyumlu olarak hafif şekilde ileri idi( $\Delta KY-TY= 0.9\pm 1.1$ ). Tahmini erişkin boy öngörüsü(PAH) ile hedef boy arasında(MPH) anlamlı bir fark saptanmadı( $158,5\pm 6,8$  vs  $160,2\pm 5,1$ ). Kohortumuzda menarş ulaşan yalnızca 5 kız mevcuttu. Bu kızların ortalama menarş yaşı  $11.3\pm 0.3$  yıl olarak bulundu. Genelleme yapabilmek için mevcut sayı oldukça az olmasına rağmen, bu değer, ülkemizde bilinen ortalama menarş yaşından( $12.7$  yıl) 1.4 yıl erkendi (111).

Adrenarş ve gonadarş(Hipotalamustan pulsatil GnRH salınımının başlaması) birbirinden bağımsız gibi görünmekle birlikte, bu iki mekanizmanın birbirleri ile bağımlılık içinde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Remer ve ark. yaptıkları bir çalışmada, üriner adrenal androjen atılımı yüksek olan kızlarda meme gelişiminin, atılımın daha düşük olduğu kızlara göre 0.8 yıl erken olduğunu saptamışlardır(112). Mekanizma bilinmemekle birlikte; artmış androjenlerin periferik östrojenizasyonu ve bunun sonucunda oluşan kemik yaşındaki ilerlemenin santral aktivasyonu başlattığı öngörülmektedir(113). Bunun yanısıra, DHEAS'ın nörosteroid etkilerinin bulunduğu ve GnRH puls jeneratör üzerinde inhibitör etkisi bulunan  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA)'i antagonize ederek bu inhibitör etkinin kalkmasına yol açarak pubertenin başlamasını etiklediği ileri sürülmektedir(114). Çalışmamızda PA ile başvuran 130 olgumuzdan 25'i(%19.2) si klinik takip sırasında SPP geliştirdiği için GnRH analog tedavisi başlandı. Başvuru yaşları ortalama  $7.2\pm 0.7$  yıl olan bu hastaların ortalama tedavi başlama yaşları  $8.2\pm 0.6$  yıl idi. Tedavi ihtiyacı olan ve olmayan hastalar başvuru parametreleri açısından karşılaştırıldığında; yaş, başvuru süresi, anne menarş yaşı, boy-SDS, VKİ-SDS, MPH-SDS, PAH-SDS, FSH, LH ve E2 değerleri açısından anlamlı fark saptanmazken, uterus ve over boyutları tedavi alan hastalarda anlamlı şekilde büyüktü. Doğum tartısı tedavi alan hastalarda, almayanlara göre düşük saptanmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu bulgular doğrultusunda; PA ile başvuran olguların yaklaşık 1:5 inde santral aktivasyonun başlaması sonucu SPP gelişebileceği, hastaların bu açıdan takip edilmesi gerektiği yorumu yapılabilir. Özellikle başvuru sırasındaki pelvik USG de uterus ve over

boyutları büyük olan hastalar bu açıdan daha dikkatli izlenmelidir.

Tedavi başlanan hastalarımızda GnRH analog testine pik LH yanıtı  $4.6 \pm 2.5$   $\mu\text{IU/ml}$  idi. Bu değer telarş ile başvuran ve tedavi başlanan hastaların pik LH düzeyinden anlamlı şekilde düşüktü ( $7.5 \pm 5.4$ ). Bunun nedeni yüksek olan DHEAS düzeylerinin estrogen reseptörleri üzerinden LH salınımını baskılaması olabilir. Tedavi başlanan hastaların pik LH ve DHEAS düzeyleri arasında tespit edilen negatif korelasyon bu mekanizmayı destekler niteliktedir (Figür 8). Bu sonuç, DHEAS'ın nörosteroid etki ile GABA reseptörleri üzerinden GnRH puls jeneratörünü aktive etmesi mekanizmasına ters düşmektedir. Başka bir bakış açısı da, androjen yüksekliğine bağlı olarak kemik yaşındaki ilerleme sonucu, erişkin boy öngörüsünde düşme ile birlikte GnRH analog tedavisine başlama kararının daha kolay verilmesi şeklinde olabilir.

Puberte prekoks bulguları ile başvuran hastalarda aile öyküsünün sorgulanması önemlidir. Şu ana kadar, Familial SSP etiolojisinde gösterilmiş 3 gen mevcuttur. Bunlar KISS1 geni, KISS1R geni ve MKRN3 genleridir (115) İlk iki gende aktive edici mutasyonlar, MKRN3 geninde ise inaktive edici mutasyon SPP' a yol açmaktadır. KISS1 ve KISS1R gen mutasyonları nadir görülmekle birlikte, MKRN3 gen mutasyonları familial SPP2 li hastaların %33'ünden sorumlu tutulmaktadır (116). Genetik geçiş paternal bir kalıtım göstermektedir. Bu hastaların başvuru özelliklerinin, familial olmayan SPP li hastalarla benzerlik gösterdiği bilinmektedir (117). Çalışmamızda 58 hastamızda puberte prekoks açısından aile öyküsü mevcuttu. Literatürle uyumlu olarak hastaların başvuru parametreleri, aile öyküsü olmayan hastaların başvuru parametrelerinden farklı değildi. Bu nedenle SPP'li hastalarda aile öyküsünün özellikle paternal öykünün sorgulanması oldukça önemlidir. Aynı aile etkilenen iki kardeş veya bir baba ve bir çocuk varlığı MKRN3 mutasyonu varlığı açısından oldukça anlamlı olup, bu hastalarda genetik analiz yapılması, hastayı gereksiz kranyal MRI çekiminden kurtarır.

SPP'lu hastalardaintrakranyal patolojiyi ekarte etmek için kranyal MRI incelemesi önerilmektedir. Hipotalamohipofizer lezyon prevalansı SPP'lu erkek çocuklarda %40-90 iken, kızlarda bu oran %8-33 olarak bildirilmektedir. Puberte bulguları 6 yaşından sonra başlayan kızlarda ise bu oran %2 civarındadır (118). Mogensen ve ark. yaptıkları bir çalışmada SPP tanısı ile takip edilen 208 kız hastanın 13'ünde (%6), kranyal MRI da patoloji saptamışlardır. Bu hastaların tamamının 6 yaşından büyük, yarısının ise 8-9 yaş arası hastalar olduğunu belirtmişler ve klinik ve biyokimyasal parametreler açısından bu hastaların, intrakranyal patolojisi olmayan hastalardan ayırdedilemediğini ileri sürmüşlerdir (119). Bir başka çalışmada Pedicelli ve ark, SPP tanılı 182 kızın 13 (%14) ünde anormal kranyal MRI

tespit etmişlerdir (120). Aynı çalışmada, yalnızca hipotalamik hamartomu olan kızların 6 yaşından küçük olduğu ve bazal/uyarılı LH, LH/FSH oranı, E2 düzeyi ve uterus uzunluğu açısından diğer hastalardan ayrılabilirdiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda, SPP tanısı ile tedavi başlanan 389 hastanın 245'ine kranyal MRI çekilebilmişti. Kranyal MRI' da patoloji oranı %2.9 iken; 6 yaş öncesi hastalarda bu oran %13, 6 yaş ve sonrasında ise %1.8 olarak saptanmıştır. Literatürle uyumlu şekilde 6 yaş öncesi intrakranyal patoloji tespit edilen 3 hastadan ikisi hipotalamik hamartom olup, bu hastaların başvuru yaşları 4 ay ve 1 yaş idi. İki hastanın bazal LH düzeyi 6 ve 1IU/L olarak saptanmıştı.

Kranyal MRI' da patolojik bulguların yanısıra, önem arz etmeyen insidental bulgulara da rastlanabilir. Bu bulgular, ailede ve hastada gereksiz strese yol açabileceği gibi, hastaya gereksiz ve potansiyel zararlı girişimler uygulanmasına neden olabilir. SPP ile ilişkili olmayan bu bulgular literatürde %11 oranında bildirilmiştir. Çalışmamızda, SPP li olgularda insidental bulgu oranı %6.1 olarak saptandı. En sık insidental bulgu ise hipofizer mikroadenom idi. Tüm bu bulgular eşliğinde ve son zamanlarda yayınlanan literatürler doğrultusunda; SPP tanılı hastalarda kranyal MRI incelemesinin tüm erkek çocuklara, 6 yaş altındaki tüm kız çocuklara yapılmasının gerekli olduğu, 6-8 yaş arası nörolojik bulgusu olmayan kızlara ise rutin olarak yapılmaması gerektiği sonucuna varılabilir (121).

Özellikle son yıllarda, PP insidans ve prevalansında artış olduğu bildirilmektedir. Kore'den bildirilen bir çalışmada SPP prevalansı 100,000 kız çocukta 55.9 olarak saptanmıştır (122). Erkek çocuklarda prevalans 100,000' de 1.7' dir. Aynı çalışmada kız çocuklarda, yıllık SPP insidansı 2004 yılında 3.3 iken; 2010 yılında 50.4 olarak tespit edilmiştir. Bu artıştan en fazla 6 yaş ve üzeri kız çocuklarında SPP tanısındaki artış sorumlu tutulmuştur. İnsidans'taki bu ciddi artışın SPP hasta sayısında gerçek bir artışa mı yoksa tüm populasyonda ergenliğin erkene kaymış olmasına mı bağlı olduğu tartışma konusudur. Çalışmamızda da, kliniğimize erken ergenlik bulguları ile başvuran hasta sayılarında belirgin artış saptanmıştır. 1999-2004 yılları arasında kliniğimize erken ergenlik bulguları ile takibe alınan hasta sayısının aynı dönem içinde takibe alınan toplam hasta sayısına oranı %2.0 iken; 2005-2010 ve 2011-2015 yıllarında bu oran sırasıyla %7.9 ve %9.5 olarak saptanmıştır. Ancak bu artışın; 1. Sosyal ve yazılı-görsel medyadaki yayınlardan dolayı toplumda bu konudaki farkındalığın artmasına, 2. Obezite ve endokrin kimyasal bozucularla ilişkili olarak meme gelişiminin erkene kaymasına, 3. Gerçekten SPP taki artışa mı bağlı olduğu henüz aydınlatılamamıştır.

Sonuç olarak; SPP insidans ve prevalansında artış olup olmadığı konusunda da toplum temelli, geniş kapsamlı longitudinal çalışmalar yapılmalıdır. SPP'lu hastaların değerlendirilmesi ve tedavisindeki büyük ilerlemelere rağmen, tedavi gerektiren ilerleyici formu, patolojik olmayan varyant puberteden ayırma konusunda kesin sonuç verecek klinik ve laboratuvar ölçütlere ihtiyaç vardır.



## 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. Gnani 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 maturation. *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 precocious puberty. *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, (5 th 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, boyuzunluğu, 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. Adult height 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.

88. Danubio ME, De Simone M, Vecchi F, Amicone E, Altobelli E, Gruppioni G. Age at menarche and age of onset of pubertal characteristics in 6-14 year-old girls from province of L'Aquila (Abruzzo, Italy). *Am J Hum Biol* 2004;16:470-8
89. Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):e932-9. ; Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997 Apr;99(4):505-12.
90. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997 Apr;99(4):505-12.
91. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. The prevalence and risk factors of premature thelarche and pubarche in 4- to 8-year-old girls. *Acta Paediatr*. 2012 Feb;101(2):e71-5.
92. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 292–302.; Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics* 2005; 116: 1323–28.
93. Giabicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva AC, Brauner R. Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: a single-center study. *PLoS One* 2013;8:e70931.
94. 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. *J Pediatr* 2010; 156: 466–71.
95. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366–77.
96. Crofton PM, Evans NE, Wardhaugh B, Groome NP, Kelnar CJ. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Feb;62(2):205-9.
97. Williams RM, Ward CE, Hughes IA. Premature adrenarche. *Arch Dis Child* 2012; 97: 250–54
98. Ultriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jaaskelainen J, Vouiltilainen R. Premature adrenarche—a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr* 2015; 83(4): 221-31
99. Vouiltilainen R, Jääskeläinen J. Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 145C:226–36

100. Utriainen P, Voutilainen R, Jääskeläinen J: Continuum of phenotypes and sympathoadrenal function in premature adrenarche. *Eur J Endocrinol* 2009;160:657–665
101. Saenger P, Dimartino-Nardi J. Premature adrenarche. *J Endocrinol Invest.* 2001 Oct; 24(9):724-33
102. Ref 1: Weber A, Clark AJL, Perry LA, Honour JW, Savage MO: Diminished adrenal androgen secretion in familial glucocorticoid deficiency implicates a significant role for ACTH in the induction of adrenarche. *Clin Endocrinol* 1997;46:431–437. Ref 2: Boettcher C, Hartman MF, de Laffolie J, Zimmer KP, Wudy SA: Absent adrenarche in children with hypopituitarism: a study based on urinary steroid metabolomics. *Horm Res Paediatr* 2013;79:356–360
103. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jaaskelainen J, Voutilainen R. Premature adrenarche—a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr* 2015; 83(4): 221-31
104. Ong KK, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW, de Zegher F, Ibáñez L, Dunger DB; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team: Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2647– 2651.
105. Ref 1: Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F: Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3558–3562. Ref 2: Paterson WF, Ahmed SF, Bath L, Donaldson MD, Fleming R, Greene SA, Hunter I, Kelnar CJ, Mayo A, Schulga JS, Shapiro D, Smail PJ, Wallace AM: Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: clinical features and biochemistry. *Clin Endocrinol* 2010;72:496–501.
106. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu MM, Akın MA, Çoban D, Gökoğlu S, Baştuğ O. Body weight, length and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012 Sep; 4(3):132-9
107. Biason-Lauber A, Zachmann M, Schoenle EJ. Effect of leptin on CYP17 enzymatic activities in human adrenal cells: new insight in the onset of adrenarche. *Endocrinology.* 2000 Apr; 141(4): 1446-54.
108. Neville KA, Walker JL: Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child* 2005;90: 258–261.
109. Corvalán C, Uauy R, Mericq V. Obesity is positively associated with dehydroepiandrosterone sulfate concentrations at 7 y in Chilean children of normal birth weight. *Am J Clin Nutr.* 2013 Feb;97(2):318-25

110. Allemand D, Schmidt S, Rousson V, Brabant G, Gasser T, Grüters A. Associations between body mass, leptin, IGF-I and circulating adrenal androgens in children with obesity and premature adrenarche. *Eur J Endocrinol*. 2002 Apr;146(4):537-43.
111. Ultriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jaaskelainen J, Vouiltilainen R. Premature adrenarche-a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr* 2015; 83(4): 221-31
112. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. Puberty and influencing factors in schoolgirls living in Istanbul: end of the secular trend? *Pediatrics*. 2011 Jul;128(1):e40-5
113. Remer T, Shi L, Buyken AE, Maser-Gluth C, Hartmann MF & Wudy SA. Prepubertal adrenarchal androgens and animal protein intake independently and differentially influence pubertal timing. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 3002–09
114. Campbell B 2006 Adrenarche and the evolution of human life history. *Am J Hum Biol* 18:569 – 589.
115. Ref 1:Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, et al. Mutations of the *KISS1* gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2276–80. Ref 2: Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A *GPR54-activating* mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 709–15. REF 3: Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene *MKRN3*. *N Engl J Med* 2013; 368: 2467–75.
116. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene *MKRN3*. *N Engl J Med* 2013; 368: 2467–75.
117. Bulcao Macedo D, Nahime Brito V, Latronico AC. New causes of central precocious puberty: the role of genetic factors. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 1–8.
118. REF.1 Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One* 2012; 7: e29829. REF 2. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4455–61.
119. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One* 2012; 7: e29829
120. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4455–61.

121. Kaplowitz PB. Do 6-8 year old girls with central precocious puberty need routine brain imaging?  
Int J Pediatr Endocrinol. 2016;2016:9. doi: 10.1186/s13633-016-0027-5. Epub 2016 May 4

122. Kim SH, Huh K, Won S, Lee KW, Park MJ. A Significant Increase in the Incidence of Central Precocious Puberty among Korean Girls from 2004 to 2010. PLoS One. 2015 Nov 5;10(11):e0141844. doi: 10.1371/journal.pone.0141844. eCollection 2015





## **EKLER**

### **Kullanılan Kısaltmalar**

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**HB:** Hedef boy

**Ark:** Arkadaşları

**BH:** Büyüme hormonu

**CMIA:** Chemiluminescent Microparticle Immunoassay

**DDT:** Dikloro-Difeniltrikloroetan Deriveleri

**FSH:** Follikül Stimule Edici Hormon

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**cm:** Santimetre

**GnRH:** Gonadotropin Releasing Hormon

**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

**ÖB:** Öngörülen Boy

**mIU:** Mikro İnternasyonal Ünite

**n:** Sayı

**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

**PAH:** Tahmini erişkin boy öngörüsü



## TEŞEKKÜR

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümünde; uzmanlık eğitimim süresince, meslek hayatım boyunca örnek alacağım, tezimin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Abdullah Bereket'e, asistanlık dönemim boyunca değerli bilgileri ve tecrübelerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ayőe Gülnur Tokuç'a ve Prof. Dr. Serap Turan başta olmak üzere tüm bölüm hocalarıma, tezimi hazırlamamda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Zeynep Atay'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma, eğitim hayatımda destekleri ile hep yanımda olan aileme ve sevgili eşime;  
Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ülkü Acar