



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ERKEN PUBERTE TANISIYLA İZLENEN ÇOCUKLARIN
DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Erdem Topacık

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ERKEN PUBERTE TANISIYLA İZLENEN ÇOCUKLARIN
DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Erdem Topacık

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bülent Hacıhamdioğlu
Doç. Dr. Serdar Cömert**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR

Yetişmemde büyük emeği geçen, her zaman sevgi, hoşgörü ve desteğini gördüğüm, eğitimim için büyük özveride bulunan, çok değerli bilgi ve tecrübeleri ile beni aydınlatan değerli tez danışmanı hocam **Doç.Dr.Bülent HACIHAMDİOĞLU'**na minnettarım.

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamda bilgi birikiminden ve deneyimlerinden faydalandığım; ayrıca çalışma disiplini, hoşgörüsünü, sabrını, etik davranışlarını ve çalışkanlığını yaşamım boyunca kendime örnek alacağım sayın hocam **Doç.Dr.Serdar CÖMERT** e ve **Doç.Dr.Duygu HACIHAMDİOĞLU'**na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman desteğini hissettiğim, mesleki donanımına ve emeğine büyük saygı duyduğum **Doç.Dr.Özben CEYLAN'** a; özellikle hasta yaklaşımını örnek aldığım, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşmaktan çekinmeyen, her zaman akıl danışabildiğim sevgili başasistanımız **Uzm. Dr. Gamze ÖZGÜRHAN'** a; asistanlığa başladığımda kliniğimizde eğitim sorumlusu olarak görev yapan ve birlikte çalıştığım tüm uzman doktorlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimlerinde tanışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı saydığım, eğitimime katkıda bulunan başta **Doç. Dr. Gülşen KÖSE** ve **Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR** olmak üzere vizyonumu genişleten tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili meslektaş ablalarım **Uzm. Dr. Nursu KARA'** ya, **Uzm.Dr.Didem ARMAN** a kendilerinden pratik anlamda çok şey öğrendiğim, yoğun nöbetlerde işimi hafifleten, bana güç veren tüm hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk gününden itibaren güçlükleri de mutlulukları da birlikte yaşadığım, iyi ve kötü günde yanımda olduklarını bildiğim, arkadaşlıklarını unutamayacağım eşkıdemlerim **Dr. Bahar ÇARAN'** a ve **Dr.Kadir Ömer ÇETİN'**e ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Tez yazım sürecimde bilgi birikimini her daim paylaşan, desteğini esirgemeyen, pratik çözümleri, enerjisi ve pozitifliği ile beni motive eden, bilime olan tutkumu güçlendiren koca kalpli dostum **Ecz.Emre Şefik ÇAĞLAR** a minnet ve teşekkürlerimi gönülden sunarım.

Son olarak varlıklarıyla bana kuvvet veren, sonsuz sevgi ve özverileriyle güçlüklerin üstesinden gelmemde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşlerim başta olmak üzere tüm aileme ve özellikle asistanlığım boyunca her daim gösterdiği koşulsuz destek ve fedakarlığı için sevgili ablalarım **Zuhal TOPACIK** a ve **Meltem TOPACIK'**a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 PUBERTENİN TANIMI.....	4
2.2 PUBERTENİN FİZYOLOJİSİ.....	4
2.3 PUBERTEDEKİ FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE PUBERTAL GELİŞİM BASAMAKLARI	5
2.4 PUBERTE GELİŞİM BOZUKLUKLARI.....	8
2.5 ERKEN PUBERTE TANIMI, SINIFLANDIRMASI, TANI VE TEDAVİLERİ	8
2.5.1 Santral Erken Puberte (GnRH Bağımlı, Gerçek Puberte Prekoks)	10
2.5.2 Kombine (Periferik ve Santral) Erken Puberte	14
2.5.3 Periferik Erken Puberte (GnRH Bağımsız, Psödopuberte Prekoks)	15
2.5.4 İnkomplet (İzole/Parsiyel) Erken Puberte:.....	16
2.6 ERKEN PUBERTENİN TANISAL DEĞERLENDİRİLMESİ	18
2.7 ERKEN PUBERTENİN TEDAVİSİ	20
2.7.1 Santral Erken Puberte Tedavisi	21
2.7.2 Periferik Erken Puberte Tedavisi	22
2.7.3 İnkomplet Erken Puberte Tedavisi.....	22

3	GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4	BULGULAR.....	27
5	TARTIŞMA.....	46
6	SONUÇ.....	51
7	KAYNAKLAR.....	53
8	EKLER.....	59
	Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	59



KISALTMALAR

17 - OHP	: 17 - Hidroksiprogesteron
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
hCG	: İnsan koryonik gonadotropini
HHG	: Hipotalamus-hipofiz-gonad
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü/ Insulin-like growth factor
IUBG	: İntrauterin büyüme geriliği
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
USG	: Ultrasonografi
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
LH	: Luteinizan hormon
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
SCTAT	: Anüler tübüllerle ilişkili seks-kord tümör
KY	: Kemik yaşı
TY	: Takvim yaşı
SD	: Standart sapma / Standard deviation

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Erkeklerde pubertal gelişim evreleri (29–31)	6
Tablo 2. Erkeklerde pubik kıllanma evreleri (29–31)	7
Tablo 3. Kızlarda meme gelişim evreleri (29–31)	7
Tablo 4. Kızlarda pubik kıllanma evreleri (29–31)	8
Tablo 5. Erken Pubertenin Sınıflandırılması (2,7,33,36,37)	9
Tablo 6. Hastaların cinsiyete göre tanı ve tedavi oranları	29
Tablo 7. Hastaların cinsiyet, doğum yaşı, IUBG ve obezite oranları	31
Tablo 8. Görüntüleme yapılan hastaların MRG sonuçları	31
Tablo 9. Hastaların doğum ağırlığı, başvuru yaşı, boy ve tartısı, VKİ, kemik yaşı, kemik yaşı/takvim yaşı ortalamaları	32
Tablo 10. Hastaların cinsiyete göre doğum ağırlığı, başvuru yaşı, boy ve tartısı, VKİ ve kemik yaşı	33
Tablo 11. Tedavi alan hastaların doğum ağırlığı, başvuru yaşı, boy ve tartısı, VKİ, kemik yaşı, kemik yaşı/takvim yaşı	35
Tablo 12. Cinsiyete göre tanı ve tedavi oranları	36
Tablo 13. Gestasyonel yaşa göre cinsiyet, tanı ve tedavi oranları	37
Tablo 14. Intrauterin büyüme geriliği varlığına göre cinsiyet, tanı ve tedavi oranları	38
Tablo 15. Obezite varlığına göre cinsiyet, tanı ve tedavi oranları	39
Tablo 16. Tedavi alan hastalarda cinsiyet, doğum yaşı, obezite oranları	40
Tablo 17. Doğum ağırlığı, başvuru takvim yaşı, vücut ağırlığı, boy, VKİ, kemik yaşı, izlem süresi ve tedaviye başlama yaşı arasındaki korelasyon tablosu	41
Tablo 18. Tedavi başlama yaşı, tedavi alma oranları	42
Tablo 19. Tedavi başlama yaşına göre cinsiyet, tedavi alma, intrauterin büyüme geriliği, obezite oranları	43
Tablo 20. Cinsiyet ve tanıya göre takvim yaşı ortalamaları	44
Tablo 21. Hastaların takvim yaşlarının tanı ve cinsiyete göre dağılımı	45
Tablo 22. Tedavi alan erken puberte hastaların takvim yaşı ve tedavi başlama yaşının cinsiyete göre karşılaştırılması	45

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. Prader orşidometresi (31).....	6
Şekil 2. Erkeklerde Tanner Evrelemesi'ne göre pubik kıllanma gelişimi (31).....	7
Şekil 3. Kızlarda Tanner Evrelemesi'ne göre pubik kıllanma gelişimi (31).....	8
Şekil 4. Çalışmaya katılan hastaların tanısal dağılımları	27
Şekil 5. Hastaların tanısal dağılımı	28
Şekil 6. Hastaların cinsiyet dağılımı	28
Şekil 7. Kızlarda erken puberte tanısal dağılımı	30
Şekil 8. Erkeklerde erken puberte tanısal dağılımı	30
Şekil 9. Kraniyal/Hipofiz MRG sonuçları	32
Şekil 10. Cinsiyete göre VKİ değerleri	34
Şekil 11. Tedavi başlama yaşı dağılımı.....	42

ÖZET

ERKEN PUBERTE TANISIYLA İZLENEN ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, erken puberte bulguları ile çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran hastaların etyolojik dağılımının belirlenmesi ve yapılan klinik ve terapötik yaklaşımların incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde Ocak 2015 - Ağustos 2017 tarihleri arasında erken puberte tanısı alan ve izlenen hastaların poliklinik dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya alınan olguların dosya bilgilerinden sosyodemografik ve klinik özellikleri, laboratuvar tetkikleri kayıt edildi. Yapılmış ise görüntüleme yöntemlerine ait sonuçlar değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen erken puberte hastalarından elde edilen veriler elektronik ortama aktarılarak SPSS 17.0 istatistik programında analiz edildi.

Bulgular: Erken puberte bulguları ile başvuran 360 hastanın 287' sinde (%79,73) erken puberte saptandı; bu olguların 73' ü (%20,27) normal puberte ile uyumluydu. Erken puberte tanısı alanların 264' ü (%91,99) kız iken, 23' ü (%8,01) erkek idi. Erken puberte oranı kızlarda erkeklerden yaklaşık 11,5 kat daha sıktı. Ortalama tanı yaşı kızlarda 6,76 yıl, erkeklerde ise 7,12 yıl olarak saptandı. Erken puberte tanısı alan hastaların 14'ünde (%5,45) intrauterin büyüme geriliği ve 112' sinde (%44,09) obezite saptandı. Erken puberte saptanan kızların 117'sinde (%44,49) izole prematür adrenarş saptanmış olup, 79' unda (%30,04) izole prematür telarş, 58' inde (%22,05) santral erken puberte, 5' inde (%1,90) periferik erken puberte ve 4' ünde (%1,52) infantil dönemin genital erken kıllanması saptandı. Her iki cinsiyette de etyolojide en sık izole prematür adrenarş saptandı. İzole prematür adrenarş saptanan hastaların 4'ü (%3,0) non klasik konjenital adrenal hiperplazi tanısı aldı. Periferik erken puberte tanısı alan olgularımızın tamamı kızdı ve hepsinde etyoloji spontan regrese olan

fonksiyonel over kistleri idi. Santral erken puberte tanısı koyulan hasta sayısı 62 ve sıklığı %21,68 idi. Santral erken puberte sıklığı kızlarda %22,05 iken, erkeklerde %17,39 idi (K/E:1,27). Bu hastaların 2'sinde santral erken puberte ile neden-sonuç ilişkisi kurulabilecek santral patoloji saptandı. Santral erken puberte tanısı ile tüm erkek hastalara tedavi başlanırken kız olguların 47'sine (%17,87) hızlı progresif erken puberte tanısı ile tedavi başlandı. GnRH analogu tedavisi başlanan kız olguların %65,31'ine tanı anında, %34,69'una ise ortalama 3,78 aylık izlem sonunda tedavi başlandı. Santral erken puberte tanısıyla tedavi alan 51 hasta (%17,83) saptanmış olup bu olgular arasında kız hastaların yaş ortalaması 8,1 yıl, erkek hastaların ise 8,8 yıl idi.

Sonuç: Çalışmamızda erken puberte nedeniyle takip ve tedavi edilen olguların oranının kızlarda daha yüksek olduğu tespit edildi. Cinsiyete göre tanısal dağılıma baktığımızda ise her iki grupta izole prematür adrenarş tanısının en sık olduğu saptandı. Sonuçta erken puberte özellikle kız çocuklarında sık karşılaşılan bir endokrinolojik sorundur. Obezite erken puberte açısından önemli bir risk faktörüdür. Erken puberte nedeniyle değerlendirilen çocuklarda tanısal dağılım tamamen benign durumlardan tedavi gerektirecek önemli sorunlara kadar değişmektedir. İzole prematür adrenarşlı olgular mutlaka non klasik konjenital adrenal hiperplazi açısından denetlenmelidir. Santral erken puberte çoğunlukla idiyopatiktir ve olgularda GnRH analogu tedavisi başlanılmadan önce hızlı progresyondan emin olmak için bir süre izlem değerli bilgiler vermektedir. Biyokimyasal olarak santral erken puberte tanısı konulan bazı olgular non progresif veya yavaş progresif seyir göstermektedir. Bu olgularda izlem, gereksiz tedavi verilmesinin önüne geçecektir.

Anahtar Kelimeler: erken puberte, prematür adrenarş, prematür telarş

ABSTRACT

DIAGNOSTIC EVALUATION OF CHILDREN WHO WERE FOLLOWED UP DUE TO PRECOCIOUS PUBERTY

Aim: The aim of this study was to determine the etiological distribution of patients with early pubertal symptoms who admitted to Pediatric Endocrinology outpatient clinic and to examine the clinical and therapeutic approaches.

Materials and Methods: The medical records of the patients who were followed up as precocious puberty at the Pediatric Endocrinology outpatient clinic of İstanbul Education and Research Hospital were reviewed retrospectively between January 2015 - August 2017. Socio-demographic and clinical features, laboratory results of the cases were recorded. The results of the imaging methods were also evaluated. The collected data were statistically analyzed by SPSS (ver.17.0) statistical programme.

Results: Of the 360 patients who presented with early puberty, 287 had puberty precocious (PP) and 73 (20.27%) had normal puberty. Of the PP cases, 264 (91.99%) were female and 23 (8.01%) were male. PP was encountered about 11.5 times more frequent in females than males. The average age of diagnosis was 6,76 years for girls and 7,12 years for boys. In 14 of the patients with early puberty, intrauterine growth retardation were seen and 112 (44.09%) were obese. Among girls with early puberty, 117 (44.49%) had isolated premature adrenarche, 79 (30.04%) isolated premature thelarche, 58 (22,05%) central PP, 5 (1.90%) peripheral PP and 4 had (1,52%) early genital pubarche of infancy. The most common etiology in both gender was isolated premature adrenarche. Four (3%) of the patients with isolated adrenarche were diagnosed as non-classic congenital adrenal hyperplasia. All of the cases with peripheral early puberty were girls and all had functional ovarian cysts which regressed spontaneously. Central early puberty was diagnosed in 62 (21,68%) cases. Central early puberty was found in 22,05% of girls and in 17,39% of boys (F/M:1,27). In 2 of these patients, a central etiology was found as a cause of central early puberty. While treatment was started in all male patients with central early

puberty, 47 (17.87%) of the female patients were treated with rapid progressive early puberty. 65.31% of the female patients who underwent GnRH analogue therapy were treated at the time of diagnosis and 34.69% at the end of the 3,78 months follow-up. Fifty one children were found to have central early puberty; among these patients the average age at the beginning of treatment for female patients was 8,1 years for girl patients and 8,8 years for men.

Conclusion:

In our study, we found that girls were found to be more frequently affected by precocious puberty. The most common etiology in both gender was isolated premature adrenarche. In 2 of the patients with central early puberty, a central etiology was found as a cause of central early puberty. As a result, early puberty is a common endocrinological problem especially in girls. Obesity is an important risk factor for early puberty. In children diagnosed with early puberty, the diagnostic distribution varies from benign conditions to important problems requiring treatment. Isolated adrenal infarction cases should be strictly controlled for non-classical congenital adrenal hyperplasia. Central early puberty is mostly idiopathic, and follow-up provides valuable information to ensure rapid progression before initiating GnRH analogue therapy in patients. Some cases with biochemical central premature puberty are non-progressive or progressively progressive. In these cases, follow-up will prevent unnecessary treatment.

Keywords: puberty precocious, premature adrenarche, prematur thelarche

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Puberte fiziksel, ruhsal ve sosyal olarak çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemi olup birçok genin rol aldığı, hormonal/biyolojik ve cinse özgü fiziksel/bedensel değişiklikleri kapsayan süreç olarak tanımlanır. Normal puberte, kız çocuklarında 8 ile 14, erkek çocuklarında 9 ile 14 yaşları arasında başlamaktadır. Puberte, kızlarda memelerde büyüme, iskelet sistemi gelişimi, bunu takiben pubik, aksiler kıllanma ve menarş; erkeklerde ise testislerde büyüme, bunu takiben pubik kıllanma, penil büyüme ve spermarş ile seyretmektedir (1,2,3).

Erken puberte, kızlarda 8 yaş, erkeklerde ise 9 yaşından önce sekonder seks karakterlerinin ortaya çıkması olarak tanımlanır (2,3).

Erken puberte prevelansının belirlenmesi oldukça zordur; ancak bazı kesitsel çalışmalardaki veriler kullanarak 8-9 yaş arasındaki kızların %2' sinde erken puberte bulunduğu hesaplanmıştır. Danimarka'da 1991-1993 yılları arasında 0-9 yaş arası kız ve 0-10 yaş arası erkek çocuklar ile yapılan çalışmada prevelans, kızlarda %0,2, erkeklerde ise %0,05' ten düşük saptanmıştır. Sıfır-9 yaş arası kızlarda görülen insidans, bir yıl içinde yaklaşık 0,5-8/10.000 ve 0-10 yaş arasındaki erkek çocuklarda 1-2/10.000 olarak belirlenmiştir (4,5).

Erken puberte, hormon üretiminin biricil kaynağına bağlı olarak iki ana başlık altında sınıflandırılır: Santral (gonadotropin bağımlı/gerçek), periferik (gonadotropin bağımsız/psödopuberte) (2). Hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) eksenini fizyolojik puberte ve santral erken pubertede aktiftir. Psödopubertede ise bu eksen aktif olmayıp kaynak ekzojen ve/veya endojen seks steroidleridir (6). Etiyolojik açıdan santral (gonadotropin bağımlı/gerçek), periferik (gonadotropin bağımsız/psödopuberte), kombine (periferik ve santral), normal pubertenin varyantı inkomplet (parsiyel/kısmi/eksik) erken puberte olarak sınıflandırılır (2,6).

Puberte gelişiminin bazı bulgularının tek başına bulunduğu, HHG ekseninin aktivasyonu veya seks steroid sekresyonu ile ilişkili olmayan, normalin varyantı parsiyel erken puberte üç başlık altında incelenir: Prematür telarş, prematür adrenarş/pubarş, prematür menarş (2,7-10).

Erken meme gelişimi, 8 yaş altında kızlarda (genellikle yaşamın ilk 2 yılı içinde) izole meme gelişimi olarak tanımlanır. Gerçek veya periferik erken puberte

belirtisi olabilir; erken pubertenin bir varyantı olarak prematüre telarş olarak karşımıza çıkabilir; ekzojen östrojen maruziyeti ile oluşabilir. Yani erken meme gelişiminin üç nedeni vardır: 1. Santral erken puberte, 2. Periferik erken puberte, 3. Prematür telarş. Gerçek erken puberte, HHG ekseninin erken aktivasyonu ile kızlarda meme gelişiminin 8 yaşından önce ve erkeklerde testis gelişiminin 9 yaşından önce başlaması olarak tanımlanır. Gerçek erken pubertenin sebebi kızlarda %90 gibi bir oranda en sık idiyopatik olup erkeklerde %75 oranında merkezi sinir sisteminin yapısal anomalileridir (hipotalamik hamartom, beyin tümörleri vb). Gerçek erken puberte başlangıç yaşı sıklıkla 6 yaş altında gözlenmiştir. Periferik erken puberte, HHG ekseninin aktive olmadığı ve gonadotropinlerin yükselmediği, ekzojen seks steroidlerinin artışı nedeni ile izoseksüel veya heteroseksüel seks karakterlerinin gelişiminin gözlemlendiği erken puberte olarak tanımlanır. Etkili olan hormona göre pubertal bulgular izoseksüel ya da heteroseksüel olabilmektedir. Erken gelişen sekonder seks karakterleri genetik cinsiyete uygunsa izoseksüel, uygun değilse heteroseksüel erken puberte olarak değerlendirilir. Periferik erken puberte nedenleri arasında seks steroidlerinin dışardan alınması, gonadal veya sürrenal patolojiler, ektopik insan koryonik gonadotropini (hCG) salgılayan lezyonlar yer alır. Prematür telarş ise pubertenin bir varyantı olarak karşımıza çıkmakta olup izole meme gelişimi olarak tanımlanır. HHG eksenini aktifleşmemiştir; seks steroidleri salınmamaktadır (7–10).

Hem santral hem de periferik puberte prekoksta tedavi altına yatan nedene yöneliktir. Hızlı ilerleyen gerçek erken puberte tanısı alan hastalar (erkek çocukların neredeyse hepsi ve kız çocukların büyük çoğunluğunda) gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları ile normal puberte başlama yaşına kadar tedavi edilir. Periferik erken pubertede tedavi nedene yönelik olup GnRH analoglarının tedavide yeri yoktur (7,10–12).

Prematür adrenarş/pubarş, kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce izole seksüel kıllanmanın başlamasıdır. Prematür adrenarş, adrenal bezlerden normalden daha erken androjen adı verilen seks hormonlarının üretiminin başlamasının sonucudur. Nedenleri arasında konjenital adrenal hiperplazi (KAH), virilizan adrenal veya gonadal tümörler, ekzojen androjen uygulamaları ve daha nadir olarak Cushing Sendromu vardır (7,10,13).

Prematür menarş ise 10 yaşından önce izole vajinal kanama olarak tanımlanır. Seksüel olgulaşma olmaksızın izole siklik uterus kanamasına bağlı vajinal kanamadır. En yaygın nedeni yumurtalıklardaki foliküler kistlerdir. Erken telarş ve adrenarştan daha nadir görülmekte olup bir dışlama tanısıdır. Vulvovajinit, yabancı cisim, travma ya da cinsel istismar gibi sık görülen nedenlere ek olarak üretral prolapsus ve sarkoma botryoides gibi nedenler ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (1,6,7).

Erken puberte, puberte bulgularının erken gelişimi olarak tanımlanmış olup çoğu vakada gonadotropin ekseninin pulsatil erken aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Erken puberte gelişimi, birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuruların önemli bir kısmını oluşturan, pediatrik endokrinologlardan görüş alınan, ciddi ebeveyn kaygısı barındıran önemli bir konudur. Bu tür şikayetlerle kliniklere başvuran çocuk hastaların birçoğunda kapsamlı test yapılmasını gerektiren bir bozukluk vardır (14,15).

Bu çalışmanın amacı, erken puberte bulguları ile Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran hastaların etyolojik dağılımının belirlenmesi ve yapılan klinik ve terapötik yaklaşımların incelenmesidir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 PUBERTENİN TANIMI

Puberte (ergenlik), çocukluktan yetişkinliğe geçiş sürecidir. İkincil seks karakterlerinin gelişim süreci olarak tanımlanmakta olup HHG eksenin aktivasyonu ile başlayan, nöroendokrin mekanizmaların devreye girdiği, fiziksel ve psikolojik değişikliklerin yaşandığı ve üreme yeteneğinin kazanıldığı süreci kapsar (16,17). Fiziksel, cinsel ve psikososyal olgunlaşma ile başlayıp bireyin bağımsızlığını ve sosyal üretkenliğini kazandığı, belirli olmayan bir zamanda sona erdiği gözlemlenen kronolojik bir dönemdir (18).

Ergenliğin başlama zamanı konusunda farklı görüşler söz konusudur. Puberte; toplumsal ve kişisel farklılıklar göstermekte olup süreç öngörülen bir sıraya göre oluşur; ancak başlama zamanı ve seyri bireyler arasında değişkenlik gösterir. Normal ergenlik başlama yaşı kızlarda 8 - 14, erkeklerde 9 - 14 yaşları arasındadır (1,3).

Puberte için bir nüfusa ait referans verileri elde etmek, herhangi bir çocuğu normal, erken ve/veya geç puberte açısından değerlendirmek için oldukça önemlidir (19).

2.2 PUBERTENİN FİZYOLOJİSİ

Erken çocukluk evresi (0 - 8 yaş) ile pre-pubertal evre (8 - 9 yaş) arasında HHG eksenini aktif değildir; folikül uyarıcı hormon ve luteinize hormon (FSH ve LH) ile seks hormonları (kızlarda östradiol, erkeklerde testosteron) serumda oldukça düşük düzeydedir (2).

Puberte, hipotalamusta GnRH salgılayan medial bazal nöronların inhibisyonundan kurtulması sonucu başlar. GnRH'nin epizodik, pulsatile salınımı ile hipofizden gonadotropinlerin (LH ve FSH) pulsatile salgılanması sağlanır. Hipofizden gonadotropinlerin salgılanması, gonadlarda (over ve testis) büyümeyi ve olgunlaşmayı başlatmaktadır. Overlerden salgılanan östradiol memelerin, testislerden salgılanan testosteron ise penisin büyümesini tetikler. Her iki hormon da boy uzamasını hızlandırır. FSH ve LH'nin pubertal seviyelere ulaşmasından yaklaşık 6 ay sonra sekonder seks karakterlerinin gelişim belirtileri görülmeye başlanır (2,18).

FSH, overlerde foliküler büyümeyi ve östrojenik hormonların salınımını uyarır. Kızlarda LH, ovulasyon, korpus luteum oluşumu, progesteron üretimi, teka hücrelerinden androjen üretimi, ovulasyon sonrası östradiol üretiminin düzenlenmesini; erkeklerde LH, Leydig hücrelerinin uyarılması ile testiküler olgunlaşmayı ve testosteron üretimini sağlar (16,18,19).

Puberte başlangıç yaşını etkileyen genetik çeşitlilik ve çevresel koşullardır; multifaktöriyel etkilerin rol aldığını düşünülmektedir. GnRH aktivitesini düzenleyen birçok gen pubertal başlangıcı ve pubertenin seyrini düzenlemekte olup pubertal zamanlamayı belirler. Pubertal bozuklukların da benzer şekilde genetik temelini oluşturur. Bu spesifik genlerdeki mutasyonlar erken ve/veya gecikmiş puberteyi belirlemektedir (17,20–22).

Pubertenin başlamasında genetiğin etkisi kadar bireyin yaşadığı sosyoekonomik ortam ve bulunduğu çevresel koşullar da etkilidir (16,22–25).

2.3 PUBERTEDEKİ FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE PUBERTAL GELİŞİM BASAMAKLARI

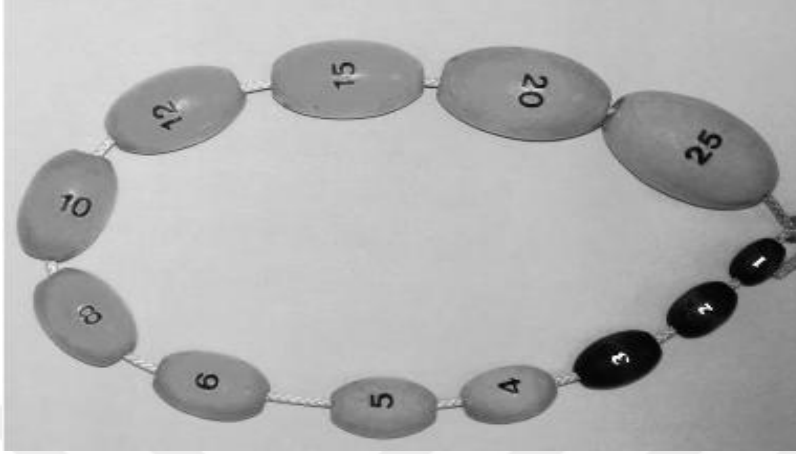
Puberte, hipotalamusta GnRH salgılanması sonucu başlar. GnRH'nin yükselmesi, hipofiz gonadotropin (LH ve FSH) düzeylerinde pulsatil artışlara neden olur. Artmış LH seviyeleri, testis Leydig hücreleri veya yumurtalık granülosa hücreleri tarafından seks steroid üretimini uyarır. Androjen veya östrojenlerin pubertal düzeylere ulaşması, erkeklerde penis büyümesini, kızlarda meme gelişimini ve her iki cinsiyette pubik kıllanmayı, yani pubertenin fiziksel değişimlerini başlatır. Artmış FSH düzeyleri, her iki cinsiyetteki gonadların büyümesine neden olur ve sonunda kızlarda foliküler olgunlaşmayı, erkeklerde spermatogenezi tetikler (2,26).

Adrenarş (pubik kıllanma) kızlarda adrenal androjenler, erkeklerde ise testosteron etkisi ile meydana gelir (18).

Kızlarda pubertal gelişiminin ilk bulgusu meme tomurcuklanması olup bunu takiben pubik ve aksiller kıllanma ile menarş izler (27,28).

Erkeklerde testis boyutlarındaki artış pubertenin ilk bulgusudur (testisin uzun çapının $\geq 2,5$ cm ya da testis hacminin ≥ 4 ml ulaşmasıdır). Testis büyümesi

asimetrik olabilir. Testis boyutları prader orşidometresi ile değerlendirilir (Şekil 1). Pubik kıllanma genital gelişimle hemen eş zamanlı olarak başlar (29–31).



Şekil 1. Prader orşidometresi (31)

Her iki cinsiyette pubertedeki cinsel gelişim Tanner - Marshall Evrelendirme Yöntemi ile değerlendirilir. Erkeklerde testis hacmi, pubik ve aksiller kıllanma (Tablo 1, Tablo 2 ve Şekil 2); kızlarda ise meme gelişimi, pubik ve aksiller kıllanma (Tablo 3, Tablo 4 ve Şekil 3) evrelendirmede kullanılır (29–32).

Dış genitalyanın erkeklerde gelişimi Tanner tarafından tanımlanan beş evrede tanımlanır:

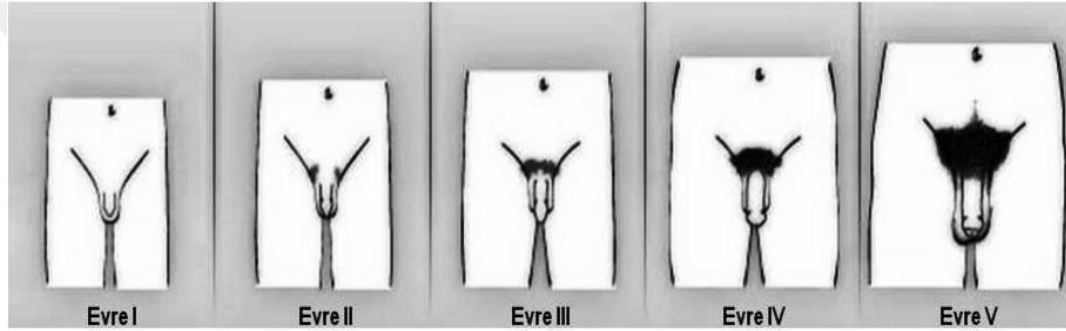
Tablo 1. Erkeklerde pubertal gelişim evreleri (29–31)

Evre 1:	Puberte öncesi evredir. Testisler, skrotum ve penis erken çocukluk dönemindeki gibi aynı boyuttadır.
Evre 2:	Skrotum ve testisler büyümeye başlar; skrotum derisinde koyulaşma olur.
Evre 3:	Penis büyüme evresidir. Penisin boyu ve eninde artış görülür. Skrotum ve testislerdeki büyüme ilerler.
Evre 4:	Penis, glans, testisler ve skrotum belirgin büyür. Skrotum derisi iyice koyulaşır.
Evre 5:	Genital bölge erişkin boyut ve şeklini alır.

Pubik kıllanmanın erkeklerde gelişimi Tanner tarafından tanımlanan beş evrede tanımlanır:

Tablo 2. Erkeklerde pubik kıllanma evreleri (29–31)

Evre 1:	Puberte öncesi evredir. Pubik bölgede kıl yoktur. Pubis üzerinde birkaç ince tüy (vellus) görülebilir.
Evre 2:	Penis kökünde tek tük koyu renkli kıllar belirir.
Evre 3:	Kıllar sıklaşır, koyulaşır, pubis üzerine yayılmaktadır.
Evre 4:	Kıllar sık, koyu renkli, kıvrık ve belirgin yaygındır; ancak yine de erişkindeki kadar yaygın değildir.
Evre 5:	Kıllar, erişkin şeklindeki gibi tüm pubik bölgeyi kaplar; kıllar uyluk ve göbeğe doğru yayılım gösterir. Yüz ve göğüs kılları çıkar. Bu evre ırk, etnik ve yapısal özelliklere göre çok farklılık gösterebilir.



Şekil 2. Erkeklerde Tanner Evrelemesi'ne göre pubik kıllanma gelişimi (31)

Kızlarda meme gelişimi klinik açıdan ve tanımlama amacı ile Tanner tarafından tanımlanan beş evrede değerlendirilir:

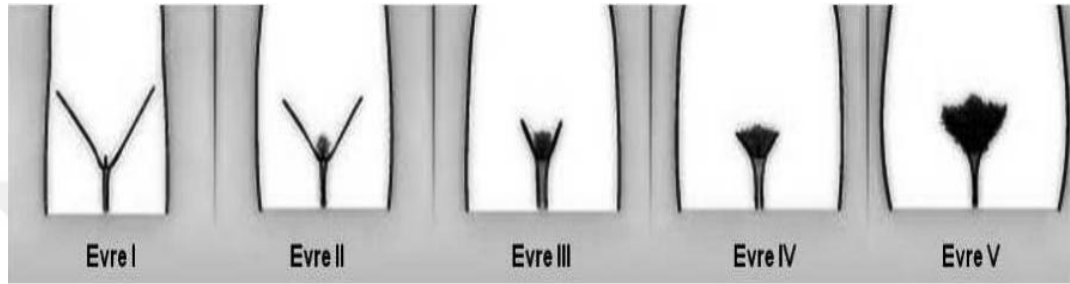
Tablo 3. Kızlarda meme gelişim evreleri (29–31)

Evre 1:	Puberte öncesi evredir. Sadece meme başı (papilla) gözlenir ve subareolar disk (meme dokusu) palpe edilmez.
Evre 2:	Memelerde tomurcuklanma başlar. Meme başı altında subareolar disk palpe edilir. Areola (meme başı) halkası hafif genişlemiştir
Evre 3:	Meme dokusu ve areola genişler; ancak konturları pek belirgin değildir; birbirinden ayrılmaz.
Evre 4:	Memeler daha da büyür, belirginleşir. Areola, meme seviyesinin üstünde ikinci bir çıkıntı meydana getirir.
Evre 5:	Memeler erişkin halini alır. Oluşan ikinci areolar çıkıntı meme seviyesine geriler; sadece papilla belirgin görülür

Pubik kıllanma da göğüs gelişimi gibi Tanner tarafından tanımlanan 5 farklı evrede değerlendirilmektedir:

Tablo 4. Kızlarda pubik kıllanma evreleri (29–31)

Evre 1:	Pubik bölgede pigmentli kıl yoktur.
Evre 2:	Başlıca labial bölgede pigmentli kıllar mevcuttur.
Evre 3:	Pigmentli kıllar kıvrıklaşmaya ve mons pubis üzerine yayılmaya başlar.
Evre 4:	Pigmentli kıllar mons pubise yayılır; fakat pubik bölgeyi tamamen doldurmamıştır.
Evre 5:	Kıllar erişkin şeklindeki gibi pubik bölgeyi sık bir şekilde kaplar.



Şekil 3. Kızlarda Tanner Evrelemesi'ne göre pubik kıllanma gelişimi (31)

2.4 PUBERTE GELİŞİM BOZUKLUKLARI

Ergenlik başlangıcı normal bireyler arasında değişir. Puberte başlangıcı için normal kabul edilen bir 4-5 yıllık yaş aralığı bulunur. Bu sürecin 2,5 standart sapma (Standart sapma/Standard deviation/SD) altında kalınan her iki durum da anormal ergenlik olarak değerlendirilir ve klasik tanımında, puberte zamanına göre erken veya geç puberte sınıflaması kullanılır (33–35).

2.5 ERKEN PUBERTE TANIMI, SINIFLANDIRMASI, TANI VE TEDAVİLERİ

Erken puberte için, yeni kılavuzlara göre Afrikalı-Amerikalı kız çocuklarda 6 yaş, Kafkas kız çocuklarında 7 yaş başlangıç için eşik değer olarak kabul görmüş olup çoğu endokrinologun tanımına ve klasik tanıma göre ise kızlarda 8 yaş ve erkeklerde 9 yaş öncesi ikincil cinsiyet karakterlerinin başlangıcı olarak tanımlanmıştır. Araştırmacılar 6 - 8 yaş arası erken puberte belirtileri olduğu sonucuna varmış; ancak bunun normal veya iyi huylu olarak değerlendirilmesinin yetersiz endokrinolojik tanıya yol açabileceğini öngörmüşlerdir (2,6,16,33–35).

Tablo 5. Erken Pubertenin Sınıflandırılması (2,7,33,36,37)

	ERKEN PUBERTE NEDENLERİ VE SINIFLANDIRILMASI
SANTRAL (GONADOTROPİN BAĞIMLI/GERÇEK) ERKEN PUBERTE:	<p>a) İdiyopatik santral erken puberte</p> <ul style="list-style-type: none">• Tipik santral erken puberte• Diğer <ol style="list-style-type: none">1) Yavaş progresif ilerleyen santral erken puberte2) Spontan regrese olan santral erken puberte3) Çocukluk çağı santral erken puberte4) Ailesel santral erken puberte5) Prematür pubarş sonrası gelişen santral erken puberte6) İntrauterin gelişim geriliği olan hastalarda santral erken puberte <p>b) Tümöral lezyonlara sekonder santral erken puberte</p> <p>c) Genetik santral erken puberte</p> <p>d) Hipotiroidizme sekonder santral erken puberte</p>
KOMBİNE (SANTRAL VE PERİFERİK) ERKEN PUBERTE	<p>a) Tedavi altındaki konjenital adrenal hiperplazi</p> <p>b) McCune Albright Sendromu, geç dönemde</p> <p>c) Ailesel erkek erken puberte, geç dönemde</p>
İNKOMPLET (İZOLE/PARSİYEL) ERKEN PUBERTE:	<p>a) İzole telarş</p> <p>b) İzole pubarş</p> <p>c) İzole menarş</p> <p>d) İlaça bağlı prekoksiste</p>
PERİFERİK (GONADOTROPİN BAĞIMSIZ) ERKEN PUBERTE:	<p><u>KIZLAR:</u></p> <p>a) İzoseksüel (feminizan) durumlar:</p> <ul style="list-style-type: none">• McCune Albright Sendromu• Otonom ovaryen kistler• Ovaryan tümörler• Granüloza-Teka hücreli tümör• Teratom, korionoepitelyoma• SCTAT (anüler tübüllerle ilişkili seks-kord tümör) ilişkili, Peutz-Jeghers Sendromu ile

	<p>birlikte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feminizan adrenokortikal tümör • Ekzojen östrojenler <p>b) Heteroseksüel (maskülinizan) durumlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital adrenal hiperplazi • Adrenal tümörler • Ovaryen tümörler • Glukokortikoid reseptör defekti • Ekzojen androjenler
	<p><u>ERKEKLER:</u></p> <p>a) İzoseksüel (maskülinizan) durumlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital adrenal hiperplazi • Adrenokortikal tümörler • Leydig hücreli tümör • Familyal erkek puberte prekoks <p>İzole Psödohipoparatiroidizm ile</p> <ul style="list-style-type: none"> • hCG salgılayan tümörler <p>Merkezi sinir sistemi Hepatoblastom Mediastinal tümör ile ilişkili</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teratom • Glukokortikoid reseptör defekti • Ekzojen androjen <p>b) Heteroseksüel (feminizan) durumlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feminizan adrenokortikal tümör • SCTAT (anüler tübüllerle ilişkili seks-kord tümör), Peutz-Jeghers Sendromu ile birlikte • Ekzojen östrojenler

2.5.1 Santral Erken Puberte (GnRH Bağımlı, Gerçek Puberte Prekoks)

Santral erken puberte, HHG ekseninin erken aktivasyonu ile GnRH nöronları üzerindeki santral baskılayıcı sistemlerin etkinliğini yitirmesi ve uyarıcı sistemlerin

aktifleşmesi sonucu kızlarda meme gelişiminin 8 yaşından, erkeklerde testis gelişiminin (testis hacmi ≥ 4 ml) 9 yaşından önce başlaması olarak tanımlanır. Santral erken puberte kız çocuklarda erkeklere oranla daha sık görülür. Bu değişimin başlangıç nedeni idiyopatik işlevsel bir erken olgunlaşmaya ikincil olabildiği gibi kafa içi organik lezyonlar, yapısal değişikliklerle de meydana gelebilir. Kız çocuklarda bu durum büyük çoğunlukla idiyopatik olmasına rağmen erkek çocuklarda merkezi sinir sisteminin yapısal anomalisi neden olarak gösterilmiştir. Santral erken puberte çocuklarda lineer büyüme ve büyüme potansiyelini artırır; buna bağlı final yetişkin boyları epifizler erken kapandığından genetik potansiyellerinin altında kalır. Aynı zamanda yaşlarına oranla erken somatik gelişim gösteren ve ikincil seks karakterler belirtileri oluşan bu çocuklarda psikosozal sorunlar oluşabilir. Bu nedenle tanı ve tedaviye yönelik etyoloji tayini çok önemlidir (2,6,10,28).

2.5.1.1 İdiyopatik santral erken puberte

1. Tipik santral erken puberte
2. Diğer
 - a. Yavaş progresif ilerleyen santral erken puberte:

Orta derecede meme gelişimi, östradiol konsantrasyonunun < 25 pg/ml olması, kemik gelişiminde 2 yıldan az bir ilerleme, LH ve FSH pik değerlerinin oranının < 1 (LH/FSH < 1) olması bu klinik alt grup için anlamlıdır. İnsülin benzeri büyüme faktörü - 1 (IGF - 1) düzeyi prepubertal saptanır (33,36,37).

- b. Spontan regrese olan santral erken puberte:

Östrojenik sekresyonun spondan olarak gerilediği özgün klinik tablodur (33,36,37).

- c. Çocukluk çağında görülen santral erken puberte:

Çoğunlukla 4 - 8 yaş arasında kız çocuklarda görülen, yetersiz beslenme ve/veya yetersiz kalori alımı ile ilişkili olabilen erken başlangıçlı erken puberte alt grubudur ve IGF - 1' de hızlı bir artış gözlenir (33,36,37).

d. Ailesel santral erken puberte:

Klinik deneyimler ve yapılan çalışmalar puberte başlangıç yaşının genetik olarak belirlendiğini göstermektedir. Ailesel santral erken pubertede erken başlangıçlı menarş ön plandadır (33,36,37).

e. Prematür pubarş sonrası gelişen santral erken puberte:

Prematür pubarş saptanan 8 - 10 yaşındaki bazı kız çocuklarında santral erken puberte ve gonadal gelişim saptanabilir. Bu kızlardan bazıları, özellikle obez olanlar, polikistik over hastalığı riski altındadır. Bu kızlar yakın klinik ve radyolojik takip altında olmalıdır (33,36,37).

f. Intrauterin büyüme geriliği (IUBG) öyküsü olan hastalarda gelişen santral erken puberte:

IUBG öyküsü olan bireyler gelişen erken pubertenin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Prenatal büyüme ve puberte gelişimi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Beslenme yetersizliği sonrası beslenme rehabilitasyonunun yakalanmış olması gonadotropin salınımını artırıp erken puberteye yol açmaktadır (7,33,36,37).

g. Tümoral lezyonlara sekonder santral erken puberte:

Hipotalamusa invazyon veya bası yapan lezyonlar çeşitli merkezi sinir sistemi lezyonları gonadotropin bağımlı santral erken puberte ile ilişkilendirilmiştir. Santral erken puberte nedeni olarak en sık görülen beyin lezyonları hipotalamik hamartomlardır. Ektopik sinir dokusundan köken alan hamartomlardaki glial hücreler, transforme edici büyüme faktörü β (TGF - β) üretir ve GnRH salınımı uyarılır. Yine santral erken puberteye yol açan tümörler, germinom, astrositom, ependimom ve optik sistem tümörleridir. Bu tümörler veya malformasyonların bir kısmı sabit kalır veya yavaş büyür; erken puberte dışında bulgu vermez. Nörolojik semptomlara neden olan lezyonlarda, tümörün radyolojik tanı almasından önce nöroendokrin belirtiler ortaya çıkabilir. Diabetes Insipitus, adipsi, hipertermi, doğal olmayan gülme, ağlama nöbetleri, obezite, kaşeksi gibi hipotalamik belirti ve bulgular intrakraniyal bir lezyon olasılığını düşündürmelidir. Optik gliomlarda görsel ilk bulgu proptozis, görme keskinliğinin azalması, görme alanı defektleri olabilir.

Santral erken puberteye neden olan bu beyin lezyonlarının büyük çoğunluğu GnRH analogları ile etkin şekilde tedavi edilebilir ve bu tedavi ile erken puberte de durdurulabilir. Yine de tedavi patolojinin niteliği ve konumuna bağlıdır (3,10,31,33).

2.5.1.2 Genetik santral erken puberte

Puberte başlangıç yaşını etkileyen genetik çeşitlilik ve çevresel koşullardır; multifaktöriyel etkilerin rol aldığını düşünülmektedir. GnRH aktivitesini düzenleyen birçok gen pubertal başlangıcı ve pubertenin seyrini düzenlemekte olup pubertal zamanlamayı belirler. Pubertal bozuklukların da benzer şekilde genetik temelini oluşturur. Bu spesifik genlerdeki mutasyonlar erken ve/veya gecikmiş puberteyi belirlemektedir. Bu nöroendokrin ve hücrel süreci yöneten birçok gen bulunmaktadır. KISS1 (GPR54) geni ve KISS1/KISS1R sistemi, HHG eksenini açısından özellikle pubertal başlangıç için, benzer şekilde pubertenin normal fizyolojisi için önemli bir yere sahiptir. Tanımlanan bir kısım nörogelişimsel genler (KAL1, NELF) GnRH gelişimi ve göçünü etkiler. Aynı zamanda sadece nöroendokrin etkili (GNRH1, GNRHR, KISS1, KISS1R, TAC3, TACR3) ve nörogelişimsel, nöroendokrin birlikte etkili (FGF8, FGFR1, PROK2, PROKR2, CHD7) genler tanımlanmıştır. Yapılan güncel çalışmalar ile santral erken puberteli kız çocuklarında KISS1R (p.Arg386Pro)' de heterozigot aktive edici mutasyon saptanmış olup bu mutasyon ile uzun süreli pubertal aktivasyon gözlenmiştir. Tersine MKRN3' ün mutasyonlarında GnRH aktivasyon inhibisyon işlevinin kaybı ile yine santral erken puberte saptanmıştır (17,21,35,36,38,39).

2.5.1.3 Hipotiroidizme sekonder santral erken puberte:

Uzun süreli ve ağır hipotiroidisi olan tedavi edilmemiş veya tiroid stimulan hormon (TSH) seviyesi belirgin yüksek (genellikle > 500 µU/ml) çocuklarda erken puberte birlikteliği görülebilir. Kızlarda meme gelişimi ve menstrüel kanama, erkeklerde ise penis büyümesi olmadan veya orta dereceli bir büyüme ile birlikte testis gelişimi gözlenir; pubik kıllanma yoktur. Aşırı yükselmiş TSH düzeyi ile FSH reseptörü etkileşir, böylelikle LH etkisi olmadan FSH benzeri etki ortaya çıkar. Böylece santral erken pubertenin aksine erkek çocuklarda gerçek bir testiküler sekresyon olmadan testis büyümesi saptanır. Hipotiroidizm bu sebeple gonadotropin bağımlı pubertenin inkomplet formu gibidir. Hipotiroidizm tedavisi ile biyokimyasal

ve klinik bulgular hızla normale döner. Uygun tiroksin tedavisine rağmen makroorşidi (testis volumü > 30 ml) devam edebilir (2,6,29,33).

2.5.2 Kombine (Periferik ve Santral) Erken Puberte

Seks steroidlerine uzun süreli maruziyet sonrası HHG eksenini aktifleştirir ve puberte erken başlangıç gösterir. Tedavisiz kalan periferik yalancı erken puberte, santral erken pubertenin eklenmesi ile kombine bir olguya dönüşebilir. Bu durumun en sık nedeni konjenital adrenal hiperplazi olmakla beraber geç dönemde McCune-Albright Sendromu ve erkeklerde geç dönem ailesel erken puberte olabilir. Kombine erken puberte kalıcıdır ve tedavi gerekmektedir (2,7,29).

Konjenital Adrenal Hiperplazi:

Adrenal steroid sentezindeki enzim bozuklukları fazla androjen üretimine neden olur. Sıklıkla 21 - hidroksilaz daha nadir olarak 11 - hidroksilaz enzim eksikliğine bağlıdır. Kızlarda heteroseksüel, erkeklerde izoseksüel periferik erken puberte nedenidir. Kızlarda sürrenal androjenlerin intrauterin etkisi ile dış genital yapılar kliteromegaliden tüm erkek görünümüne kadar değişen virilizasyon bulguları gösterirler. Ağır virilize dişiler tamamen erkek görünümünde olmalarına karşın, bilateral gonad palpe edilmemesi en önemli ipucudur. Tuz kaybettirmeyen basit KAH'da glukokortikoid tedavisine başlanmazsa iki yaş civarında erken puberte bulguları belirginleşmektedir. Erkeklerde hızlanmış bedensel gelişim, pubik kıllanma, makropenis, prepubertal ölçülerde testislerle karakterize bulgular olur (7,28,29).

McCune-Albright Sendromu:

Bu sendromun klasik triadı yamalı kutanöz pigmentasyon, iskelet sisteminin fibröz displazisi ve erken pubertedir. Periferik erken pubertenin klasik bir nedeni olup daha çok kızlarda bildirilmiştir. Hastalık birçok endokrin bezin hiperfonksiyonu ile karakterizedir ve hipofiz, tiroid ve adrenal bozukluklara neden olabilir. Puberte başlangıç yaşı kız çocuklarda 3 yaş olup 4 aya kadar da inebilir ve erken dönemlerde vajinal kanama ile ikincil seks karakterleri ortaya çıkabilir. Küçük kızlarda FSH ve LH seviyeleri düşük, GnRH uyarısı yanıtsızdır. Östradiol siklik salınır; düzeyleri

normal ile çok yüksek arasındadır. Bu durum ovaryen kistlerin boyutu ile ilişkilidir. Erkeklerde erken puberteye çok nadir neden olur ve kızlardan farklı olarak testis büyümesi simetrikdir. Bunu normal ergenlikteki gibi fallus büyümesi ve pubik kıllanma takip eder. Her iki cinste de kemik yaşı pubertal yaşa geldiğinde gonadotropin salgılanmaya başlar ve GnRH' ya yanıt pubertal hale gelir. Santral erken puberte önceden oluşan psödopuberteden etkilenmez (7,33,40).

Ailesel Erkek Gonadotropin Bağımsız Erken Puberte:

Periferik erken pubertenin otozomal dominant nadir bir formudur. Puberte belirtileri 2 - 3 yaşlarında ortaya çıkar. Testisler büyümüştür; Leydig hücre olgunlaşması ve bazen hiperplazi görülür. Gonadotropin uyarımından bağımsız Leydig hücre aktivasyonunun nedeni LH reseptöründeki yanlış anlamlı mutasyondur. Testosteron seviyeleri santral erken pubertedeki kadar yüksek olabilir ve LH düzeyi prepubertaldir; LH pulsatil salgılanmaktadır. Kemik yaşı pubertal yaş aralığına ulaştığında hipotalamik maturasyon gonadotropin bağımlı pubertal gelişim mekanizmasına geçiş yapar (7,26,30).

2.5.3 Periferik Erken Puberte (GnRH Bağımsız, Psödopuberte Prekoks)

Gonadlar ve/veya adrenal bezden kaynaklı seks steroidlerinin fazla salınımı veya ekzojen kaynaklı seks steroidlerinin fazlalığına bağlı olarak gelişen erken pubertedir. İzoseksüel veya heteroseksüel belirtilere göre etyoloji değişmektedir. FSH ve LH düzeyleri prepubertal düzeye baskılanmış olup GnRH uyarısı ile FSH ve LH düzeyleri artmaz. Tedavisi etyolojiye göre düzenlenmektedir; santral erken pubertede olduğu gibi GnRH analogları kullanılmaz. Kız ve erkek çocuklarda ortak etyolojiler olabildiği gibi izoseksüel ve heteroseksüel belirtiler veren farklı nedenler de saptanmaktadır (1,7,41,42).

2.5.3.1 Kızlarda periferik erken puberte nedenleri

İzoseksüel (feminizan) durumlar:

- McCune-Albright Sendromu:
- Otonom ovaryen kistler

- Ovaryan tümörler
- Granüloza-Teka hücreli tümör, Ollier Hastalığı ile ilişkili
- Teratom, korionoepitelyoma
- SCTAT ilişkili, Peutz-Jeghers Sendromu ile birlikte
- Feminizan adrenokortikal tümör
- Ekzojen östrojenler

Heteroseksüel (maskülinizan) durumlar:

- Konjenital adrenal hiperplazi
- Adrenal tümörler
- Ovaryen tümörler
- Glukokortikoid reseptör defekti
- Ekzojen androjenler

2.5.3.2 Erkeklerde periferik erken puberte nedenleri

İzoseksüel (maskülinizan) durumlar

- Konjenital adrenal hiperplazi
- Adrenokortikal tümörler
- Leydig hücreli tümör
- Familyal erkek puberte prekoks
- hCG salgılayan tümörler
- Teratom
- Glukokortikoid reseptör defekti
- Ekzojen androjen

Heteroseksüel (feminizan) durumlar

- Feminizan adrenokortikal tümör
- SCTAT ilişkili, Peutz-Jeghers Sendromu ile birlikte
- Ekzojen östrojenler

2.5.4 İnkomplet (İzole/Parsiyel) Erken Puberte:

Parsiyel erken puberte, ikincil seks karakterlerinin erken ve çoğunlukla izole gelişimini ifade eder. Karakteristik olarak bazen izole meme gelişimi, her iki cinsiyette pubik kıllanma veya kız çocuklarda izole menarş olarak görülebilir.

Meydana gelen bu kısmi puberte, normal pubertenin bir varyantı olabilir; ancak bazen araştırılması gereken önemli bir patolojinin bulgusu veya santral erken pubertenin ilk dönem bulgusu olabilmektedir (7,33).

2.5.4.1 İzole prematür telarş:

8 yaşından önce genellikle ilk 2 yaş içinde görülen, diğer cinsel gelişim bulguları olmadan, kendi kendini sınırlayan, izole meme gelişimidir. Meme gelişimi tek taraflı veya asimetrik olabilir. Bazı kızlarda meme gelişimi 2 yaşından sonra gerileyebilir; ancak genellikle 3 - 5 yaşa kadar devam edebilir. Prematür telarş benign bir klinik olmasına karşın gerçek veya periferik erken puberte belirtisi olabileceği için detaylı bir anamnez ve kemik yaşı mutlaka öğrenilmelidir. Serum FSH, LH ve östradiol seviyeleri genellikle düşüktür. Pelvik ultrasonografi (USG) genellikle gerekmez. Gerçek erken puberte ile ayrımı zor olduğundan takip gerekir; rutin izlem önerilir (7,33,43-46).

2.5.4.2 İzole prematür adrenarş:

Kızlarda 8 yaş ve erkeklerde 9 yaşından önce izole seksüel kıllanmanın başlamasıdır. Bu durum kızlarda daha sık gözlenir. Kızlarda kıllanma mons ve labia majorda, erkeklerde perine ve skrotal bölgede ortaya çıkar. Aksiler kıllanma genellikle daha geç ortaya çıkar. Prematür adrenarş, adrenal androjen üretiminin erken olgunlaşması ile meydana gelir. Serum $\Delta 5$ - steroidler [17-hidroksipregnanolon ve dehidroepiandrosteron (DHEA)] ve $\Delta 4$ - steroidlerin (özellikle androstenedion) düzeylerinde artış gözlenir. Bu steroidler ile dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeyi normal puberte başlangıç dönemindeki düzey ile uyumludur. İzole prematür adrenarş yavaş ilerleyen ve tedavi gerektirmeyen bir durumdur; ancak sistemik androjen etkisinin bulguları olan bazı hastalarda 21 - hidroksilaz eksikliği nedeniyle klasik olmayan adrenal hiperplaziyi dışlamak amacıyla ACTH uyarı testi ile steroid öncüllerini ölçmek gereklidir. Vakaların %10 - 20' si insülin direnci olan obez kız çocuklarında veya geç başlangıçlı KAH' lı kızlarda görülmüştür. MC - 2 reseptörü, CYP19, IGF1 ve AR gen polimorfizmlerinin bulunduğu bazı durumların prematür pubarş ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Prematür adrenarşı olan kızların hemen yarısında erişkin dönemde hiperandrojenizm ve polikistik over sendromu tek başına ya da kombine şekilde metabolik sendrom (insülin direnci, Tip 2 Diabetes Mellitus,

dislipidemi, hipertansiyon, abdominal yağlanmada artış) açısından risk altında oldukları belirlenmiştir; bu olgular yakın izlenmelidir (1,7,13,33,47,48).

2.5.4.3 İzole prematür menarş:

İkincil seks karakterleri gelişimi olmadan görülen izole vajinal kanamadır. Prepubertal dönemde kızlarda menstrüel kanama nadirdir; tam olarak anlaşılammıştır. Endometriyumun çok düşük östrojene olan duyarlılığı ile oluştuğu düşünülür. Nadir görülen bu durum bir dışlama tanısıdır. İzole vajinal kanama ile başvuran kız çocuklarda vulvovajinit, yabancı cisim, cinsel istismar, üretral prolapsus, sarkoma botryoides gibi nedenler dışlandıktan sonra prematür menarş tanısı koyulur. İdiyopatik erken menarşı olan kızlarda 1 - 3 kanama atağı vardır; menstrual sikluslar normal, periyodik olabilir; puberte zamanındadır. Gonadotropin düzeyleri normaldir; östradiol düzeyleri artmış olarak saptanabilir. Hastaların bazılarında overlerde foliküler kistler saptanabilir (7,33,49,50).

2.5.4.4 İlaça bağlı prekoksite:

İlaçlar, erken puberte ile karışan ikincil seks karakterlerinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Anabolik steroidlerin ve östrojenlerin alınmasına bağlı olarak kız ve erkeklerde erken puberte meydana gelebilir. Ekzojen östrojenler yoğun ve koyu renkte areolaya neden olabilir. Bu durum endojen tipte prekoksitede görülmez. Prekoksite bulguları maruziyetin kesilmesi ile ortadan kalkar. Yapılan son çalışmalarda kimyasal kirlenmelerin erken puberte ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (7,24,33).

2.6 ERKEN PUBERTENİN TANISAL DEĞERLENDİRİLMESİ

Erken puberte nedeniyle tanısı alan çocuklarda santral ve periferik erken puberte ayırımı yapılmalıdır. Detaylı bir öykü alınmalı, tartı, boy, yıllık büyüme hızı gibi antropometrik ölçümler yapılmalı, iyi bir fizik muayene ile bulgular tespit edilmelidir. Ayrıca ayırıcı tanı için laboratuvar ve radyolojik tetkikler kullanılmalıdır (51, 52).

Kemik yaşı değerlendirilmesi

Hem santral hem periferik erken pubertede, seks steroidlerinin artışına bağlı olarak kemik hızlı olgunlaşır. Bu nedenle kemik yaşının takvim yaşından 2 SD ileri

olması erken puberte lehine değerlendirilir. Kemik yaşı tayini için sol el ve el bileği grafisi kullanılmaktadır. Kemik yaşı Greulich - Pyle ve Tanner - Whitehouse metoduna göre değerlendirilmektedir. Kemik yaşının takvim yaşına uyum göstermesi öncelikli olarak erken telarş ve erken pubarşı düşündürür (53-55).

Laboratuvar testlerinin değerlendirilmesi

Normalin varyantı erken puberte dışındaki tüm puberte gruplarında cinsiyete özgü steroid düzeyleri artar. Bunun sonucunda büyüme hızlanır, kemik yaşı ilerler, ikincil seks karakterleri gelişir ve epifizler erken kapanabilir. Erken puberte tanısı için seks steroidleri (östradiol, testosteron), bazal LH ve FSH tetkikleri öncelikli istenmelidir. Bazal LH, testosteron ve östradiol değerleri yüksek ise tanısız değerlidir (Östradiol > 10 pg/mL, Testosteron > 25 ng/dl, LH > 0.1 mIU/mL) (51, 56, 57).

Bazal LH ölçümü, santral erken puberte için en iyi takip seçeneğidir. LH seviyelerinin 0,1 mIU/lt' nin altında olması genellikle prepubertenin göstergesidir. Bazal LH düzeyi \geq 0.3 mIU/mL pubertal kabul edilse de genellikle bazal gonadotropin normal sınırlar içinde bulunabilir. Bazal LH düzeyi gerçek erken pubertede pubertal düzeyde artış görülürken, periferik erken pubertede baskılanması önemli bir bulgudur. Gerçek erken pubertede LH/FSH oranı > 0,3 olarak bildirilmektedir. Rastgele ölçülen FSH düzeyleri prepubertal ve pubertal çocukları ayırt edemez. LH ve FSH 'nın baskılanmış düzeyleri artmış testosteron ve östradiol seviyeleriyle birlikteliği santral erken puberteden çok periferik erken puberteyi göstermektedir (51, 56, 57).

Adrenal androjenlerin seviyeleri (DHEA, DHEAS) genellikle erkeklerde ve kızlarda prematür pubarşta yükselir. DHEAS, DHEA' nın depo formudur. DHEAS' nin ölçülmesi daha çok tercih edilir; çünkü seviyeleri daha yüksektir ve gün boyu daha az farklılıklar gösterir. Prematür pubarşı olan çoğu çocukta DHEAS seviyeleri 20 - 100 mcg/dl' dir (51, 52, 56, 57).

Her iki cinste de konjenital adrenal hiperplaziden şüphelenilen hastalarda 17 - hidroksiprogesteron (17 - OHP), yüksek olması nedeni ile tetkikler arasında önemle tercih edilir. Referans aralığından farklı olan sonuçlarda tanıyı kesinleştirmek için adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarı testi yapılır (52, 56).

GnRH uyarı testinin değerlendirilmesi

Bazal LH normal sınırlar içinde bulunduğu durumlarda kesin tanı için GnRH uyarısına LH ve FSH yanıtları belirlenmelidir. GnRH 2,5 mcg/kg (maksimum 100 mcg) dozda sabah damar içi uygulanıp 0. , 20. ve 60. dakika LH, FSH ölçümleri yapılır. Uyarılmış gonadotropin düzeyleri ölçüm yöntemine göre yorumlanmalıdır. Zirve LH değerinin > 5 mIU/ml olması her iki cinste de pubertal kabul edilir. Periferik erken pubertede, bazal LH ve GnRH ile uyarılmış LH yanıtı, prepubertal değerlerdedir ya da tümüyle baskılanmıştır. Bazal LH düzeyi çok yüksek, FSH normal ya da baskılı bulunursa hCG salgılayan bir tümör olasılığı düşünülmelidir. Tümör şüphesi taşıyan vakalarda tümör belirteçlerinin çalışılması önemlidir (56-58).

Görüntüleme tetkiklerinin değerlendirilmesi

Nörolojik belirti ve bulguları veya nörofibromatozisi olmayan hastalarda intrakraniyal patoloji, santral erken puberteli kızların % 8' inde, erkeklerin %40' ında görülmektedir. Santral erken puberte tanılı tüm erkeklerde ve 6 yaşın altındaki kızlarda kraniyal/hipofiz magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. Puberte başlama yaşı 6 - 8 yaş arası olan kızlarda nörolojik bulgu varsa, hızlı ilerleyen puberte gözleniyorsa ve östradiol düzeyi yüksek ise kraniyal/hipofiz MRG çekilmelidir (52, 57).

Kızlarda pubertenin radyolojik değerlendirilmesi ilk olarak, pelvik USG ile yapılır. Bu incelemede öncelikle uterus ve overlerin varlığına, sonra bu yapıların boyutlarının hastanın yaşı ile uyumluluğuna ve ek lezyon varlığına bakılır. Gerçek erken pubertenin erken telarş ile ayırıcı tanısında yardımcıdır. Erken telarş da genellikle bilateral genişlemiş overler, sıklıkla çok sayıda küçük foliküler kistler ve genişlemiş uterus ile kalınlaşmış endometriyum görülür. Periferik erken puberte olgularına pelvik USG' de over tümörü ya da kistik yapılar bulunabilir (52, 56, 57).

2.7 ERKEN PUBERTENİN TEDAVİSİ

İkincil cinsiyet karakterleri başlayan çocukların büyük kısmında erken telarş, erken adrenarş veya yavaş ilerleyici erken puberte olup tedavi gerekmez; takip edilmelidir. Erken telarş olgularının yaklaşık %18' i ve erken adrenarş olgularının ise yaklaşık %20' si santral erken puberteye ilerler. Santral ve hızlı ilerleyici erken

pubertede tedavi gereklidir. Tedavide amaç puberteyi durdurmak, menstrüasyonu önlemek, epifizlerin erken kapanmasını engelleyerek boy kısalığının önüne geçmek ve pubertenin olumsuz psikolojik etkilerinden korumaktır (52).

2.7.1 Santral Erken Puberte Tedavisi

Santral erken pubertenin tedavisinde GnRH analogları kullanılmaktadır. HHG eksenini GnRH pulsatil salındığında harekete geçerken, GnRH agonisti ile sürekli uyarıldığında baskılanır. GnRH analogları kısa süreli GnRH reseptörlerinde uyarı artışının ardından tedavi başlangıcından 2 - 4 hafta sonra hipofiz bezinin duyarsızlaşmasına ve LH, FSH seviyelerinin düşmesine neden olur. Klinik bulguların gerilemesi, büyüme hızının yavaşlaması, yıllık kemik yaşı artış hızının azalması ve baskılı bazal LH düzeyi tedavinin etkinliğini gösterir. Ortalama tedavi kesilme yaşı takvim yaşı (TY) 10,6 – 11,6 yıl, kemik yaşı (KY) 12,1 - 13,9 yıldır. Tedavinin KY 12, TY 11 olduktan sonra devam etmesinin ek kazanç getirmeyeceği gösterilmiştir; ancak tek bir klinik değişken yerine TY, KY, tedavi süresi, boy, ulaşılan hedef boy, büyüme hızı gibi parametrelerin her hastada ayrı ayrı değerlendirilmesi ve hastanın klinik durumuna göre tedavi kesilmesine karar verilmesi gerekir (51, 52, 59).

Santral erken puberte tanılı yaşı sınırda olan (7 - 8 yaş) çocuk ve aile erken puberte ile iyi başa çıkabiliyorsa, pubertenin ilerleyişi hızlı değilse, kemik yaşı hafif ileriyse (< 1 yaş) sadece gözlem yapıp takip edilebilir; çünkü beklenen erişkin boy belirtilen aralıktadır. Altı ay aralıklarla takip uygundur. Meme gelişimi Evre 3' ün üzeri ve kemik yaşının çok ileri olması durumu hariç, erken puberte 3 - 6 ay izlendikten sonra tedavi başlanır. İzlemin sonunda puberte ilerleyişi hızlanır ve tahmini erişkin boyu hedef boydan saparsa tedaviye başlamak gerekebilir. Gerçek ve ilerleyici erken pubertede ise tedavi gereklidir. İlerleyici erken puberte kriterleri olarak Tanner Evrelemesi' nde 3 - 6 ayda bir evre ilerlemesi, büyüme hızının > 6 cm/yıl olması, kemik yaşının en az bir yıl ileri olması, tahmini erişkin boyun hedef boyun altında kalması veya takiplerinde tahmini erişkin boyda giderek azalma olması, uterus hacmi > 2,0 mL veya uzunluğu > 34 mm olması, pubertal düzeyde LH, östradiol, testosteron olması, GnRH testinde zirve LH' nin pubertal düzeyde olması sayılabilir (52, 59).

2.7.2 Periferik Erken Puberte Tedavisi

Nedene yönelik tedavi yapılır. Tümörlere yönelik cerrahi, gerekirse kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanır. KAH' da ve hipotiroidide yerine koyma tedavisi uygulanır. Testotoksikozda antiandrojen etkili spironolakton ile aromataz baskılayıcı birlikte kullanılır. McCune-Albright Sendromu tedavisi antiandrojenler, testosteron yapım baskılayıcıları (ketokonazol) ve aromataz baskılayıcılar (testolakton, letrozol) ile östrojen antagonistlerinden oluşur. McCune-Albright Sendromu' nda GnRH bağımlı olmadığı dönemde GnRH analogları ile tedavi etkili değildir. Tedaviye cevap çeşitlilik göstermektedir (52).

2.7.3 İnkomplet Erken Puberte Tedavisi

Bu grup hastaların tedaviye ihtiyacı yoktur. Düzenli olarak muayene edilmeli ve santral erken puberteye ilerleyip ilerlemeyecekleri konusunda dikkatli olunmalıdır (52).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinoloji Polikliniği' nde Ocak 2015 - Ağustos 2017 tarihleri arasında erken puberte tanısı alan ve izlenen hastaların poliklinik dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışma öncesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu' ndan 18 Ağustos 2017 tarihinde etik kurul onayı alındı (Ek - 1).

Çalışmaya alınan olguların dosya bilgilerinden doğumla ilgili özellikleri (gestasyonel yaşları, doğum ağırlıkları, İUBG), aile öyküsü, şikayetlerinin başlangıç yaşı, desimal olarak başvuru yaşı, anne ve baba boyları, fizik muayene bulguları, puberte evrelemesi ve laboratuvar bulguları kayıt edildi. Yapılmış ise görüntüleme yöntemlerine (sol el ve el bilek grafisi, pelvik USG, kraniyal/hipofiz MRG) ait sonuçlar değerlendirildi. Gebelik haftasına göre 37. gestasyon haftasından önce doğanlar preterm ve hesaplanan gebelik haftasında, beklenen fetal ağırlığın 10. persentilden daha düşük olması ise İUBG olarak kabul edildi.

Çocuk Endokrinoloji Polikliniği' nde boy ölçümleri stadiometre ağırlık 100 gr' a duyarlı standart elektronik tartı ile ölçülmektedir. Ağırlık ölçümü çocuğun üzerinde yalnızca iç çamaşırlarının bulunmasına izin verilerek ve ayakkabısız olarak her iki ayağı ile tartının merkezine basacak şekilde tartıya çıkarılarak yapılmaktadır. Boy ölçümü saç tokası ve benzeri aksesuarlar çıkarıldıktan sonra, topukları birleşik olarak ve boy ölçerin dikey parçasına degecek şekilde, ağırlık her iki ayağa eşit dağıtılmış biçimde dizlerini kırmadan, baş en çıkıntılı nokta (oksiput) seviyesinde arkaya dik yaslanmış duruşta yapılmaktadır. Vücut kitle indeksleri (VKI), tartı (kg) / boy² (m²) formülü kullanılarak hesaplandı. VKI persentil değeri \geq %85 olan olgular aşırı kilolu/obez kabul edildi. Çocukların ağırlık ve boy SDS ölçümlerinde Türk çocuklarının verilerinden yararlandı. Olguların hedef boyları, anne baba boyları kullanılarak kız çocukları için $[(anne\ boyu + (baba\ boyu - 13)) / 2]$, erkek çocukları için $[(anne\ boyu + 13) + baba\ boyu] / 2$ formülüyle hesaplandı.

Tanıda tüm olgulara sol el ve el bilek grafisi çekildi ve kemik yaşı Greulich - Pyle Metodu' na göre belirlendi. Kemik yaşı ≥ 6 yaş olan olgularda KY' ye göre öngörülen boy Bayley - Pinneau Metodu' na göre hesaplandı. Olguların puberte evrelelendirmesi Tanner ve Marshall Kriterleri' ne göre yapıldı. Erkeklerde Prader Orşidometre' si ile testis hacmi belirlendi. Tanner - Marshall Evrelelendirmesi' ne göre her iki cinsiyette aksiller ve pubik kıllanma evresi, kızlarda meme gelişim evresi ve erkeklerde puberte gelişim evresi belirlendi.

Desimal yaşlarına göre 8 yaşından küçük kız çocuklarında meme Evre 2, pubik - aksiller kıllanma Evre 2 ve daha üzeri; 9 yaşından küçük erkek çocuklarında testis hacmi 4 ml, pubik - aksiller kıllanma Evre 2 ve daha üzeri evrede olan olgular erken puberte nedeni ile değerlendirildi.

Telarş ya da gonadarş (testis büyümesi) yakınmasıyla başvuran olgularda öncelikle serum gonadotropinleri (LH ve FSH), östradiol ve testosteron düzeyleri bakıldı ve gerektiğinde GnRH uyarı testi yapıldı.

Pubarş ile başvuran olgulara ise öncelikle serum 17 - OHP, DHEAS, testosteron düzeyi ve gerektiğinde (bazal 17 - OHP ≥ 2 mg/dl) ACTH uyarı testi yapıldı. Uyarı sonrası 17 - OHP ≥ 10 mg/dl olan olgular non klasik KAH olarak kabul edildi.

Telarş ile başvuran olgularda pelvik USG yapılarak uterusun uzun boyu, endometriyal kalınlık ölçüldü ve görüntülenebilirse over boyutları değerlendirildi.

Sekonder seks karakterleri 8 yaşından önce başlayan kız çocukları ile 9 yaşından önce başlayan erkek çocuklar erken puberte olarak değerlendirmeye alındı ve aşağıdaki kriterlere göre tanı konuldu:

İzole prematür telarş: Sekiz yaşından önce izole telarş saptanan, ek pubertal bulgusu olmayan, bazal veya uyarılmış gonadotropin düzeyleri prepubertal saptanan hastalar prematür telarş kabul edildi.

İzole prematür adrenarş/pubarş: Telarş bulgusu olmayan (erkek ise testis hacimleri < 4 ml olan) ve DHEAS düzeyi > 40 mcg/dl olan olgular prematür adrenaş olarak kabul edildi.

Genital erken kılınma: İzole prematür adrenarş/pubarş'ın bir varyantıdır. İnfantil dönemin genital (labial veya skrotal) kılınması olup ek pubertal bulgusu olmayan ve DHEAS > 40 mcg/dl saptanan olgular kabul edildi.

Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi: Prematür adrenaş yakınması ile başvuran, bazal 17 - OHP değeri > 10 ng/ml olan olgulara geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı konularak 21 - hidroksilaz gen analizi planlandı. Bazal 17 - OHP değeri 2 - 10 ng/ml arasında olan olgulara ACTH uyarı testi yapıldı ve uyarılmış düzeyin > 10 ng/ml olması durumunda aynı tanı ile genetik analiz planlandı.

Santral erken puberte: Bazal veya uyarılmış gonadotropin düzeyleri pubertal olan olgular santral erken puberte olarak kabul edildi. Bazal LH değerinin 1 mIU/L, uyarılmış düzeyinin ise > 5 mIU/L olması pubertal yanıt olarak kabul edildi. Santral erken puberte olguların klinik başvuru ve bulguları, izlemlerine göre iki ana gruba ayrılıp incelendi:

1. Hızlı progresif erken puberte: Biyokimyasal olarak santral erken puberte tanısı koyulan ve 8 yaş altında telarş ile başvuran; telarş Evre 2 ile gelip KY, TY' ye göre 2 yıl ileri olan ve izlemde 3 - 6 ay içinde pubertal evresi ilerleyen; 10 yaşından önce menarş ile sonuçlanan; erken puberte tanısı alıp KY' nin TY' ye göre 2 yıl ve üzeri ileri olduğu görülen; öngörülen son boyda hedef boyuna göre sapma saptanan (boy kaybı görülen); endometriyum kalınlığının 2 mm' nin üstünde veya uterus uzun boyunun 34 mm' nin üzerinde saptandığı olgular kabul edildi.
2. Yavaş progresif erken puberte: Yeni başlangıçlı pubertede orta derecede (Evre 2) meme gelişiminin olduğu; KY' nin TY' ye göre 2 yıl geride olduğu; öngörülen son boyda hedef boya göre sapma saptanmadığı (boy kaybı görülmeyen); endometriyum kalınlığının 2 mm ve altında veya uterus boyunun 34 mm ve altında saptandığı olgular kabul edildi.

Periferik erken puberte: 8 yaşından önce başlayan, telarş yakınması olan, bazal ve uyarılmış gonadotropin düzeyleri (özellikle FSH) baskılı olmasına rağmen

östradiol veya total testosteron düzeyleri yüksek olan olgular periferik erken puberte olarak kabul edildi.

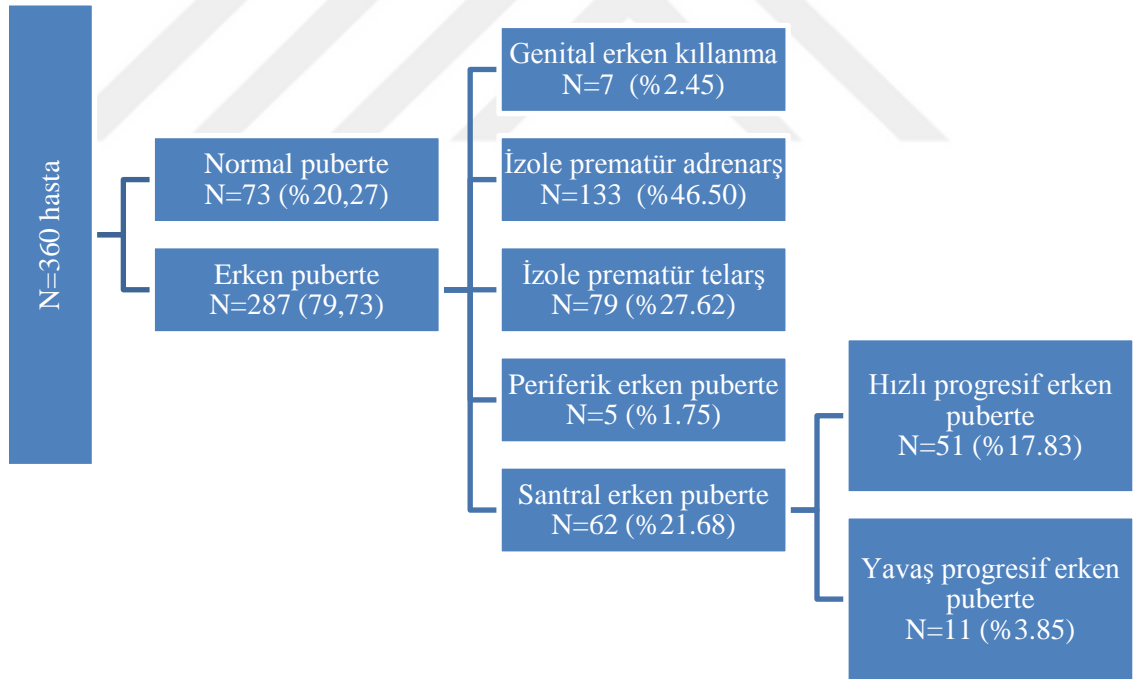
Erken puberte olguları pubertenin tiplerine göre santral erken puberte, periferik erken puberte, inkomplet erken puberte olarak üç ana gruba ayrıldı. Santral erken puberte olguları kendi içinde hızlı progresif santral erken puberte ve yavaş progresif santral erken puberte olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. İnkomplet erken puberte olguları ise kendi içinde inkomplet prematür telarş ve inkomplet prematür adrenarş olarak iki alt gruba ayrıldı. Genital erken kıllanma inkomplet prematür adrenarş' ın bir varyantı kabul edilse de ayrı bir grup olarak ele alınıp incelendi. Olguların demografik ve antropometrik özellikleri ile birlikte laboratuvar bulguları tanılar arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz:

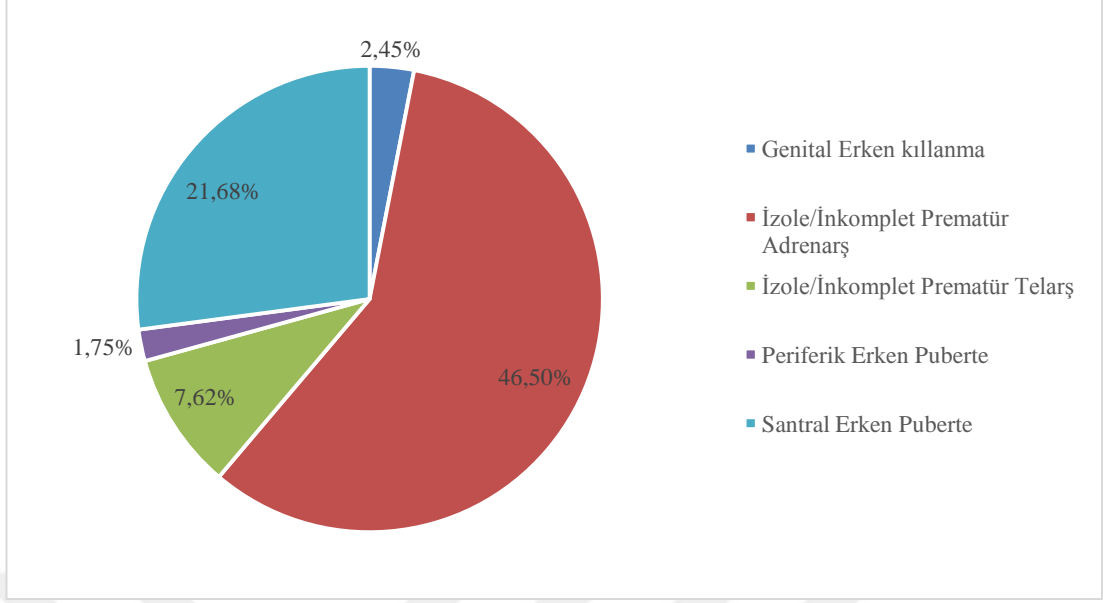
Erken puberte nedeniyle başvuran çocuklardan elde edilen veriler elektronik ortama aktarılarak SPSS 17.0 istatistik programında analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov - Smirnov Testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken normal dağılım gösteren veriler için ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken bağımsız gruplarda T Testi, normal dağılım göstermeyenler (non parametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Pearson Korelasyon Testi' nden faydalanılmıştır. P değerinin 0.05' in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

4 BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 360 hastanın 73' ü (%20,27) normal puberte ile uyumlu bulunmuştur. Erken puberte tanısı alan ve analizi yapılan 287 hastadan 7 hastada (%2,45) genital erken kıllanma, 133 hastada (%46,50) İzole/İnkomplet Prematür Adrenarş, 79 hastada (%27,62) İzole/İnkomplet Prematür Telarş, 5 hastada (%1,75) Periferik Erken Puberte, 62 hastada (%21,68) Santral Erken Puberte saptanmıştır. Santral Erken Puberte tanısı alan hastaların 51'inde (%17,83) Hızlı Progresif Erken Puberte saptanmış olup tedavi alan grubu oluşturmaktadır. On bir hastada (%3,85) Yavaş Progresif Erken Puberte saptanmıştır. (Şekil 4, Şekil 5)

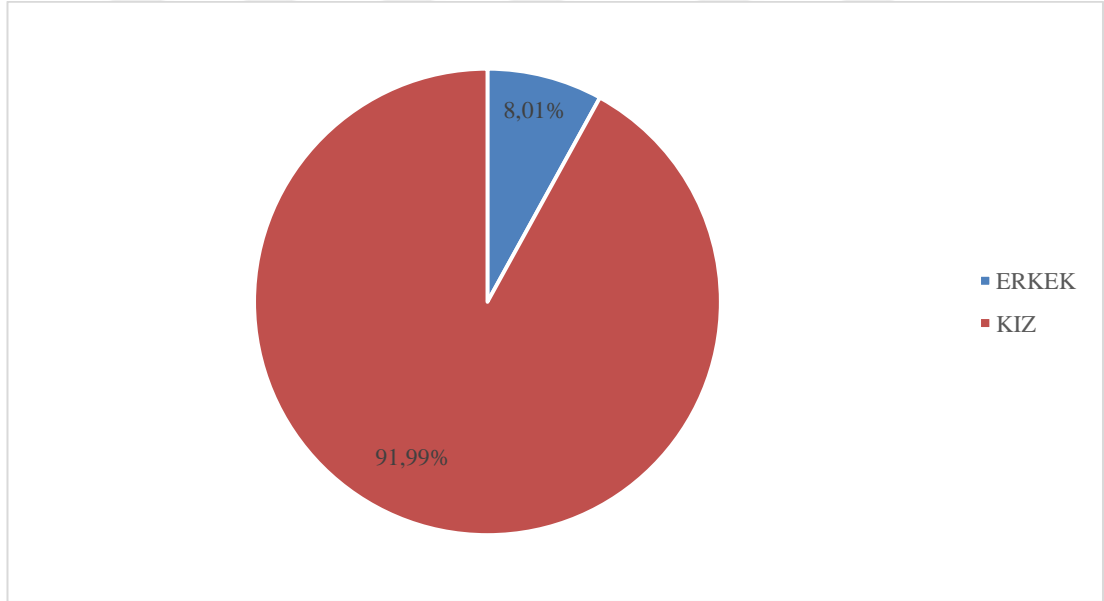


Şekil 4. Çalışmaya katılan hastaların tanısal dağılımları



Şekil 5. Hastaların tanısal dağılımı

Erken puberte nedeniyle analizi yapılan 287 hastanın 264' ü kız (%91,99) ve 23' ü erkektir (%8,01). (Şekil 6)



Şekil 6. Hastaların cinsiyet dağılımı

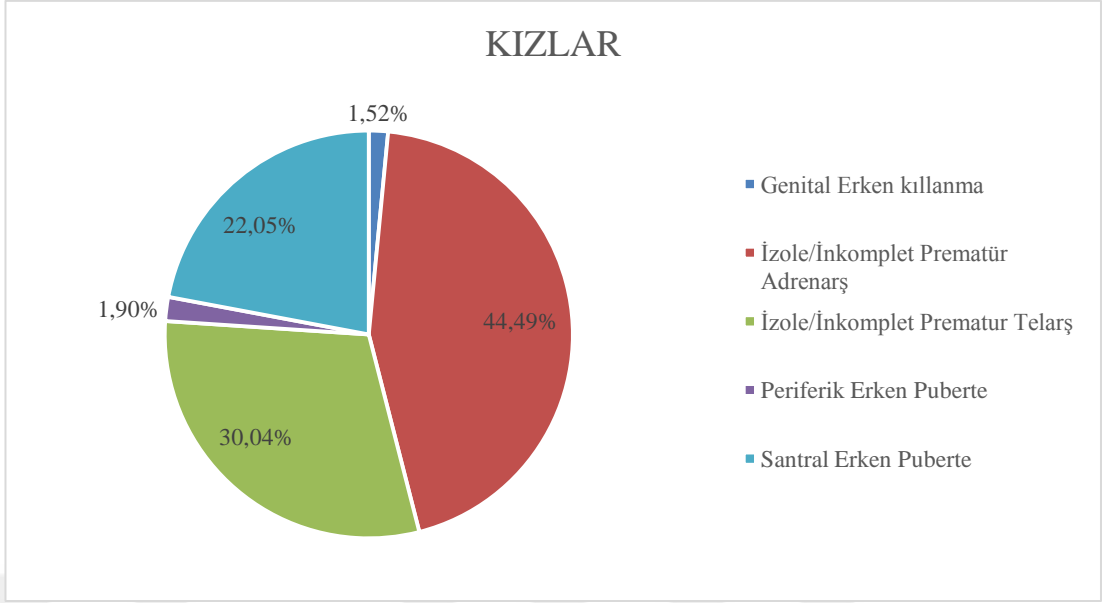
Erken puberte tanısı alan ve analizi yapılan 287 hastanın cinsiyete göre tanı ve tedavi oranları karşılaştırılmıştır. Kızlarda 4 hastada (%1,52) genital erken kılınma, 117 hastada (%44,49) İzole/İnkomplet Prematür Adrenarş, 79 hastada (%30,04)

İzole/İnkomplet Prematür Telarş, 5 hastada (%1,90) Periferik Erken Puberte, 58 hastada (%22,05) Santral Erken Puberte saptanmıştır. Santral Erken Puberte tanısı alan hastaların 47'inde (%17,87) Hızlı Progresif Erken Puberte saptanmış olup tedavi alan grubu oluşturmaktadır. On bir hastada (%4,18) Yavaş Progresif Erken Puberte saptanmıştır. Erkeklerde ise 3 hastada (%13,04) genital erken kıllanma, 16 hastada (%69,57) İzole/İnkomplet Prematür Adrenarş, 4 hastada (%17,39) Santral Erken Puberte saptanmıştır. Santral Erken Puberte tanısı alan hastaların tamamını Hızlı Progresif Erken Puberte grubu oluşturmaktadır. Periferik Erken Puberte ile başvuran erkek hasta saptanmamıştır. (Tablo 6, Şekil 7, Şekil 8)

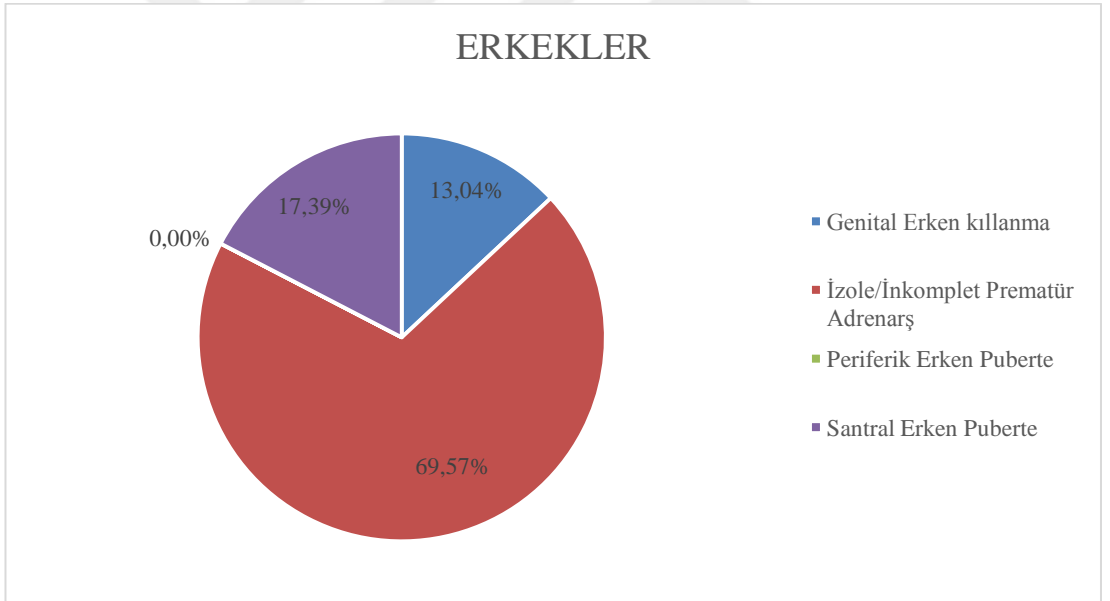
Cinsiyete göre tanı ve tedavi oranları karşılaştırıldığında İzole/İnkomplet Prematür Adrenarş oranı erkeklerde (%69,57) kızlara göre (%44,49) daha yüksek iken Tedavi Alan Erken Puberte oranı kızlarda (%17,87) erkeklere göre (%17,39) daha yüksektir ($p < 0,001$). (Tablo 6)

Tablo 6. Hastaların cinsiyete göre tanı ve tedavi oranları

		Kız		Erkek		P
		n	%	n	%	
Tanı	Genital erken kıllanma	4	(1,52)	3	(13,04)	<0,001
	İzole/İnkomplet Prematür Adrenarş	117	(44,49)	16	(69,57)	
	İzole/İnkomplet Prematür Telarş	79	(30,04)	0	(,00)	
	Periferik Erken Puberte	5	(1,90)	0	(,00)	
	Hızlı Progresif Erken Puberte	47	(17,87)	4	(17,39)	
	Yavaş Progresif Erken Puberte	11	(4,18)	0	(,00)	
Tedavi	Yok	216	(82,13)	19	(82,61)	0,954
	Var	47	(17,87)	4	(17,39)	



Şekil 7. Kızlarda erken puberte tanısal dağılımı



Şekil 8. Erkeklerde erken puberte tanısal dağılımı

Erken puberte nedeniyle incelenen bu hastaların 26'sı (%9,81) preterm, 239'u (%90,19) termdir. On dört hastada (%5,45) intrauterin büyüme geriliği vardır. Yüz on iki hastada (%44,09) obezite saptanmıştır. (Tablo 7)

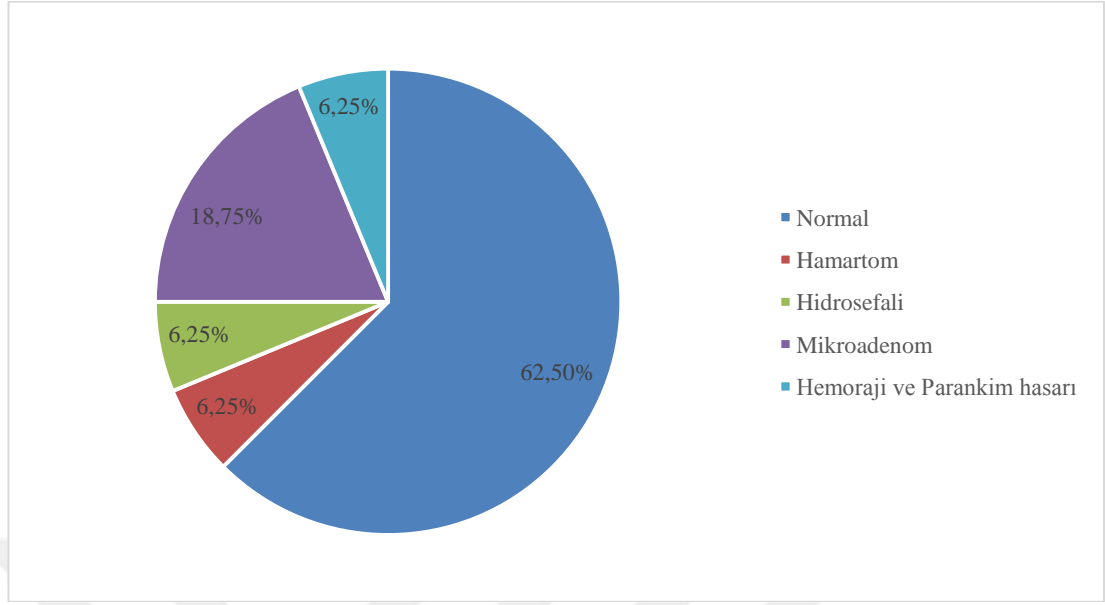
Tablo 7. Hastaların cinsiyet, doğum yaşı, IUBG ve obezite oranları

		n	%
Cinsiyet	Kız	264	(91,99)
	Erkek	23	(8,01)
Gestasyonel yaş	Preterm	26	(9,81)
	Term	239	(90,19)
Intrauterin büyüme geriliği	Yok	243	(94,55)
	Var	14	(5,45)
Obezite	Yok	142	(55,91)
	Var	112	(44,09)

Santral erken puberte tanısı ile araştırılan ve kraniyal/hipofiz MRG yapılan hastaların 10' unda (%62,50) sonuç normal saptanırken 1' inde (%6,25) hipotalamik hamartom, 1' inde (%6,25) hidrosefali, 3' ünde mikroadenom (%18,75) ve 1' inde (%6,25) hemorajiye bağlı parankim hasarı saptanmıştır. (Tablo 8)

Tablo 8. Görüntüleme yapılan hastaların MRG sonuçları

		n	%
Kraniyal/Hipofiz MRG	Normal	10	(62,50)
	Hamartom	1	(6,25)
	Hidrosefali	1	(6,25)
	Mikroadenom	3	(18,75)
	Hemoraji ve Parankim Hasarı	1	(6,25)



Şekil 9. Kraniyal/Hipofiz MRG sonuçları

Çalışmaya katılan hastaların doğum ağırlığı, başvuru yaşı, boy ve tartısı, VKİ, kemik yaşı, kemik yaşı / takvim yaşı karşılaştırılmıştır. Çalışmaya katılan bu hastaların ortalama doğum ağırlığı $3,09 \pm 0,76$, takvim yaşı $6,79 \pm 2,10$, vücut ağırlığı $28,52 \pm 9,24$ kg, boy $123,44 \pm 14,94$ cm, VKİ $18,05 \pm 3,11$, kemik yaşı $8,11 \pm 2,20$ yıl bulunmuştur. (Tablo 9)

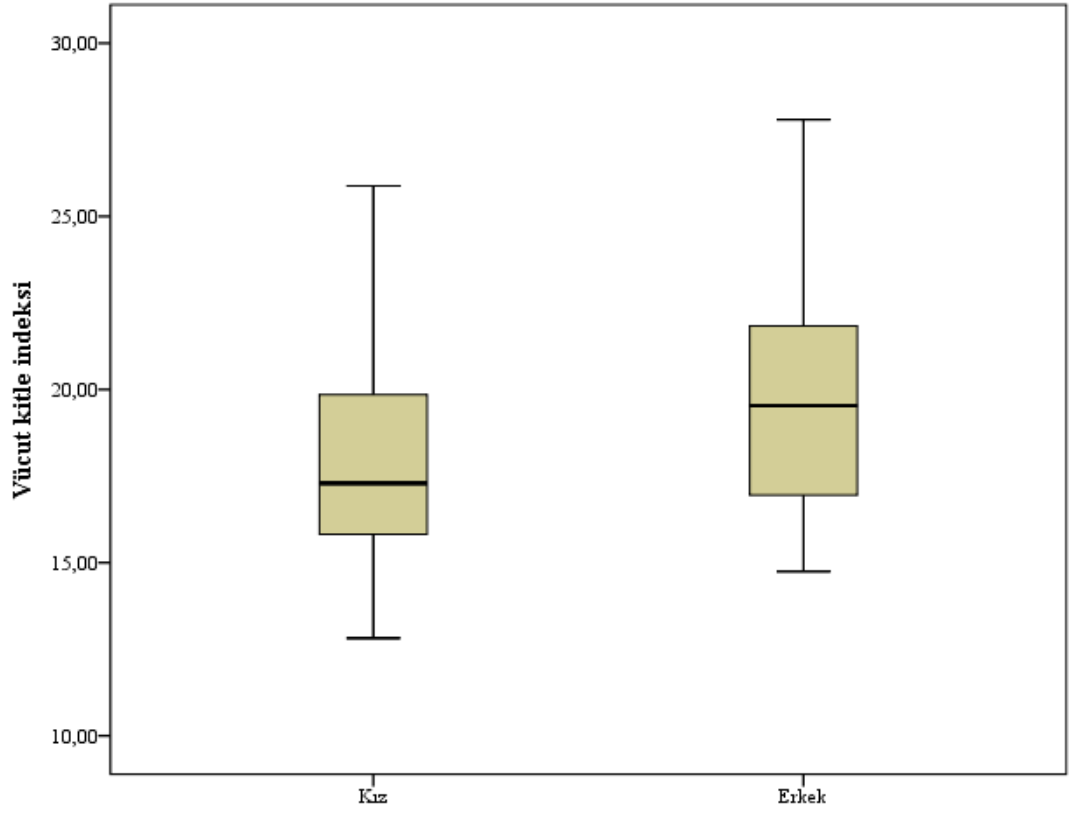
Tablo 9. Hastaların doğum ağırlığı, başvuru yaşı, boy ve tartısı, VKİ, kemik yaşı, kemik yaşı/takvim yaşı ortalamaları

	Ort	S.S.	Medyan	Min	Max
Doğum ağırlığı (kg)	3,09	$\pm 0,76$	3,15	1,00	9,00
Takvim yaşı (yıl)	6,79	$\pm 2,10$	7,34	,15	9,82
Vücut ağırlığı (kg)	28,52	$\pm 9,24$	27,80	7,60	61,70
Vücut ağırlığı (SD)	1,16	$\pm ,97$	1,02	-2,11	4,24
Boy (cm)	123,44	$\pm 14,94$	126,00	65,00	155,50
Boy (SD)	1,04	$\pm ,91$,92	-1,87	4,34
Vücut kitle indeksi	18,05	$\pm 3,11$	17,30	12,82	28,92
Vücut kitle indeksi (SD)	1,13	$\pm 1,73$,91	-1,73	17,70
Kemik yaşı	8,11	$\pm 2,20$	8,00	1,00	13,00
Kemik yaşı/Takvim yaşı	1,17	$\pm ,43$	1,13	,69	6,67

Hastaların cinsiyete göre doğum ağırlığı, başvuru yaşı, boy ve tartısı, VKİ, kemik yaşı karşılaştırılmıştır. Erkeklerin ortalama takvim yaşı (7,12±3,02) kızlara göre (6,76±2,00) daha yüksektir (p:0,004). Erkeklerin ortalama vücut ağırlığı (33,28±12,34) kızlara göre (28,11±8,83) daha fazladır (p:0,014). Erkeklerin ortalama boyu da (126,89±21,62) kızlara göre (123,14±14,23) daha fazladır (p:0,003). VKİ erkeklerde (19,73±3,31) kızlara göre (17,89±3,05) daha yüksektir (p:0,010). Erkeklerin ortalama kemik yaşı (9,81±2,22) kızlara göre (7,98±2,15) daha fazladır (p:0,002). (Tablo 10)

Tablo 10. Hastaların cinsiyete göre doğum ağırlığı, başvuru yaşı, boy ve tartısı, VKİ ve kemik yaşı

	Kız			Erkek			P
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Doğum ağırlığı (kg)	3,10	±,78	3,15	2,98	±,60	3,20	0,671
Takvim yaşı (yıl)	6,76	±2,00	7,29	7,12	±3,02	8,47	0,004
Vücut ağırlığı (kg)	28,11	±8,83	27,40	33,28	±12,34	34,95	0,014
Vücut ağırlığı (SD)	1,14	±,95	1,01	1,41	±1,22	1,39	0,345
Boy (cm)	123,14	±14,23	125,80	126,89	±21,62	132,25	0,003
Boy (SD)	1,04	±,91	,93	1,01	±1,02	,76	0,835
Vücut kitle indeksi	17,89	±3,05	17,13	19,73	±3,31	19,64	0,010
Vücut kitle indeksi (SD)	1,10	±1,79	,86	1,39	±,91	1,36	0,053
Kemik yaşı	7,98	±2,15	7,83	9,81	±2,22	10,00	0,002
Kemik yaşı/Takvim yaşı	1,16	±,43	1,12	1,31	±,50	1,20	0,066



Şekil 10. Cinsiyete göre VKİ değerleri

Tedavi alan hastaların doğum ağırlığı, başvuru yaşı, boy ve tartısı, VKİ, kemik yaşı, kemik yaşı/takvim yaşı karşılaştırılmıştır. Tedavi alan hastalarda takvim yaşı, vücut ağırlığı (kg), boy (cm), boy (SD), kemik yaşı, kemik yaşı/takvim yaşı değerleri tedavi almayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,050$). (Tablo 11)

Tablo 11. Tedavi alan hastaların doğum ağırlığı, başvuru yaşı, boy ve tartısı, VKİ, kemik yaşı, kemik yaşı/takvim yaşı

	Tedavi						p
	Yok			Var			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Doğum ağırlığı (kg)	3,08	±,66	3,20	3,16	±1,12	3,03	0,375
Takvim yaşı (yıl)	6,53	±2,14	7,22	7,91	±1,45	8,19	<0,001
Vücut ağırlığı (kg)	27,69	±9,22	26,90	32,08	±8,52	31,15	0,002
Vücut ağırlığı (SD)	1,12	±,99	,94	1,30	±,91	1,33	0,239
Boy (cm)	121,74	±15,12	125,50	131,11	±11,51	132,00	<0,001
Boy (SD)	,97	±,88	,88	1,33	±1,03	1,18	0,050
Vücut kitle indeksi	17,95	±3,16	17,17	18,40	±2,83	18,69	0,216
Vücut kitle indeksi (SD)	1,13	±1,89	,84	1,09	±,74	1,14	0,487
Kemik yaşı	7,68	±2,10	7,83	9,64	±1,88	10,00	<0,001
Kemik yaşı/Takvim yaşı	1,15	±,46	1,08	1,26	±,31	1,22	<0,001

Cinsiyete göre tanı ve tedavi oranları karşılaştırılmıştır. İzole/İnkomplet Prematür Adrenarş oranı erkeklerde (%69,57) kızlara göre (%44,49) daha yüksek iken Tedavi Alan Erken Puberte oranı kızlarda (%17,87) erkeklere göre (%17,39) daha yüksektir ($p<0,001$). (Tablo 12)

Tablo 12. Cinsiyete göre tanı ve tedavi oranları

		Kız		Erkek		p
		n	%	n	%	
Tanı	Genital erken kıllanma	4	(1,52)	3	(13,04)	<0,001
	İzole/İnkomplet Prematür Adrenarş	117	(44,49)	16	(69,57)	
	İzole/İnkomplet Prematür Telarş	79	(30,04)	0	(,00)	
	Periferik Erken Puberte	5	(1,90)	0	(,00)	
	Hızlı Progresif Erken Puberte	47	(17,87)	4	(17,39)	
	Yavaş Progresif Erken Puberte	11	(4,18)	0	(,00)	
Tedavi	Yok	216	(82,13)	19	(82,61)	0,954
	Var	47	(17,87)	4	(17,39)	

Gestasyonel yaş / doğum yaşına göre cinsiyet, tanı ve tedavi oranları karşılaştırılmıştır. Preterm hastalarda İzole/İnkomplet Prematür Adrenarş oranı (%84,62) term hastalara göre (%45,38) daha yüksektir (p:0,012). (Tablo 13)

Tablo 13. Gestasyonel yaşa göre cinsiyet, tanı ve tedavi oranları

		Doğum yaşı				P
		Preterm		Term		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	22	(84,62)	220	(92,05)	0,201
	Erkek	4	(15,38)	19	(7,95)	
Tanı	Genital erken kıllanma	0	(,00)	4	(1,68)	0,012
	İzole/İnkomplet Prematür Adrenarş	22	(84,62)	108	(45,38)	
	İzole/İnkomplet Prematür Telarş	2	(7,69)	63	(26,47)	
	Periferik Erken Puberte	0	(,00)	5	(2,10)	
	Hızlı Progresif Erken Puberte	2	(7,69)	48	(20,17)	
	Yavaş Progresif Erken Puberte	0	(,00)	10	(4,20)	
Tedavi	Yok	24	(92,31)	190	(79,83)	0,123
	Var	2	(7,69)	48	(20,17)	

Intrauterin büyüme geriliği varlığına göre cinsiyet, tanı ve tedavi oranları karşılaştırıldığında; intrauterin büyüme geriliği varlığı ile cinsiyet, tanı ve tedavi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (hepsi için $p > 0,050$). (Tablo 14)

Tablo 14. Intrauterin büyüme geriliği varlığına göre cinsiyet, tanı ve tedavi oranları

		Intrauterin büyüme geriliği				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	222	(91,36)	13	(92,86)	0,845
	Erkek	21	(8,64)	1	(7,14)	
Tanı	Genital erken kıllanma	3	(1,24)	0	(,00)	0,827
	İzole/İnkomplet Prematür Adrenarş	114	(47,11)	9	(64,29)	
	İzole/İnkomplet Prematür Telarş	62	(25,62)	3	(21,43)	
	Periferik Erken Puberte	5	(2,07)	0	(,00)	
	Hızlı Progresif Erken Puberte	48	(19,83)	2	(14,29)	
	Yavaş Progresif Erken Puberte	10	(4,13)	0	(,00)	
Tedavi	Yok	194	(80,17)	12	(85,71)	0,611
	Var	48	(19,83)	2	(14,29)	

Obezite varlığına göre cinsiyet, tanı ve tedavi oranları karşılaştırılmıştır. Obezite olan hastalarda İzole/İnkomplet Prematür Adrenarş olma oranı (%62,50) obezite olmayan hastalara göre (%35,46) daha yüksektir ($p < 0,001$). (Tablo 15)

Tablo 15. Obezite varlığına göre cinsiyet, tanı ve tedavi oranları

		Obezite				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	134	(94,37)	99	(88,39)	0,086
	Erkek	8	(5,63)	13	(11,61)	
Tanı	Genital erken kıllanma	3	(2,13)	0	(,00)	<0,001
	İzole/İnkomplet Prematür Adrenarş	50	(35,46)	70	(62,50)	
	İzole/İnkomplet Prematür Telarş	50	(35,46)	16	(14,29)	
	Periferik Erken Puberte	5	(3,55)	0	(,00)	
	Hızlı Progresif Erken Puberte	23	(16,31)	25	(22,32)	
	Yavaş Progresif Erken Puberte	10	(7,09)	1	(,89)	
Tedavi	Yok	119	(83,80)	86	(77,48)	0,203
	Var	23	(16,20)	25	(22,52)	

Tedavi alan hastalarda cinsiyet, doğum yaşı, obezite oranları karşılaştırıldığında; tedavi ile cinsiyet, doğum yaşı, intrauterin büyüme geriliği, obezite arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (hepsi için $p > 0,050$). (Tablo 16)

Tablo 16. Tedavi alan hastalarda cinsiyet, doğum yaşı, obezite oranları

		Tedavi				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	216	(91,91)	47	(92,16)	0,954
	Erkek	19	(8,09)	4	(7,84)	
Doğum yaşı	Preterm	24	(11,21)	2	(4,00)	0,123
	Term	190	(88,79)	48	(96,00)	
Intrauterin büyüme geriliği	Yok	194	(94,17)	48	(96,00)	0,611
	Var	12	(5,83)	2	(4,00)	
Obezite	Yok	119	(58,05)	23	(47,92)	0,203
	Var	86	(41,95)	25	(52,08)	

Doğum ağırlığı, başvuru takvim yaşı, vücut ağırlığı, boy, VKİ, kemik yaşı, izlem süresi ve tedaviye başlama yaşı arasındaki korelasyon incelenmiştir. Takvim yaşı ile vücut ağırlığı, boy, VKİ, kemik yaşı, tedavi başlangıç yaşı arasında pozitif yönlü korelasyon vardır. Vücut ağırlığı ile boy, VKİ, kemik yaşı, tedavi başlangıç yaşı arasında pozitif yönde korelasyon vardır. Boy ile VKİ, kemik yaşı, tedavi başlangıç yaşı arasında zitif yönlü korelasyon vardır. VKİ ile kemik yaşı, kemik yaşı/takvim yaşı arasında pozitif yönde korelasyon vardır. Kemik yaşı ile tedavi başlangıç yaşı arasında pozitif yönlü korelasyon vardır. (Tablo 17)

Tablo 17. Doğum ağırlığı, başvuru takvim yaşı, vücut ağırlığı, boy, VKİ, kemik yaşı, izlem süresi ve tedaviye başlama yaşı arasındaki korelasyon tablosu

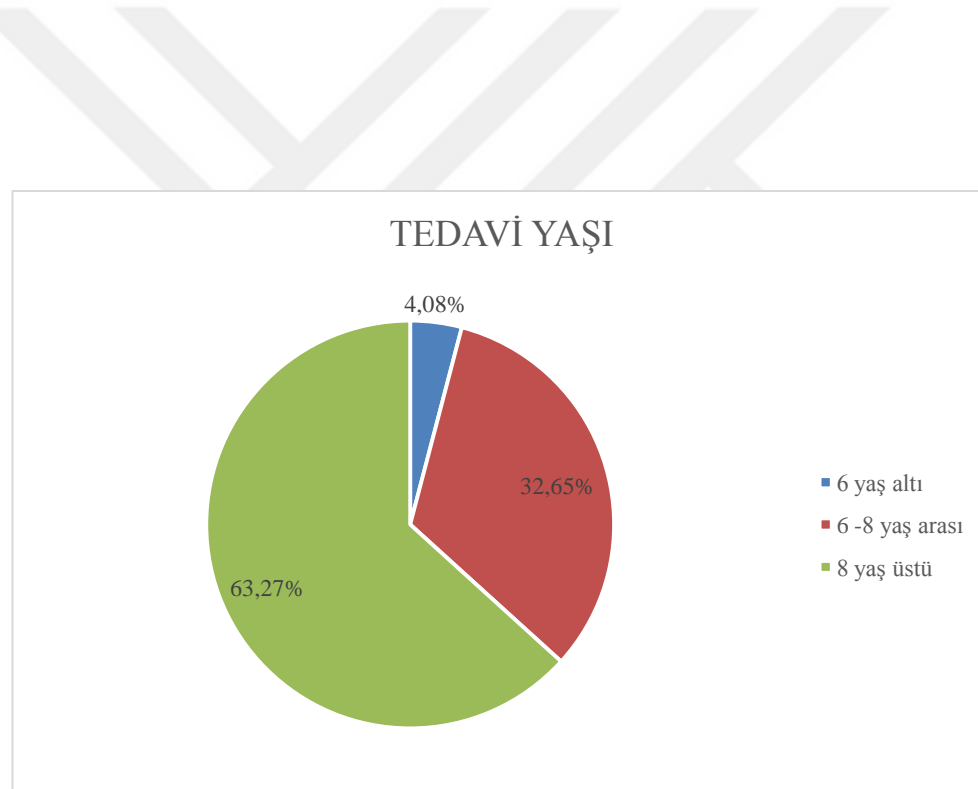
		T.Y.	V.A.	V.A. sds	Boy	Boy sds	VKİ	VKİ sds	K.Y.	KY/TY	İ.S.	T.B.Y.
D.A.	r	-0,047	0,016	-0,070	0,038	-0,014	0,006	-0,113	-0,063	-0,129	0,086	0,252
	p	0,462	0,799	0,301	0,545	0,833	0,926	0,095	0,361	0,063	0,301	0,099
T.Y.	r		0,651**	0,168**	0,757**	0,040	0,310**	0,162*	0,759**	0,120	-0,009	0,794**
	p		<0,001	0,010	<0,001	0,526	<0,001	0,013	<0,001	0,077	0,909	<0,001
V.A.	r			0,670**	0,867**	0,407**	0,818**	0,605**	0,714**	0,434**	-0,012	0,528**
	p			<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,883	<0,001
V.A. sds	r				0,459**	0,615**	0,703**	0,800**	0,345**	0,378**	-0,095	0,163
	p				<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,286	0,316
Boy	r					0,434**	0,506**	0,322**	0,795**	0,398**	-0,063	0,532**
	p					<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,439	<0,001
Boy sds	r						0,270**	0,278**	0,297**	0,394**	-0,063	0,084
	p						<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,461	0,578
VKİ	r							0,765**	0,434**	0,347**	0,021	0,246
	p							<0,001	<0,001	<0,001	0,807	0,116
VKİ sds	r								0,271**	0,248**	-0,122	0,027
	p								<0,001	0,001	0,174	0,866
K.Y.	r									0,657**	-0,066	0,579**
	p									<0,001	0,469	<0,001
KY/TY	r										-0,090	-0,050
	p										0,323	0,743

Doğum ağırlığı: D.A. , Takvim yaşı: T.Y. , Vücut ağırlığı: V.A. , Vücut ağırlığı sds: V.A. sds
Vücut kitle indeksi: VKİ , Vücut kitle indeksi sds: VKİ sds , Kemik yaşı: K.Y.
Kemik yaşı/Takvim yaşı: KY/TY , İzlem süresi (ay): İ.S. , Tedavi başlangıç yaşı: T.B.Y. (yıl)

Tedavi başlama yaşı 2 hastada (%4,08) 6 yaş altı, 16 hastada (%32,65) 6 - 8 yaş arası ve 31 hastada (%63,27) 8 yaş üstüdür. 32 hasta (%65,31) başvuru anında 17 hasta (%34,69) izlemde tedavi almıştır. (Tablo 18)

Tablo 18. Tedavi başlama yaşı, tedavi alma oranları

		n	%
Tedavi başlama yaşı	6 yaş altı	2	(4,08)
	6 - 8 yaş arası	16	(32,65)
	8 yaş üstü	31	(63,27)
Tedavi alma	Başvuru anında	32	(65,31)
	İzlemde	17	(34,69)



Şekil 11. Tedavi başlama yaşı dağılımı

Tedavi başlama yaşına göre cinsiyet, tedavi alma, intrauterin büyüme geriliği, obezite oranları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir (hepsi için $p>0,050$). (Tablo 19)

Tablo 19. Tedavi başlama yaşına göre cinsiyet, tedavi alma, intrauterin büyüme geriliği, obezite oranları

		Tedavi başlama yaşı						p
		6 yaş altı		6 - 8 yaş arası		8 yaş üstü		
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	2	(4,35)	16	(34,78)	28	(60,87)	0,395
	Erkek	0	(,00)	0	(,00)	3	(100,00)	
Tedavi alma	Başvuru anında	2	(6,25)	12	(37,50)	18	(56,25)	0,295
	İzlemde	0	(,00)	4	(23,53)	13	(76,47)	
Intrauterin büyüme geriliği	Yok	2	(4,35)	16	(34,78)	28	(60,87)	0,535
	Var	0	(,00)	0	(,00)	2	(100,00)	
Obezite	Yok	1	(4,55)	6	(27,27)	15	(68,18)	0,589
	Var	1	(4,17)	10	(41,67)	13	(54,17)	

Cinsiyet ve tanıya göre takvim yaşı karşılaştırılmıştır. Erkeklerin ortalama takvim yaşı (7,12±3,02) kızlara göre (6,76±2,00) daha yüksektir (p:0,004). Genital erken kıllanma tanısı alan hastaların takvim yaşı 0,74±0,35, İzole/İnkomplet Prematür Adrenarş tanılıların 7,47±0,90, İzole/İnkomplet Prematür Telarş tanılıların 5,32±2,61, Periferik Erken Puberte tanısı alanların 5,47±1,12, Santral Erken Puberte grubunu oluşturan Hızlı Progresif Erken Puberte tanılı hastaların takvim yaşı 7,91±1,45 ve Yavaş Progresif Erken Puberte tanısı alanların ise 7,03±1,10 saptandı. Tedavi alan grubu oluşturan Hızlı Progresif Erken Puberte hastalarının takvim yaşı (7,91±1,45) diğerlerine göre daha yüksektir (p < 0,001). (Tablo 20)

Tablo 20. Cinsiyet ve tanıya göre takvim yaşı ortalamaları

		Takvim yaşı			p
		Ort	s.s.	Medyan	
Cinsiyet	Kız	6,76	±2,00	7,29	0,004
	Erkek	7,12	±3,02	8,47	
Tanı	Genital erken kıllanma	0,74	±0,35	0,54	<0,001
	İzole/İnkomplet Prematür Adrenarş	7,47	±0,90	7,52	
	İzole/İnkomplet Prematür Telarş	5,32	±2,61	6,52	
	Periferik Erken Puberte	5,47	±1,12	5,41	
	Hızlı Progresif Erken Puberte	7,91	±1,45	8,19	
	Yavaş Progresif Erken Puberte	7,03	±1,10	7,12	

Hastaların takvim yaşlarının tanı ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 21. Hastaların takvim yaşlarının tanı ve cinsiyete göre dağılımı

Tanı	Cinsiyet	Takvim yaşı		
		Ort	s.s.	Medyan
Genital erken kıllanma	Kız	0,89	±0,55	0,89
	Erkek	0,63	±0,23	0,54
İzole/İnkomplet Prematür Adrenarş	Kız	7,35	±0,83	7,47
	Erkek	8,34	±,90	8,51
İzole/İnkomplet Prematür Telarş	Kız	5,32	±2,61	6,52
Periferik Erken Puberte	Kız	5,47	±1,12	5,41
Hızlı Progresif Erken Puberte	Kız	7,98	±1,18	8,13
	Erkek	7,10	±3,55	8,76
Yavaş Progresif Erken Puberte	Kız	7,03	±1,10	7,12

Tedavi alan erken puberte hastalarının takvim yaşı ve tedavi başlama yaşı, cinsiyete göre karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (hepsi için $p > 0,050$). (Tablo 22)

Tablo 22. Tedavi alan erken puberte hastaların takvim yaşı ve tedavi başlama yaşının cinsiyete göre karşılaştırılması

Tedavi Alan Erken Puberte	Genel			Kız			Erkek			p
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Takvim yaşı	8,05	±1,18	8,27	7,99	±1,19	8,16	8,87	±0,20	8,82	0,214
Tedavi başlama yaşı	8,20	±1,12	8,43	8,15	±1,14	8,29	8,87	±0,20	8,82	0,285

5 TARTIŞMA

Bu çalışmada, çocuk endokrinoloji polikliniğinde, erken puberte nedeniyle takip edilen hastaların demografik ve klinik verilerinin sunulması ile tanısal dağılımlarının ortaya konulması amaçlanmıştır. Erken puberte, sekonder seks karakterlerinin kızlarda 8 yaşından önce, erkeklerde ise 9 yaşından önce gelişmesi olarak tanımlanır ve yaklaşık her 5,000 çocuktan birini etkilemektedir (60). Erken puberte epifiz, plaklarının erken kapanması nedeniyle boy potansiyeli kaybına yol açabilir; ayrıca erken ergenlik sürecinin psikolojik açıdan da olumsuz sonuçları olabilmektedir (61-63). Genel olarak literatürde kızlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir ve kızlarda erkeklerden yaklaşık 10 kat daha sık görülür (60). Bizim çalışmamızda da erken puberte nedeniyle başvuran ya da tarafımıza yönlendirilen 360 hastanın 287'sinde erken puberte saptandı. Bunların 264'ü (%91,99) kız iken, 23'ü (%8,01) erkek hastalardan oluşuyordu. Bir başka ifade ile kızlarda yaklaşık 11,5 kat daha sık saptandı ve cinsiyet dağılımı yönünden sonucumuzun literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Diğer yandan polikliniğimizde değerlendirilen 360 hastanın 73'ü, yani yaklaşık %20,27'si normal puberte ile uyumluydu ve bunların 69'u (%94,5) kızlardan oluşuyordu. Bu hastalarda puberte zamanında başlamasına rağmen erken puberte şikayetleri ile başvuruların, özellikle ailelerinin aşırı kaygılı olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Kılıç ve ark. (64) tarafından yürütülen çalışmada erken puberte nedeniyle değerlendirilen 289 kız çocuğunun yaklaşık %22,1'inde normal puberte saptanmıştır.

Çalışmamızda erken puberte saptanan hastaların yaş ortalaması 7,34 yıldır. Erkeklerin yaş ortalaması 7,12 yıl iken, kızların yaş ortalaması 6,76 yıl idi. Rohani ve ark.'nın üçüncü basamak bir endokrin merkezde erken puberte tanılı hastaların verilerini sunduğu çalışmada 44 kız çocuğunun ortalama yaşı 7,43 yıl, erkeklerin ise 5,8 yıl saptanmıştır (65). Diğer bir çalışmada endokrinoloji merkezinde erken puberte nedeniyle takip edilen 106 kız ve 23 erkek çocuğunun yaşlarına bakıldığında yaş ortalamaları sırasıyla 6,6 yıl ve 7 yıl saptanmıştır (66). Yaş ortalamaları genel olarak literatür ile uyumludur.

Cesario ve ark. tarafından 1997 - 2006 yılları arasında yayımlanan makalelerin dahil edildiği bir derlemede genetik nedenler, etnisite, pediatrik obezite, çevresel toksinler, psikolojik stres ve seksüel yaşama/ortama daha erken maruz kalma erken puberte gelişiminde rol oynayan faktörler olarak bulunmuştur (60). Bizim çalışmamızda kontrol grubu olmadığından ya da eksperimental bir model oluşturulmadığından risk faktörleri tanımlanmamıştır; ancak literatür bilgileri doğrultusunda erken puberte için risk faktörleri arasında olan pediatrik obezite hastalarımızın 112' sinde (%44,09) görülmüştür ve obezitenin hasta grubunda önemini göstermektedir. İntrauterin büyüme geriliğinin erken puberte ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Avusturalya' da erken pubertesi olan 89 çocukta yapılan bir çalışmada intrauterin büyüme geriliği %35 sıklığında bulunmuştur (67). Literatürde farklı oranlar ve görüşler olmakla birlikte intrauterin büyüme geriliği ve erken puberte arasındaki ilişkinin olduğu konusunda görüş birliği vardır (68). Bizim de çalışmamızda erken puberte saptanan olguların 14' ünde (%5,45) intrauterin büyüme geriliği saptandı.

Erken puberte saptanan kız çocuklarının tanısal dağılımına baktığımızda %44,49' unda izole/inkomplet prematür adrenarş, %30,04' ünde izole/inkomplet prematür telarş, %17,87' sinde santral puberte, %1,90' ında periferik erken puberte ve %1,52' sinde genital erken kıllanma saptandı. Kılıç ve ark.' nın çalışmasında erken puberte saptanan 225 kız çocuğunda %18,2 oranında prematür pubarş, %24,9 oranında prematür telarş ve %56,9 erken puberte saptanmıştır (64). Erkek hastalarımızın tanısal dağılımına baktığımızda; %13,04' ünde genital erken kıllanma, %69,57' sinde izole/inkomplet prematür adrenarş ve %17,39' unda gerçek puberte saptandı. Erkek hastalarımız arasında periferik erken puberte olgusu saptanmadı.

Bizim periferik erken puberte tanısı alan olgularımızın tamamı kızdı ve hepsinde etyoloji, spontan regrese olan fonksiyonel over kistleri idi. Periferik erken puberte ile ilgili en geniş seri ülkemizde yürütülen çok merkezli çalışmaya ait olup kız hastalarda en sık nedeninin fonksiyonel over kisti (%37) olduğu vurgulanmıştır (69).

İzole prematür adrenarş tanısı alan olguların 117' si kız, 16' sı erkek idi. Bu olguların 4' ünde (%3,0) non klasik KAH saptandı. Literatürde erken pubertede non

klasik KAH sıklığı %2 - 5 arasında değişmektedir. Ülkemizde Erdev ve ark. (70) tarafından yapılan bir çalışmada erken puberteli hastalarda non klasik KAH oranı %5,7 olarak bildirilmiştir. Bu oran kızlarda %4,9 iken erkeklerde % 12,5 oranında bildirilmiştir. Bizim oranımızın literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Santral erken puberte tanısı alan hasta sayısı toplam 62 ve sıklığı %21,68 idi. Bunların 51' i (%17,83) tedavi alan grubu oluşturan hızlı progresif erken puberte, 11' i (%3,85) yavaş progresif erken puberte idi. Santral erken puberte sıklığı kızlarda %22,05 iken, erkeklerde %17,39 idi (K/E:1,27). Bu hastaların 2' sinde santral erken puberte ile neden - sonuç ilişkisi kurulabilecek santral patoloji saptandı. Bu olguların birisi serebral palsi olan 6,8 yaşında tanı almış kız hastaydı ve hidrosefali saptanarak beyin cerrahisi tarafından izleme alındı. Diğer hasta 1,7 yaşında başvuran bir erkek hasta idi ve kraniyal MRG'de hipotalamik hamartom saptandı. Bu hastada vurgulamak istediğimiz nokta hamartom tanısının ilk MRG'de değil 2. MRG'de saptanmış olmasıdır. Organik etiolojinin sık görüldüğü olgularda -erken yaşta santral erken puberte veya bu olgudaki erkek hasta gibi- seri MRG çekilmesi etiolojinin saptanması için gerekebilmektedir. Diğer organik bulgular tesadüfi olarak bulunmuştur. Örneğin hipofiz MRG ile değerlendirilen 3 hastada hipofiz mikroadenomu bulunmuştur ve insidentalomadır; yani tesadüfen saptanmış ve bu hastalar daha sonra erken puberte yönünden değerlendirilmiştir. İnsidentaloma prevalansı otopsi çalışmaları ile belirlenmiş ve ortalama %10,6 olarak bildirilmiştir. İnsidentalomalar her iki cinsiyette dengeli dağılım gösterirken neredeyse hepsi mikroadenomdur (71). Genel olarak santral erken puberte olan tüm erkeklerde ve 6 yaş altındaki tüm kızlarda MRG ile değerlendirilmesi gerektiği kabul edilmektedir. Ancak 6 - 8 yaş arasındaki kızlarda rutin olarak MRG konusu ise tartışmalıdır. Rutin olarak görüntüleme öneren çalışmalar olduğu gibi (71-74) farklı görüşler de mevcuttur (75,76). Fransa'da 197 kız çocuğunun dahil edildiği tek merkezli çalışmada 6 yaş altında erken pubertesi olan ya da 6 yaşı üstü olup östradiol seviyesi 45 pmol/L üzerinde olması durumunda organik nedenler düşünülmesi ve görüntüleme yapılması gerektiği vurgulanmıştır (74). Bu algoritma Avrupa' da yürütülen çok merkezli ve 443 kız çocuğunun dahil edildiği bir başka çalışma ile de doğrulanmıştır (71). Diğer yandan erken pubertesi olan ve kraniyal görüntülemesi yapılan 229 kız çocuğun dahil edildiği bir çalışmada MRG bulguları

değerlendirilmiştir. Erken puberte tanısı koyulan; ancak santral erken puberte dışında bir bulgusu olmayan 208 kız çocuğunun 13'ünde (%6,3) patolojik MRG bulgusu saptanmıştır. Bu olguların hepsi 6 yaş üzeridir ve 6 çocuk 8-9 yaşlarındadır. Toplam 20 hastada insidental MRG bulguları (%9,6) saptanmıştır. Diğer 21 hastada ise bilinen santral erken puberte patolojisi vardır. Sonuç olarak yazarlar 6 - 8 yaş arasında da organik nedenlerin sık görülebileceğini ve bu nedenle MRG gerektiğini belirtmişlerdir (75).

Erken pubertenin tanısal dağılımına baktığımızda, oranlar literatürdeki çalışmalara göre değişmekle birlikte, genel olarak kızlarda idiyopatik erken puberte ön plandadır (%90-95) ve bunu prematür telarş takip etmektedir. Erkeklerde ise nörojenik santral erken puberte (%60) ön plana çıkmaktadır (65). Endokrinoloji kliniğinde 10 yıllık sürede erken puberte tanısıyla takip edilen olguların (n=52) değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %41,6' sında santral erken puberte saptanmış ve bunun %87,5' lik kısmı idiyopatik, %12,5 ise nörojenik erken puberte olarak bulunmuştur. Diğer yandan %23,3' lük kısmında periferik erken puberte saptanmıştır ve KAH, ovaryan kistler, McCune-Albright Sendromu ve adrenal karsinomalar periferik etiyolojik nedenlerdir. Moayeri ve ark. (77) tarafından yürütülen bir çalışmada santral erken pubertesi olan kızların %90' ı idiyopatiktir. Erkeklerin ise %61' ı idiyopatik iken, %40 kadarında altta yatan bir neden saptanmıştır.

Santral erken puberte tanısı koyduğumuz kız olguların 47' sine hızlı progresif erken puberte tanısı ile GnRH analog tedavisi başlandı. Bu olguların oranı, tüm kız erken puberteler içerisinde %17,87 iken santral erken puberte tanısı konulanların içerisinde %81 idi. Santral erken puberte tanısı alan erkek hastaların sayısı ise 4 idi ve tamamına GnRH analog tedavisi başlandı. Sekiz yaş öncesi meme gelişimi saptanan kızlarda progresif ve non progresif erken puberte oranları konusunda yeterli veri yoktur. Kaplowitz ve ark. 'nın (78) erken puberte bulgularını değerlendirdiği 104 çocukta bu oranı % 9 olarak bulurken, ABD' de 223 kız çocuğunun değerlendirildiği başka bir çalışmada bu oran % 47 bulunmuştur (79). Mogensen ve ark. (80) 449 kız çocuğunda ise % 20 oranında santral erken puberte saptamıştır.

GnRH analoglarının özellikle kız çocuklarında kullanımı konusundan net olarak bir fikir birliği yoktur. Tartışmalı olan ilk konu tedavinin hangi yaşta başlandığında boya katkı yapacağıdır. Son uzlaşma raporlarında 6 yaşından önce tedavi başlanan olgularda boya katkı sağlandığı, 6 - 8 yaş arasında bu katkının kısmi olduğu, 8 yaşından sonra tedavi başlanılan olgularda ise katkı olmayacağı belirtilmiştir (81). Literatürde bu konuda farklı sonuçlar da vardır (82). Bir diğer tartışmalı konu, olası erken menarşın çocuklar üzerinde olumsuz etki yapıp yapmadığıdır; çünkü sadece menarşı ötelemek amacı ile GnRH analogları sıklıkla kullanılmaktadır (81). Bazı yazarlar olası menarş ötelemek için tedavi verilmesi yerine menarş gerçekleşikten sonra çocuk sorun yaşarsa tedavinin başlanmasının da bir seçenek olarak düşünülmesi gerektiğini savunmaktadır. Bizim serimizde kız çocuklarında tedavi başlama yaşı ortalaması 8,18 yıl idi. Bu durum tedavi başlanmasında gerekçemizin menarş ötelemek olduğunu düşündürmektedir. Hastaların % 65,31' ine başvuru sırasında, % 34,69' unda ise ortalama 3,78 aylık sürelik izlem sonucunda hızlı progresif erken puberte tanısı ile tedavi başlanmıştır. GnRH analogları santral erken pubertesi olan olgularda önerilmektedir ve GnRH analog tedavisinin başlanmasından 3 - 6 ay önce progresif pubertal gelişimin gösterilmesi önerilmiştir (73).

Çalışmamız retrospektif dizaynda yürütülmüştür; bu nedenle veriler dosya taraması ile elde edilmiştir. Başvuru şikayetleri, muayene ve klinik bilgiler dışındaki bazı sosyodemografik ve özgeçmişe ait bilgilerin ayrıntılı olarak anamnezde değerlendirilememiş olması limitasyon olarak belirtilmelidir. Yine de önceki çalışmalar ile kıyaslandığında çalışmamıza 360 hastanın dahil edilmesi, çalışmamızın güçlü yanlarından biridir. Bulgularımızın erken puberte bulguları ile başvuru yapan çocukların değerlendirilmesinde faydalı olacağı ve yol göstereceği kanaatindeyiz.

6 SONUÇ

Erken puberte bulguları ile başvuran 360 hastanın 287' sinde (%97,73) erken puberte saptandı; 73' ü (%20,27) normal puberte ile uyumluydu. Erken puberte tanısı alanların 264' ü (%91,99) kız iken, 23' ü (%8,01) erkeklerden oluşuyordu. Erken puberte oranı kızlarda erkeklerden yaklaşık 11,5 kat daha sıktı. Kızlarda ortalama tanı yaşı 6,75 yıl, erkeklerde ise 7,12 yıl saptandı.

Erken puberte saptanan kızların 117' sinde (%44,49) izole/inkomplet prematür adrenarş saptanmış olup 79' unda (%30,04) izole/inkomplet prematür telarş, 58' inde (%22,05) santral erken puberte (hızlı ve yavaş progresif), 5' inde (%1,90) periferik erken puberte ve 4' ünde (%1,52) genital erken kıllanma saptandı. Erkeklerin 16' sında (%69,57) izole/inkomplet prematür adrenarş saptanmış olup 4'ünde (%17,39) santral erken puberte ve 3' ünde (%13,04) genital erken kıllanma saptandı. Yani her iki cinste de etyolojide en sık izole/inkomplet prematür adrenarş saptandı.

Periferik erken puberte tanısı alan olgularımızın tamamı kızdı ve hepsinde etyoloji spontan regrese olan fonksiyonel over kistleri idi. İzole prematür adrenarş tanısı alan olguların 117' si kız, 16' sı erkek idi. Bu olguların 4' ünde (%3,0) non klasik KAH saptandı.

Santral erken puberte tanısı konulan hasta sayısı toplam 62 ve sıklığı %21,68 idi. Bunların 51' i (%17,83) hızlı progresif erken puberte olup tedavi alan grubu oluşturuyordu. 11' i (%3,85) ise yavaş progresif erken puberte idi. Santral erken puberte sıklığı kızlarda %22,05 iken, erkeklerde %17,39 idi (K/E:1,27). Bu hastaların 2' sinde santral erken puberte ile neden - sonuç ilişkisi kurulabilecek santral patoloji saptandı. Organik etiyolojinin sık görüldüğü olgularda seri MRG çekilmesi etiyolojinin saptanması için gerekebilmektedir.

Sonuçta erken puberte özellikle kız çocuklarında sık karşılaşılan bir endokrinolojik sorundur. Obezite erken puberte açısından önemli bir risk faktörüdür. Erken puberte nedeniyle değerlendirilen çocuklarda tanısal dağılım tamamen benign durumlardan tedavi gerektirecek önemli sorunlara kadar değişmektedir. İzole

prematür adrenarşlı olgular mutlaka non klasik KAH açısından denetlenmelidir. Santral erken puberte çoğunlukla idiyopatiktir ve olgularda GnRH analogu tedavisi başlanılmadan önce hızlı progresyondan emin olmak için bir süre izlem değerli bilgiler vermektedir. Biyokimyasal olarak santral erken puberte tanısı konulan bazı olgular non progresif veya yavaş progresif seyir göstermektedir. Bu olgularda izlem, gereksiz tedavi verilmesinin önüne geçecektir.

Çalışmamız sonuçlarının, erken puberte şikayetleri ile başvuru yapan çocukların değerlendirilmesinde faydalı olabileceği kanaatindeyiz. Prospektif ve uzun dönem takiplerin yapıldığı çalışmaların planlanması bu konuda verilerin doğruluğunu arttıracaktır.



7 KAYNAKLAR

1. Garibaldi L., Chemaitilly W., Physiology of puberty. Nelson textbook of pediatrics (19th ed) 2011.
2. Kliegman R, Stanton BM, Geme JS, Schor NF. Nelson tratado de pediatria: Elsevier Brasil; 2017.
3. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. Pediatrics. 2008;121(Suppl 3):S208-S17.
4. 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(6):1323-8.
5. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. Pediatrics. 2006;118(2):e391-e9.
6. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2009;1(4):164.
7. Garibaldi L., Chemaitilly W., Disorders of pubertal development. Nelson textbook of pediatrics (19th ed) 2011.
8. Salardi S, Cacciari E, Mainetti B, Mazzanti L, Pirazzoli P. Outcome of premature thelarche: relation to puberty and final height. Archives of disease in childhood. 1998;79(2):173-4.
9. Bourayou R, Giabicani E, Pouillot M, Brailly-Tabard S, Brauner R. Premature pubarche before one year of age: distinguishing between mini-puberty variants and precocious puberty. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2015;21:955.
10. Berberoğlu M. Erken Puberte. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2010;4(1).
11. Oerter Klein K. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1999;84(2):411-4.
12. Partsch C-J, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;16(1):165-89.
13. Williams RM, Ward CE, Hughes IA. Premature adrenarche. Archives of disease in childhood. 2012;97(3):250-4.
14. Kaplowitz P, Bloch C. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. Pediatrics. 2016;137(1):e20153732.

15. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human reproduction update*. 2004;10(2):135-47.
16. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J-P. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine reviews*. 2003;24(5):668-93.
17. Choi J-H, Yoo H-W. Control of puberty: genetics, endocrinology, and environment. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2013;20(1):62-8.
18. Parlaz A, Tekgöl N, Karademirci E, Öngel K. Ergenlik dönemi: fiziksel büyüme, psikolojik ve sosyal gelişim süreci. *Turkish Family Physician*. 2012;3(4):10-7.
19. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, Sevinç Ö. Pubertal development of Turkish children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2008;21(10):951-62.
20. Lomniczi A, Loche A, Castellano JM, Ronnekleiv OK, Bosch M, Kaidar G, et al. Epigenetic control of female puberty. *Nature neuroscience*. 2013;16(3):281.
21. Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, Ozbek MN, Yilmaz MB, Erdogan S, et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(7):629-35.
22. Delemarre-van de Waal HA. Environmental factors influencing growth and pubertal development. *Environmental health perspectives*. 1993;101(Suppl 2):39.
23. Parent A-S, Rasier G, Gerard A, Heger S, Roth C, Mastronardi C, et al. Early onset of puberty: tracking genetic and environmental factors. *Hormone Research in Paediatrics*. 2005;64(Suppl 2):41-7.
24. Buck Louis GM, Gray LE, Jr., Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*. 2008;121 (Suppl 3):S192-207.
25. Gohlke B, Woelfle J. Growth and puberty in German children: is there still a positive secular trend? *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(23):377-82.
26. Swerdloff RS, Odell WD. Hormonal mechanisms in the onset of puberty. *Postgrad Med J*. 1975;51(594):200-8.
27. Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(1):7-12.
28. Clements SA, Travers SH. Disorders of puberty. 6 ed 2013. 355-37 p.
29. Brook C, Clayton P, Brown R. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. 6 ed 2010.

30. Misra M, Lee M. Pediatric Endocrinology, A Practical Clinical Guide. 2005. 211-38 p.
31. Türkiye Milli Pediatri Derneği Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Ortak Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara 2014;4.
32. The Tanner Stages. Case 5b. Vermont Department of Health. 1999:1-2.
33. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;48:62-89.
34. Bereket A. A Critical Appraisal of the Effect of Gonadotropin-Releasing Hormon Analog Treatment on Adult Height of Girls with Central Precocious Puberty. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017;9(Supplement 2):33-48.
35. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(3):254-64.
36. Kumar M, Mukhopadhyay S, Dutta D. Challenges and controversies in diagnosis and management of gonadotropin dependent precocious puberty: An Indian perspective. Indian J Endocrinol Metab. 2015;19(2):228-35.
37. 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. 2013;8(7):e70931.
38. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Junior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. Arch Endocrinol Metab. 2016;60(2):163-72.
39. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(3):265-74.
40. Haddad N, Eugster E. An update on the treatment of precocious puberty in McCune-Albright syndrome and testotoxicosis. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007;20(6):653-61.
41. Marcos N, Salas M, Toda L. Pubertad adelantada. An Pediatr Contin. 2011;9(6):331-8.
42. Hernandez M. Pubertad precoz. . Rev Mexicano Med la Republica. 2011;4(1):1.
43. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, Montanari G, Giannone G, Cappa M, et al. The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(2):433-9.
44. Springer. Disease AL-E of MM. Premature Thelarche. 2009:1-4.

45. Cicek D, Savas-Erdeve S, Cetinkaya S, Aycan Z. Clinical follow-up data and the rate of development of precocious and rapidly progressive puberty in patients with premature thelarche. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(3):305-12.
46. Takakuwa S. Premature thelarche in later childhood demonstrates a pubertal response to GnRH stimulation test at one year after breast development. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2011;20(4):81-7.
47. Stoeva I, Kostova A. Premature adrenarche. *Pediatrics.* 2015;55(3):7-13.
48. Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, Barrett TG, Stewart PM, Krone N, et al. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):189-207.
49. Merckx M, Weyers S, Santegoeds R, De Schepper J. Menstrual-like vaginal bleeding in prepubertal girls: an unexplained condition. *Facts Views Vis Obgyn.* 2011;3(4):267-170.
50. Aydin BK, Saka N, Bas F, Yilmaz Y, Haliloglu B, Guran T, et al. Evaluation and Treatment Results of Ovarian Cysts in Childhood and Adolescence: A Multicenter, Retrospective Study of 100 Patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(4):449-55.
51. Öcal G. Erken puberte. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S (ed) *Pediatric Endocrinoloji.* 2003;1:155-88.
52. Kaplowitz PB. Delayed puberty. *Pediatrics in review.* 2010;31(5):189.
53. Garibaldi L., Chemaitilly W., Disorders of pubertal development. *Nelson textbook of pediatrics.* (20th ed) 2016.
54. Styne D, Brook C, Hindmarsh P. The physiology of puberty. 4 ed. Oxford: Blackwell Science 2001. 140-64 p.
55. Akata D. Puberte Bozukluklarında Radyolojik Değerlendirme. Yordam N, Alikasifoglu A, Bideci A, editors. *Ankara Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları-2;* 2006. 125-32 p.
56. Öcal G. Erken Puberte Tanısında Kullanılan Testler. Yordam N, Alikasifoglu A, Bideci A, editors. *Ankara: Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları-2;* 2006. 105-13 p.
57. Latronico AC, Brito VN, Carel J-C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2016;4(3):265-74.
58. Brook CG, Clayton P, Brown R. *Brook's clinical pediatric endocrinology:* John Wiley & Sons; 2009.
59. Kaplowitz PB, Backeljauw PF, Allen DB. Toward More Targeted and Cost-Effective Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Girls with Central Precocious Puberty. *Hormone research in paediatrics.* 2018;90(1):1-7.

60. Cesario SK, Hughes LA. Precocious puberty: a comprehensive review of literature. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*. 2007;36(3):263-74.
61. Mueller NT, Duncan BB, Barreto SM, Chor D, Bessel M, Aquino EM, et al. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cardiovascular diabetology*. 2014;13(1):22.
62. Golub MS, Collman GW, Foster PM, Kimmel CA, Rajpert-De Meyts E, Reiter EO, et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics*. 2008;121(Supplement 3):S218-S30.
63. Roberts C. Psychosocial dimensions of early-onset puberty and its treatment. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(3):195-7.
64. Kılıç A, Durmuş MS, Ünüvar E, Yıldız İ, Aydın BK, Uçar A, et al. Clinical and laboratory characteristics of children referred for early puberty: preponderance in 7-8 years of age. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2012;4(4):208.
65. Rohani F, Salehpur S, Saffari F. Etiology of precocious puberty, 10 years study in Endocrine Reserch Centre (Firouzgar), Tehran. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2012;10(1):1.
66. Shiva S, Fayyazi A, Melikian A, Shiva S. Causes and types of precocious puberty in north-west Iran. *Iranian journal of pediatrics*. 2012;22(4):487.
67. Neville K, Walker J. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(3):258-61.
68. Verkauskiene R, Petraitiene I, Wikland KA. Puberty in children born small for gestational age. *Hormone research in paediatrics*. 2013;80(2):69-77.
69. Atay Z, Yesilkaya E, Erdeve SS, Turan S, Akin L, Eren E, et al. The etiology and clinical features of non-CAH gonadotropin-independent precocious puberty: a multicenter study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(5):1980-8.
70. Erdeve SS, Berberoglu M, Yurur-Kutlay N, Sıklar Z, Hacıhamdıoğlu B, Tukun A, et al. Characteristics and prevalence of non-classical congenital adrenal hyperplasia with a V281I mutation in patients with premature pubarche. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2011;24(11-12):965-70.
71. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2008;37(1):151-71.
72. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(12):4455-61.

73. Carel J, Eugster E, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert M. on behalf of the members of the ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children *Pediatrics*. 2009;123(4):e752-e62.

74. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Bréart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics*. 2002;109(1):61-7.

75. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One*. 2012;7(1):e29829.

76. Ng S, Kumar Y, Cody D, Smith C, Didi M. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(5):414-8.

77. Moayeri H, Rabbani A. Frequency of different types of precocious puberty, determining the predisposing factor and need to treatment in children-Emam Hospital (1993-2000). *Tehran University Medical Journal*. 2002;60(2):124-30.

78. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(8):3644-50.

79. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics*. 2003;111(1):47-51.

80. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(5):1393-401.

81. Bereket A. A Critical Appraisal of the Effect of Gonadotropin-Releasing Hormon Analog Treatment on Adult Height of Girls with Central Precocious Puberty. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2017;9(Suppl 2):33.

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

8 EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Erken Puberte Nedeniyle Başvuran Çocukların Tanısal Değerlendirmesi”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili:(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Bülent HACİHAMDİOĞLU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Endokrinoloji Kliniği				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü. Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları E.AH.				
	DESTEKLEYİCİ					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
FAZ 3		<input type="checkbox"/>				
FAZ 4		<input type="checkbox"/>				
Gözlensel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>					
Diger ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma						
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			VI	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>
	BIY. MAT. TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	İLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr. Muzaffer FİNCANCI
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Erken Puberte Nedeniyle Başvuran Çocukların Tanısal Değerlendirmesi”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KARAR BİLGİLERİ	DİĞER:	<input type="checkbox"/>
	Karar No: 1073	Tarih: 18.08.2017
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. Çalışmanın Protokolünde hangi tarihler arasında yapılacağı, kaç hasta üzerinde planlandığı, çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri belirtilmemiş. Olgu rapor formu eksik. Başvuru dosyasının düzeltilerek tekrar başvurulmasına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr.Muzaffer FİNCANCI

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkili		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Uz.Dr.Muzaffer FİNCANCI	Enf. Hast. Ve Klin. Mik.	İstanbul EAH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Vefa Aslı ERDEMİR	Dermatoloji	İstanbul EAH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Yard.Doç.Dr.Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst. Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr.Verda TUNALIGİL	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Müh.MerveCOŞKUN	Biyomedikal	İstanbul İli Fatih Bölgesi Genel Sekr.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Av.Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Şinasi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Muzaffer FİNCANCI
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.