

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Filiz TÛTÛNCÛLER

**İDİOPATİK SANTRAL ERKEN PUBERTE TANILI
OLGULARDA GnRH ANALOG TEDAVİSİNİN BEDEN
KİTLE İNDEKSİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ayşe UĞUZ

EDİRNE-2018

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyim kazanmamda emeği geçen saygıdeğer tez hocam Prof. Dr.Filiz TÖTÖNCÖLER'e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Betöl ACUNAŐ'a ve hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALIHOğLU, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOğLU, Prof. Dr. Ölfet VATANSEVER, Prof. Dr. Emine NeŐe ÖZKAYIN, Prof. Dr. Rıdvan DURAN, Yrd. Doç. Dr. Yasemin KARAL, Yrd. Doç. Dr. Nükhet ALADAğ, Yrd.Doç.Dr.Tuba EREN ve tezimin istatistik analizleri için yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı AD öğretim üyesi Prof.Dr.Galip Ekuklu'ya, sevgili aileme, beraber çalıŐtıđım uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma ve Pediatri AD çalıŐanlarına teŐekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
PUBERTE	2
PUBERTEDE FİZİKSEL DEĞİŞİKLİKLER	5
NORMAL PUBERTAL GELİŞİM	6
ERKEN PUBERTE	11
SANTRAL (GONADOTROPİN BAĞIMLI, GERÇEK) ERKEN PUBERTE	11
ERKEN PUBERTEYE TANISAL YAKLAŞIM	13
TEDAVİ	15
İZLEM	18
GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
BULGULAR	23
TARTIŞMA	36
SONUÇLAR	43
ÖZET	45
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	48
EKLER	

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AS	: Androstenedion
BKİ	: Beden kitle indeksi
CMIA	: kemiluminesan mikropartikül enzim
DHEA	: Dehidroepiandrostenedion
DHEAS	: Dehidroepiandrostenedion sülfat
DHT	: Dihidrotestesteron
E2	: Östradiol
FEP	: Fizyolojik Erken Puberte
FSH	: Folikül stimulan hormon
GABA	: Gaba amino bütirik asit
GEP	: Gerçek Erken Puberte
GnRH	: Gonadotropin releasing/salgılatıcı hormon
HCG	: Human koryonik gonadotropin
HHG	: Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal
ICMA	: İmmunokemiluminesent
IFMA	: İmmunofluometrik assay
KY	: Kemik yaşı

LH	: Luteinize edici hormone
LHRH	: Luteinizan hormon releasing/salgılatıcı hormon
LPA	: Leuprolide asetat
MSS	: Merkezi sinir sistemi
PKOS	: Polikistik over sendromu
SDS	: Standart deviasyon skoru
SEP	: Santral Erken Puberte
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globülin
T	: Testosteron
TPA	: Triptorelin asetat
TY	: Takvim yaşı
VA	: Vücut ağırlığı
YEP	: Yalancı Erken Puberte
17-OHP	: 17-hidroksiprogesteron

GİRİŞ VE AMAÇ

Santral erken puberte (SEP), hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın erken aktive olması sonucu kızlarda 8, erkeklerde ise 9 yaşından önce ikincil cins özelliklerinin gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (1-5). SEP nedeni kızlarda çoğunlukla idiopatik iken erkeklerde organik nedenlere bağlı olabilir (4,6). SEP tanısı almış çocuklar tedavi edilmezlerse bu çocuklarda boy kısalığı, erken seksüel gelişim, erken menarş gibi sorunlarla karşılaşılabilir. Bu sorunların ortaya çıkmasını engellemek amacıyla SEP li olguların gonadotropin relasing/salgılatıcı hormon (GnRH) analogları ile fizyolojik ergenlik dönemine kadar tedavi edilmeleri gerekmektedir (2,3,6,7). GnRH analog tedavisi sırasında; enjeksiyon yerinde reaksiyon, ağrı ve steril abse (4), kilo artışı ve obeziteye eğilim gibi yan etkiler görülmektedir (1-3,5). Bu tedavinin uzun dönem yan etkisi ise polikistik over sendromu (PKOS) gelişimine yatkınlıktır (8). GnRH analog tedavisi sırasında ortaya çıkan en önemli yan etkilerinden biri beden kitle indeksindeki artış sonucu gelişen obezitedir (1-3,5). SEP li olguların bir kısmı tanı anında fazla tartılı ve obez iken, bazı olgularda ise tedavi sırasında beden kitle indeksinde artış sonucu obezite geliştiği saptanmıştır (1-3,5).

Bu çalışma ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde idiopatik SEP tanısı alan ve GnRH analogu ile pubertesi durdurulan kız olgularda tanı anında ve izlemde beden kitle indeks değişikliğinin karşılaştırılması ve tedavinin beden kitle indeksine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

PUBERTE

Puberte, ikincil cins özelliklerin gelişmesi sonucu üreme yeteneğinin kazanıldığı önemli bir dönemdir. Erkeklerde spermatogenez, kızlarda ovulasyon ile sonuçlanan bu dönem genetik, nöroendokrin ve çevresel etkenler tarafından kontrol edilir ve pek çok nöroendokrin ve fiziksel değişimi kapsamaktadır. Puberte hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın aktive olması ile başlar. Bu sürecin normal seyrinde başlayıp ilerleyebilmesi için sağlıklı bir HHG aksının olması gerekmektedir (9).

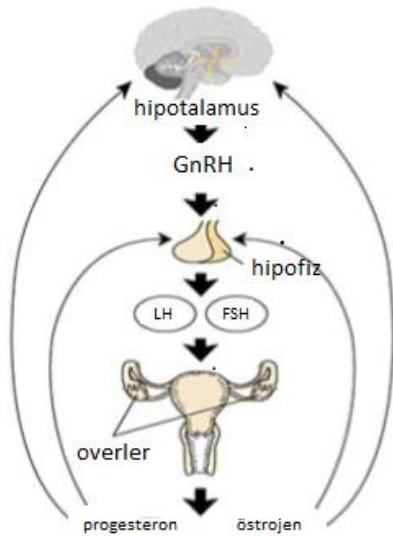
Puberte başlama mekanizması ve fizyolojisi

Pubertenin başlangıcı ve ilerleyişi çeşitli karmaşık nöroendokrin mekanizmalarla kontrol edilmektedir (10). Gebeliğin 20. haftasında hipotalamik GnRH'nın hipofizer gonadotropılara ulaşması ile hipotalamo-hipofizer portal sistem aktive olur. Doğumda her iki cinstede de hem gonad hormonları hem de gonadotropinler pubertal düzeylerdedir (mini-puberte). Mini puberte dönemi gonad olgunlaşması ve erkeklerde intrauterin dönemde başlayan beyin virilizasyonunun sürdürülmesi için etkin bir süreçtir. Mini pubertede artan gonadotropinlerin düzeyi 4-10. haftalarda en yüksek düzeye ulaşır 6. ay civarında düşer ve prepubertal düzeylere iner (11,12). Çocukluk döneminde gonad hormonlarının negatif geri denetim etkisi ve santral inhibitör mekanizmaların aktive oluşu ile GnRH nöronal sistem baskılanır (9). Puberte başlangıcında en önemli mekanizma GnRH nöronal sistemi üzerinde inhibitör mekanizmaların etkinliğinin azalması, aktivatör sistemlerin etkinliğinin artması ve gonad hormonlarına karşı hipotalamo-hipofizer sistemde oluşan negatif geri denetim sisteminin duyarlılığında azalma

meydana gelmesidir (10,13-15). Santral baskının sonlanmasında ve HHG aksının yeniden aktivasyonunda, nöroendokrin ve genetik denetim mekanizmaları önemli rol oynar (12,16).

GnRH pulsatil salınır. GnRH peptid yapıda bir hormondur, hipotalamustan hipofizer gonadotropinlerin salınımını sağlar. Yarılanma ömrü 2-4 dk'dır. GnRH'yı oluşturan nöronlar embriyonal dönemde olfaktör plaktan köken alıp mediyal bazal hipotalamusa göç etmiştir. X kromozomunda bulunan (Xp 22,3) KAL-1 geni bu göçten sorumlu tutulmaktadır. KAL-1 geni mutasyonunda hipogonadotropik hipogonadizm ile birlikte hipo/anosmi (Kallman sendromu) görülür (17,18). Ayrıca bugüne kadar ergenlik bozukluklarından sorumlu tutulan 20'den fazla tek gen defekti tanımlanmıştır. Özellikle nöroglial transkripsiyon genleri olan ve GnRH salınımında rol alan genler (KiSS1/GPR54 sinyal sistemi), pubertal sistemin oluşumu, aktivasyonu ve yaşam boyu işlevi açısından önem taşır (19).

GnRH hipotalamo-hipofizer portal sisteme aralıklı olarak salgılanır. Aralıklı GnRH salınımını inhibitör ve aktivatör nörotransmitterlerin, ve astroglial büyüme faktörlerinin kontrolü altındadır. Yenidoğan döneminde puberte düzeyinde aktif olan HHG aksı çocukluk döneminde inhibitör sistemlerin etkisinin artması ile baskılanmakta, puberte başlangıcında ise aktivatör sistemlerin etkisinin artması ile yeniden aktive olmaktadır (20,21). GnRH hipofizden gonadotropinlerin salınımını uyarmakta, gonadal hormonlar ise negatif veya pozitif geri denetim (feed back) mekanizmaları ile salınımı denetlemektedir (Şekil 1) (22,23). İnhibin over ve testislerden salgılanır ve folikül stimulan hormon (FSH) salınımını inhibe eder. Luteinize edici hormon (LH) pulslarının sıklığını azaltan ise progesterondur. Östrojen ise gonadotropin salınımı üzerine düşük düzeylerde negatif etki gösterirken, yüksek düzeylerde pozitif etki ile gonadotropin salınımını uyarır (22).



Şekil 1. Hipotalamus-Hipofiz-Gonad eksenini (23)

Pubertal aktivasyon için transsinaptik iletimdeki değişimleri ve aktivatör aminoasitleri içeren glial hücre-nöron sinyal yolağının aktive olması ve olgunlaşması gerekmektedir. Oktomer bağımlı promotor 2 (Oct 2), ökaryotik ribozom biogenezis protein (EAP1), tiroid transkripsiyon faktör 1 (TTF1), GnRH salınımından sorumlu olan ağın transkripsiyon faktörleridir. GnRH salınımında aktivatör sistemler glutamat ve kisspeptin, inhibitör sistemler ise gabaamino-bütirik asit (GABAerjik) ve opioidderjik sistemlerdir. Puberte başlamasında rol oynayan esas değişiklikler GABA reseptörleri aracılığı ile GABA sinyalinin azalması ve glutamat reseptörleri aracılığı ile (metabotropik ve inotropik) glutamat sinyalinin artmış olmasıdır (24). Ayrıca nöropeptid Y, norepinefrin, ve hipofizden salgılanan melatonin de puberte için uyarıcı etki göstermektedir. Nöropeptid Y ve norepinefrinin puberte başlama zamanından çok başlayan pubertenin devamında etkili olduğu düşünölmektedir (20).

Pubertal uyanmada transsinaptik etkileşimlerin yanı sıra astroglial etkileşimler de önemli ölçüde rol oynar. Astroglial yapılar büyüme faktörleri, kalsiyum ve glutamat,gibi nöroaktif maddeleri üretir ve nörotransmitter reseptörler içerirler. GnRH nöron fonksiyonlarına astroglial yapılar hücreler arası sinyal iletimindeki rolü ile etki etmektedir (glia-nöron düzenleyici sistem). GnRH nöronlarını etkileyen büyüme faktörleri nöroglinler, transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) ve epidermal büyüme faktörüdür (EGF) ayrıca hücreden hücreye sinyal iletiminde rol alırlar (20).

Puberte başlama zamanında son yıllarda 19.kromozom üzerinde bulunan Reseptör 54 (GPR54, kromozom 19p13,3) ve 1.kromozom üzerinde bulunan KISS1 geni (kromozom 1q32) üzerinde çalışmalara ağırlık verilmiştir. KISS1 geni hipotalamusta kisseptin proteinin sentezlenmesinden sorumludur. GPR54 reseptörü endojen ligandı olan kisseptine bağlanır ve GnRH'nın pulsatil salınımı ile puberte başlatılır (19). KISS1 nöronları Nörokinin B içerir. Nörokinin B TAC3 geni, nörokinin B reseptörü ise TAC3R geni tarafından kodlanır ve KiSS sistemi aktive olur. KISS1/GPR54 sistemini aktive eden mutasyonlar, idiyopatik santral erken puberteye, inaktive edici mutasyonlar ise normosmik hipogonadotropik hipogonadizme neden olur (25). Ayrıca KISS1/GPR54 sistemi aracılığı ile pulsatil GnRH salınımı için leptin ve cins steroidleri GnRH nöronlarında gerekli sinyali oluşturmaktadır. KISS1 ekspresyonu pek çok çevresel ve metabolik faktörlerden etkilenir. Leptin yağ doku yoğunluğu hakkında bize bilgi vermesinin yanı sıra arkuat nükleusta KISS1 transkripsiyonunu uyarıcı etkiye de sahiptir (17-19).

Pubertenin başlaması için GnRH pulsatil salınır, ve periferik dolaşıma LH ve FSH nın pulsatil salınımı uyarılır, LH ve FSH da gonadlarda reseptörlerine bağlanarak cins steroidlerinin salınımını ve gonadların olgunlaşmasını uyarır. GnRH çocukluk çağı boyunca puberte

başlangıç zamanına kadar küçük, fakat ilerleyici artışlarla salınır. GnRH salınımı puberte başlangıç zamanında önce geceleri, daha sonra ise gün boyu artış gösterir (26).

FSH ve LH alfa ve beta olarak adlandırılan iki alt ünite içeren glikoprotein yapıda heterodimerik hormonlardır. Ön hipofizdeki gonadotrop hücrelerden salınırlar. FSH erkeklerde; testosteron ile birlikte spermatogenez için gereklidir. FSH sertoli hücreleri üzerinde etki gösterir, LH ise leydig hücreleri üzerine etki gösterir. FSH kızlarda; androjenlerden östrojen üretimi ve ovaryan folliküllerin büyümesi için, erkeklerde ise seminifer tübüllerin olgunlaşması için gereklidir (9,26,27). Östrojen ve testosteron (T) dolaşımında büyük ölçüde seks steroid hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlı olarak bulunurlar. Östrojenin meme dokusu gelişimi, uterus gelişimi, vücut yağ dağılımı ve kemik olgunlaşması üzerine etkileri vardır. LH kızlarda ovulasyon başladıktan sonra ovaryan gestajen, erkeklerde ise leydig hücrelerinden testosteron sentezini uyarır .Erişkin bir erkekte salgılanan testesteronun %5'ten daha az bir kısmı adrenal kaynaklıdır. Testosteronun dolaşımında %45 kadarı SHBG'ne bağlanır, etkili olan form dolaşımında %3 oranında bulunan serbest formudur. Testosteron, testosteron nükleer reseptörlerine bağlanarak ya da 5 alfa redüktaz enzim aracılığı ile dihidrotetosterona (DHT) dönüşerek etki eder. Testosteron erkeklerde ikincil cins özelliklerinin kazanılmasından sorumludur (9).

PUBERTEDE FİZİKSEL DEĞİŞİKLİKLER

Tanımlar

- a) Gonadarş : Pubertede hipotalamo hipofizer gonadal aksın aktivasyonudur
- b) Telarş : Kızlarda meme gelişimidir.
- c) Pubarş : Seksüel kıl gelişimidir.
- d) Menarş : İlk menstrüasyon kanamasıdır.
- e) Adrenarş : Adrenal bezlerin hipotalamohipofizer gonadotropin (HHG) aksından bağımsız olarak gelişen pubertesidir. Adrenokortikotropik hormona (ACTH) verilen adrenal salgı yanıtının değişimini yansıtır. Adrenarş, adrenal bezlerden dihidroepiandrostenodion (DHEA) ve dihidroepiandrostenodion sulfat (DHEAS) gibi androjenlerin salınımı ile karakterizedir. Bu androjenlerin artışı pubertede her iki cinste de aksiller ve pubik kıllanmaya neden olur. Kızlarda androjen salınımını overlerden de kaynaklanmaktadır. Kızlarda pubertenin başlangıç şekli telarş olmasına karşın, %20'sinde pubarş pubertenin ilk bulgusu olabilir, erkeklerde ise pubertenin ilk bulgusu testis volümünün artmasıdır (28).

NORMAL PUBERTAL GELİŞİM

Pubertal gelişim evrelendirmesi kızlarda telarş ve pubik kıllanma erkeklerde ise testis volümü ve pubik kıllanma Tanner Marshall sınıflandırması kullanılarak yapılır (Tablo 1,2,3) (Şekil 2,3) (29-31)

Kızlarda Normal Pubertal Gelişim

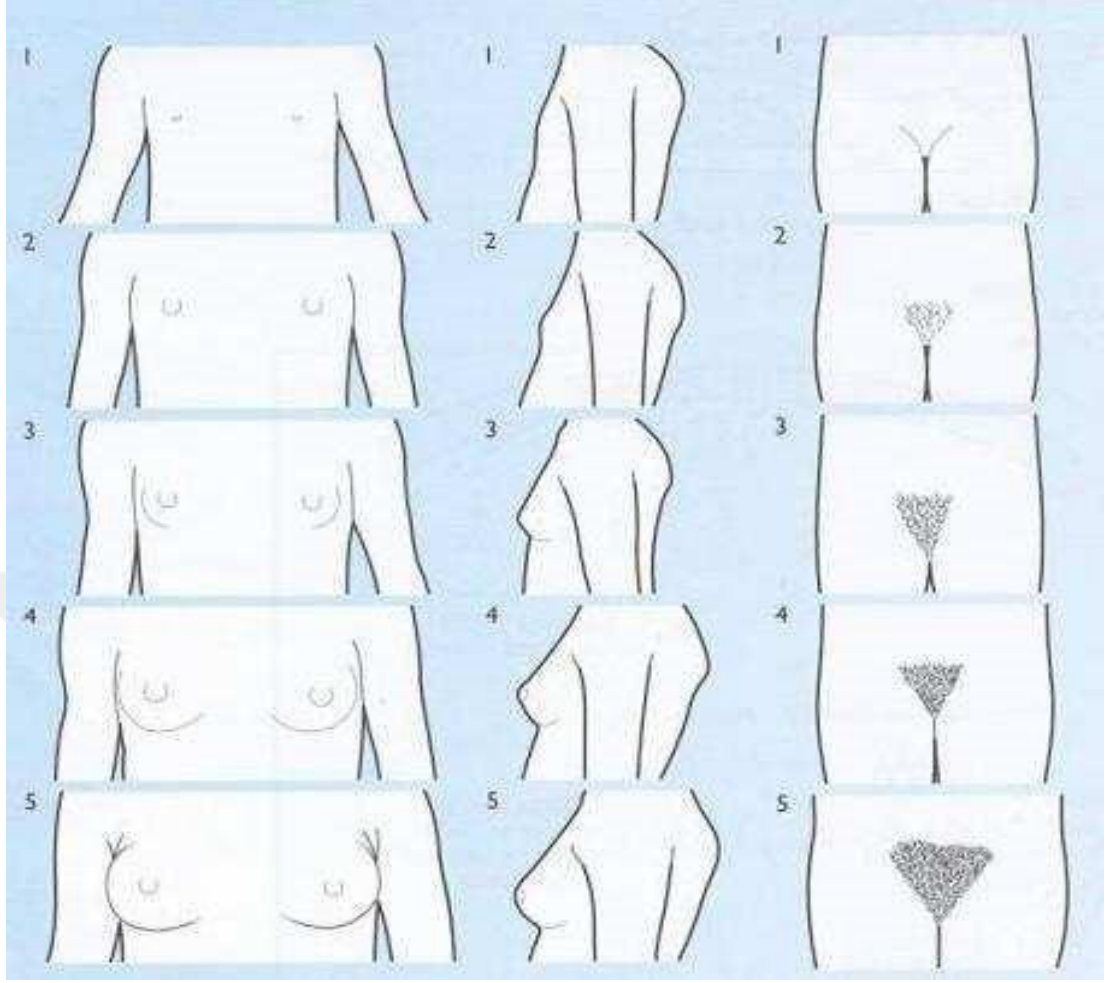
Pubertede HHG aksının aktive olması ile pulsatil GnRH salınımı ile serumda FSH ve LH artar, buna bağlı olarak da östradiol (E2) seviyelerinde artış görülür. İnhibin A ve inhibin B seviyeleri de artar (32). LH ve E2 seviyelerindeki artış gonadarşa neden olur. E2 meme gelişimi, genitalerde büyüme ve vajinal mukozanın olgunlaşması, endometriumda kalınlaşma, uterusu büyüme, vücut yağ dağılımında dişi tipi değişikliklere ve kemik olgunlaşmasına neden olur (28).

Tablo 1. Kızlarda Marshall ve Tanner evrelemesine göre meme gelişim evreleri (29)

Evre-1	Memeler henüz büyümeye başlamamıştır.
Evre-2	Areola ve papillanın ufak bir yumru oluşturacak şekilde kabarması ve areola çapında artma görülür.
Evre-3	Meme büyümüş, areola çapı daha fazla genişlemiştir. Areola ve meme konturları birbirinden ayrı değildir
Evre-4	Areola ve papilla daha fazla büyümüş olan meme üzerinde kabarak ikincil bir kitle oluşturmuştur.
Evre-5	Meme erişkin büyüklüğünde olup, areola geri çekilip meme kitlesine kaynamış ve papilla dışa doğru kabarmıştır.

Tablo 2. Kızlarda Marshall ve Tanner evrelemesine göre pubik kıllanma evreleri (29)

Evre-1	Pubik kıllanma henüz başlamamıştır.
Evre-2	Labium majus boyunca ve mons pubiste seyrek, az pigmente, ince, düz veya hafif kıvrımlı kıllardan oluşan kıllanma vardır
Evre-3	Kıllar daha kalın, pigmente, kıvrık ve sık olmak üzere, mons pubiste daha geniş bir alana yayılmıştır.
Evre-4	Kıllanma mons pubisi tamamen kaplamış ve uyluk iç yüzeylerine uzanmıştır.
Evre-5	Erişkin özelliklerinde kıllanma mevcuttur.



Şekil 2. Tanner ve Marshall evrelemesine göre kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma (30)

Kızlarda boy uzamasında hızlanma pubertenin ilk bulgusu sayılabilir. Aynı zamanda kilo alımı ve vücut yağ oranında artış da dikkat çeken bulgular arasındadır. Telarş ortalama 10-11 yaşlarında başlar ve bazen asimetrik de başlayabilmektedir. Evre 2 meme gelişimi ile menarş yaşı arasında ortalama 2-2.5 yıl vardır. Menarş yaşı kemik gelişimi/kemik yaşı ve lineer büyüme ile orantılıdır (28).

Marshall ve Tanner 1969 yılında meme gelişimi başlama yaşını 11.2 ± 1.1 olarak rapor etmişlerdir (29). Puberteye başlangıç yaşı ırklara göre farklılık göstermektedir. Kızlarda ortalama puberte başlangıç yaşı beyaz ırkta 8,0, siyah ırkta 6,6, Meksika-Amerikalı kızlarda 6,0 olarak saptanmıştır. Tanner evre 2 meme gelişimi ortalama beyaz ırkta 10,4, siyah ırkta 9,5, Meksika-Amerikalı kızlarda 9,8 yaşında başladığı kabul edilmiştir (33). Pubertenin Tanner evre 5 olarak tamamlanması ise beyaz ırkta 15,2, siyah ırkta 13,5, Meksika-Amerikalılarda ise 14,7 yaş olarak belirtilmiştir (33). ABD’de 1988-1994 yılları arasında yapılan The National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) çalışmasında meme gelişimi başlama yaşı

beyaz ırkta 10.3, Meksika kökenli Amerikalılarda 9.8, Afrika kökenli Amerikalılarda 9.5, pubarş yaşı ise beyaz ırkta 10.5, Afrika kökenli Amerikalılarda 9.5, Meksika kökenli Amerikalılarda 10.3 olarak menarş yaşı ise sırasıyla 12,55 , 12,06, 12,25 , olarak rapor edilmiştir (34-36). The Pediatric Research in Office Setting (PROS) 1997 yılında yapılan çalışmada 3-12 yaş arası 17077 kız değerlendirilmiştir. Afrika kökenli Amerikalı kızların %27.2'sinde, beyaz ırkın %6.7'sinde, 7 yaşında meme gelişimi veya pubik kıllanma başlamıştır. Meme gelişimi başlama yaşı Afrika kökenli Amerikalılarda ve beyaz ırkta sırasıyla 8.87 ± 1.93 ve 9.96 ± 1.82 , pubarş yaşı ise sırasıyla 8.78 ± 2.00 ve 10.51 ± 1.67 yaş, menarş yaşı ise sırasıyla 12.16 ± 1.21 ve 12.88 ± 1.20 olarak rapor edilmiştir (37).

ABD ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda 19. yy ile 20. yy ortalarına kadar olan dönem içinde menarş ve puberte başlangıç yaşının giderek düştüğü görülmüştür ve bu duruma yüzyılın eğilimi adı verilmiştir. Sanayileşmiş ülkelerde bu dönemlerde menarş yaşı her 10 senede bir ortalama 2-3 ay daha erkene kaymıştır. Seküler trendin devam edip etmediğine dair günümüzde farklı çalışmalarda farklı görüşler bildirilmiştir. Genel görüş ise menarş yaşının son 30-40 yılda büyük ölçüde değişime uğramadığı yönündedir (38).

Türkiye'de puberteye ilişkin çalışmalar sınırlı sayıdadır. İstanbul'da 1955- 1960 yılları arasında doğan yüksek sosyoekonomik düzey kız çocuklarında yapılan çalışmaya göre ortalama yaş meme gelişimi için $9,8 \pm 1,3$, menarş için ise $12,4 \pm 0,1$ olarak bildirilmiştir. 1975–80 yılları arasında doğan yüksek sosyoekonomik düzey çocuklarla yapılan bir puberte çalışmasından elde edilen veriler önceki bulgular arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu çalışmanın verilerine göre yüksek sosyoekonomik düzeye sahip Türk çocukları için puberte başlama yaşı ve pubertenin ilerleyişi, pek çok Avrupa ülkelerinde olduğu gibi son 30-40 yıl içinde önemli ölçüde değişiklik göstermemiştir (39). Neyzi ve Onat'ın çalışmalarında ise İstanbul'da yaşayan düşük sosyoekonomik düzey kız çocuklarının puberte başlama yaşı yüksek sosyoekonomik düzey çocuklara oranla 0,8–0,9 yıl ileride olduğu saptanmıştır (39). Ersoy ve ark. (40)'ın çalışmalarında menarş yaşında ($12,73 \pm 1,07$ ve $12,87 \pm 1,08$ yaş) yüksek ve düşük sosyoekonomik düzey gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Türk kızlarında meme gelişimi için başlangıç yaşı ortalama 10,35 –10,99, Tanner V erişkin evreye ulaşma yaşı ise 15-15,5 olarak belirlenmiştir.

Puberte başlama yaşı ırk, etnik köken, sosyoekonomik yaşam düzeyi, yüzyılın eğilimi gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Genetik etkenlerin yanında prenatal ve postnatal beslenme de puberte başlama zamanını etkiler. İntrauterin büyüme geriliği olan çocuklarda, evlat edinilen çocuklarda, hafif ve orta derecede obezitede puberte başlangıç yaşı erkene kayarken, kronik hastalıklar, ağır fiziksel egzersiz, araya giren fiziksel ve psikososyal sorunlar puberte

başlamasını geciktirebilir (12). Besinlerle alınan fitoöstrojenler (östrojen benzeri maddeler) ve endokrin sistem işlevini etkileyen bazı kimyasal maddeler de erken puberteye yol açar. Fitoöstrojenler östrojen reseptörlerine bağlanarak endojen hormon durumuna göre agonist veya antagonist etki göstererek ve pestisitler ve bazı izomerleri ise östrojen agonist veya androjen antagonist etki göstererek pubertenin normal sürecine etki eder (41).

Erkeklerde Normal Pubertal Gelişim

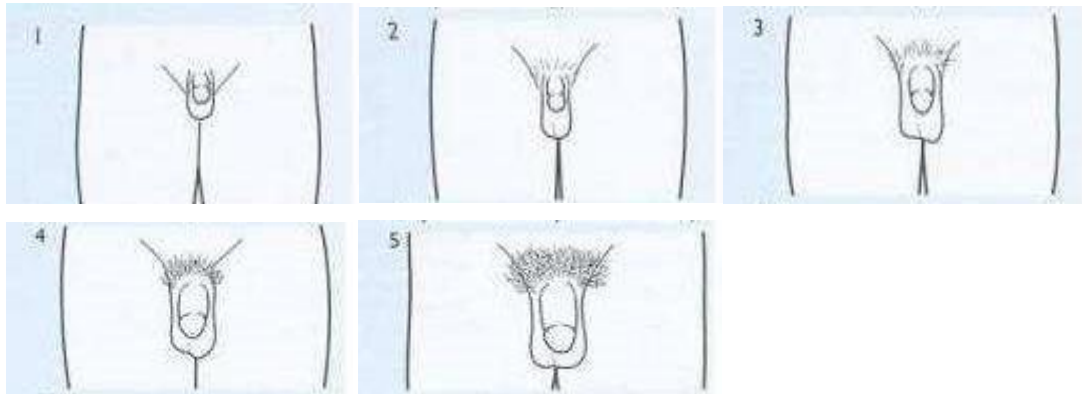
Erkeklerde pubertenin ilk bulgusu testis volümünün artmasıdır. Prader orkidometresi ile testis hacminin 4 ml ve üzeri olması veya uzun çapının 2.5 cm ve üzerinde olması pubertenin başladığını gösterir, testiküler volüm puberte evrelemesiyle orantılı olarak artış gösterir. Skrotum incelik ve skrotumda pigmentasyon ve penil büyümenin ardından pubarş görülür. Aksiller kıllanma puberte ortalarına doğru başlar ve ardından androjen duyarlı bölgelerde kıllanma ortaya çıkar (9).

Pubertede hipotalamo-hipofizer-gonadal aks aktivasyonu olur ve LH, FSH, testosteron artar. Adrenal ve testiküler kaynaklı androstenedion (AS), 17-hidroksiprogesteron (17OHP) gibi androjen öncülleri de aktive olur. Adrenarştan dihidroepiandrostenodion (DHEA) ve dihidroepiandrostenodion sülfat (DHEAS) artışı sorumludur (9). İnhibin B düzeyi puberte başlangıcından önce yavaşça artar. İnhibin B düzeyi; sertoli hücre rezervi ve işlevinin göstergesidir. Testosteron ve inhibin B düzeylerinin, erken pubertede gözlenen nokturnal LH salınımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (42).

Boy uzama atağı genital evre Tanner IV-V'te, ortalama 13-14 yaşlarında görülür. Aksiller ve pubik kıllanma androjenlerin etkisi ile başlar, apokrin bezlerin olgunlaşması ile de ter kokusunda değişiklik ve akne gelişimi görülür. Histolojik olarak spermatogenez 11-15 yaşları arasında saptanabilir. Gonadal Tanner evre III-IV, pubik kıllanma tanner evre II-IV arasında iken ve kemik yaşı ortalama 13.5 olduğunda spermarş görülür. Spermarş sabah alınan idrar örneğinde spermin bulunmasıdır. Spermlerin yetişkin morfoloji, motilite ve konsantrasyonunda saptanabilmesi için kemik yaşı en az 17 olmalıdır (28). Marshall ve Tanner 1969 yılında puberte başlama yaşını erkeklerde ortalama 11.6 ± 0.09 yaş olarak bildirmişlerdir (43). ABD'de 1988-1994 yılları arasında yapılan NHANES III çalışmasında erkeklerde pubarş yaşı ortalama beyaz ırkta 12, Afrika kökenli Amerikalılarda 11.2, Meksika kökenli Amerikalılarda 12.3, erkeklerde genital gelişim yaşı ise sırasıyla 10.1, 9.5, 10.4 olarak bildirilmiştir (44).

Tablo 3. Erkeklerde Marshall ve Tanner evrelemesine göre pubik kıllanma ve genital gelişim evreleri (31)

Puberte evrelemesi	Pubik kıllanma	Testis volümü
Evre-1	Penis erken çocukluk dönemiyle aynı henüz pubik kıllanma yok.	<4 ml
Evre-2	Pubik kıllanma ve testis hacminde artış. Skrotum büyümüş, pigmentasyon başlamış ve derisi gergin. Penis Tanner Evre 1 ile benzer, hafif büyümüş, skrotum tabanında az miktarda ince tüyler var.	4-9 ml
Evre-3	Testis ve skrotum büyümeye devam eder. Penis çapında ve boyunda artış. Simfizis pubisin üzerinde, orta miktarda kıvrıkcık, renkli ve kaba kıllar görülür.	9-14 ml
Evre-4	Penisin uç kısmı daha büyük ve geniş skrotum daha koyu renkte. Penis uzunluk ve çapı daha da artar ve kıllanma pubik bileşkeyi geçerek yayılır.	15-20 ml
Evre-5	Skrotum ve penis erişkin boydadır. Kıllanma kasıkların medialine doğru dağılmıştır	≥20 ml



Şekil 3. Tanner ve Marshall evrelemesine göre erkeklerde pubik kıllanma ve genital gelişim (30)

ERKEN PUBERTE

İkincil cins özelliklerin normal popülasyona göre 2,5 standart deviasyon skorundan (SDS) daha erken yaşta (kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce) başlamasına erken puberte denir. Ayrıca kızlarda menarşın 9 yaşından önce görülmesi de erken puberte olarak tanımlanır. Kızlar erken puberteye erkeklere göre daha yatkındırlar ve kızlarda erken puberte erkeklere oranla 4-10 kat fazla görülür. Olguların yaklaşık 2/3'ü veya daha fazlası idiopatikdir (45-49)

Bazı çalışmalarda puberte başlangıç yaşının kızlarda 7,7, erkeklerde ise 7,6 yaşa kadar kaydığı görülmüştür. Görüş ayrılıklarının yaşandığı bu konuda 7-8 yaş arası gri bölge olarak tanımlanmaktadır. Bu yaş grubunda kızlarda erken puberte, fizyolojik erken puberte, erkene kaymış puberte ,hızlı ilerleyen telarş varyantı gibi terimlerle adlandırılabilir (26,45,47,48). Erken puberte tedavi edilmezse erişkin final boyda kısalık, erken seksüel gelişim, psikososyal sorunlar gibi önemli sorunlara yol açar. Bu nedenle erken tanı ve gereklilik durumunda tedavi önemlidir (12,45,48). Erken puberte, HHG aksının aktive olup olmamasına bağlı olarak,gonadotropin bağımlı (santral/gerçek), gonadotropin bağımsız (periferik/yalancı) ve kombine erken puberte olarak sınıflandırılır. Tablo 4'te erken puberte sınıflaması ve altta yatan nedenler verilmiştir. Santral erken puberte (SEP) HHG aksının erken aktivasyonuna bağlı ortaya çıkar. Periferik erken pubertede ise HHG aksı baskılıdır ve erken puberte bu grupta endojen ve/veya eksojen cins steroidlerin salınımına bağlı gelişir (12,45,46).

SANTRAL (GONADOTROPİN BAĞIMLI, GERÇEK) ERKEN PUBERTE

Santral erken puberte veya gerçek erken puberte olarak adlandırılır. HHG ekseninin erken olgunlaşması SEP'e neden olur. Görülme sıklığı 1/5000-1/10000'dir. SEP kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma ile , erkeklerde ise testis büyümesi ve pubik kıllanma ile bulgu verir. Her zaman izoseksüeldir. Puberte erken başlamıştır ancak normal fizyolojisinde ilerler. Bu hastalarda yaşına göre uzama ve büyüme hızı artmış, kemik yaşı ileridir (9).

Tablo 4. Erken puberte etyolojik sınıflaması (45)

ERKEN PUBERTE ETYOLOJİK SINIFLAMASI	
A)Santral (gonadotropin bağımlı) erken puberte	
İdiopatik gerçek erken puberte	Sporadik veya ailesel (en sık neden)
Santral sinir sistemi tümörlerine ikincil	Optik gliom, astrositom, kraniofarengiom, ependimom, gliom, LH salgılayan adenom, pinealoma, medulloblastom
Santral sinir sistemi bozukluklarına ikincil	Hipotalamik hamartom, konjenital anomaliler (araknoid veya suprasellar kist, meningomyelosel, boş sella sendromu, septo-optik displazi), ciddi kafa travması, radyoterapi
Geriyeye dönüşümlü nedenler	Bası (abse, hidrocefali)
B)Kombine (santral ve periferik) erken puberte	
Tedavi edilmiş konjenital adrenal hiperplazi	
McCune Albright Sendromu (geç dönem)	
Ailevi testotoksikoz (geç dönem)	
C)Periferik (gonadotropin bağımsız) erken puberte	
Kızlarda	
İzoseksüel; McCune Albright Sendromu Otonom over kistleri Over tümörleri Ollier hastalığı ile ilişkili Granüloza teka hücreli tümörler Teratom, koryoepitelyoma, Peutz-Jeghers sendromu ile ilişkili anuler tubuluslu seks kord tümörler Feminizan adrenokortikal tümörler Primer hipotiroidizm Dışarıdan östrojen maruziyeti	Heteroseksüel; Konjenital adrenal hiperplazi Adrenal tümörler Over tümörleri Glukokortikoid reseptör defektleri Dışarıdan androjen maruziyeti
Erkeklerde	
İzoseksüel; Konjenital adrenal hiperplazi Adrenokortikal tümörler Leydig hücreli tümörler Erkeklerde görülen ailesel erken puberte(izole, Pseudohipoparatiroidizm ilişkili) HCG salgılayan tümörler Teratom Glukokortikoid reseptör defekti Primer hipotiroidizm Dışarıdan androjen maruziyeti	Heteroseksüel; Feminizan adrenokortikal tümör Peutz-Jeghers sendromu ile ilişkili anuler tubuluslu seks kord tümörler Dışarıdan östrojen maruziyeti
D) Normal varyant puberte bozuklukları	
Prematüre telarş, prematüre adrenarş, prematür menarş	

ERKEN PUBERTEYE TANISAL YAKLAŞIM

Öykü

Öyküde bulguların başlama zamanı, ilerleme hızı, son 6-12 aylık dönemde büyüme hızı, pubertal bulgulara ek olarak ikincil cins özelliklerinin (akne, yağlı cilt, kızlarda vajinal kanama, erkeklerde ereksiyon ve gece ejakulasyonu) gelişimi öğrenilmelidir. Ailede erken ergenlik öyküsü sorgulanmalıdır. Anne, baba ve kardeşlerde puberte başlama zamanı not edilmeli, büyüme hızında artış, baş ağrısı, nöbet ve karın ağrısı sorgulanmalıdır. Merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığı, travma öyküsü, ekzojen seks steroidi maruziyeti araştırılmalıdır (49).

Fizik Muayene

Vücut ağırlığı ve boy ölçülmeli, yıllık büyüme hızı hesaplanmalıdır. Pubertal evreleme Tanner Marshall yöntemine göre yapılmalıdır. Erken puberte bulgusu olmadığında dahi olguların en az 6 ay süreyle takibi gereklidir. Erken puberte tanılı kız olgular diğer kızlara göre daha hızlı büyürler (50). Fizik muayenede artmış kafa içi basıncı açısından fundoskopik muayeneye ve Nörofibromatozis, Mac-Cune Albright sendromu açısından kafeola lekeleri için dermatolojik muayeneye özellikle dikkat edilmelidir. Görme alanı kaybı varsa olası intrakraniyal kitle mutlaka dışlanmalıdır (49).

Laboratuvar

İlk hormonal değerlendirme gonadotropinleri ve cinse özgü seks steroidlerini içermelidir. Serum E2 seviyesi erken pubertesi olan kızlarda normal pubertal kızlarda görüldüğü gibi dalgalanma gösterir ve genelde 12 pg/ml'nin üstündedir. Tümoral olgularda bazal E2>75 pg/ml üzerinde bulunabilir. Over kistlerine bağlı östrojen salınımında E2 düzeyleri folikül kistinin dönemine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. SEP'te bazal LH yüksekliği, yalancı erken pubertede (YEP) ise bazal LH'nın baskılanmış olması önemli bir bulgudur. Erken puberteli bir çocukta eğer bazal LH seviyesi artmışsa (>5 mIU/ml) SEP tanısı konulabilir. LH/FSH oranının 0,2 den büyük olması da SEP tanısı için destekleyicidir. Düşük veya normal seviyede bazal LH düzeyine sahip olan hastalarda tanı için GnRH uyarı testi gereklidir. GnRH uyarı testi günümüzde hala tek ve en önemli ayırıcı tanı testidir (9,51).

Klasik gonadotropin salgılatıcı hormon testi: Test için 2,5 µgr/kg (mak:100 µgr) luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) kullanılır. Sabah yapılan LHRH sonrası 120 dakika süre ile 30 dakikada bir LH ve FSH düzeyleri için kan alınmasını gerektirir. Kızlarda uyarılmış serum LH düzeyi radyoimmün assay (RIA) ile >15 mIU/ml, immunofluometric assay

(IFMA) ile >6 mIU/ml ve immunokemiluminesent (ICMA) ile >5 mIU/ml ise pubertal kabul edilir. Uyarılmış serum LH, FSH düzeylerinden çok uyarılmış LH/FSH önemlidir. RIA'da bu oran >1 , (IFMA) >0.7 , ICMA'da >0.3 olduğunda puberte ile uyumlu kabul edilmektedir (9,51).

Düşük doz gonadotropin salgılatıcı hormon ile yapılan gonadotropin uyarı testi: GnRH i.v fizyolojik dozu olan 10 µgr uygulanır ve 0., 20., ve 60. dakikalarda kan örneği alınır. Doruk LH (d LH) $>3,1$ IU/L, d LH/d FSH oranının >0.32 olması pubertal kabul edilir (9,51).

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti ile uyarı testi: Bu testte 50 µgr/kg GnRH agonisti subkutan olarak uygulanır, 30., 60. ve 120. dakikalarda kan örnekleri alınır. Tedavi denetimi içinse tedavi dozunu izleyen 120. dakikada serum gonadotropin düzeyi ölçümü için kan örnekleri alınır. Bu testte istenen baskılanmış dLH düzeyleri klasik teste göre daha yüksek (ICMA, IFMA ile 4- 6.6 mIU/ml) verilmektedir. Gonadotropin salgılatıcı hormon yanıtlarına göre; SEP'te LH dominant pubertal yanıt, YEP'te LH, FSH baskılı yanıt, prematür telarşta FSH dominant yanıt, yavaş ilerleyen erken pubertede ise FSH dominant, LH erken pubertal yanıt alınır (9,51). Prematür telarşlı 2 yaşından küçük olgularda FSH ile birlikte LH da yüksek bulunabilir fakat yine de dominant yanıt FSH'dır. Bu nedenle LH/FSH oranı prepubertaldir. SEP'li kız olgular hem prepubertal hem de pubertal olgulardan daha yüksek LH düzeylerine sahiptirler (46). Hormonal düzeylerle organik yada idiyopatik SEP etiyolojik değerlendirilmesi yapılamaz (52). Her iki cinste de SEP tanısı klinik bulgu ve takiplerle bütünleştirilerek yapılmalıdır. Bazal plazma testosteron düzeyleri erkeklerde YEP olan olgularda daha yüksek olmakla birlikte SEP'li olgularda da yüksek saptanır. Kızlarda ise östrojen düzeyinin tanı değeri sınırlıdır. Birçok SEP tanılı olguda normal düzeyde olduğu görülmüştür (26). Kliniğe göre diğer hormonal parametreler (tiroid fonksiyon testleri, büyüme hormonu) de istenebilir. YEP'te T, E2, LH, FSH, kortizol, DHEA, DHEA-S, 17OHP düzeyine bakılmalıdır. Özellikle erkeklerde HCG salgılayan tümörler açısından HCG düzeyine bakılmalıdır (49).

Radyoloji

Kemik Yaşı: Klinik bulgular tamamlanmamış erken puberteyle ve kemik yaşı da takvim yaşıyla (TY) uyumluysa ayrıntılı incelemeye gerek yoktur. Hasta düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Kemik yaşının (KY) takvim yaşından ileri olması ek inceleme gerektirecek önemli bir bulgudur (53).

Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): SEP tanısı almış olan 6 yaş altındaki tüm olgulara ve 6-8 yaş arasındaki nörolojik bulgusu olan olgulara MSS kaynaklı sorunları dışlamak için kranial görüntüleme yapılmalıdır (9). Hipotalamik ve infundibüler lezyonları tanımak için kontrastlı MRG gereklidir (54). Hipofizer mikroadenomların SEP ile

ilişkisi olduğuna dair yeterince kanıt yoktur. Bu nedenle vakaların çoğunda kontrasta gerek kalmaz (49).

Pelvik ultrasonografi: Prepubertal olgularda uterus yüksekliği 35 mm'den az, overin uzun çapı ise 20 mm'den az olmalıdır. Overlerin bilateral büyük olması SEP'in önemli ölçütlerinden birisidir (55). Uterus yüksekliğinin artması ≥ 35 mm ve tübüler şeklinin armut görünümünü alması önemli bir bulgudur. Endometrium kalınlığı 6-8 mm'ye ulaştığında genellikle menarş başlar (26). Normal prepubertal kızlarda iyi huylu over kistleri ve mikrokistik yapı görülebilse de over boyutlarınının 3 ml'nin üzerine çıkması ve 4 mm'den büyük sayı olarak 6'dan fazla over folikül kistlerinin görülmesi durumunda fonksiyonel bulgular ortaya çıkabilir (53). Over kistleri sık yinelenme gösteriyorsa ve tek taraflıysa ayırıcı tanıda Mc Cune Albright sendromu düşünülmelidir. YEP'li erkek olgularda leydig hücreli tümörü dışlamak için testis USG'si yapılmalıdır (49).

TEDAVİ

SEP'e yol açan durum organik bir lezyon ise altta yatan patolojiye yönelik tedavi uygulanmalıdır. Çoğu olgu için GnRH analogları ile tedavi güvenilir ve etkindir. Tedavi kararı verirken hedef hastayı normal erişkin boya ulaştırmaktır. Ancak insitu olarak kalan hipotalamik hamartomlara bağlı SEP olgularında nöroradyolojik takip yeterlidir. SEP li olgularda ilk tedavi seçeneği gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonist tedavisidir. Bu tedavi seçeneği idiyopatik, benign hamartom kaynaklı ve ikincil aktivasyona bağlı SEP'li olgularda (kombine erken pubertede) tercih edilmelidir (56-58).

SEP'te tedavi kararı çocuğun yaşına, pubertenin ilerleme hızına, büyüme hızına ve öngörülen boya göre verilir. Tedavi seçeneği psikolojik, davranışsal nedenlerden olabileceği gibi, erken menarş olasılığında ya da tüm bu nedenlerin birlikte bulunması durumunda tercih edilebilir. Aile ve hekim riskleri tartışarak birlikte karar vermelidir. Takvim yaşı esas alındığında 7 yaştan küçük olgulara tedavi başlamakla ilgili çoğunlukla bir tereddüt yoktur. Ancak özellikle 7-8 yaş arasındaki olgulara (gri zon) ergenlik ve kemik yaşında hızlı ilerleme, olası erişkin boyda -1 SD'den fazla kayıp ve 10 yaş öncesinde menarş olasılığı tedavi seçeneği için somut ölçütleri oluşturmaktadır. Buna karşın yavaş ilerleyen SEP'te boy potansiyelinde kayıp görünmüyorsa tedavi endikasyonu yoktur (56).

Kızlar için GnRH analog tedavisi sonrasında, puberte 6 yaşından önce başlıyorsa erişkin boy için 9-10 cm, puberte 6-7 yaş arasında başlıyorsa erişkin boy için 4-7 cm'lik bir kazanç görülür. Çocuğun kemik yaşı ileriye GnRH analogu ile boy kazancı beklenen değerlerin altında olacaktır. Erkekler için bu konuda çok fazla çalışma yoktur. Bir çalışmaya göre 7,6

yaşında tedavi başlanan olgularda boy kazanımı 6.2 ± 8.7 cm arasında değişmiştir (59). Bu durum erkek hastaların 9 yaşından önce ilerleyici SEP tanısı aldığıında tedavi başlanması için geçerli bir nedendir (60). Boy beklentisi (boy, boy uzama hızı, kemik yaşı ile birlikte değerlendirildiğinde) kızlarda 150 cm erkeklerde ise 160 cm'in üzerindeyse konservatif yaklaşım izlenebilir (57).

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri 30 yıldan uzun süredir SEP'in tedavisinde kullanılmaktadır. GnRH agonistleri GnRH reseptörlerine bağlanarak hipofizer GnRH reseptörlerini azaltırlar ve hipofiz bezinde gonadotropinleri GnRH'ya karşı duyarsızlaştırırlar. Bu şekilde gonadotropin salınımı uyarıcı fazın ardından inhibe olur. GnRH analogları endojen GnRH salınımını inhibe ederek etki göstermez. Uzun süreli GnRH analog tedavisi ile LH alfa ve beta alt ünitelerinin gen transkripsiyonu bozulur. GnRH analogları alfa alt ünitelerinde yapım ve salınımında artış, beta alt ünitelerinde ise baskılanma yapar. Böylece etkisiz bir LH ortaya çıkar. GnRH'ya gonadotrop hücrelerin yanıtında ise baskılanma gözlenmez, fakat salınımında değişiklikler olur. Doğal GnRH ile karşılaştırıldığında süperagonist etkileri vardır, tüm GnRH süperagonistlerinin yapısal olarak ortak bir özelliği vardır: Doğal molekülde 6. pozisyonda bulunan glisin hidrofobik D-amino asitle değiştirilmesi, doğal molekülün 1. pozisyondan 5. pozisyona kadar olan aminoasit diziliminin korunması agonist etkinin devamı için önemlidir. 10. pozisyondaki glisin etilamid grubuyla değiştirilebilir veya modifiye edilebilir. Bu değişiklik molekülün süperagonist etkisini azaltmaz (61). Pedyatride en sık kullanılan uzun etkili GnRH analogları tabloda gösterilmiştir (Tablo 5) (62). Uygun GnRH analog dozunun bulunmasıyla ilgili çalışmalarda Leuprorelin için 90 µg/kg dozun gonadların baskılanmasında etkili olduğu saptanmıştır, triptorelinin ise aylık 75-100 µg/kg dozunda uygulanması önerilmiştir (61). Tedavinin başlangıcında bazı merkezlerde desensitizasyon kuruluncaya kadar tedaviye siproteron asetat (70-100 mg/m²/gün) eklenebilmektedir (63).

Olguların çoğunda GnRH analog tedavisiyle puberte durur. Ancak tedaviye başladıktan 2 hafta sonra uzamış menstruasyon görülebilir. Çok nadir de olsa menopozal semptomlardan olan sıcak basması, kusma ve baş ağrısı görülebilir. İskelet büyümesi ve matürasyonu yaşa uygun hıza yavaşlar (64). GnRH agonist tedavisinin temel hedeflerinden biri erişkin boyun hedef boy aralığında veya normal populasyonun 3. persentilinin üzerinde olmasıdır. GnRH agonistiyle tedavinin kemik yaşı 12-13 olduğunda kesilmesi önerilmektedir. Bu kemik yaşından sonra somatik büyümenin az olduğu ve tedavi devamında kemik yaşına göre boy SDS'nin bu kemik yaşı aralığından sonra azaldığı bildirilmiştir (65).

Leuprolide asetat, triptorelin goserelin ve nafarelin SEP tedavisinde kullanılan GnRH analoglarıdır. Pubertal süreci etkin bir şekilde duraksatılması için kullanılacak yeterli doz ve

verilme yolu kullanılan analogun tipine bağlıdır. Subkutan, intramusküler transdermal ve nazal kullanılan preparatlar bulunmaktadır (66).

Tablo 5. Gerçek erken puberte tedavisinde kullanılan uzun etkili GnRH agonistleri (62)

GnRH Agonistler	Piyasa isimleri	Kullanım şekli ve dozu
Leuprolide (leuprorelin asetat)	Lupron Depot-Ped (1 ay) Lupron Depot CPP (Kanada) Eilgard, Lucrin 3.75 mg* (Avrupa, Avusturya, Güney Amerika, Her yer)	İntramusküler depo enjeksiyon 28 günde bir - ≤25 kg: 7.5 mg - 25-37.5 kg: 11.25 mg - >37.5 kg: 15 mg Klinik yanıtı göre her 4 haftada bir 3.75 mg artırılır.(Günde 10 mcg/kg/gün artırılır). Avrupa'da daha düşük dozlarla (3.75 mg/doz) başlanır.
	Lupron Depot-Ped (3 ay) Lucrin Depot 11.25 mg*	İntramusküler depo enjeksiyon (Her 12 haftada bir) -11.25 veya 30 mg 11.25 mg ya da 30 mg 'ı seçmek için bir kriter bildirilmemiştir.
Triptorelin	Gonapeptyl (ABD, Avrupa, Güney Amerika, her yer) Decapeptyl *	İntramusküler depo enjeksiyon - <20 kg: 1.875 mg - 20-30 kg: 2.5 mg - >30 kg: 3.75 mg Her 4 haftada 14 gün arayla 3 doz olarak verilir (Daha sık aralıklarla enjeksiyon gerekebilir). Bazı ülkelerde 11.25 mg intramusküler depo enjeksiyon 12 haftada bir olarak kullanılmaktadır
Goserelin	Zoladex (Avrupa, İngiltere, ABD, Güney Amerika, her yer)	Karın ön duvarına subkutan olarak enjekte edilir. Her 28 günde bir 3,6 mg olarak verilir. Her 12 haftada bir 10.8 mg verilir.
Histrelin asetat subkutan implant	Supprelin LA	Subkutan implant: ≥2 yaş: 50 mg implant cerrahi olarak yılda bir yerleştirilir. 65 mcg/gün olarak 12 ay boyunca salınır.

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon, **ABD:** Amerika Birleşik Devletleri, *: Türkiye'de bulunan GnRH agonistleri.

İZLEM

Hastalar her 3-6 ayda bir pubertal gelişim ve büyüme açısından izlenir. Her 6-12 ayda bir kemik yaşı ölçülür (57). Tedavi etkili ise meme gelişimi, uterus ve over boyutları, testiküler hacim artışı ve kemik yaşının ilerlemesi durur (67).

Bu hastaları izlemde kullanılan diğer bir yöntem de LH, FSH ve cins steroidleri ölçümüdür. Doz değişimi uygulandıktan sonra veya tedaviye başladıktan sonraki 1-2 ay içerisinde LH düzeyi ve cins steroidleri ölçülebilir. LH düzeyinde baskılanma ve cins steroidlerinin prepubertal düzeyde saptanması durumunda GnRH agonist düzeyinin yeterli dozda olduğu kararı verilebilir. Pubertenin ilerlediği görülürse GnRH uyarı testi yapılabilir veya tedavi edici dozda GnRH uygulaması sonrası LH düzeyi ölçülebilir (57). Kemik yoğunluğunda uzun süren tedavi sonrasında azalma görülebilir ancak tedavi kesildikten sonra kemik kitlesi yeniden kazanılır ve pik kemik kütlesi normal düzeydedir. Bu nedenle kemik yoğunluğunun izlenmesine gerek yoktur (60). Tedavi sırasında ve sonrasında yeterli dozda kalsiyum ve D vitamini alımını önerenler vardır (57).

Tedavi Güvenilirliği

GnRH analogları ile tedavinin HHG eksenini üzerinden uzun dönem bir yan etkisi bildirilmemiştir. GnRH analog tedavi kesildikten sonra ortalama 16 ay içerisinde kızlarda adet görme de dahil olmak üzere normal puberte bulguları geri döner (68). GnRH analogları ile tedavi erişkin dönemdeki gonadal fonksiyonları etkilemez (60,69).

Tedavinin Yan Etkileri

GnRH analogları genellikle iyi tolere edilir.

Kısa Dönem Yan Etkileri

Cilt bulguları: GnRH tedavisinde 1 ve 3 aylık depo enjeksiyon şekillerinde ciltte lokal reaksiyonlar ve enjeksiyon ağrısı gelişebilmektedir. Daha uzun süreli depo formlarının kullanımında steril apse oluşumu görülmüştür (4).

Beden kitle indeksinde artış ve obeziteye eğilim: GnRH tedavisi sırasında kas kütlesinde azalma, yağ kütlesinde artış görülebilir. Yağ kütlesinde artış kardiyovasküler hastalık riskini de arttırmaktadır. Bu hastalarda kilo artışının ve obeziteye eğilimin temel mekanizması henüz aydınlatılamamıştır (1). Bu nedenle artmış obezite riski ile ilgili endişeler gündeme gelmiştir. Tedavi yan etkileri arasında en önemlisi bu olgularda beden kitle indeksindeki artış ve obeziteye eğilimdir. SEP li olguların bir kısmı tanı anında fazla tartılı ve

obez iken, bazı olgularda ise tedavi sırasında beden kitle indeksinde belirgin artış olduğu belirlenmiştir (1-3,5).

Menopozal bulgular: Baş ağrısı, sıcak basmaları, bulantı, uykusuzluk ve duygudurum değişiklikleri gibi menopozal bulgular nadiren görülebilir, bu bulgular kısa sürelidir, tedaviye ara vermeyi gerektirmez (60).

Anaflaksi: Son derece nadir olmasına rağmen yan etkiler arasında tanımlanmıştır (60).

Uzun Dönem Yan Etkisi

Polikistik over sendromu: Tedavinin uzun dönemde görülen yan etkisidir. Özellikle GnRH agonisti ile somatik büyümenin çok baskılandığı olgularda, tedaviye büyüme hormonu da eklenmesi durumunda PKOS gelişebilir (70).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma idiopatik santral erken puberte tanısı alan olgularda GnRH analog tedavisinin beden kitle indeksine etkisini değerlendirmek amacıyla geriye dönük olarak yapıldı. Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (T.Ü.T.F.), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2008-Eylül 2015 tarihleri arasında erken ergenlik yakınmasıyla başvuran ve idiopatik SEP tanısı ile GnRH analog tedavisi başlanan ve en az 1 yıl süreyle izlenen 99 kız olgu alındı.

Olgularda çalışmaya dahil edilme ölçütleri olarak; sekiz yaşından önce meme gelişimi olması, kemik yaşının takvim yaşından en az 1 yıl ileri olması, LHRH uyarı testine doruk LH yanıtının ≥ 5 IU/L olması ve kranial MRI'nın normal olması alındı. Buna karşın olguların çalışmaya dahil edilmeme ölçütleri ise organik lezyona bağlı SEP tanılı olmak, beden kitle indeksinde değişime yol açabilecek kronik ilaç kullanıyor olmak (glukokortikoidler, antiepileptikler, antipsikotikler), sendrom/kromozom anomalisi tanısı almış olmak, SEP tanısının YEP'e ikincil gelişmiş olması olarak belirlendi.

Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (Ek- 1).

Çalışmaya alınan olguların dosya bilgilerinden şikayetlerinin desimal olarak başlangıç yaşı, başvuru yaşı, başvuru anındaki belirti ve bulgular, bulguların başlama süresi, fizik muayene bulguları, puberte evresi ve laboratuvar bulguları (LH, FSH, E2, LHRH testine doruk LH yanıtı) ve radyolojik bulgular (sol el bilek grafisi, uterus uzun aksı ve over boyutları) kayıt edildi. Olguların puberte evrelendirmesi Tanner ve Marshall kriterlerine göre yapıldı (29). Başvuruda olguların poliklinik değerlendirmelerinde boy Harpenden stadiyometresi, ağırlık 100 gr'a duyarlı standart elektronik tartı (Beurer® marka) ile ölçüldü. Ağırlık ölçümü çocuğun

üzerinde yalnızca iç çamaşırlarının bulunmasına izin verilerek ve ayakkabısız olarak her iki ayağı ile tartının merkezine basacak şekilde tartıya çıkarılarak yapıldı. Her ölçüm öncesi tartı sıfırlandı. 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 yapıldı. Amaçlanan duruş elde edildikten sonra boy ölçerin baş parçası aşağıya doğru yavaşça hareket ettirilerek çocuğun başı ile temas etmesi sağlandı. Dikey bölmedeki milimetrik duyarlılıktaki rakamlara göre belirlenen santimetre (cm) değerinden sonuçlar kaydedildi.

Beden kitle indeksi (BKİ), tartı (kg)/boy² (m²) formülü kullanılarak hesaplandı. Olguların ağırlık standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS ve BKİ SDS hesaplamalarında Türk çocuklarının verilerinden yararlandı (71,72). Türk çocuklarının BKİ değeri 5-84,9 persentil olan olgular normal tartılı, 85-94,9 persentil olan olgular fazla tartılı, ≥95 persentil olan olgular şişman olarak tanımlandı. Kemik yaşı Greulich ve Pyle metoduna göre belirlendi (73).

Başvuru anında olgularda öncelikle serum gonadotropinleri (serum LH ve FSH) ve E2 düzeyleri ve gerektiğinde 100 mcg i.v GnRH uyarı testi (LHRH Ferring® 0,1mg/ml ampul, Almanya) yapılarak 0., 30., 60.dk' larda LH ve FSH düzeyleri ile 0. ve 30.dk'da ise E2 düzeyleri ölçüldü. Serum hormon düzeyleri Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. LH ve FSH düzeyi ölçümünde immünokemiluminesent (ICMA) yöntemi kullanıldı. Serum E2 düzeyleri kemilüminesan mikropartikül enzim (CMIA) yöntemiyle ölçüldü.

Başvuru anında olgulara pelvik USG yapılarak uterusun uzun boyu ve görüntülenebilirse over boyutları ölçüldü. Uterus uzunluğunun 35 mm'den fazla olması erken puberte için destekleyici ölçüt olarak kabul edildi (55). SEP tanısı alan 6 yaşından küçük tüm olgulara ve 6-8 yaş grubunda ise ancak nörolojik bulgusu olan olgulara hipotalamo-hipofizer ve kranial MRG yapıldı (74).

İdiopatik SEP tanılı GnRH analog tedavisi alan olguları 3 aylık ara ile antropometri (VA, boy, BKİ) ve puberteye yönelik olarak değerlendirildi. Olgularda hormonal incelemeler (LH, FSH, E2) 3 aylık ara ile kemik yaşı incelemesi ise 6-12 aylık ara ile yapıldı. Olgular tanı anı, izlemin 3. ay, 6. ay ve 12. ayında, tedavi kesiminde ve takibe devam eden olgularda tedavi kesiminden 1 yıl sonra antropometrik bulgular ve BKİ, BKİ SDS değerlerinin yanı sıra fazla tartılı ve şişman olma sıklığı açısından karşılaştırıldı.

İdiopatik SEP olguları BKİ SDS değerlerine göre normal tartılı, fazla tartılı ve şişman olarak 3 gruba ayrıldı ve gruplar tanı anı izlemin 3., 6. ve 12. ayı, tedavi bitimi ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra BKİ SDS değerleri açısından karşılaştırıldı.

İdiopatik SEP olguları tanı yaşına göre gerçek erken puberte (GEP) (tanı yaşı <8 yaş) ve fizyolojik erken puberte (FEP) (tanı yaşı ≥ 8 yaş) olarak 2 gruba ayrılarak antropometrik bulgular, puberte bulguları ve tedavi şekli açısından karşılaştırıldı. Ayrıca GEP ve FEP gruplarında tanı anı ile izlemin 3., 6. ve 12. ayında, tedavi bitimi ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra BKİ SDS değerleri ile fazla tartılı ve şişman olma sıklığı açısından karşılaştırıldı.

İdiopatik SEP olguları tedavide kullanılan GnRH analogunun tipi ve dozuna göre 3 alt gruba (leuprolide asetat 3,75 mg alan grup, leuprolide asetat 7,5 mg alan grup ve triptorelin asetat 3,75 mg alan grup) ayrıldı ve gruplar tanı anında antropometrik bulgular, puberte bulguları, fazla tartılı ve şişman olma sıklığı ve BKİ değerleri açısından karşılaştırıldı. Tedavi grupları ayrıca izlemin 3.,6. ve 12. ayında, tedavi bitimi ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra BKİ SDS değişimleri (Δ BKİ SDS) ile fazla tartılı ve şişman olma sıklığı açısından karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmadan elde edilen sonuçların istatistik analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 19.0 lisans no: 10240642 programı kullanılarak yapıldı. Ölçümsel ve normal dağılıma uygun ölçütler için iki grup kıyaslamalarında Student's t test (independent sample t test= unpaired t test), niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, Fisher's exact testi kullanıldı. Bağımsız ikiden fazla grubun ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel açıdan önemli olup olmadığı ANOVA testi ile, bağımlı ikiden fazla grubun ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel açıdan önemli olup olmadığı RMANOVA testi ile incelenmiştir. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak seçildi.

BULGULAR

Olguların ortalama tanı yaşı $8,6\pm 1,0$ desimal yıl idi. Tanı anı ortalama vücut ağırlığı (VA) $33,5\pm 6,7$ kg, VA SDS $0,9\pm 1,0$, ortalama boy uzunluğu $134,4\pm 7,9$ cm, boy SDS ise $0,8\pm 1,0$ idi. Ortalama BKİ $18,4\pm 2,5$ kg/m² ve BKİ SDS $0,7\pm 0,9$ olarak saptandı. Tanı anında olguların kemik yaşı ortalaması $10,4\pm 1,5$ desimal yıl olup, Δ KY-TY $1,9\pm 1,0$ desimal yıl idi. Olguların %42,5'i şişman ve fazla tartılı olup (%25,3'u fazla tartılı %17,2'si şişman) %57,5'i normal tartılı idi. Puberte bulguları açısından değerlendirildiğinde tanı anında olguların %35,4'ü telarş evre 2, %64,6'ı telarş evre 3 olup, telarş evre 3 olan olguların 18'ine menarş eşlik etmekteydi (Tablo 6).

Tablo 6. Erken puberte tanısı alan olgularımızın genel özellikleri

Genel Özellik	Ortalama \pm SS
Tanı yaşı (desimal yıl)	$8,6\pm 1,0$
VA (kg)	$33,5\pm 6,7$
VA SDS	$0,9\pm 1,0$
Boy (cm)	$134,4\pm 7,9$
Boy SDS	$0,8\pm 1,0$
BKİ (kg/m ²)	$18,4\pm 2,5$
BKİ SDS	$0,7\pm 0,9$
KY (d.y.)	$10,4\pm 1,5$
Δ KY-TY (d.y.)	$1,9\pm 1,0$
	n (%)
Fazla tartılı+şişman	40 (40,5)
Fazla tartılı	24 (24,3)
Şişman	16 (16,2)
Puberte bulgular	
Telarş evre 2	35 (35,4)
Telarş evre 3	64 (64,6)*
Menarş	18 (18,2)

* Bazı olgulara menarş eşlik etmekte idi.

Tanı anında olguların ortalama LH düzeyi $1,7\pm 2,0$ mIU/L, ortalama FSH düzeyi $4,1\pm 2,5$ mIU/L ve E_2 düzeyi $37,2\pm 30,4$ pg/ml idi. LHRH testine ortalama doruk LH yanıtı ise $12,0\pm 13,0$ mIU/L idi. Tanı anında pelvik USG'de olguların uterus ortalama uzun aksı $39,1\pm 12,7$ mm idi (Tablo 7).

Tablo 7. Tedavi alan SEP olgularının tanı anında laboratuvar bulguları

Laboratuvar Bulgusu	Ortalama \pm SS
b LH (mIU/L)	$1,7\pm 2,0$
b FSH (mIU/L)	$4,1\pm 2,5$
b E_2 (pg/ml)	$37,2\pm 30,4$
LHRH Testi	
d LH (mIU/L)	$12,0\pm 13,0$
Pelvik USG	
Uterus uzun aksı (mm)	$39,1\pm 12,7$
Sağ over boyutu (mm ³)	$2,3\pm 1,8$
Sol over boyutu (mm ³)	$2,1\pm 1,5$

b: bazal , **d:** doruk.

Ortalama VA ve boy uzunluğu tanı anına göre 3., 6. ve 12. aylarda anlamlı artmıştır ($p<0,001$).

Ortalama VA SDS 3., 6. ve 12. aylarda tanı anı ile benzer saptanmıştır ($p> 0,05$).

Ortalama Boy SDS 3. ve 6. aylarda tanı anına göre anlamlı artış göstermiş ($p<0,001$) 12. ayda ise tanı anı ile benzer bulunmuştur ($p> 0,05$).

Kemik yaşı ortalaması tedavi başlangıcında $10,4\pm 1,5$ desimal yıl iken 12. ayda ortalama kemik yaşı $11,1\pm 1,3$ desimal yıl olarak saptandı. Tedavinin 12. ayında kemik yaşı ilerlemesinde azalış istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$).

Ortalama kemik yaşı - takvim yaşı farkı ($\Delta KY-TY$) tedavi başlangıcında $1,9\pm 1,0$ desimal yıl iken 12. ayda $1,5\pm 1,0$ desimal yıl olarak saptandı. Ortalama kemik yaşı takvim yaşı farkındaki azalış da istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$).

Öngörülen boy tanı anında $153,3\pm 6,5$ cm iken 12. ayda $156,9\pm 6,3$ cm idi, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Tedavinin 12. ayında ise öngörülen boy kazancı ortalama $3,3\pm 0,04$ cm olarak hesaplandı (Tablo 8).

Tablo 8. GnRH analog tedavisi alan olguların tanı anında ve izlemde antropometrik bulguları

Özellik	Tanı anı (Ort ±SS)	GnRH analog tedavisi altında olguların izlemi (Ort ±SS)			
		3.ay	6.ay	12.ay	p*
Yaş (d.y)	8,6±1,0	8,9±1,0	9,1±1,0	9,6±1,0	0,001
VA (kg)	33,5±6,7	34,7±7,1	36,4±7,7	38,8±8,3	<0,001
VA SDS	0,9±1,0	0,9±0,9	1,0±0,9	1,0±0,9	0,145
Boy (cm)	134,4±7,9	136,8±7,8	138,5±7,8	141,1±7,7	<0,001
Boy SDS	0,8±1,0	1±1,0 ^a	1,0±1,0 ^a	0,9±1,0	0,095
KY (d.y)	10,4±1,5	-	-	11,1±1,3	<0,001
ΔKY-TY (d.y)	1,9±1,0	-	-	1,5±1,0	<0,001
Öngörülen boy (cm)	153,3±6,5	-	-	156,9±6,3	<0,001
Δ Boy kazancı (cm)	-			3,3±0,04	

d.y= desimal yıl

* Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA (RMANOVA) ve ikili karşılaştırmalarda bağımlı gruplarda t testi

^a tanı anı ile karşılaştırıldığında p<0,05

Olgularda ortalama VA 3., 6., 12. ay, tedavi sonu ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra tanı anına göre anlamlı bir biçimde artmıştır (<0,001).

Olgularda ortalama VA SDS 3., 6., 12. aylarda tanı anına benzer iken (p>0,05), tedavi sonu ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra VA SDS tanı anına göre istatistiksel olarak anlamlı azalmış saptandı (p<0,001).

Olgularda ortalama BKİ 3. ve 6. aylarda anlamlı bir değişiklik göstermezken (p>0,05), 12.ay, tedavi sonu ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra ortalama BKİ anlamlı bir biçimde artmıştır (p<0,001).

Olgularda ortalama BKİ SDS 3.,6.,12. aylarda, tedavi sonunda ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra tanı anı ile benzer bulunmuştur (p>0,05) (Şekil 4).

Olgularda fazla tartılı+şişman, fazla tartılı, şişman oranları 3., 6., 12. aylarda, tedavi sonu ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra tanı anı ile benzer bulunmuştur (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9. GnRH analog tedavisi alan olguların tanı anı ve izlemin ilk yılında BKİ değişimleri

Bulgular (ort±SS)	Tanı anı	3.ay	6.ay	12.ay n=99	TS n=57	TS+1 n=24	P
VA (kg)	33.5±6,9	34.7±7,1	36.4±7,7	38.8±8,3	46.9±9,0	51.1±9,8	<0,001*
VA SDS	0.9±1,0	0.9±0,9	1,0±0,8	1,0±0,9	0.7±1,1 ^a	0.5±1,2 ^a	<0,001*
BKİ(kg/m ²)	18.4±2,5	18.4±2,6	18.8±2,7	19.3±2,9 ^a	20.8±3,4 ^a	21.2±3,5 ^a	<0,001*
BKİ SDS	0.7±0,9	0.6±0,9	0.7±0,8	0.7±0,9	0.7±1,0	0.5±1,1	>0,05*
Fazla tartılı n (%)	24(24,2)	27(27,3)	33(33,3)	24(24,2)	10(17,5)	5(20,8)	0,724**
Şişman n (%)	16(16,2)	12(12,1)	13(13,1)	21(21,2)	12(21,1)	2(8,3)	0,521**
Fazla tartılı+ şişman n (%)	40(40,4)	39(39,4)	46(46,4)	45(45,4)	22(38,6)	7(29,2)	0,309**

TS: tedavi sonu, TS+1: tedavi sonundan 1 yıl sonra * Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA (RMANOVA)

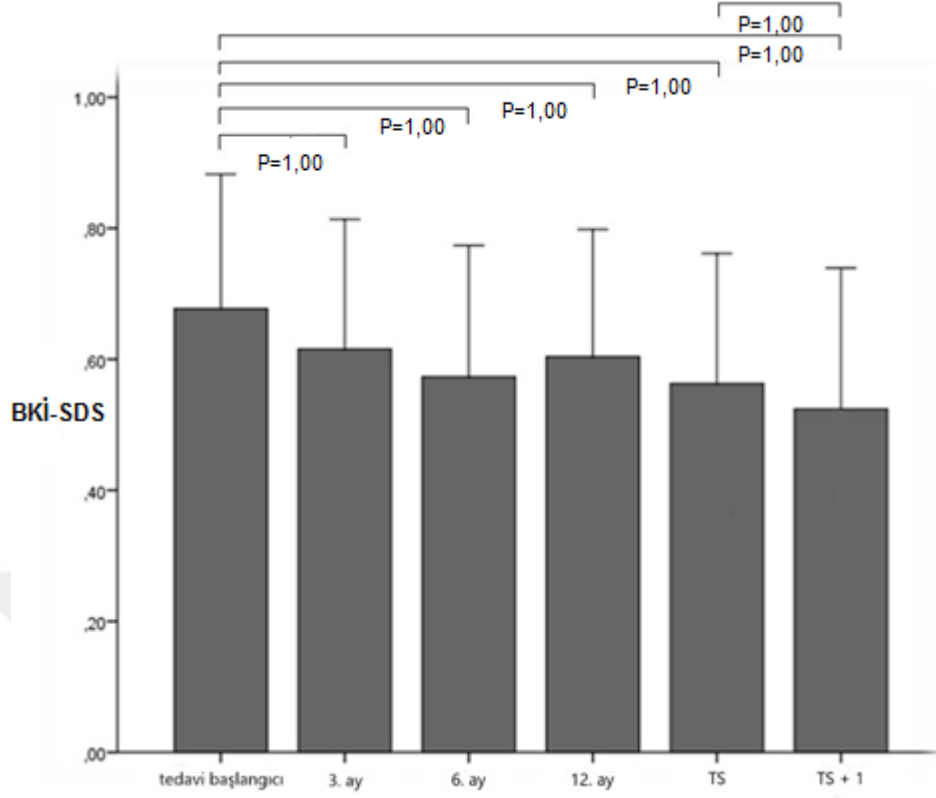
**Ki-kare testi ^a tanı anı ile karşılaştırıldığında p<0,05

GnRH analog tedavisi alan SEP olguları tanı anında BKİ değerlerine göre normal tartılı, fazla tartılı ve şişman olarak 3 alt gruba ayrılıp izlem sırasındaki BKİ SDS açısından değerlendirildiğinde normal tartılı ve fazla tartılı grupta tedavinin 1. yılında ortalama BKİ SDS’de istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif artış saptanırken (p>0,05). Şişman grupta ise 1. yılda ortalama BKİ SDS’de istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptandı (p>0,05) Tedavi sonu ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra her 3 grupta da BKİ SDS’de belirgin farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 10) (Şekil 5,6,7).

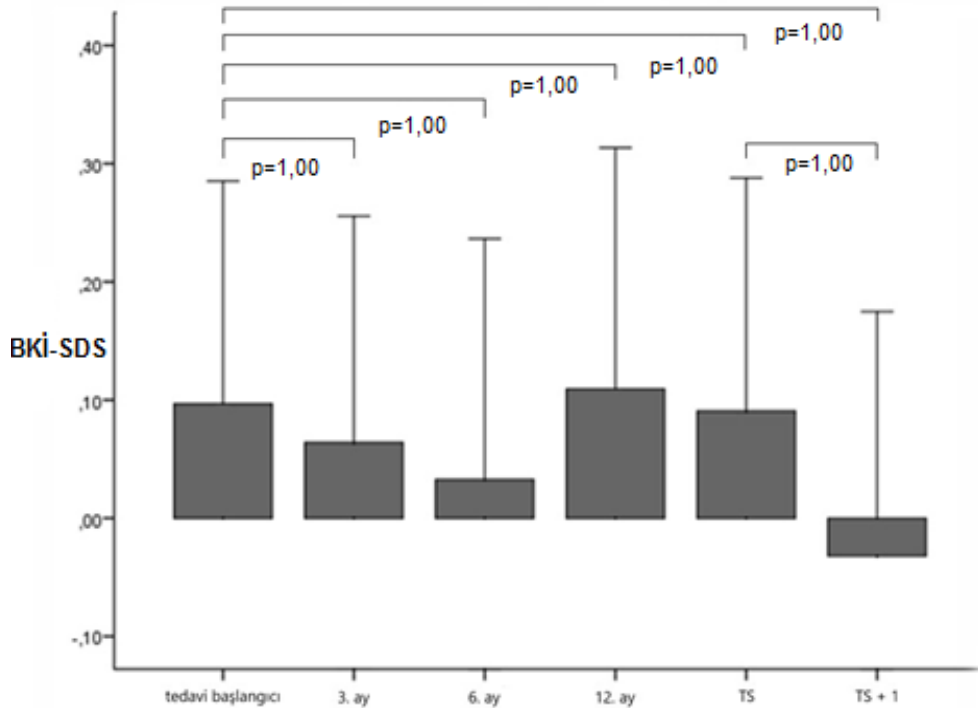
Tablo 10. Normal tartılı, fazla tartılı ve şişman olgularda BKİ SDS değişimi

	BKİ SDS (Ort ±SS)					
	Normal Tartılı	n	Fazla Tartılı	n	Şişman	n
Tanı anı	0,15±0,79	59	1,17±0,33	24	1,93±0,25	16
6.ay	0,22±0,84	53	1,19±0,42	33	1,66±0,34	13
12.ay	0,28±0,85	54	1,19±0,51	24	1,69±0,28	21
TS	0,15±0,88	35	1,27±0,51	10	1,62±0,67	12
TS+1	-0,03±0,80	17	1,09±0,45	5	1,74±0,81	2
p	1,00		1,00		0,09	

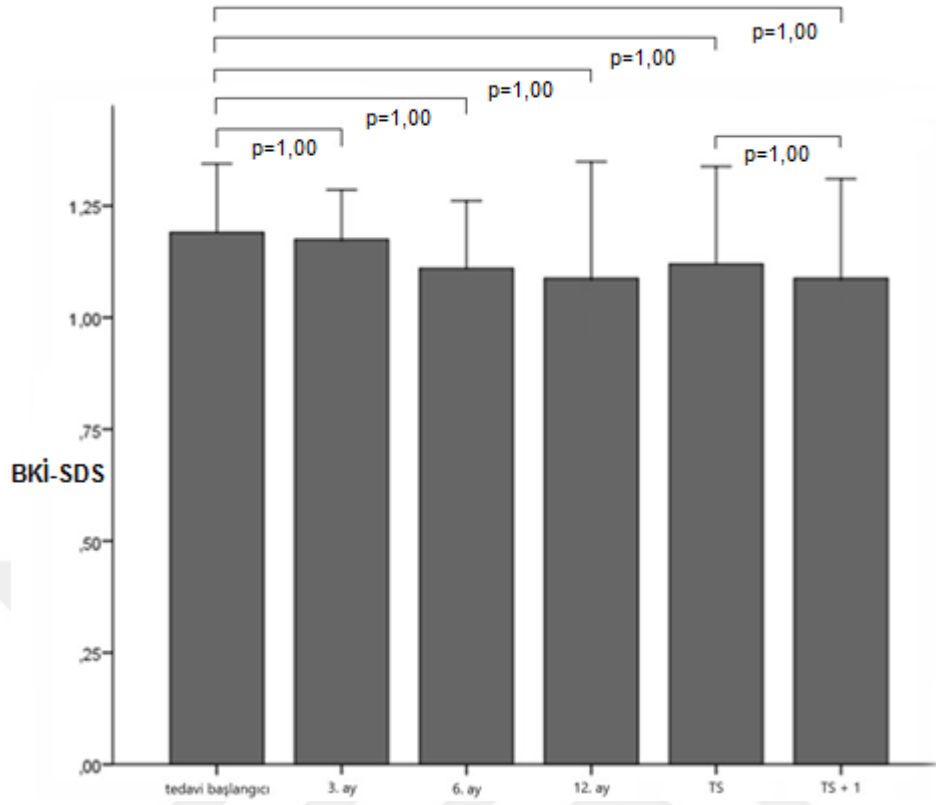
TS: tedavi sonu, TS+1: tedavi sonundan 1 yıl sonra * Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA (RMANOVA)



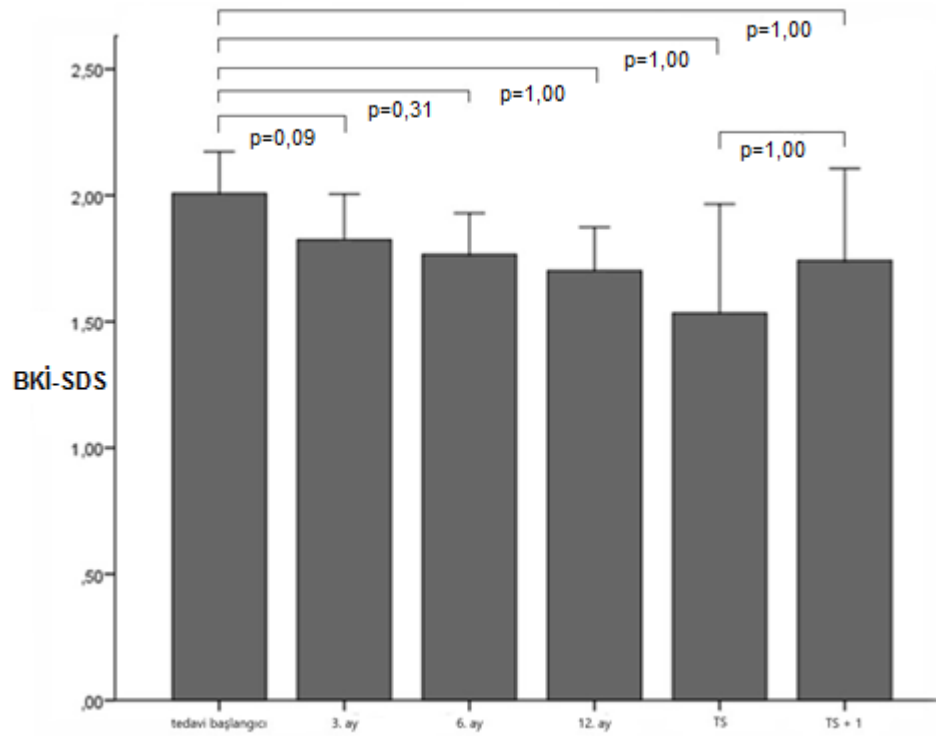
Şekil 4. Tüm olgularda BKİ SDS değişimi



Şekil 5. Normal Tartılı olgularda BKİ SDS değişimi



Şekil 6. Fazla Tartlı Olgularda BKİ SDS değişimi



Şekil 7. Şişman Olgularda BKİ SDS değişimi

Erken puberte olguları 8 yaş altı gerçek erken puberte (GEP), 8 yaş ve üstü fizyolojik erken puberte (FEP) olarak gruplandırılmıştır. Olgulardan 36 (%36,4) olgu GEP, 63 (%63,6) olgu FEP grubunda yer almaktaydı. GEP ile FEP tanılı olgular arasında semptom süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$), beklendiği gibi VA ve boy uzunluğu 8 yaş üstü grupta daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$), BKİ SDS ise GEP olgularında FEP'li olgulara göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,028$). FEP tanılı olgularda GEP tanılı olgulara göre tanı anında Δ KY-TY istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ($p=0,002$). İki grup arasında şişman ve fazla tartılı oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Puberte bulguları değerlendirildiğinde ise tanı anında FEP tanılı grupta GEP tanılı gruba göre telarş evresi açısından evre 3 olan olguların oranının evre 2 olan olgulardan daha fazla olduğu ve menarş gerçekleşen olguların oranının da daha fazla olduğu ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$). Uygulanan tedavi şekli ve dozu bakımından da olguların sayı olarak dağılımı her iki grupta da benzer saptanmıştır ($p=0,401$) (Tablo 11).

Tablo 11. GnRH analog tedavisi alan GEP ve FEP olgularının tanı anındaki antropometrik bulguları ve tedavi özellikleri

Genel Özellik	GEP (<8yaş) n=36 (Ort±SS)	FEP (≥8 yaş) n=63 (Ort±SS)	p*
Tanı yaşı (d.y)	7,7±1,1	9,0±0,6	<0,001
VA (kg)	28,5±5,4	34,2±7,6	<0,001
VA SDS	1,1±0,7	0,8±1,1	0,076
Boy (cm)	125,5±7,3	135,8±7,3	<0,001
Boy SDS	0,9±0,9	0,7±1,1	0,417
BKİ (kg/m ²)	18,0±2,3	18,4±2,9	0,492
BKİ SDS	0,9±0,8	0,6±1,0	0,028
KY (d.y)	8,2±1,3	10,9±1,2	<0,001
Δ KY-TY (d.y)	1,2±1,1	1,9±1,1	0,002
	n (%)	n (%)	p**
Fazla tartılı +şişman	19 (52,8)	21 (33,3)	0,058
Fazla tartılı	12 (33,4)	12 (19,0)	0,698
Şişman	7 (19,4)	9 (14,3)	
Puberte bulguları			
Telarş 2	31 (86,1)	20 (31,8)	<0,001
Telarş 3	5 (13,9)	43 (68,2)	
Menarş	0 (0)	18 (28,6)	<0,001
Tedavi şekli ve dozu			
Leuprolide asetat			0,401
3,75 mg n=35	13 (36,1)	22 (34,9)	
7,5 mg n=35	10 (27,8)	25 (39,7)	
Triptorelin asetat			
3,75 mg n=29	13 (36,1)	16 (25,4)	

d.y: desimal yıl *ikili karşılaştırmalarda t testi **Ki-kare testi

GnRH analog tedavisi alan GEP tanılı olgularda ortalama VA 6., 12. ay, tedavi sonu ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra tanı anına göre anlamlı derecede artış göstermiştir ($p<0,001$).

GnRH analog tedavisi alan GEP tanılı olgularda ortalama VA SDS tanı anına göre 6. ve 12. aylarda anlamlı bir değişiklik göstermezken ($p>0,05$), tedavi sonu ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra VA SDS değerlerinin tanı anına göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür ($p<0,05$).

GnRH analog tedavisi alan GEP tanılı olgularda ortalama BKİ 6. ayda tanı anına göre anlamlı bir farklılık göstermez iken ($p>0,05$), 12. ay, tedavi sonu ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra ise tanı anına göre anlamlı derecede artış göstermiştir ($p<0,001$).

GnRH analog tedavisi alan GEP tanılı olgularda ortalama BKİ SDS 6., 12. ay ve tedavi sonunda ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra tanı anı ile benzer bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 12).

GEP olguları tanı anında ve izlemde fazla tartılı ve şişman olma sıklığı açısından değerlendirildiğinde, tanı anında olguların %52,8'i fazla tartılı ve şişman iken, tedavinin 12. ayında %52,8'inin, tedavi sonunda %40'ının ve tedaviden 1 yıl sonra %42,7'sinin fazla tartılı ve şişman olduğu saptanmıştır. Buna karşın tedavi sonunda ve tedaviden 1 yıl sonra olgu sayısının yetersiz olması nedeni ile istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır (Tablo 12). FEP olguları tanı anı ve izlemde izlemde fazla tartılı ve şişman olma sıklığı açısından değerlendirildiğinde tanı anında olguların %33,3 fazla tartılı ve şişman iken, tedavinin 12. ayında %41,3'ünün, tedavi sonunda %38'inin ve tedaviden 1 yıl sonra %23,5'inin fazla tartılı ve şişman olduğu bulunmuştur. FEP grubunda da tedavi sonunda ve tedaviden 1 yıl sonra olgu sayısının yetersiz olması nedeni ile istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır (Tablo 13). GEP ve FEP olguları tanı anı ve izlemde fazla tartılı ve şişman olma sıklıkları Şekil 8'de gösterilmiştir.

Tablo 12. GnRH analog tedavisi alan GEP tanılı olguların tanı anı ve izlemde vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinin karşılaştırılması

Özellik	<8 yaş (Ort± SS)					
	Tanı anı n=36	6.ay n=36	12.ay n=36	TS n=15	TS+1 n=7	p**
VA (kg)	28,5± 5,4	34,2± 6,8	36,4± 7,6	47,6± 7,9	55,4± 9,5	<0,001
VA SDS	1,1± 0,7	1,2± 0,7	1,2± 0,7	0,9± 0,8 ^a	1,1± 1,0 ^a	0,022
BKİ (kg/m ²)	18,0± 2,3	18,6± 2,6	19,0± 2,7 ^a	21,1± 3,0 ^a	22,2± 3,4 ^a	<0,001
BKİ SDS	0,9± 0,8	0,8± 0,9	0,8± 0,8	0,8± 0,9	0,9± 1,0	0,098
Fazla tartılı+şişman n (%)	19 (52,8)	18 (50,0)	19 (52,8)	6 (40,0)	3 (42,7)	-*
Fazla tartılı n (%)	12 (33,3)	10 (27,8)	11 (30,6)	2 (13,3)	2 (28,6)	-*
Şişman n (%)	7 (19,4)	8 (22,2)	8 (22,2)	4 (26,7)	1 (14,3)	-*

TS: tedavi sonu, **TS+1:** tedavi sonundan 1 yıl sonra

*olgu sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

** Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA (RMANOVA)

^a tanı anı ile karşılaştırıldığında p<0,05

GnRH analog tedavisi alan FEP tanılı olgularda ortalama VA 6., 12. ay, tedavi sonu ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra tanı anına göre anlamlı derecede artış göstermiştir (p<0,001).

GnRH analog tedavisi alan FEP tanılı olgularda ortalama VA SDS tanı anına göre 6., 12. ay ve tedavi sonunda anlamlı bir değişiklik göstermezken (p>0,05), tedavi bitiminden 1 yıl sonra tanı anına göre anlamlı derecede artış göstermiştir (p=0,005).

GnRH analog tedavisi alan FEP tanılı olgularda ortalama BKİ 6., 12. ay, tedavi sonu ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra tanı anına göre anlamlı derecede artış göstermiştir (p<0,001).

GnRH analog tedavisi alan FEP tanılı olgularda ortalama BKİ SDS 6., 12. ay ve tedavi sonunda ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra tanı anına göre anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. GnRH analog tedavisi alan FEP tanılı olguların tanı anı ve izlemde vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinin karşılaştırılması

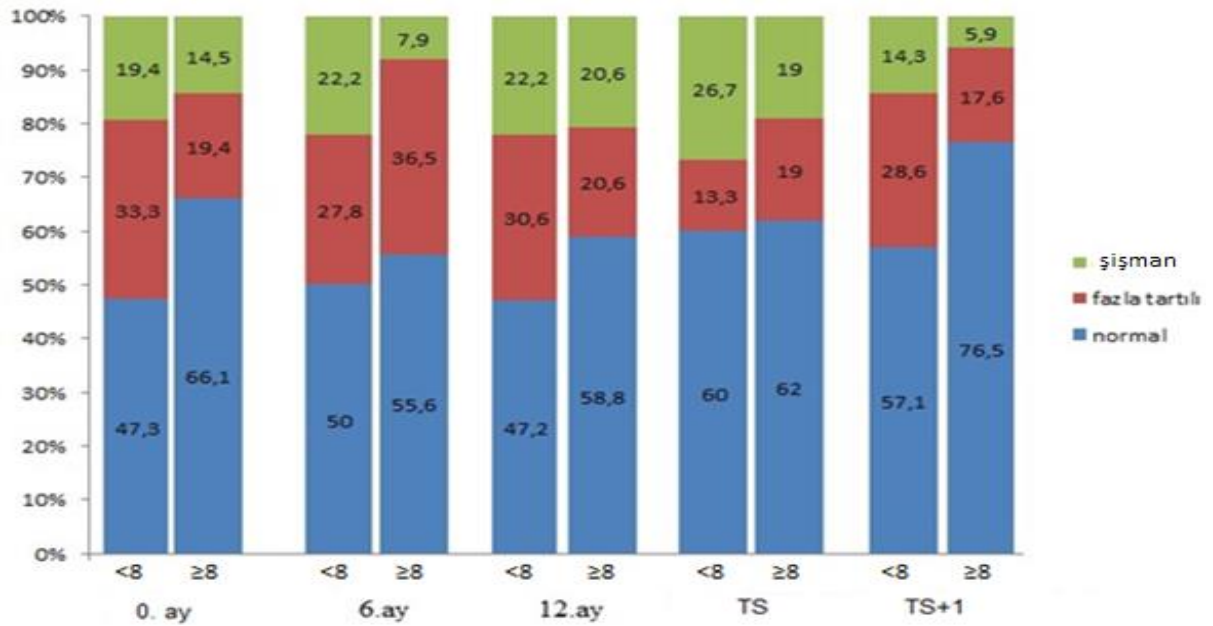
Özellik	≥8 yaş (Ort±SS)					p**
	Tanı anı n=63	6.ay n=63	12.ay n=63	TS n=42	TS+1 n=17	
VA (kg)	34,2±7,6	37,5± 7,8	40,1± 8,4	46,6± 9,4	49,2± 9,5	<0,001
VA SDS	0,8± 1,1	0,8± 0,9	0,8± 1,0	0,6± 1,1	0,2± 1,2 ^a	0,005
BKİ (kg/m ²)	18,4±2,9	18,8± 2,7	19,4± 2,9	20,7± 3,5	20,7± 3,5	<0,001
BKİ SDS	0,6± 1,0	0,6± 0,9	0,6± 0,9	0,6± 1,0	0,3± 1,0	0,625
Fazla tartılı+şişman n (%)	21 (33,3)	28 (44,4)	26 (41,3)	16 (38,0)	4 (23,5)	_*
Fazla tartılı n (%)	12 (19,0)	23 (36,5)	13 (20,6)	8 (19,0)	3 (17,6)	_*
Şişman n (%)	9 (14,3)	5 (7,9)	13 (20,6)	8 (19,0)	1 (5,9)	_*

TS: tedavi sonu, TS+1: tedavi sonundan 1 yıl sonra

*olgu sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

**Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA (RMANOVA)

^a tanı anı ile karşılaştırıldığında p=0,005



Şekil 8. GnRH analog tedavisi alan GEP ve FEP olgularının tanı anı ve izlemde şişman olma sıklığı

SEP olguları kullanılan GnRH analog tipi ve dozuna göre 3 alt gruba ayrılıp değerlendirildiğinde, tanı yaşı, VA, VA SDS, boy, boy SDS ve BKİ incelendiğinde gruplar arasında ortalamalar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış, leuprolide asetat 3,75 mg/im ve triptorelin asetat 3,75 mg/im tedavileri alan gruplarda ortalama değerlerin benzer olduğu fakat leuprolide asetat 7,5 mg/im tedavisi alan grupta ise diğer iki tedavi grubuna göre ortalama değerlerin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Buna karşın ortalama BKİ SDS 3 tedavi grubunda da benzerdir ($p>0,05$). KY ve Δ KY-TY karşılaştırıldığında ise leuprolide asetat 7,5 mg/im tedavisi alan grubun diğer iki tedavi grubuna göre ortalama KY ve Δ KY-TY istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($<0,001$) (Tablo 14).

Tablo 14. Tedavi alan SEP olgularının kullandığı GnRH analog tipi ve dozuna göre tanı anındaki genel özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	LPA 3,75 mg/im n=35 (Ort + SS)	LPA 7,5 mg/im n=35(Ort + SS)	TPA 3,75 mg/im n=29(Ort + SS)	P
Tanı anı yaş (d.y)	8,4± 1,2	9,0± 0,7	8,3± 1,0	0,006*
VA (kg)	30,9± 6,1	38,1± 6,2	31,0± 5,9	<0,001*
VASDS	0,7± 0,9	1,4± 0,8	0,7± 1,1	0,003*
Boy (cm)	131,6± 7,2	139,8± 6,0	131,4± 7,4	<0,001*
Boy SDS	0,5± 1,0	1,3± 0,8	0,6± 1,1	0,001*
BKİ (kg/m ²)	17,8± 2,3	19,5± 2,7	17,9± 2,5	0,008*
BKİ SDS	0,6± 0,9	1,0± 0,9	0,6± 1,0	0,100*
KY (d.y)	9,9± 1,5	11,5± 0,9	9,8± 1,3	<0,001*
Δ KY-TY (d.y)	1,5± 1,0	2,5± 0,7	1,6± 0,8	<0,001*
Fazla tartılı +şişman n (%)	13 (37,1)	17 (48,5)	10 (34,4)	0,462**
Fazla tartılı n (%)	11 (31,4)	8 (22,8)	5 (17,2)	0,408**
şişman n (%)	2 (5,7)	9 (25,7)	5 (17,2)	0,074**
Pubertebulgular	n (%)	n (%)	n (%)	
Telaş evre 2	15 (42,8)	4 (11,4)	16 (55,1)	0,006**
Telaş evre 3	20 (57,2)	31 (88,6)	13 (44,9)	
Menarş	4 (11,4)	12 (34,2)	2 (6,9)	0,008**

LPA:leuprolide asetat, TPA:triptorelin asetat, d.y:desimal yıl

*ANOVA **Ki-kare testi

Olguların aldığı tedavi şekil ve dozuna göre izlemde tedavi şekli ve dozlarının kilo alımı ile BKİ artışında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 15). GnRH analog tipi ve dozuna göre alt gruplara ayrılan olgular fazla tartılı ve şişman olma sıklığı açısından izlemde olgu sayısının yetersiz olması nedeni ile istatistiksel

olarak karşılaştırılamamıştır. Grupların tanı anı ve izlemde fazla tartılı ve şişman olma sıklığı Şekil 9’da gösterilmiştir.

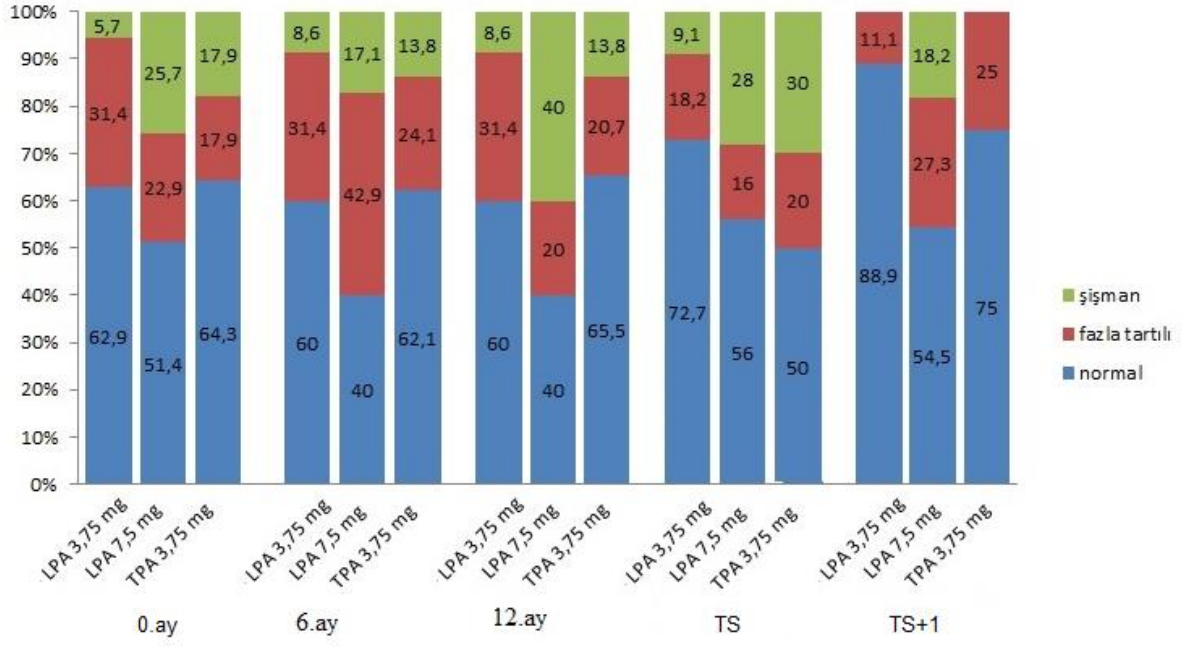
Tablo 15. Olguların aldığı tedavi şekil ve dozuna göre izlemde antropometrik değerlerdeki değişimler

Özellik	LPA 3,75 mg n=35 (Ort±SS)	LPA 7,5 mg n=35 (Ort±SS)	TPA 3,75 mg n=29 (Ort±SS)	p**
ΔVA SDS				
3.ay	0,02± 0,34	-0,01± 0,25	0,02± 0,46	0,890
6.ay	0,08± 0,39	0,08± 0,33	0,13± 0,55	0,843
12.ay	0,05± 0,38	0,05± 0,44	0,12± 0,59	0,824
TS	-0,16± 0,50	-0,19± 0,44	-0,27± 0,45	0,823
TS±1 yıl	0,45± 0,80	0,87± 1,15	-0,48± 1,92	0,173
ΔBKİ SDS				
3.ay	0,49± 0,97	0,90± 0,87	0,48± 0,87	0,097
6.ay	0,51± 0,96	1,02± 0,84	0,58± 0,83	0,054
12.ay	0,56± 0,89	1,07± 0,92	0,59± 0,81	0,053
TS	0,51± 0,91	0,93± 1,02	0,51± 1,17	0,309
TS±1 yıl	0,56± 0,58	0,85± 1,12	-0,45± 1,34	0,104
Fazla tartılı n (%)				
3.ay	12 (34,2)	11 (31,4)	4 (13,8)	-*
6.ay	1 (2,8)	15 (42,8)	7 (24,1)	
12.ay	11 (31,4)	7 (20)	6 (20,6)	
TS	4 (11,4)	4 (11,4)	2 (6,8)	
TS±1	1 (2,8)	3 (8,5)	1 (3,4)	
Şişman n (%)				
3.ay	1 (2,8)	7 (20)	4 (13,8)	-*
6.ay	3 (8,4)	6 (17,1)	4 (13,8)	
12.ay	13 (37,1)	14 (40)	4 (13,8)	
TS	2 (5,6)	7 (20)	3 (10,3)	
TS±1 yıl	0 (0)	2 (5,6)	0 (0)	
Fazla tartılı+şişman n (%)				
3.ay	13 (37,1)	18 (51,4)	8 (27,5)	-*
6.ay	4 (11,4)	21 (60)	11 (37,9)	
12.ay	24 (68,5)	21 (60)	10 (28,5)	
TS	6 (17,1)	11 (31,4)	5 (17,2)	
TS±1	1 (2,8)	5 (14,2)	1 (3,4)	

LPA: leuprolide asetat, TPA: triptorelin asetat

*olgu sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır

**ANOVA



Şekil 9. Tedavide kullanılan GnRH analog tipi ve dozuna göre SEP olgularında tanı anı ve izlemde şışman olma sıklığı

TARTIŞMA

Puberte, ikincil cins özelliklerin ortaya çıkışı ile birlikte üreme yeteneğinin kazanıldığı önemli bir dönemdir. Erkeklerde spermatogenez, kızlarda ovulasyon ile sonuçlanan bu dönem genetik, nöroendokrin ve çevresel etkenler tarafından kontrol edilir. HHG aksının aktive olmasıyla başlayan puberte sürecinin normal seyrinde başlayıp ilerleyebilmesi için sağlıklı bir HHG aksının olması gerekmektedir. Bu dönem bir çok nöroendokrin ve fiziksel değişimi kapsamaktadır (9).

Erken puberte ikincil cins özelliklerin normal popülasyona göre 2,5 SDS daha erken yaşta (kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce) ortaya çıkmasıdır. Ayrıca kızlarda 9 yaşından önce menarş görülmesi de erken puberte olarak tanımlanır. Kızlarda erken puberte erkeklere oranla 4-10 kat daha fazla görülür. Olguların yaklaşık 2/3'ü veya daha fazlası idiyopattir. Erken puberte kemik yaşında hızlı ilerlemeye bağlı öngörülen final boyun kısa kalması, vücut yağ oranında değişim ve psikososyal durum değişikliklerini içerir (45-49). Puberte öncesi dönemde vücut yağ kitlesindeki artış puberte başlamasında tetikleyici bir etmendir. Bu nedenle erken pubertenin ortaya çıkışında da vücut yağ kitlesinde artışın rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Vücut yağ kitlesi ve BKİ persentili fazla olan kızlarda pubertal gelişimin daha hızlı ve erken olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (75-77). Özellikle GnRH analog tedavisi alan SEP tanılı olgularda tedavinin BKİ üzerine etkisi değerlendirilen çalışmalarda tanı anında olgularda fazla tartılı ve şişman olma sıklığı %31 ile %59,4 arasında değişmektedir (1,3,78-80). Çalışmamızda GnRH analog tedavisi alan 99 SEP tanılı olgunun tanı anında fazla

tartılı ve şişman olma sıklığı %40,5 olarak saptanmış olup, bu oran literatürdeki diğer çalışmalarla uyumluydu. Ayrıca literatürdeki çalışmalara benzer şekilde (1,3,78-80), çalışmamızda GnRH analog tedavisi alan SEP tanılı olgularda tanı anında fazla tartılı ve şişman olma sıklığı normal popülasyona göre belirgin olarak artmış bulundu (81). Çalışmamızda SEP tanılı olgularda fazla tartılı ve şişman olma oranındaki artış, vücut yağ kitlesinde ve BKİ'ndeki artışın puberte yaşının erkene kaymasında önemli bir etmen olduğunu ileri süren görüşü destekler niteliktedir.

Erken puberteye bağlı gelişen sorunları önlemek amacı ile GnRH analog tedavileri ile pubertenin durdurulması son 30 yıldan beri uygulanan bir tedavidir (6). Oldukça güvenli olduğu düşünülen bu ilaçlar hakkında yan etkiler konusunda en çok tartışılan konu vücut ağırlığında artış ve şişmanlığa eğilimdir. GnRH analog tedavisinin BKİ'nde artışa yol açtığını belirten çalışmalar olduğu gibi (1-3,5,82-85), bu tedavinin BKİ'nde artışa yol açmadığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (86,87). Arrigo ve ark. (7)'nin çalışmasında ise GnRH analog tedavisi sırasında BKİ'nde artış oluşmasına karşın, tedavi kesiminden sonra BKİ değerlerinin tanı anındaki değerlere gerilediği saptanmıştır.

Zurita ve ark. (1) GnRH analog tedavisi alan 121 SEP tanılı olguyu geriye dönük olarak incelediklerinde tedavinin 6. ayında BKİ SDS tanı anına göre anlamlı bir artış göstermezken, tedavinin 12. ayında BKİ SDS değerlerinde tanı anına göre anlamlı bir artış olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada tanı anına göre tedavinin 12. ayında şişman ve fazla tartılı olguların oranı da belirgin olarak artmıştır. Anık ve ark. (3) GnRH analog tedavisi alan 32 SEP tanılı olguda yaptıkları çalışmada tanı anına göre tedavinin 1. yılında BKİ SDS değerlerinde anlamlı artış saptamıştır. Bu çalışmada tanı anına göre tedavinin 1. yılında BKİ SDS değerlerinde kemik yaşına göre anlamlı bir artış, kronolojik yaşa göre ise anlamlı olmayan bir artış saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada tanı anında olguların %59,4'ü fazla tartılı ve şişman iken, tedavinin 1. yılında fazla tartılı ve şişman olma oranı %65,7 saptanmış, fazla tartılı ve şişman olma oranlarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Anık ve ark. (3) tedavinin 1. yılında fazla tartılı ve şişman olma sıklığında anlamlı artış olmasını GnRH analog tedavisinin bir yan etkisi olarak yorumlamıştır. Lee ve ark. (5) SEP tanılı olgularda 2 yıllık GnRH tedavisinin BKİ'ne etkisini inceledikleri çalışmada izlemin 2. yılında BKİ SDS değerinin tanı anına göre anlamlı derecede arttığını saptamıştır. Boot ve ark.(83) GnRH analog tedavisi olarak leuprolid asetat (3,75 mg) kullandıkları SEP tanılı olgularda izlem sırasında BKİ SDS değerlerindeki değişimleri inceledikleri çalışmada tedavinin 6., 12.ay ve 2. yılında tanı anına göre BKİ SDS değerlerinde anlamlı artış olduğunu saptamışlardır. Arcari ve ark. (2) GnRH analog tedavisi alan 117 SEP tanılı olguda tedavinin 1. ve 2. yılında tanı anına göre BKİ SDS

değerlerinde anlamlı artış saptamıştır. Wolters ve ark. (80) triptorelin 3,75 mg ile tedavi edilen 92 SEP tanılı olguda tedavinin 12. ayında, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 6 ay sonra BKİ SDS değerlerinde tanı anına göre anlamlı artış bulmuşlardır. Oostdijk ve ark. (88) da GnRH analog tedavisi gören SEP tanılı olgularda tedavi bitiminde hem kemik yaşı hem de kronolojik yaşa göre BKİ SDS değerlerinde tanı anına göre anlamlı bir artış olduğunu belirtmişlerdir. Buna karşın, Chiocco ve ark. (86) ise GnRH analog tedavisi olarak triptorelin (3,75 mg depo formu) kullandıkları SEP tanılı 20 olgunun 1 yıllık izlem sonrasında tedavi başlangıcı ile tedavi sonu BKİ değerlerini karşılaştırdıklarında, BKİ SDS değerlerinde anlamlı bir artış olmadığını saptamışlardır. Yang ve ark. (78) GnRH analog tedavisi alan 77 SEP tanılı kız olguda tedavinin 1. yılında ve tedavi sonunda BKİ SDS değerlerinde tanı anına göre anlamlı bir farklılık olmadığını göstermişlerdir. Kim ve ark. (79) da benzer şekilde GnRH analog tedavisi alan 129 olguyu BKİ SDS değerleri açısından karşılaştırdıklarında tedavinin 1. ve 2. yılında tanı anına göre BKİ SDS değerlerinde anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Ayrıca olguların fazla tartılı ve şişman olma sıklığı tanı anı ile 1. ve 2. yılda benzer bulunmuştur. Çalışmamızda farklı GnRH analog tipi ve dozu (LPA 3,75 mg, LPA 7,5 mg, TPA 3,75 mg) uygulanan 99 SEP tanılı olgu BKİ değerleri açısından tanı anında ve izlemde karşılaştırıldığında tanı anına göre izlemin 3. ve 6. ayında BKİ değerlerinde anlamlı farklılık saptanmazken, izlemin 12. ayı, tedavi bitimi ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra BKİ değerlerinde tanı anına göre anlamlı artış bulunmuştur. Buna karşın, olgular BKİ SDS değerleri açısından değerlendirildiğinde ise tanı anına göre izlemde (3., 6., 12. ay), tedavi bitimi ve tedaviden bitiminden 1 yıl sonra BKİ SDS değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca GnRH analog tedavisi alan SEP tanılı olgular tanı anına göre izlemde, tedavi bitimi ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra fazla tartılı ve şişman olma sıklığı açısından karşılaştırıldığında da anlamlı bir artış bulunmamıştır. Buna karşın, olguların fazla tartılı ve şişman olma sıklığı tanı anında %40,5 iken, GnRH analog tedavisi sonlandırıldığında %38,6, tedavi bitiminden 1 yıl sonra ise %29,2 bulunmuştur. Çalışmamızda GnRH analog tedavisi alan SEP tanılı olgularda izlemin 3. ve 6. aylarında tanı anına göre BKİ SDS değerinde artış saptanmaması Boot ve ark. (83)'nin çalışmasından farklı, buna karşın Zurita ve ark. (1)'nin çalışması ile benzerlik göstermektedir. Ancak tedavinin 12. ayında Zurita ve ark. (1) GnRH analog tedavisi alan SEP'li olguların BKİ SDS değerlerinde tanı anına göre anlamlı artış saptarken, çalışmamızda BKİ SDS değerlerinde tedavinin 12. ayında anlamlı bir artış bulunmamıştır. Zurita ve ark. (1)'nin çalışmasında tedavinin 12. ayında tanı anına göre BKİ SDS değeri ile fazla tartılı ve şişman olma sıklığında artış saptanmasının nedeni olarak çalışılan popülasyonun etnik açıdan şişmanlığa yatkın olan bir ırk olması, aşırı kalori alımı ve sedanter yaşamın bir etken olabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca Anık ve ark. (3) ile Boot ve ark. (83)'nin

yaptığı çalışmalarda da Zurita ve ark. (1)'nin çalışmasına benzer şekilde GnRH analog tedavisi alan SEP tanılı olgularda tedavinin 12. ayında tanı anına göre BKİ SDS değerlerinde anlamlı artış bulunmuştur. Anık ve ark. (3) ile Boot ve ark. (83) çalışmalarında GnRH analog tedavisi alan SEP'li olgularda 12. ayda BKİ SDS değerlerinde tanı anına göre anlamlı artış saptanmasının olası nedenini tedavinin yan etkisi olarak belirtmişlerdir. Arcari ve ark. (2) ile Wolters ve ark. (80) ise geniş serili çalışmalarında, GnRH analog tedavisi alan SEP tanılı olgularda tedavinin 12. ayında tanı anına göre BKİ SDS değerlerinde anlamlı artış saptanmasının olası nedeni olarak yalnızca tedavinin bir yan etkisi olduğunu değil, aynı zamanda etnik nedenler, beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam ve olası diğer faktörlerin de etkili olabileceğini vurgulamaktadır. Çalışmamızda ise GnRH analog tedavisi alan 99 SEP tanılı olguda izlemin 12. ayında BKİ SDS değerlerinde tanı anına göre anlamlı bir fark saptanmadı. Elde ettiğimiz bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalarla benzer iken (78,79,86), diğer çalışmalardan farklı idi (2,3,80,83). Çalışmamızda ayrıca GnRH analog tedavisi alan SEP olgularında tanı anına göre tedavi bitiminde BKİ SDS değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Elde ettiğimiz bu bulgu literatürdeki bazı çalışmalardan farklı idi (80,88). Wolters ve ark. (80) tedavi bitiminde tanı anına göre BKİ SDS değerlerinde anlamlı artış saptanmasını GnRH analog tedavisinin yan etkisi ile birlikte diğer etkenlere bağlarken, Oostdijk ve ark. (88) tanı anına göre tedavi bitiminde BKİ SDS değerlerindeki anlamlı artışın yalnızca GnRH analog tedavisinin bir yan etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda BKİ SDS değerlerinde anlamlı artış saptanmamasının ve literatürdeki çalışmaların çoğundan farklı olmasının olası nedenleri etnik yapı ve çevresel etkenlerin yanı sıra GnRH analog tedavisi başlanacak olgulara ve ebeveynlerine GnRH analoglarının iştah arttırıcı etkisi hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş olması olabilir. GnRH analog tedavisi başlanacak her olguya ve ebeveynlerine GnRH analog kullanımı sırasında iştah artışı ve buna bağlı aşırı kalori alımı sonucunda şişmanlık gelişebileceği, bu durumu önlemeye yönelik olarak da olgu ve ebeveynlerin sağlıklı beslenme ve egzersize dikkat etmeleri vurgulanmış ve bu eğitim izlemde 3 aylık aralıklarla tekrarlanmıştır. Bu bilgilendirmenin GnRH analog tedavisi alan olgularda izlemde BKİ SDS değerlerinde anlamlı artış gelişmemesinin önemli nedenlerinden biri olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak yan etki olarak gelişebilecek iştah artışı ve ebeveynlerin diyet ve egzersize dikkat etmelerine yönünde yaptıkları uygulamalar hakkında net bir bilgiye sahip olmadığımız için bu konu hakkında yaptığımız yorum yalnızca bir olasılık olarak kalmaktadır. Bu olasılığı değerlendirmek için, GnRH analog tedavisi başlanacak SEP'li olgularda tedavi sırasında iştah artışına bağlı tartı artışını önlemek için beslenme ve egzersize yönelik dikkat etmeleri konusunda tanı anında olguların ve ebeveynlerin bilgilendirilmesi ve bu

bilgilendirmenin izlemde aralıklı pekiştirilmesinin BKİ artışını önlemede etkisi açısından ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde GnRH analog tedavisinin BKİ SDS değeri artışına olan etkisinin tedavi başlangıcındaki BKİ ile ilişkili olup olmadığını değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır (2,5,78-80,88). Arcari ve ark. (2) GnRH analog tedavisi alan 117 SEP tanılı olguyu tanı anındaki BKİ değerlerine göre normal tartılı, fazla tartılı ve şişman olarak 3 alt gruba ayırıp değerlendirdiklerinde tanı anında normal tartılı olgularda BKİ SDS değerlerinde tedavinin 1. ve 2. yılında anlamlı bir artış saptanırken, fazla tartılı olgularda yalnızca tedavinin 1.yılında artış saptanmış, şişman olgularda ise BKİ SDS değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yang ve ark. (78) GnRH analog tedavisi alan 77 SEP tanılı kız olguyu normal tartılı ve fazla tartılı olarak iki alt gruba ayırıp, tedavinin 1. yılında ve tedavi sonunda tanı anına göre BKİ değerlerini karşılaştırdıklarında normal tartılı grupta tedavinin 1. yılında ve tedavi sonunda BKİ SDS değerlerinde tanı anına göre anlamlı bir artış olduğunu, buna karşın fazla tartılı grupta ise BKİ SDS değerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığını saptamıştır. Lee ve ark. (5) GnRH analog tedavisi alan SEP tanılı olguları tanı anındaki BKİ değerlerine göre normal tartılı, fazla tartılı ve şişman olarak 3 alt gruba ayırarak incelediklerinde izlemin 2. yılında şişman ve fazla tartılı grupta BKİ SDS değerleri tanı anına göre anlamlı fark göstermez iken, normal tartılı grupta BKİ SDS değerlerinde tanı anına göre anlamlı artış olduğu bulunmuştur. Wolters ve ark. (80) SEP'li olguları tanı anındaki BKİ değerlerine göre normal tartılı ve fazla tartılı olarak 2 alt gruba ayırıp incelediklerinde tedavinin 12. ayında, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 6 ay sonra BKİ SDS değerleri normal tartılı grupta anlamlı bir artış gösterirken, fazla tartılı grupta ise BKİ SDS değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Kim ve ark. (79) da SEP tanılı olguları tanı anındaki BKİ değerlerine göre normal tartılı, fazla tartılı ve şişman olarak 3 alt gruba ayırıp değerlendirdiklerinde yalnızca normal tartılı gruptaki olguların BKİ SDS değerlerinin tedavinin 1. ve 2. yılında tanı anına göre anlamlı artış gösterdiğini saptamışlardır. Aynı çalışmada fazla tartılı ve şişman gruplarında yer alan olguların BKİ SDS değerlerinde ise anlamlı farklılık bulunmamıştır. Oostdijk ve ark. (88) ise diğer çalışmalardan farklı olarak GnRH analog tedavisi alan SEP tanılı olgularda tanı anında şişman grupta yer alan olguların BKİ SDS değerlerinde tedavi sonunda anlamlı artış olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda ise GnRH analog tedavisi alan 99 SEP tanılı olgu tanı anında BKİ değerlerine göre normal tartılı, fazla tartılı ve şişman olarak 3 alt gruba ayrılıp değerlendirildiğinde normal tartılı grupta izlemin 1. yılında BKİ SDS değerlerinde hafif artış saptanmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Fazla tartılı grupta BKİ SDS değerlerinde tedavinin 1. yılında anlamlı bir fark saptanmaz iken, şişman grupta ise tedavinin 1. yılında tanı anına göre BKİ SDS

değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma bulunmuştur. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer bir şekilde tedavinin 1. yılında normal tartılı grupta BKİ SDS değerlerinde artış saptanmış olmasına karşın, literatürden farklı olarak bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi (2,78,80). Ayrıca tedavi bitiminde ve tedaviden bitiminde 1 yıl sonra BKİ SDS değerlerinde her 3 grupta da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızdaki sonuçların literatürden farklı saptanması etnik yapı ve çevresel etkenlerin yanı sıra daha önce belirtildiği gibi tedavi başlangıcında GnRH analoglarının iştah arttırıcı etkisi ve aşırı kalori alımına bağlı olarak şişmanlığa yol açabileceği konusunda ebeveynlerin bilgilendirilip, sağlıklı beslenme ve egzersizin öneminin vurgulanmış olmasına bağlı olabilir. Literatürdeki GnRH analog tedavisi alan normal tartılı olguların fazla tartılı ve şişman olgulara göre BKİ artışının neden daha fazla olduğuna dair net bir açıklama bulunmamaktadır (2,5,78,80).

Çalışmamızda GnRH analog tedavisi alan SEP'li olguların tanı yaşının BKİ artışı üzerine etkisi değerlendirilmek amacı ile olgular GEP ve FEP şeklinde gruplandırıldığında, her 2 grupta da BKİ SDS değerleri izlemde (3.,6. ve 12. ay), tedavi bitimi ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra, tanı anındaki BKİ SDS değerleri ile benzer bulunmuştur. Colmenares ve ark. (89) GnRH analog tedavisi alan ve almayan (kontrol grubu) olguları GEP ve FEP olarak gruplandırıp değerlendirdiklerinde hem kontrol gruplarında hem de GEP ve FEP gruplarında izlemde (1.,2. ve 3. yıl) BKİ SDS değerleri ile şişman ve fazla tartılı olma oranlarında anlamlı bir artış saptanmamıştır. Colmenares ve ark. (89)'nın çalışması olguları tanı anında GEP ve FEP olarak 2 gruba ayırması ve çalışmaların sonunda elde edilen sonuçlar bakımından çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. GEP ve FEP gruplarında tedavinin BKİ artışına etkisinin benzer olması tedavinin BKİ'ne etkisinin yaş faktöründen bağımsız olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda literatürden farklı olarak ayrıca GnRH analog tedavisi verilen SEP tanılı olgularda izlemdeki BKİ değişikliklerine kullanılan GnRH analoglarının tipi ve dozunun etkisi olup olmadığı da değerlendirilmiştir. GnRH analog tedavisi alan SEP'li olgular kullanılan GnRH analogunun tipi ve dozuna göre 3 alt gruba (LPA 3,75 mg/im uygulanan grup, LPA 7,5 mg/im uygulanan grup ve TPA 3,75 mg/im uygulanan grup) ayrılarak değerlendirildiğinde izlemde (6. ve 12. ayda), tedavi bitimi ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra BKİ SDS değerlerinde oluşan farkın gruplar arasında benzer olduğu bulunmuştur. Literatürde SEP tanısı ile tedavi edilen olgularda GnRH analog tipi ve dozuna göre tedavinin BKİ artışına etkisi açısından bu 3 tedavi grubunun aynı anda değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle elde ettiğimiz sonuçların başka çalışmalarla karşılaştırma imkanı bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki sonuçlara dayanarak, GnRH analog tedavisi verilen SEP olgularında

kullanılan GnRH analog tipi ve dozunun BKİ SDS artışına belirgin etkisinin olmadığını söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, SEP tanısı alan olguların tanı anında fazla tartılı ve şişman olma sıklığının fazla olduğu, ancak GnRH analog tedavisi ile bu sıklık oranında belirgin bir artış olmadığı saptanmıştır. GnRH analog tedavisi sırasında olguların BKİ SDS değerlerinde tanı anına göre izlemde, tedavi bitimi ve tedavi bitiminden 1 yıl sonrasında da anlamlı bir artış bulunmamıştır. Bu bulgu GnRH analog tedavisinin, BKİ artışına yol açmadığını düşündürmektedir. Ayrıca tedavi alan SEP olgularında izlemde BKİ artışına olguların tanı anındaki BKİ değerleri ve kronolojik yaşının yanında kullandığı GnRH analog tipi ve dozunun da belirgin etkisi olmadığı saptanmıştır. Bu bulguların desteklenmesi amacıyla geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (T.Ü.T.F.) Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğinde Ocak 2008-Eylül 2015 tarihleri arasında idiopatik SEP tanısıyla GnRH analog tedavisi başlanan ve en az 1 yıl süreyle izlenen 99 kız olgu tedavinin BKİ üzerine etkisini araştırmak amacıyla izlemde, tedavi sonu ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra BKİ değişimleri açısından geriye dönük olarak değerlendirildi.

1. Olguların ortalama tanı yaşı $8,6\pm 1,0$ ve ortalama KY $10,4\pm 1,5$ desimal yıl olup, ortalama $\Delta KY-TY$ $1,9\pm 1,0$ desimal yıl idi. Puberte bulguları açısından %35,4 olgu telarş evre 2, %64,6 olgu telarş evre 3 olup, %18,2 olguda menarş gelişmişti. Olguların %36,4'ü GEP (tanı yaşı <8 yaş), %63,6'sı ise FEP idi.

2. Tanı anında olguların fazla tartılı ve şişman olma sıklığı %40,5 iken, tedavinin 1. yılında %45,4, tedavi sonunda %38,6, tedavi bitiminden bir yıl sonra %29,2 saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

3. Tanı anında olgular BKİ değerlerine göre normal tartılı, fazla tartılı ve şişman olarak gruplandırıldığında izlemin 1. yılında normal tartılı grupta ortalama BKİ SDS ($0,28\pm 0,85$), tanı anına ($0,15\pm 0,79$) göre artmış olsa da, fark anlamlı değildi. Fazla tartılı grupta ortalama BKİ SDS tanı anına ($0,17\pm 0,33$) göre 1. yılda ($1,19\pm 0,51$) benzerdi. Şişman grupta ise ortalama BKİ SDS 1. yılda ($1,69\pm 0,28$) tanı anına ($1,93\pm 0,25$) göre azalmış olmasına karşın, fark anlamlı değildi.

4. GEP grubunda tanı anında BKİ SDS ($0,9\pm 0,8$), FEP grubuna ($0,6\pm 1,0$) göre anlamlı fazla olmasına karşın, fazla tartılı ve şişman olma sıklığı ise her 2 grupta benzer bulundu

(%52,8'e karşın %33,3 sırasıyla). Her 2 grupta ortalama BKİ SDS de izlemde, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra tanı anına benzerdi.

5. SEP olguları kullanılan GnRH analog tipi ve dozuna göre gruplandırıldığında ortalama BKİ SDS her 3 grupta benzerdi. Gruplarda ortalama Δ BKİ SDS açısından izlemde, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra anlamlı fark bulunmadı.

6. GnRH analog tedavisi alan SEP tanılı kız olgularda literatürden farklı olarak, izlemde, tedavi bitimi ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra tanı anına göre anlamlı BKİ SDS artışı saptanmaması, etnik ve çevresel etmenlerin yanı sıra özellikle tedavi başlangıcında ebeveynlere tedavinin iştah artışı ve şişmanlığa yol açabilecek olası yan etkisi ile koruyucu olarak diyet ve egzersiz eğitimi verilmiş olmasına bağlı olabilir. Bu konuda geniş serili ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır

ÖZET

Bu çalışmanın amacı GnRH analog tedavisi alan idiopatik santral erken puberte tanılı kız olgularda tedavinin beden kitle indeksi üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Çalışmada Ocak 2008-Eylül 2015 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğinde idiopatik santral erken puberte tanısıyla GnRH analog tedavisi başlanan ve en az 1 yıl izlenen 99 kız olgu geriye dönük olarak incelendi.

Olguların ortalama tanı yaşı $8,6 \pm 1,0$ desimal olup, %63,6'sı fizyolojik erken puberte, %36,4'ü gerçek erken puberte idi. Olguların tanı anında fazla tartılı ve şişman olma sıklığı %40,5, tedavinin 1. yılında %45,4, tedavi sonunda %38,6, tedavi bitiminden bir yıl sonra %29,2 saptandı. Bu fark anlamlı değildi. Olgular normal tartılı, fazla tartılı ve şişman olarak gruplandırıldığında izlemin 1. yılında her 3 grupta ortalama beden kitle indeksi standart deviasyon skorunda ($0,28 \pm 0,85$, $1,19 \pm 0,51$, $1,69 \pm 0,28$ sırasıyla), tanı anına ($0,15 \pm 0,79$, $0,17 \pm 0,33$, $1,93 \pm 0,25$ sırasıyla) göre farklılık saptanmadı. Gerçek erken puberte ve fizyolojik erken puberte gruplarında ortalama beden kitle indeksi standart deviasyon skoru izlemde, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra tanı anı ile benzer bulundu. Kullanılan GnRH analog tipi ve dozuna göre olgular gruplandırıldığında, gruplar arasında ortalama beden kitle indeksi standart deviasyon skoru değişimi izlemde, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra benzerdi.

Literatürden farklı olarak, çalışmamızda tedavinin beden kitle indeksi artışına yol açmaması, etnik ve çevresel etmenlerin yanı sıra tedavi başlangıcında ebeveynlere tedavinin iştah artışı ve şişmanlığa yol açabilecek olası yan etkisi ile koruyucu olarak diyet ve egzersiz

eğitimi verilmiş olmasına bağlı olabilir. Bu konuda geniş serili ileriye dđnük çalışmalara ihtiyaç vardır

Anahtar kelimeler: Santral erken puberte, Beden kitle indeksi, Obezite, GnRH analog

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF GnRH ANALOGUE THERAPY ON BODY MASS INDEX IN CASES WITH IDIOPATHIC CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY

SUMMARY

The aim of this study is to investigate the effect of treatment on body mass index in female patients with idiopathic central early puberty receiving GnRH analogue therapy. This retrospective study was conducted on 99 female patients who underwent GnRH analogue therapy with idiopathic central precocious puberty and who had been followed up for at least 1 year between January 2008 and September 2015 in the Department of Pediatric Endocrinology of Trakya University Faculty of Medicine.

The mean age of cases was 8.6 ± 1.0 , 63.6% of them were central precocious puberty and 36.4% were early puberty. The incidence of overweight and obesity was 40.5% at the time of diagnosis, 45.4% at the first year of the treatment, 38.6% at the end of the treatment and 29.2% after one year of the end of the treatment. This difference was not significant. When the cases were grouped as normal weight, overweight and obese, the mean body mass index standard deviation score 0.25 ± 0.85 , 1.19 ± 0.51 , 1.69 ± 0.28 respectively at the first year and 0.15 ± 0.79 , 0.17 ± 0.33 , 1.93 ± 0.25 respectively at the diagnosis. The mean body mass index standard deviation scores were found to be similar at the diagnosis, at the end of the treatment and 1 year

after the end of the treatment in the central precocious puberty and early puberty groups. When the cases were grouped according to the GnRH analogue type and dose used, the mean body mass index standard deviation score change between the groups were similar at the during treatment, at the end of the treatment and 1 year after the end of the treatment.

Unlike the literature, the fact that treatment does not lead to increasing body mass index may be due to the ethnic and the environmental factors and parents behaviour for reducing and possible adverse effects on obesity and appetite increase with preventive dietary and exercise. There is a need of large series of prospective studies in this regard.

Key words: Central precocious puberty, Body mass index, GnRH analogue, Obesity



KAYNAKLAR

1. Zurita CJ, Díaz RI, Nishimura ME, Villasis KM, De Jesús RHA, Garrido ME. Change in body mass index among girls with precocious puberty under treatment. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(2):143-5.
2. Arcari A, Gryngarten M, Freire A, Ballerini M, Ropelato M, Bergadá I, et al. Body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty during and after treatment with GnRH analogues. *Int J Pediatr Endocrinol* 2016;2016(1):15.
3. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth in girls with idiopathic central precocious puberty. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19(2):267.
4. Chen M, Eugster EA. Central precocious puberty: update on diagnosis and treatment. *Pediatr Drugs* 2015;17(4):273-81.
5. Lee HS, Yoon JS, Roh JK, Hwang JS. Changes in body mass index during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty and early puberty. *Endocrine* 2016;54(2):497-503.
6. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):190-5.
7. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004;150(4):533-7.

8. Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F, Masuccio F, Capanna R, Verrotti A, et al. GNRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;163(1):55-62.
9. Brook CG, Clayton P, Brown R. *Brook's clinical pediatric endocrinology*. 6th ed. John Wiley & Sons; 2009;367-81
10. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res Paediatr* 2002;57(2):2-14.
11. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. *Pediatr Endocrinol*: Elsevier Inc.; 2008;530-609
12. Dattani MT, Hindmarsh PC. Normal and abnormal puberty. *Clin Pediatr Endocrinol*, Fifth Edition 2005:183-210.
13. Ladouceur CD, Peper JS, Crone EA, Dahl RE. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2011;36-54
14. Zamorano PL, Mahesh VB, De Sevilla L, Brann DW. Excitatory amino acid receptors and puberty. *Steroid* 1998;63(5):268-70.
15. Terasawa E, Luchansky L, Kasuya E, Nyberg C. An increase in glutamate release follows a decrease in gamma aminobutyric acid and the pubertal increase in luteinizing hormone releasing hormone release in female rhesus monkeys. *J Neuroendocrinol* 1999;11:275-82.
16. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001;22(1):111-51.
17. Herbison AE. Genetics of puberty. *Horm Res Paediatr* 2007;68(5):75-9.
18. Villanueva C, de Roux N. Biological mechanisms and genes involved in puberty. *Rev Prat* 2008;58(12):1305-9.
19. Dungan HM, Gottsch ML, Zeng H, Gragerov A, Bergmann JE, Vassilatis DK, et al. The role of kisspeptin–GPR54 signaling in the tonic regulation and surge release of gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone. *J Neurosci* 2007;27(44):12088-95.
20. Ojeda SR, Heger S. New thoughts on female precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(3):245-56.
21. Bourguignon J-P, Gerard A, Gonzalez MA, Franchimont P. Neuroendocrine mechanism of onset of puberty. Sequential reduction in activity of inhibitory and facilitatory N-methyl-D-aspartate receptors. *J Clin Invest* 1992;90(5):1736.
22. Clarkson J, Herbison AE. Development of GABA and glutamate signaling at the GnRH neuron in relation to puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254:32-8.
23. Tamm K, Suhorutshenko M, Rõõm M, Simm J, Metsis M. The tissue specific role of estrogen and progesterone in human endometrium and mammary gland. *Steroids-Basic Science*: InTech; 2012.

24. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent A-S, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinol* 2006;147(3):1166-74.
25. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, Yalin AS, Kotan LD, Porter KM, et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nature* 2009;41(3):354-8.
26. Öcal G, Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pubertal fizyoloji. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, (yazarlar) *Pediatric Endocrinoloji Ankara: Pediatric Endokrin ve Oksoloji Derneği Yayınları* 2003;1:137-53.
27. Rose MP, Gaines Das RE, Balen AH. Definition and measurement of follicle stimulating hormone. *Endocr Rev* 2000;21(1):5-22.
28. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. *Pediatr Endocrinol* 2007;2:273-304.
29. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291.
30. Saunders WB. *Pediatric Endocrinology In Atlas of Pediatric Physical Diagnosis*. 2th ed. Philadelphia:1992;170-86
31. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45(239):13-23.
32. Crofton P, Evans A, Groome N, Taylor M, Holland C, Kelnar C. Dimeric inhibins in girls from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and oestradiol. *Clin Endocrinol* 2002;56(2):223-30.
33. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatr* 2002;110(5):911-9.
34. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Pediatrics* 2002;110(4):752-7.
35. Gluckman P, Hanson M. Changing times: the evolution of puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254:26-31.
36. Slyper AH. The pubertal timing controversy in the USA, and a review of possible causative factors for the advance in timing of onset of puberty. *Clin Endocrinol* 2006;65(1):1-8.
37. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997;99(4):505-12.
38. Karlberg J. Secular trends in pubertal development. *Horm Res Paediatr.* 2002;57(Suppl. 2):19-30.

39. Saka HN NO. Puberte başlangıç yaşı değişiyor mu? Türk Pediatri Arşivi 2005;40:7-14
40. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, Onag A, Egemen A. Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Human Develop* 2004;76(2):115-25.
41. Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH, Skakkebaek NE. Role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics* 2008;121(3):S167-S71.
42. Andersson A-M, Juul A, Petersen JH, Müller J, Groome NP, Skakkebaek NE. Serum Inhibin B in Healthy Pubertal and Adolescent Boys: Relation to Age, Stage of Puberty, and Follicle-Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Testosterone, and Estradiol Levels 1. *J Clinl Endocrinol Met* 1997;82(12):3976-81.
43. Marshall WA, Tanner JM. Puberty. *Postnatal Growth Neurobiology*: Springer; 1986, p. 171-209.
44. Karpati AM, Rubin CH, Kieszak SM, Marcus M, Troiano RP. Stature and pubertal stage assessment in American boys: the 1988–1994 Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Adolesc Health* 2002;30(3):205-12.
45. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1(4):164-74.
46. Muir A. Precocious puberty. *Pediatr Rev* 2006;27(10):373-81.
47. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003;24(5):668-93.
48. Carel JC, Leger J. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2366-77.
49. Saenger P, Snyder P, Kirkland J, Crowley W, Hoppin A, Martin K. Overview of precocious puberty. UpToDate available from <http://www.uptodateonline.com> 2009.
50. Papadimitriou A, Beri D, Tsiaila A, Fretzayas A, Psychou F, Nicolaidou P. Early growth acceleration in girls with idiopathic precocious puberty. *J Pediatr* 2006;149(1):43-6.
51. Yordam N, Alikasifoglu A, Bideci A. Çocuk ve Adölesanda Endokrin Testler. *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Dernegi Yayınları II* 2006:97-104.
52. Ng SM, Kumar Y, Cody D, Smith C, Didi M. The gonadotrophins response to GnRH test is not a predictor of neurological lesion in girls with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Met* 2005;18(9):849.
53. Raine JE, Donaldson MD, Gregory JW, Van-Vliet G. *Practical endocrinology and diabetes in children*: John Wiley & Sons; 2011.
54. 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.

55. Herter LD, Golendziner E, Flores JAM, Moretto M, Di Domenico K, Becker E, et al. Ovarian and uterine findings in pelvic sonography. *J Ultrasound Med* 2002;21(11):1237-46.
56. Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr* 2000;137(6):819-25.
57. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Pediatr Clin Endocrinol Met* 2013;98(6):2198-207.
58. Bercaw-Pratt JL, Moorjani TP, Santos XM, Karaviti L, Dietrich JE. Diagnosis and management of precocious puberty in atypical presentations of McCune-Albright syndrome: a case series review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25(1):e9-e13.
59. Mul D, Bertelloni S, Carel J-C, Saggese G, Chaussain J-L, Oostdijk W. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Horm Res Paediatr* 2002;58(1):1-7.
60. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Group E-LGACC, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123(4):e752-62.
61. Casper RF. Clinical uses of gonadotropin-releasing hormone analogues. *CMAJ* 1991;144(2):153.
62. Tato L, Savage M, Antoniazzi F, Buzi F, Di Maio S, Oostdijk W, et al. Optimal therapy of pubertal disorders in precocious/early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(2):985-96.
63. Watanabe S, Cui Y, Tanae A, Tanaka T, Fujimoto M, Matsuo Y, et al. Follow-up study of children with precocious puberty treated with cyproterone acetate. *J Epidemiol* 1997;7(3):173-8.
64. Taher B, Ajlouni H, Hamamy H, Shegem N, Madanat A, Ajlouni K. Precocious puberty at an endocrine centre in Jordan. *Eur J Clin Invest* 2004;34(9):599-604.
65. Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold IJP, et al. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2662-9.
66. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52(1):18-31.
67. Wierman ME, Beardsworth DE, Crawford JD, Crigler Jr JF, Mansfield MJ, Bode HH, et al. Adrenarche and skeletal maturation during luteinizing hormone releasing hormone analogue suppression of gonadarche. *J Clin Invest* 1986;77(1):121-6.
68. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, et al. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. *The TAP-144-*

- SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;90(3):1371-6.
69. Cassio A, Bal MO, Orsini LF, Balsamo A, Sansavini S, Gennari M, et al. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr* 2006;149(4):532-6.
70. Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, Gallo MC, Rossi L, Antoniazzi F, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty. *Fertil Steril* 2010;93(4):1185-91.
71. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51(1):1-14.
72. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatrica* 2006;95(2):194-8.
73. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. *Am J Med Sci* 1959;238(3):393-9.
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. He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res* 2001;49(2):244-51.
76. Saka HN, Neyzi O. Puberte başlangıç yaşı değişiyor mu? Derleme. *Türk Pediatri Arşivi* 2005;40(1):7-14.
77. Davison KK, Susman EJ, Birch LL. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. *Pediatrics* 2003;111(4):815-21.
78. Yang WJ, Ko KH, Lee KH, Hwang IT, Oh YJ. The different effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth between normal-weight and overweight girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22(1):49-54.
79. Kim SW, Kim YB, Lee JE, Kim NR, Lee WK, Ku JK, et al. The influence of gonadotropin releasing hormone agonist treatment on the body weight and body mass index in girls with idiopathic precocious puberty and early puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22(2):95-101.
80. Wolters B, Lass N, Reinehr T. Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues: different impact on body weight in normal-weight and overweight children. *Horm Res Paediatr* 2012;78(5-6):304-11.
81. Gezgin T. Edirne ili ilköğretim okul ve liseleri 6-18 yaş grubu öğrencilerinde şişmanlık sıklığının araştırılması. (Tıpta Uzmanlık Tezi) 2012.

82. Traggiai C, Perucchin PP, Zerbini K, Gastaldi R, De Biasio P, Lorini R. Outcome after depot gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: effects on body mass index and final height. *Eur J Endocrinol* 2005;153(3):463-4.
83. Boot AM, Keizer-Schrama SMdM, Pols HA, Krenning EP, Drop SL. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;83(2):370-3.
84. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler Jr GB. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;84(1):44-9.
85. Aguiar A, Couto-Silva A, Vicente E, Freitas I, Cruz T, Adan L. Weight evolution in girls treated for idiopathic central precocious puberty with GnRH analogues. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(11):1327-34.
86. Chiocca E, Dati E, Baroncelli GI, Mora S, Parrini D, Erba P, et al. Body mass index and body composition in adolescents treated with gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin depot for central precocious puberty: data at near final height. *Neuroendocrinol* 2009;89(4):441-7.
87. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley Jr WF, Crigler Jr JF, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;84(12):4480-8.
88. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwe C, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Arch Dis Child* 1996;75(4):292-7.
89. Colmenares A, Gunczler P, Lanes R. Higher prevalence of obesity and overweight without an adverse metabolic profile in girls with central precocious puberty compared to girls with early puberty, regardless of GnRH analogue treatment. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014;2014(1):5.

EKLER



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU		TÜTF-BAEK 2016/262	
	PROTOKOL ADI		İdiopatik Santral Erken Puberte Tanılı OlgulardaLHRH Analog Tedavisinin Beden Kitle İndeksine Etkisinin Araştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI		Prof. Dr. Filiz TÖTÜNCÜLER	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ			
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 19/11		Tarih:23.11.2016	
	Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Filiz TÖTÜNCÜLER'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Ayşe UĞUZ'un tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Öğretim. Gör. Uzm. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	Mazeretli!
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	Mazeretli!
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	B. Kurnaz
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	Mazeretli!

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan
Dekan Yrd.