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

SANTRAL PUBERTE PREKOKSLU KIZ ÇOCUKLARININ KLİNİK VE LABORATUAR ÖZELLLİKLERİ VE AYLIK VE ÜÇ AYLIK GNRH ANALOG TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN ENJEKSİYON SONRASI GONADOTROPİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. NİLSU TÜRKMEN ALIR
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023



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

SANTRAL PUBERTE PREKOKSLU KIZ ÇOCUKLARININ KLİNİK VE LABORATUAR ÖZELLLİKLERİ VE AYLIK VE ÜÇ AYLIK GNRH ANALOG TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN ENJEKSİYON SONRASI GONADOTROPİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. NİLSU TÜRKMEN ALIR
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. ABDULLAH BEREKET

İSTANBUL 2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Nilsu TÜRKMEN ALIR

ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, hekimliğiyle bizlere örnek olan, tezimin her aşamasında sabırla yanımda olup değerli bilgileriyle yol gösteren sevgili tez hocam Prof. Dr. Abdullah Bereket'e,

Zarifliği, nezakati, güzel kalbi, hasta yaklaşımıyla hepimize örnek olan her zaman engin bilgilerini bize sunan ve sadece hekimlik değil doğru bir insan olmayı öğreten sevgili danışman hocam Prof. Dr. Ayşe Gülnur Tokuç'a,

Asistanlık hayatımının her anında yanımda olan, dostluğunu, yakınlığını, yardımlarını her zaman hissettiğim sevgili eşkıdemlerime

Gerek dostluğuyla, gerek hekimliğiyle her anımda yanımda olup, mükemmel zamanlar geçirmemi ve büyümemi sağlayan canım arkadaşım Dr. Bahar Pezükli'ye

Her zaman bana inanan, güvenen, tüm zor zamanlarımda sırtımı yaslayabildiğim ve bugünlere gelmemde en büyük etkisi olan sevgili annem ve babama

İyi bir insan olmayı, örnek davranışlar sergilemeyi ve en önemlisi hayallerimin peşini asla bırakmamam gerektiğini; kendi hayallerini gerçeğe çevirerek bana kanıtlayan ve her zaman bana gurur kaynağı olmuş olan biricik kardeşim kardeşim sevgili Nilay Türkmen'e

Ve en büyük destekçim, her anımda yanımda olup bir gün bile sıkılmadan beni dinleyip, tüm sancılı süreçlerimde arkamda bir dağ gibi duran biricik eşim Mehmet Ali Alır'a

En içten teşekkürlerimi ve sevgimi sunarım.

ÖZET

Santral puberte prekokslu kız çocukların klinik ve laboratuar özelllikleri ve aylık ve üç aylık GnRH analog tedavisi alan hastaların enjeksiyon sonrası gonadotropin düzeylerinin karşılaştırılması

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2023

Intravenöz Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) uyarı testi santral puberte prekoks (SPP) hastalarının tanısında kullanılan en önemli testtir. GnRH uyarısı sonrası luteinleştirici hormon (LH) artışının derecesi pubertal aktivasyonunun şiddetini ortaya koyarak tedavi gereksiniminin belirlenmesini sağlar. Ancak bu test sırasında damar yolu açılması ve birden fazla kan örneği gerekmesi nedeniyle hastalar için zahmetli ve maliyetli bir testtir. Bu nedenle tanıya gidişte klinikte daha kolay uygulanabilen, güvenilir tanısal yöntemlere ihtiyaç vardır. Aqueous (kısa etkili) Leuprolide ile yapılmış çalışmalar bulunmasına rağmen SPP'nin tedavisinde kullanılan uzun etkili depot Leuprolide enjeksiyonu sonrası alınan gonadotropin düzeylerinin SPP tanısındaki değeri ve GnRH testi yerine kullanılabilirliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Ayrıca SPP tedavisinde uzun etkili GnRH analoğu olan depot Leuprolide'ın 3,75 mg'lık preparatı dört haftada bir ve 11,25 mg'lık preparatı ise on iki haftada bir parenteral olarak kullanılmaktadır. Bu iki farklı dozun enjeksiyonu sonrası LH düzeyleri ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Amaç: Klasik GnRH stimülasyon testi sonrası LH düzeyleri ile tedavide kullanılan depot Leuprolide 3,75 mg ve 11,25 mg ilk dozları sonrası 40. dk LH düzeylerini karşılaştırarak depot Leuprolide enjeksiyonu sonrası 40. dk ölçülen LH düzeyinin iv GnRH uyarı testi yerine kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve metod: 61 santral puberte prekokslu kız hastanın klinik ve laboratuar özellikleri değerlendirildi. Klasik GnRH uyarı testi sonrası ölçülen gonadotropin düzeyleri ile depot Leuprolide enjeksiyonu (3,75 mg ve 11,25 mg) sonrası 40. dk gonadotropin sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Depot Leuprolide 3,75 mg ve 11,25 mg enjeksiyonlarından 40 dk sonra ölçülen LH düzeyi ile iv GnRH testindeki pik LH düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı (3,75 mg depot Leuprolide için r=0,8 / 11,25 mg depot Leuprolide

için r=0,715). SPP'li hastaların depot Leuprolide enjeksiyonu sonrası 40. dk LH değeri güven aralığı alt kesim değeri 8,3 mIU/mL olarak belirlendi. 3,75 mg'lık ve 11,25 mg'lık depot Leuprolide asetat tedavi grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de subkutan DL enjeksiyonu sonrası %90 confidence interval bazal kesim noktaları sırasıyla 7,68 mIU/mL ve 8,29 mIU/mL olup aralarında anlamlı fark bulunmamaktadır. Bunun yanısıra çalışmamızda klasik GnRH uyarı testinde 30. ve 60. dk LH değerleri birbirine çok yakın bulunmuş olup (medyan ve %90 CI; 30. dk LH 12,3 (10,01 - 15) mIU/ml, 60. dk LH 10,2 (7,88 - 12,7) mIU/ml) aralarında da çok güçlü bir korelasyon saptanmıştır (r=0,984). GnRH stimülasyon testinde pik LH > 5 olan 54 hastanın 50'sinde DL sonrasında 40. dk LH ları da > 5 şeklinde görülmüştür. Her iki testte de 4 hastanın pik LH düzeyleri 5 mIU/ml'nin altında saptanmıştır.

Sonuç: Santral puberte prekoks tedavisinde kullanılan uzun etkili (depot) GnRH analogları LH'yı en az iv GnRH kadar iyi uyarmaktadır. DL enjeksiyonu ve GnRH stimülasyon testi sonrası bakılan LH değerleri arasında aynı yönlü korelasyon ve benzer değerler saptanmış olup, her iki doz depot Leuprolide enjeksiyonu sonrası 40. dk da bakılan LH değeri alt kesim noktası 8,3 mIU/ml SPP tanısı için kullanılabilir. Bunun yanısıra çalışmamızda klasik GnRH uyarı testinde GnRH enjeksiyonu sonrası 30. dk da tek bir LH değerli ölçümünün tanısal açıdan herhangi bir kayba yol açmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle SPP tanısında klasik GnRH uyarı testinde ilaç sonrası 30. dk'da tek kan örneği almak yeterli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Santral puberte prekoks; GnRH analog tedavisi; Luteinleştirici Hormon; iv GnRH Uyarı Testi; Depot Leuprolide

ABSTRACT

Comparison of clinical and laboratory characteristics of girls with central precocious puberty and post injection gonadotropin levels of patients receiving monthly and quarterly GnRH analogue therapy.

Marmara University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Thesis, İstanbul, 2023.

Intravenous Gonadotropin Releasing Hormone stimulation test is the most important test used in the diagnosis of central precocious puberty patients. The degree of LH increase after GnRH stimulation reveals the severity of pubertal activation and determines the need for treatment. However, this test is a laborious and costly test for patients, as vascular access and multiple blood samples are required during this test. For this reason, there is a need for reliable diagnostic methods that can be applied more easily in the clinic in the diagnosis process. Although there are studies conducted with aqueous (short-acting) Leuprolide, there is not enough data on the value of gonadotropin levels taken after long acting depot Leuprolide injection in the diagnosis of CPP. Depot Leuprolide, a long-acting GnRH analogue, is used parenterally in the treatment of CPP. Currently, a 3,75 mg preparation every four weeks and an 11,25 mg preparation every twelve weeks are used in our country. There is no study on LH levels after injection of these two different doses.

Objective: We aimed to evaluate the usability of the LH level measured 40 minutes after the depot Leuprolide injection, instead of the intravenous GnRH stimulation test, by comparing the LH levels after the classical GnRH stimulation test with the LH levels at the fortieth minute after the first doses of depot Leuprolide 3,75 mg and 11,25 mg used in treatment.

Material and Method : Clinical and laboratory features of 61 female patients with central precocious puberty were evaluated. Gonadotropin levels measured after the classical GnRH stimulation test were compared with the gonadotropin results at the 40th minute after depot Leuprolide injection (3,75 mg and 11,25 mg).

Results: A strong positive correlation was found between the LH level measured 40 minutes after Depot Leuprolide 3,75 mg and 11,25 mg injections and the peak LH levels in the iv GnRH test (r=0,802 for 3,75 mg depot Leuprolide / r=0,715 for 11,25

mg depot Leuprolide). The lower cut-off of the LH value at the 40th minute after the depot Leuprolide injection was determined as 8,3 mIU/mL. When the 3,75 mg and 11,25 mg depot Leuprolide acetate treatment groups were evaluated separately, the 90% confidence interval baseline cut-off points after subcutaneous DL injection were 7,68 mIU/mL and 8,29 mIU/mL, respectively. In addition, our study demonstrated that 30. and 60. min. LH levels in classical GnRH stimulation test are similar (median and 90% CI; 30. min LH 12,3 (10,01 - 15) mIU/ml, 60. min LH 10,2 (7,88 - 12,7) mIU/ml) and has a strong correlation (r=0,985). During GnRH stimulation test, 50/54 patient had LH > 5 mIU/ml in both time points while in remaining four patients peak LH was < 5 mIU/ml in both time points.

Conclusion: Long-acting (depot) GnRH analogues used in the treatment of central precocious puberty stimulate LH as strongly as iv GnRH. Positive correlation and similar values found between the LH values measured after the DL injection and the GnRH stimulation test. Lower cut-off value for LH after 40th minute after the depot Leuprolide injection was determined as 8,3 mIU/ml which can be used as diagnostic for CPP with no significant difference between 3,75 mg and 11,25 mg DL preparations. In addition, we have demonstrated that in the diagnosis of CPP, it will be sufficient to take a single blood sample at 30 minutes after the GnRH injection without any loss of diagnostic power.

Keywords: Central Precocious Puberty; GnRH analog therapy; Luteinizing Hormone; iv GnRH stimulation test; Leuprolide Acetate

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

BEYAN ..... **i**
ÖNSÖZ ..... **ii**
ÖZET ..... **iii**
ABSTRACT ..... **v**
İÇİNDEKİLER ..... **vii**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **ix**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **xi**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **xii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Puberte 4
2.1.1. Pubertenin tanımı 4
2.1.2. Pubertenin fizyolojisi 4
2.1.3. Pubertedeki fizyolojik değişiklikler 5
2.1.3.1. Puberte evrelemesi 5
2.1.3.2. Pubertede kızlarda seksüel olgunlaşma 6
2.1.3.3. Pubertede büyüme atağı 6
2.2. Puberte Prekoks 7
2.2.1. Tanım ve epidemiyoloji 7
2.2.2. Puberte prekoks sınıflandırılması 7
2.2.2.1. Santral puberte prekoks 8
2.2.2.1.1. SPP etiyoloji 8
2.2.2.1.2. Santral puberte prekoks kliniği 9
2.2.2.1.3. Fizik muayene 10
2.2.2.1.4. Görüntüleme yöntemleri 10
2.2.2.1.5. Hormonal tetkikler 11
2.2.2.1.6. Santral puberte prekoks tedavisi 13
3. HASTALAR VE METOD **15**
4. BULGULAR **18**

5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇLAR 50
7. KAYNAKLAR 51
8. EKLER 58
Etik Kurul Onayı 58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfalar

Şekil 1. Hipotalamo-Hipofiz Aks Aktivitesinin 3 Periyodu 5
Şekil 2. Marshall ve Tanner tarafından tanımlanan normal ergenlik evreleri 5
Şekil 3. GnRH stimülasyon testinde 0,30,60. dk gruplara göre LH ortalaması..... 22
Şekil 4. GnRH stimülasyon testinde 0,30,60. dk gruplara göre FSH ortalaması... 23
Şekil 5. Tüm hastalarda GnRH stimülasyon testinde LH değerinin 0., 30., 60. dk %90 confidence interval ve alt/üst bazal kesim noktaları..... 24
Şekil 6. Tüm hastalarda GnRH testte FSH değerinin 0., 30., 60. dk %90 confidence interval ve alt/üst bazal kesim noktaları..... 24
Şekil 7. Tüm hastalarda GnRH stimülasyon testinde LH değerinin 0., 30., 60. dk sonuçları ve pik LH zamanlaması..... 25
Şekil 8. Tüm hastalarda GnRH stimülasyon testinde FSH değerinin 0., 30., 60. dk sonuçları ve pik FSH zamanlaması..... 26
Şekil 9. 3,75 mg ve 11,25 mg gruplarında GnRH stimülasyon testinde 30. ve 60. dk LH/FSH oranları 27
Şekil 10. Tüm hasta gruplarında depot Leuprolide asetat uygulaması sonrası bazal ve 40. dk LH seviyeleri 28
Şekil 11. Tüm hasta gruplarında DL uygulaması sonrası bazal ve 40. dk FSH seviyeleri..... 28
Şekil 12. 3,75 mg DL ve 11,25 mg DL gruplarında enjeksiyon sonrası bazal ve 40. dk LH değeri ortalamaları..... 29
Şekil 13. 3,75 mg DL ve 11,25 mg DL gruplarında enjeksiyon sonrası bazal ve 40. dk FSH değeri ortalamaları..... 29
Şekil 14. Tüm hastalarda DL enjeksiyonu sonrası bazal ve 40. dk LH'nın %90 confidence intervali ve alt/üst bazal kesim noktaları..... 30
Şekil 15. Tüm hastalarda DL enjeksiyonu sonrası bazal ve 40. dk FSH'nın %90 confidence intervali ve alt/üst bazal kesim noktaları..... 31
Şekil 16. 3,75 mg'lık DL enjeksiyonu sonrası hastalardaki bazal ve 40. dk LH değeri ortalamaları 32
Şekil 17. 11,25 mg'lık DL enjeksiyonu sonrası hastalardaki bazal ve 40. dk LH değeri ortalamaları 32
Şekil 18. 3,75 mg'lık DL enjeksiyonu sonrası hastalardaki bazal ve 40. dk FSH değeri ortalamaları 33
Şekil 19. 11,25 mg'lık DL enjeksiyonu sonrası hastalardaki bazal ve 40. dk FSH değeri ortalamaları 33
Şekil 20. 3,75 mg'lık DL enjeksiyonları sonrası bazal ve 40. dk LH değeri nin %90 CI ve alt/üst bazal kesim noktaları 34
Şekil 21. 3,75 mg'lık DL enjeksiyonları sonrası bazal ve 40. dk FSH değeri nin %90 CI ve alt/üst bazal kesim noktaları 35

Şekil 22. 11,25 mg'lık DL enjeksiyonları sonrası bazal ve 40. dk LH değeri nin %90 CI ve alt/üst bazal kesim noktaları 35
Şekil 23. 11,25 mg'lık DL enjeksiyonları sonrası bazal ve 40. dk FSH değeri nin %90 CI ve alt/üst bazal kesim noktaları 36
Şekil 24. DL enjeksiyonu sonrası 40. dk LH değerlerinin %90 CI ve alt/üst bazal kesim noktaları..... 36
Şekil 25. DL enjeksiyonu sonrası 40. dk LH/FSH oranı %90 CI ve alt/üst bazal kesim noktaları..... 37

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfalar

Tablo 1. Tanner-Marshall evrelemesine göre kızlarda meme aşamaları 6
Tablo 2. Puberte prekoks etiyolojisi 9
Tablo 3. SPP tanısında bazal ve GnRH ile uyarılmış LH için cut-off değerlerin araştırıldığı çalışmaların sonuçları 12
Tablo 4. GnRH agonist preparatları 14
Tablo 5. Her iki grubun demografik özellikleri, tanımlayıcı istatistikleri ve GnRH stimülasyon test ile DL enjeksiyonu sonrası gonadotrpin sonuçları 18
Tablo 6. Her iki grupta ayrı ayrı olacak şekilde demografik özellikler, tanımlayıcı istatistikler ve GnRH stimülasyon test ile DL enjeksiyonu sonrası gonadotrpin sonuçları 20
Tablo 7. Her iki grupta ayrı ayrı olacak şekilde GnRH stimülasyon test ile DL enjeksiyonu sonrası gonadotrpin sonuçlarının %90 CI ve alt/üst bazal kesim noktaları 38
Tablo 8. GnRH stimülasyon testinde tüm hasta gruplarında dakikalara göre pik LH'nın 5'in üstü olma yüzdeleri 38
Tablo 9. GnRH stimülasyon testinde pik LH 5'in altında kalan hastaların dakikalara göre değerlendirilmesi 39
Tablo 10. Tüm grup ve gruplar arası; GnRH stimülasyon testi sonuçlanın 0.,30.,60. dk değerlerinin ve ayrıca DL enjeksiyonu sonrası sonuçların birbirleriyle korelasyonu 39
Tablo 11. GnRH stimülasyon testi sonuçları ile DL enjeksiyonu sonrası sonuçların birbirleriyle korelasyonu 40
Tablo 12. GnRH stimülasyon testi ve DL enjeksiyonu sonrasında uyarılmış LH'nın 5'ten büyük olma durumlarının kıyaslanması 41
Tablo 13. LH/FSH oranlarının 3,75 mg'lık DL ile 11,25 mg'lık DL enjeksiyonları sonrası ayrı ayrı ve tüm grup olacak şekilde incelenmesi 41
Tablo 14. 3,75 mg'lık DL ve 11,25 mg'lık DL enjeksiyonu uygulanan hasta gruplarının; gruplar arası ve grup içi gonadotropin değerlerinin incelenmesi 42

SİMGELER VE KISALTMALAR

AP : Anterior-Posterior
Ark : Arkadaşları
BH : Büyüme hormonu
CI : Confidence Interval
cm : santimetre
dk : Dakika
DL : Depot Leuprolide
ECL : Elektrokemilüminesans
FSH : Follikül Stimule Edici Hormon
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormon
GnRHa : Gonadotropin Releasing Hormon Analoğu
hcG : İnsan Koryonik Gonadotropin
HHG : Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal
ICMA : İmmünokemilüminesans
IFMA : İmmünoflorometrik
IGF-1 : İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1
iv : İntravenöz
kg : Kilogram
LA : Leuprolide Asetat
LH : Lüteinleştirici Hormon
Mg : Miligram
mIU : Mikro İnternasyonal Ünite
ml : Mililitre
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
cm : Santimetre
MSS : Merkezi Sinir Sistemi
n : Sayı
PP : Puberte Prekoks
sc : Subkutan
SDS : Standart Deviasyon Skoru
SPP : Santral Puberte Prekoks
USG : Ultrasonografi
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
VA : Vücut Ağırlığı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erken ergenlik kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce sekonder cinsel özelliklerin başlaması olarak tanımlanır (1). Ergenliğin başlangıcında Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) aktivitesinin artışı dolaşımdaki gonadotropinlerin [(Lüteinleştirici hormon (LH) ve Folikül uyarıcı hormon (FSH)] artışı ile gonadları uyararak estradiol/testosteron salgılanmasını arttırır. Erken gonadal maturasyon ve estradiol/testosteron artışı epifiz büyüme plakalarının erken füzyonuna neden olarak boy uzamasının erken sonlanmasına neden olur (2,3).

Santral puberte prekoks (SPP) tanısında klinik ve antropometrik bulguların yanısıra hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın aktivasyonunun değerlendirilmesi önem taşır. İntravenöz GnRH stimülasyon testi, SPP hastalarının tanısında HHG aksını değerlendirmek için altın standarttır (1). Bu testte bazal LH, FSH ve estradiol ile intravenöz (iv) GnRH enjeksiyonu sonrasındaki uyarılmış LH, FSH düzeyleri değerlendirilir. Ancak bu test, çoklu kan örneklemesi gerektirmesi, ağrılı ve yüksek maliyetli olması nedeniyle özellikle küçük çocuklarda külfetli olabilen bir testtir (4,5). Değişik protokollerde GnRH uygulamasından önce ve sonra LH ve FSH ölçülmesi için farklı zaman noktalarında (3 ila 5 kez) tekrarlanan kan örneği alınması gerekir. Ayrıca, sentetik GnRH'nin ticari preparatı her zaman bulunamamakta ve bu da testin uygulanabilirliğini zaman zaman zorlaştırmaktadır (4,6).

Son yıllarda GnRH preparatının bulunamadığı ülkelerde GnRH stimülasyon testi yerine kısa etkili gonadotropin uyarıcı hormon analoğu (GnRHa) enjeksiyonu sonrası ölçülen LH düzeyinin kullanılması gündeme gelmiştir (4,7). Ancak uzun etkili GnRH analogları ile yapılan çalışmalar sınırlıdır. 2002 yılında *Bhatia ve ark.* uzun etkili depot Leuprolide enjeksiyonundan sonra serum LH düzeyinin enjeksiyonun 15. ile 30. dk arasında pik yaparak 45. ile 120. dk arası plato çizdiğini göstermişlerdir (4). Ancak çalışmadaki veriler SPP tanısında altın standart kabul edilen GnRH testi sonuçları ile karşılaştırılmamıştır. 2004 yılında *Brito ve ark.* ise SPP nedeniyle uzun etkili depot Leuprolide kullanılan 18 olguda Leuprolide enjeksiyonu sonrası 120. dk alınan LH düzeyi ile klasik iv GnRH uyarı testindeki LH düzeylerini karşılaştırmıştır

(7). Bu çalışmada da olgu sayısı kısıtlı olmakla birlikte GnRH analoğu sonrası LH ölçümünün klasik iv GnRH testi ile paralellik gösterdiği ve SPP tedavisi alan hastalarda gonadotropin supresyonunu denetlemede kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır.

Ancak literatürde uzun etkili (depot) GnRH analoglarının da SPP tanısında kullanılıp kullanılmayacağına dair bir çalışma bulunmamaktadır. Bilindiği üzere SPP tedavisinde uzun etkili GnRH analogları yaklaşık 50 yıldır etkin ve güvenli standart tedavi olarak kullanılmaktadır (8). Bu ilaçlar hipofizer gonadotrop hücrelerdeki GnRH reseptörlerinin desensitizasyonu ve down regülasyonu yoluyla etki gösterirler. Böylece gonadotropin salınımı ilk uyarıcı agonist fazından sonra kademeli olarak inhibe edilmiş olur (9).

Bir uzun etkili GnRH analoğu olan depot Leuprolide (DL)'in içeriğinde Leuprolide; glikolik ve laktik asit kopolimerlerinden oluşan bir kapsül içerisine yerleştirilmiş olup bu sayede yavaş salınım ile uzun süre (28 gün) etki göstermektedir. Ancak preparatın içinde bir miktar serbest Leuprolide'da bulunmakta ve enjeksiyonu takiben dakikalar içinde dolaşıma geçmektedir. Bu dolaşıma geçen serbest Leuprolide hızlı etkili GnRH etkisi yaparak gonadotropinleri ilk birkaç saat uyarmaktadır (10,11). Bu etkiden yararlanarak biz de tedavide kullandığımız depot Leuprolide'ın aynı zamanda tanısal olarak da kullanılabilirliğini test etmeyi amaçladık.

Tedavide kullanılan GnRH analoglarının hem aylık (3,75 mg) ve hem de üç aylık (11,25 mg) formları SPP tedavisinde onaylı ilaçlar olup yaygın olarak kullanılmaktadır (12). Ancak bu iki formun enjeksiyon sonrası gonadotropin düzeylerine etkisi konusundaki karşılaştırmalı çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızdaki ikincil amaçlardan biri de 3,75 mg ve 11,25 mg'lık depot Leuprolide'ın enjeksiyon sonrası 40. dk LH düzeylerine etkisini ayrı ayrı değerlendirmektir.

Bunun dışında yine ikincil amaçlarımızdan biri de hastalarımızda klasik intravenöz GnRH uyarı testi de yapıldığı için bu testin optimizasyonu ile ilgili olarak iv GnRH sonrası 30. ve 60. dk'da iki kan örneği almak yerine tek kan örneği bakıldığında (30 veya 60. dk'da) tanısal herhangi bir kayıp olup olmadığını araştırmaktır.

Bu amaçlarla çalışmada klinik, antropometrik ve hormonal kriterlerle (klasik iv GnRH stimülasyon testi ile) SPP tanısı alan ve uzun etkili GnRH analogları ile tedavisine karar verilen kızlarda tedavinin (depot Leuprolide 3,75 veya 11,25 mg) ilk dozundan sonra 40. dk kan örneği alınarak gonadotropin düzeyleri değerlendirilmiştir. 40. dk gonadotropin yanıtları klasik iv GnRH uyarı testindeki gonadotropin sonuçları ve pik LH ile karşılaştırılmıştır.

Hipotez: Depot Leuprolide enjeksiyonu sonrası 40. dk gonadotropin ölçümü SPP'li kızlarda hipotalamo-hipofizer aktivasyonu değerlendirmede tanısal olarak kullanılabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Puberte

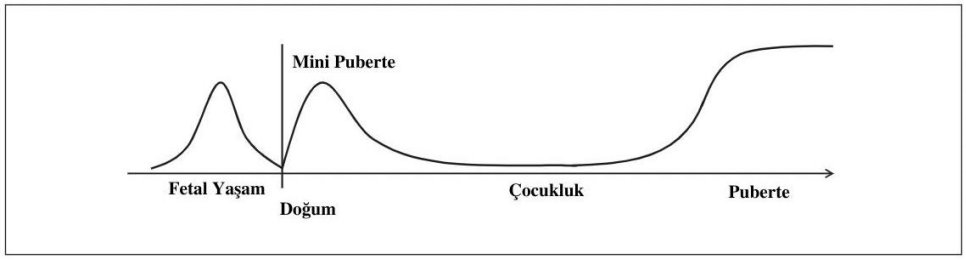
2.1.1. Pubertenin tanımı

Puberte ikincil seks özelliklerinin ve üreme yeteneğinin kazanıldığı bir dönemdir (13,14). Genetik, metabolik, çevresel, etnik, coğrafi ve ekonomik faktörleri içeren ve HHG ekseninin aktivasyonu ile oluşan karmaşık ve çok faktörlü bir süreçtir (15). Pubertenin başlaması için HHG aksının aktivasyonu gereklidir. Pubertenin ilk bulgusu kızlarda meme gelişimi (Tanner evre 2) ve erkeklerde testis büyümesidir (testis hacminin 4 ml'den fazla olması ve Tanner evre 2 genital gelişim) (16).

HHG ekseni fetal dönemde aktiftir doğumla beraber juvenil duraksama denilen bir döneme girer ve GnRH'nın pulsatil salgılanmasıyla tekrar aktif hale gelip pubertenin başlamasını sağlar (17). GnRH salgılanması, LH ve FSH salgılanmasını uyarır ve bu hormonlar da gonadal seks steroidlerinin üretimini aktive eder (18).

2.1.2. Pubertenin fizyolojisi

Doğumda gonadotropin seviyeleri düşüktür. Yaklaşık 1 haftalıkken gonadal hormon üretiminin aktivitasyonuyla aks tekrar aktif hale gelir. Bu durum mini puberte olarak adlandırılır. Yaklaşık 1-3 aylıkkken aks aktivitesi giderek azalır ve puberteye kadar düşük seviyede devam eder (19,20). Çocukluk çağındaki sessiz dönemin sonunda artan GnRH'nın pulsatil salınımı puberteyi başlatır. Puberte sonrası salgılanan GnRH ise üreme fonsiyonlarının devamını sağlar (19). GnRH, ön hipofizdeki gonadotrop hücreleri uyararak LH ve FSH salgılanmasını sağlar. Salgılanan LH ve FSH gonadlardaki liganda özgü reseptörlere bağlanarak seks steroidlerinin olgunlaşmasını ve üretimini sağlar (17).

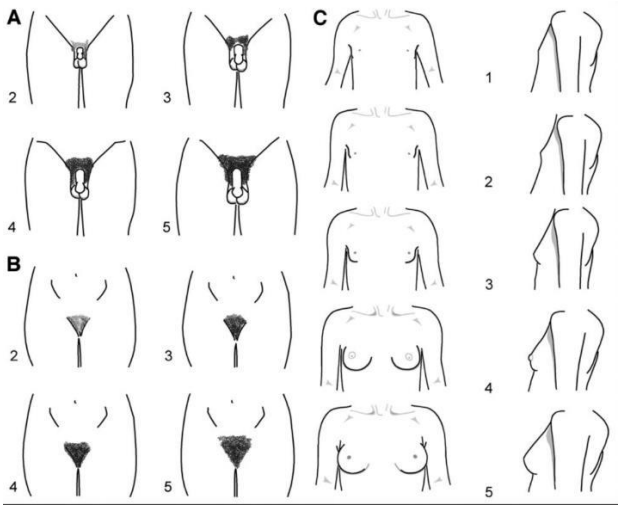


Şekil 1. Hipotalamo-Hipofiz Aks Aktivitesinin 3 Periyodu (19)

2.1.3. Pubertedeki fizyolojik değişiklikler

2.1.3.1. Puberte evrelemesi

Pubertal değerlendirme seksüel matüritenin evrelendirilmesi ile yapılır. 1969-1970 yıllarında Marshall ve Tanner çocuklarda puberte sürecini cinsel olgunlaşma oranlarına göre evrelendirdiler (21). Tanner evrelemesi kızlarda meme gelişiminin değerlendirilmesini, erkeklerde genital değişiklikleri ve her iki cinsiyette de pubik kıllanmanın değerlendirilmesi ile yapılır. Pubik kıllanma, meme gelişimi ve genital bulgular 5 evrede değerlendirilir. Evre 1 prepubertal dönemi gösterirken, evre 5 tamamlanmış bir cinsel gelişimi belirtir (21).



a) Erkeklerde pubertenin normal gelişim evreleri b) Kızlarda normal pubik kıl gelişimi
c) Kızlarda normal meme gelişimi

Şekil 2. Marshall ve Tanner tarafından tanımlanan normal ergenlik evreleri (21)

Tablo 1. Tanner-Marshall evrelemesine göre kızlarda meme aşamaları ((21)

Evre 1:	Puberte öncesi dönem sadece papilla yükselmesi vardır
Evre 2:	Meme yüksekliği ve meme başı olarak papilla ve areolanın çapı genişler
Evre 3:	Meme ve areolanın konturlarında ayrılma olmadan genişleme olur
Evre 4:	Areola meme konturlarından ayrı hacim kazanarak, meme seviyesinin üstünde ikinci bir çıkıntı oluşturur
Evre 5:	Meme yetişkin halini alır, areola geri çekilir ve papilla tek çıkıntı olarak kalır

2.1.3.2. Pubertede kızlarda seksüel olgunlaşma

Kızlarda meme büyümesi pubertenin ilk belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Genelde asimetrik meme büyümesi görülür (22). Kızlarda pubertenin normal başlangıç yaşı 8 - 13 yaştır. Kasık kıllarının ilk görünümü ve memelerde büyüme 8 - 10 yaşlarında ortaya çıkar. Daha sonra menarş, over östrojenlerinin daha da artması nedeniyle ortalama 11 - 13 yaşında ortaya çıkar (14). Östrojen kızlarda epifizleri pubertenin erken döneminde uyardığından, büyüme atağı pubertenin başlangıcında olur. Kızlarda puberte tamamlanması yaklaşık 3 yıl sürer (14,23).

2.1.3.3. Pubertede büyüme atağı

Çocukluk dönemi boyunca ortalama 6 cm / yıl boy uzaması meydana gelmektedir. Puberteden hemen önce boy uzamasında yavaşlama olur ve pubertenin başlamasıyla boy uzama hızı keskin bir şekilde artar (24). Pubertenin en önemli özelliklerinden biri hızlı büyüme atağının olmasıdır. Bu dönemde tiroid hormon, kortizol, insülin ve seks steroidleri arasında önemli bir etkileşim mevcuttur. Pubertede seks hormonları , BH (büyüme hormonu) üretimini artırarak hem doğrudan hem dolaylı olarak büyümeyi uyarır (25). Büyüme atağını kızlar tipik olarak Tanner evre 3'te yaşarlar. Ortalama 12 yaşında (9 cm/yıl) en yüksek yıllık büyüme hızına ulaşırlar. Kızlarda puberte döneminde toplam 25 cm boy artışı olur ve boy uzama hızı menarştan sonra azalır. Menarştan sonra yaklaşık 7 cm'lik bir boy uzaması olur (21,26).

2.2. Puberte Prekoks

2.2.1. Tanım ve epidemiyoloji

Erken ergenlik, yılda 29/100.000 kız çocuğunu etkileyen yaygın bir sorundur (27). Erken ergenlik terimi, o cinsiyet ve popülasyon için ergenliğin fiziksel belirtilerinin normal yaştan önce ortaya çıkması anlamına gelir (28). Kız çocuklarında 8 yaşından önce ve erkeklerde 9 yaşından önce sekonder seks karakterlerinin gelişmesi erken ergenlik olarak değerlendirilir (29). Şimdiye kadar erken pubertede tanımlanan en erken nöroendokrin değişiklik, hipotalamusun arkuat çekirdeğinden ve anteroventral paraventriküler çekirdeğinden artan kisspeptin sekresyonudur (27). Prepubertal çocukta GnRH düşük frekans ve düşük amplitüdde salınır. Kisspeptin, hipotalamustan GnRH salınımını değiştirir. GnRH salgılanmasına yanıt olarak, LH ve FSH üretimi de başlangıçta gece boyunca ve daha sonraki pubertal evrelerde gün boyunca artar (27). Bu mekanizma ile gonadlar ya da adrenal bez tarafından seks steroidlerinin otonom üretimi meydana gelir, bu durum seks steroidlerine farmakolojik ve çevresel maruziyet veya tümörler tarafından hcG üretimi nedeniyle ortaya çıkan diğer erken ergenlik durumlarından ayırt edilmelidir (30). Bu sebeple kliniğimize başvuran hastalarda tanıya yönelik görüntüleme yöntemlerimiz içerisinde kranial manyetik rezonans (MRG) ile değerlendirme de vardır ve MRG'de herhangi bir patoloji yok ise idiyopatik SPP olarak tanı alırlar.

2.2.2. Puberte prekoks sınıflandırılması

Puberte prekoks sınıflandırmasını; GnRH'nın erken pulsatil salınımına bağlı olan erken puberte (GDPP) ve GnRH pulsatil salınımından bağımsız olarak artmış seks steroidlerine bağlı erken puberte olarak sınıflandırabiliriz (periferik puberte prekoks) (31). Genellikle santral erken ergenlik (GDPP, SPP) olarak adlandırılan GnRH'ye bağlı erken ergenlik, çeşitli santral sinir sistemi anormallikleri tarafından hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenin aktivasyonundan kaynaklanır (27). Periferik erken ergenlik ise SPP den çok daha az sıklıkta meydana gelir HHG ekseninin erken aktivasyonunu ile ilişkili değildir.

Ayrıca; prematür pubarş, prematür telarş, prematür menarş normal pubertenin varyantları olarak değerlendirilmektedir (15).

Prematüre telarş, meme dokusunun izole gelişimini ifade eder. Tipik olarak, hızlanmış lineer büyüme, meme gelişiminin hızlı ilerlemesi veya ileri iskelet maturasyonu gibi başka puberte bulguları yoktur (32). Prematür adrenarş, adrenal bez androjenlerin hafif yüksek konsantrasyonlarının kademeli olarak kasık ve/veya aksiller kıl büyümesine neden olduğu bir varyanttır. Meme gelişimi yoktur ve iskelet maturasyonu biraz ilerlemiş olabilir (27).

Prematüre telarş ve prematüre adrenarş tipik olarak prepubertal gonadotropin seviyeleri, testosteron veya estradiol seviyelerinde minimal veya hiç artış olmaması ve kemik yaşı ilerlemesinin olmaması veya minimal olması ile karakterizedir. En önemlisi, fiziksel olgunlaşma, over ve uterusta büyüme ve kemik yaşında ilerleme bu çocuklarda meydana gelmez (17).

2.2.2.1. Santral puberte prekoks

2.2.2.1.1. SPP etiyoloji

İdiyopatik puberte prekoks SPP'nin en sık nedenidir ve kız çocuklarında erkeklere oranla daha sık görülür (1). Büyük bir gözlemsel çalışmada SPP' li kız çocuklarında nedenin %74 idiopatik olduğu görülmüştür fakat başka kaynaklara göre idiopatik nedenlerin %90'a kadar çıktığı görülmüştür (15,33). Kız çocuklarında nadiren SPP; hipotalamik bölgenin tümörlerine veya merkezi sinir sisteminin yaralanmasına veya enfeksiyonuna ikincil olarak ortaya çıkabilir (34). Merkezi sinir sistem tümörleri hastaların % 10-15'inde görülür. Merkezi sinir sistem bulguları, tümörler ve konjenital malformasyonlar erkeklerde daha sık görülür (35).

Tablo 2. Puberte prekoks etiyolojisi (36)

1. Gonadotropin bağımlı (gerçek, santral) pubetre prekoks a. İdiyopatik (sporadik veya ailevi) PP b. Organik nedenli PP i. Santral sinir sistemine ait sellar ve suprasellar yerleşimli tümörler ii. Hipoksik iskemik ensefalopati iii. Postenfeksiyöz nedenler (menejit ve ensefalit sekeli) iv. Granülomatözlezyonlar v. Santral sinir sisteminin yapısal bozuklukları (septooptik displazi, hidrosefali, meningomyelosel) vi. Nörokutanöz sendromlar (Tuberoskleroz ve nörofibromatozis) vii. Posttravmatik viii. Hipotiroidi ix. Kraniyal radyasyon x. Dismorfik sendromlar (Kabuki make up, Silver-Russel ve Williams sendromu) xi. Non ketotik hiperglisinemi
2. Gonadotropin bağımlı olmayan (yalancı, periferik) puberte prekoks i. Over kistleri ii. Estrojen salgılayan over ve adrenal bez tümörleri iii. Peutz-Jeghers sendromu iv. McCune-Albright sendromu v. Konjenital adrenal hiperplazi vi. İyatrojenik nedenler (östrojen içeren gıda, ilaç veya kozmetik maddelere maruziyet)
3. Kombine puberte prekoks
4. Normal varyant puberte (prematür telarş, prematür adrenarş, prematür menarş)

2.2.2.1.2. Santral puberte prekoks kliniği

Kız hastalar çoğunlukla erken meme gelişimi ve aksiller veya pubik kıllanma ile başvururlar (22). Bu hastaların öyküsü, pubertal gelişiminin başladığı yaş, pubertal bulguların ilerleme hızı, son 6-12 aydaki büyüme paterni, ikincil cinsel özelliklerin varlığı ve ek puberte belirtileri (akne, yağlı cilt, kızlarda vajinal akıntı vs.), pozitif bir aile erken ergenlik öyküsü, ailesel SPP vakalarını düşündürebilir (29).

Puberte prekoks hızlanmış büyümeye ve kemik olgunlaşmasına neden olur bu da hedef boyun kısa kalmasına sebebiyet verir (30). Büyüme plakları östrojene çok duyarlıdır bu nedenle erken ergenliğin oksolojik sonuçları genellikle cinsel olgunlaşmadan önce gelir ve büyüme plaklarının erken kapanması ve buna bağlı yetişkin hedef boyun kısa kalması söz konusudur (30). Bu büyüme sadece östrojen

artışının doğrudan etkileri ile ilişkili olmayıp; aynı zamanda büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) üretimindeki cinsiyet steroidine bağlı artıştan kaynaklanmaktadır (30).

2.2.2.1.3. Fizik muayene

Puberte prekoks şüphesi ile başvuran hastalarda öncelikle detaylı bir anamnez ve takibinde dikkatli bir fizik muayene yapılır. Hastaların boy kilo ölçümleri, büyüme eğrilerinin değerlendirilmesi, yaşa göre standart sapmaları ve persantillerinin belirlenmesi gerekir. Genellikle SPP hastalarında boy uzama hızı 75 persantilden büyüktür (29). Hastaların fizik muayenede pubertal gelişimleri Tanner Evrelemesine göre yapılır (21). Tanner Evre 2 pubertenin başladığının göstergesidir. Ergenliğin başlangıcı, kızlarda meme gelişimi (Tanner evre 2 meme gelişimi, hem muayene hem de palpasyonla değerlendirilir) ve erkeklerde testis büyümesi olarak ifade edilir (Tanner evre 2 genital gelişim, testis hacminin 4 ml'den fazla olması veya testis uzunluğunun 25 mm'den fazla olması) (16).

2.2.2.1.4. Görüntüleme yöntemleri

Santral puberte prekoks, MSS lezyonlarının semptomu olabilir. Santral puberte prekoks tanısı konulduktan sonra santral bir anormallik varlığını saptamak için kraniyal MRG çekilebilir. Kemik yaşı ölçümleri sol el bilek grafisi ile yapılmaktadır. *Greulich&Pyle* metoduna göre kemik yaşları değerlendirilir (37). Eğer kemik yaşı takvim yaşından 2 SD'den fazla yüksek ise normal bir pubertal gelişim söz konusu değildir (29). *Bayle-Pinneau* yöntemi ile de kemik yaşına dayalı yetişkin boy tahmini yapılmaktadır ve SPP'nin yönetiminde önemlidir (38).

Tanıya yardımcı bir diğer noninvaziv yöntem ise pelvik ultrasonografidir (USG). Pelvik USG ile uterus boyutunun ve yumurtalık morfolojisinin değerlendirilmesi östrojenizasyon seviyesi hakkında güvenilir bilgi sağlar (39). İki taraflı over büyümesi SPP bulgusudur (39). Over boyutu ölçümleri üç eksende de yapılmalıdır, özellikle enine konumdaki yumurtalık çevresi ölçümü önemlidir çünkü puberte ile birlikle overler oval şekile geçer ve prepubertal dönemden farklıdır (40). Over hacminin 1,8 - 2 ml' den yüksek olması pubertal olarak değerlendirilir (15).

Uterus uzunluğunun (AP çapı) pubertal dönemdeki cut-off değeri ise 3,4 cm ila 4 cm arasında değişmektedir (3,40). Ayrıca USG adrenal veya over patolojilerini ekarte etmek için endikedir (41).

2.2.2.1.5. Hormonal tetkikler

SPP klinik bulguları ile başvuran hastalarda ilk yapılan hormonal testler plazma bazal LH, FSH, östrojen tetkikleridir (3,42). İmmünoflorometrik (IFMA), immünokemilüminesans (ICMA) ve elektrokemilüminesans (ECL) dahil olmak üzere gonadotropin seviyelerini ölçmek için yüksek hassasiyete sahip çeşitli laboratuvar yöntemleri mevcuttur (43). Bunlardan ICMA ve ECL en yaygın kullanılanlarıdır. Her iki cinsiyette de > 0,6 IU/L (IFMA) veya > 0,3 IU/L (ICMA, ECL) bazal LH değerleri pubertal olarak kabul edilir (43–45). Fakat her puberte prekokslu hastada bazal LH seviyeleri pubertal değerde değildir. Birkaç çalışma, bazal LH'nin tanısal değerinin değişken olduğunu ve duyarlılığın %60 ila %100 arasında değiştiğini göstermiştir (45–48).

Klinik olarak SPP belirtileri olup laboratuarda prepubertal bazal LH değerleri olan hastalarda GnRH ile stimülasyon testi endikedir (1,15). Puberte prekoks tanısında altın standart egzojen GnRH yada GnRH agonistleri ile stimülasyondan sonra başta LH olmak üzere gonadotropinlerin değerlendirilmesine dayanmaktadır (15). Günümüzde GnRH stimülasyon testi altın standart olsa da kullanım zorlukları ve meşakkatli olması ve temini zor olduğundan tanıya yönelik alternatif yöntemler hala araştırılmaktadır.

GnRH Stimülasyon Testi: İntravenöz GnRH stimülasyon testi, SPP hastalarının tanısında HHG eksenini değerlendirmek için altın standarttır (1). Bu testte bazal FSH, LH ve estradiol ile iv GnRH enjeksiyonu sonrasındaki uyarılmış FSH, LH düzeyleri değerlendirilir. Ancak bu test, çoklu kan örneklemesi gerektirmesi, ağrılı ve yüksek maliyetli olması nedeniyle özellikle küçük çocuklarda külfetli olabilen bir testtir (4,5).

Bu testte bazal ve uyarılmış gonadotropin değerleri ölçülür. Kısa etkili GnRH (gonadorelin) 2,5 μg/kg (maksimum 100 μg) intravenöz olarak verilir (28). 120 dk boyunca 15-30 dk aralıklarla kan alınır. SPP için en çok kabul edilen biyokimyasal

tanı kriterleri, >0,3 - 0,6 IU/L'lik bir bazal serum LH konsantrasyonu veya ultrasensitif testler kullanılarak >5 mIU/L'lik bir pik uyarılmış seviyeyi içerir (6,49). Tanıda kullanım için GnRH ile uyarılan pik LH / FSH oranı 0,6 – 1 önerilmiştir (15,50).

Değişik protokollerde GnRH uygulamasından önce ve sonra LH ve FSH ölçülmesi için farklı zaman noktalarında (3 ila 5 kez) tekrarlanan kan örneği alınması gerekir. Ayrıca, sentetik GnRH'nin ticari preparatı her zaman bulunamamakta ve bu da testin uygulanabilirliğini zaman zaman zorlaştırmaktadır (4). Son yıllarda özellikle bazı ülkelerde sentetik GnRH'nın temin edilmesindeki sorunlar, araştırmacıları bu testi GnRH analogları ile yapmaya yönlendirmiştir. Fakat bu testlerde yaygın kullanım için standardize edilememiştir (51,52).

Tablo 3. SPP tanısında GnRH ile uyarılmış LH için cut-off değerlerin araştırıldığı çalışmaların sonuçları

Araştırmacı	**LH pik zamanı**	**GnRH**	**Pik LH**
Neely ve ark. (53)	30. dk	Gonadorelin 100 ug IV	>5 IU/L
Brito ve ark. (45)	30-45 dk	Gonadorelin 100 g IV	>6,9 IU/L
Resende ve ark. (44)	30-45 dk	Gonadorelin 100 ug IV	>4,2 IU/L
Cavallo ve ark. (5)	30., 45., 60. dk	Gonadorelin 100 ug IV	>15 IU/L
Eckert ve ark. (54)	40. dk	Gonadorelin 100 ug SC	>8 IU/L

2.2.2.1.6. Santral puberte prekoks tedavisi

Uzun etkili GnRH analogları, dünya çapında SPP tanılı hastaların altın standart tedavisi olmuştur (8). Bu tedavi ile ergenlik genellikle 10 - 11 yaşına kadar durdurulur, böylece hem çocuğun yaşıtları ile birlikte ergenliğe girmesi sağlanarak olası psikolojik etkilenme, hem de büyüme plağının erken kapanması önlenerek oluşabilecek boy kaybı engellenir (3,16,55).

Tedavide asıl amaç; erişkin potansiyel boyun korunması ve erken ergenlikle birlikte oluşabilecek psikososyal bozuklukların önüne geçmektir (27). Özellikle yetişkin boyunun korunması ile ilgili çalışmalar; tedavi ile yetişkin boyunda en büyük artışın gösterildiği 6 yaşından küçük kızlar için geçerlidir. Yetişkin boyunu uzatmak amacıyla 8 yaşından büyük kızları tedavi etmenin pek faydası görülmemiştir (27).

SPP için tercih edilen tedavi, hipofizdeki GnRH reseptörüne daha fazla stabilite ve daha uzun süre ile bağlanan ayrıca yarı ömrünü uzatan sentetik bir dekapeptit olan GnRH analoglarıdır (3,27). GnRH analogları, endojen GnRH ile GnRH reseptörü için rekabet ederek GnRH reseptörlerinin miktarını azaltıp down regülasyonuna neden olurlar (10). Başlangıçta GnRH analogları, LH ve FSH salgılanmasını uyarır ancak kronik olarak uygulandığında, bu hormonların üretimini baskılarlar ve bu da gonadlar tarafından seks steroid hormonlarının üretimini baskılar (10,44). Mevcut GnRHa'lardan Leuprolide asetat (LA) ve triptorelin en sık kullanılanlardır ve SPP tedavisinde etkinlik ve güvenlikleri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (56).

Depot Leuprolide, bir glikolik ve laktik asit kopolimerinin mikro küreleri içinde kaplanmış leuprolidden oluşur (11). Bu preparat içerisinde serbest Leuprolide de mevcuttur ve enjeksiyondan sonra dakikalar içinde dolaşıma emilirken, mikro küreler depot Leuprolide'i yavaşça salarak sabit, baskılayıcı seviyeler sağlar (10).

GnRH analoğu uygulaması başlangıçta alevlenme etkisi olarak bilinen aşırı LH ve FSH salgılanmasına yol açar, ardından GnRH analoğu kullanımının yaklaşık 10. gününden sonra hipofiz duyarsızlaşması ve LH ve FSH'nin baskılanması gelir. Gonadotropinlere karşı bu desensitizasyon, GnRH reseptörlerinin down regülasyonundan kaynaklanır ve hücre içi sinyalleşmede bir azalmaya yol açar (57).

Mevcut tüm GnRH analogları farklı uygulama yollarına, dozlarına ve etki sürelerine rağmen etkilidir (3). Hem depot Leuprolide asetat hemde triptorelin intramuskuler yada subkutan uygulanabilir (41). Son yıllarda intramusküler uygulama yolunun ağrılı olması nedeniyle daha çok subkutan yol tercih edilmektedir. Avrupa ve Asya'da Leuprolide asetat 28 günde bir 3,75 mg dozunda başlanır, klinik takipte gerekirse 7,5 mg / ay dozuna çıkılabilir (11). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise Leuprolid başlangıç dozu 7,5 mg - 15 mg arasında değişmektedir (58). Üç aylık kullanım için olan preparatlarda dozlar 11,25 mg veya 30 mg'dir. Yeterli baskılama için dozlar artırılabilir. Leuprolid depo formları için ağırlık bazlı dozlama önerilmemektedir (59).

Ülkemizde hazırda aylık 3,75 mg'lık ve üç aylık 11,25 mg'lık depot Leuprolide asetat formları bulunmaktadır. Aylık formlar; sık enjeksiyon gereksinimi ve sık hastane ziyareti gerektirdiğinden üç aylık form öne sürülmüştür. Farklı depot Leuprolide preparatlarının birbirine üstünlüğü ile ilgili çalışmalar hala yetersizdir ve araştırmaya devam edilmektedir. Üç aylık formun; aylık form kadar LH pikinde azalma ve puberte prekoksun fiziksel özelliklerinde gerileme yapıp yapmadığıyla ilgili çalışmalar mevcuttur.

Tablo 4. GnRH agonist preparatları (41)

GnRH agonist	**Doz**	**Kullanım şekli**
Buserelin	20-40 μg/kg/gün	Subkutan
	1200-1800 μg/gün	Endonasal sprey
Deslorelin	4-8 μg/kg/gün	Subkutan
Goserelin	3,6 mg / 28 günde 1	Subkutan
Histrelin	8-10 μg/kg/gün	Subkutan
Leuprolide	20-50 μg/kg/gün	Subkutan
	3,75 - 7,5 mg / 28 günde 1	Subkutan / İntramuskuler
	11,25 mg / 12 haftada 1	Subkutan / İntramuskuler
Nafarelin	4 μg/kg/gün	Subkutan
	800-1600 μg/gün	Endonasal sprey
Triptorelin	20-40 μg/kg/gün	Subkutan
	3,75 mg/ 28 günde 1	Subkutan / İntramuskuler

3. HASTALAR VE METOD

Çalışma grubu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesinde santral puberte prekoks tanısı alarak uzun etkili GnRH analoğu (depot Leuprolide acetate) tedavisi başlanan 61 kız hasta çalışmaya alındı. Randomize olarak bu 61 hastanın 30'una 28 günde bir 3,75 mg'lık DL, 31 hastaya ise 3 aylık 11,7 mg'lık DL tedavisi başlandı. Hastaların pubertal bulgularının başlangıç zamanı ve seyri ile hastaların özgeçmişi sorgulandı, klinik parametreler kaydedildi.

Puberte prekoks için tanı kriterleri (15,16)

- Sekonder seks karakterlerinin 8 yaşından önce başlaması veya 8 yaşından sonra başlayanlarda puberte bulgularında hızlı ilerleme olması (6 ayda bir evreden fazla ilerleme)
- Büyüme hızının yaşa ve cinse göre beklenenden yüksek olması
- Kemik yaşının takvim yaşına göre beklenenden 2 SD ileri olması
- Gonadotropin düzeylerinin pubertal kabul edilen düzeyde artmış olması
- Suprapubik pelvik ultrasonografide pubertal kabul edilen over ve uterus hacimlerinin olması
- GnRH stimülasyon testinde pubertal sonuçların elde edilmesi

Antropometrik ölçümler ve fizik inceleme

Hastaların vücut ağırlığı, dijital tartı cihazı ile boyları stadiometre ile ölçülerek kaydedildi. Sistemik muayeneleri yapıldı. Puberte bulguları Tanner evrelemesi ile değerlendirildi (16). Sol el bilek grafisi çekilerek Greulich&Pyle metoduna göre kemik yaşları değerlendirildi (37).

Hormonal değerlendirme

Lüteinleştirici hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH) ve estradiol düzeylerini bazal olarak değerlendirmek üzere kan örnekleri alındı.

Ayrıca tüm hastalara klasik standart intravenöz GnRH stimülasyon testi yapıldı. İntravenöz GnRH stimülasyon testi sabah saat 08.00 - 10.00 arasında yapıldı. Hastalara damaryolu açılarak kan örneklerinin alınması için kateter takıldı. Teste başlarken bazal LH, FSH ve estradiol ölçümleri için kan örneği alındıktan sonra hastalara 2,5 mcg/kg, maksimum 100 mcg dozundan GnRH (Gonadorelin acetate, Ferring®) intravenöz yolla verildi. Bundan sonra 30. ve 60. dk kan örnekleri alınarak LH, FSH ve östradiol ölçümleri tekrarlandı.

LH, FSH ve östradiol ölçümü elektrokemilüminesans (ECL) metodu ile yapıldı. Test sırasında alınan kan örneklerinde pik LH düzeyinin 5 mIU/ml ve üzerinde olması pubertal yanıt olarak kabul edildi. Bu ölçümler sonrası en yüksek LH ve FSH değerleri oranlandı. Pik LH / FSH oranı > 0,6 olması da pubertal yanıt olarak değerlendirildi (15).

Pelvik ultrasonografi

Hastaların iç genital bulguları (uterus boyutları, uterus korpus uzunluğu, over boyutları) suprapubik pelvik ultrasonografi ile değerlendirildi. Ultrasonografide uterus uzun aksının ≥ 35 mm olması, over hacminin ≥ 2 ml olması puberte başlangıcı lehine değerlendirildi (39).

Kraniyal görüntüleme

Santral puberte prekoks tanısı konulan tüm hastalara etiyolojiye yönelik hipofiz MRG yapıldı.

Tedavi ve izlem

Kliniğimizde santral puberte prekoks tanısı konulan hastalara (uzun etkili, depot) GnRH analogu (Leuprolide acetate, Lucrin®) başlanmaktadır. Başlangıç dozu 28 günde 1 olan 3,75 mg'lık DL veya 3 ayda 1 olan 11,25 mg'lık DL dir. Bu çalışmada dozlar ardışık randomizasyon yöntemi ile seçilmiştir.

DL enjeksiyonu sonrası LH, FSH, östradiol sonuçlarını değerlendirmek üzere, 1. doz DL enjeksiyonun 0. dk ve 40. dk LH, FSH ve östradiol düzeyleri ölçüldü. Ayrıca 40. dk LH /FSH oranı incelendi, bu sonuçlar GnRH stimülasyon testi sonuçları ile kıyaslandı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, min-max değerler ve %90 confidence interval (güven aralığı, CI) değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testinden faydalanılmıştır. Ölçülen değerlerdeki değişimler gruplar arasında değerlendirilirken Tekrarlayan Ölçümler Analizi, grup içinde değerlendirilirken Friedman Testi ve Wilcoxon Testi kullanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Etik kurul izni

Bu çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 29.04.2022 tarihinde 09.2022.486 protokol koduyla onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Bu prospektif randomize çalışmaya, santral puberte prekoks tanısı ile uzun etkili gonadotropin releasing hormon analoğu (depot Leuprolide acetate: Lucrin depot, DL) tedavisi başlanan 61 hasta alınmıştır. Hastaların 30'una Leuprolide 3,75 mg / 28 günde bir, 31'ine ise Leuprolide 11,25 mg 12 haftada bir olmak üzere randomize olarak başlanmıştır. Tablo 6'da her iki grubun demografik özellikleri, tanımlayıcı istatistikleri, GnRH stimülasyon testi sonuçları ve DL enjeksiyonu sonrası gonadotropin sonuçları değerlendirilmiştir.

Tablo 5. Her iki grubun demografik özellikleri, tanımlayıcı istatistikleri ve GnRH stimülasyon test ile DL enjeksiyonu sonrası gonadotrpin sonuçları

		Ort±s.s./n	**Medyan (Min-Max)/%**
Grup	Leuprolide 3,75	30	(49,18)
	Leuprolide 11,25	31	(50,82)
İlk takvim yaşı		7,80±0,83	7,83 (5,58-9,17)
Meme başlama yaşı		7,34±1,01	7,5 (2,25-8,83)
İlk kemik yaşı		9,42±1,51	10 (5,5-12)
Boy		129,91±8,09	131,6 (106-143)
Boy SDS		0,79±1,16	0,7 (-2,86-4,32)
Ağırlık		30,65±8,07	29,9 (15-58)
Ağırlık SDS		0,85±1,19	0,71 (-2,21-4,52)
VKİ		17,9±3,36	17 (12,4-29,17)
VKİ SDS		0,58±1,13	0,59 (-2,61-2,96)
Doğum ağırlığı		3084,20±592,99	3150 (790-4180)
Gestasyon yaşı	Preterm	11	(18,03)
	Term	50	(81,97)
Meme Tanner		3,00±0,71	3 (2-5)
Meme Tanner	2	14	(22,95)
	3	34	(55,74)
	4	12	(19,67)
	5	1	(1,64)
Pubik kıllanma Tanner		1,54±0,77	1 (1-4)
Pubik kıllanma Tanner	1	37	(60,66)
	2	16	(26,23)
	3	7	(11,48)
	4	1	(1,64)

Tablo 5 (Devam). Her iki grubun demografik özellikleri, tanımlayıcı istatistikleri ve GnRH stimülasyon test ile DL enjeksiyonu sonrası gonadotrpin sonuçları

		Ort±s.s./n	**Medyan (Min-Max)/%**
Aksiller kıllanma Evre		1,11±0,32	1 (1-2)
Aksiller kıllanma Evre	Yok	54	(88,52)
	Var	7	(11,48)
LH bazal		1,30±1,16	0,96 (0,1-5,27)
LH 30. dk		15,76±12,72	12,3 (3,2-65,6)
LH 60. dk		12,99±9,34	10,2 (3,17-50,8)
GnRH pik LH		15,73±12,65	12,3 (3,2-65,6)
GnRH pik LH zamanı	30. dk	48	(78,69)
	60.dk	13	(21,31)
FSH bazal		3,42±1,69	3,29 (0,37-7,84)
FSH 30. dk		10,87±4,59	10,08 (2-29,06)
FSH 60. dk		12,30±4,65	11,8 (5,04-30,34)
GnRH pik FSH		12,35±4,67	11,8 (5,04-30,34)
GnRH pik FSH zamanı	30. dk	7	(11,48)
	60. dk	54	(88,52)
LH/FSH 30. dk		1,56±1,22	1,17 (0,27-6,59)
LH/FSH 60. dk		1,11±0,72	0,88 (0,22-4)
LH/FSH pik		1,34±0,96	1,02 (0,22-5,2)
GnRH E2		22,26±22,10	15,4 (2,6-96,4)
Uterus fundus uzunluğu		35,16±7,75	35 (9,8-56)
Uterus hacmi		3,54±2,91	2,7 (0,15-18,3)
Toplam over hacmi		5,53±2,99	4,89 (0,72-14,2)
LH bazal ilk dozda		1,37±1,20	1,04 (0,18-4,92)
LH 40. dk. ilk dozda		16,15±14,74	12,1 (2,04-75,6)
FSH bazal ilk dozda		4,13±2,80	3,21 (0,77-15,9)
FSH 40. dk ilk dozda		10,86±4,53	10,3 (4,16-27,93)
LH/FSH 40. dk ilk dozda		1,65±1,78	1,2 (0,26-13)
E2 bazal ilk dozda		18,78±16,96	12,8 (4,48-74,9)
E2 40. dk ilk dozda		19,56±15,53	12,9 (4,8-61,4)

Tablo 6. Her iki grupta ayrı ayrı olacak şekilde demografik özellikler, tanımlayıcı istatistikler ve GnRH stimülasyon test ile DL enjeksiyonu sonrası gonadotropin sonuçları

		Leuprolide 3,75 mg		Leuprolide 11,25 mg		p[1]
		Ort±s.s./n	Medyan (Min-Max)/%	Ort±s.s./n	Medyan (Min-Max)/%	
İlk takvim yaşı		7,88±0,84	7,83 (5,83-9,17)	7,72±0,82	7,92 (5,58-8,92)	0,466
Meme başlama		7,23±1,24	7,50 (2,25-8,83)	7,45±0,72	7,50 (5,50-8,75)	0,800
İlk kemik yaşı		9,28±1,62	9,75 (5,50-12)	9,56±1,41	10 (5,75-11)	0,445
Boy		129,44±7,69	130,8 (110-141)	130,36±8,56	132 (106-143)	0,686
Boy SDS		0,71±1,04	0,64 (-2,86-2,25)	0,86±1,27	0,95 (-2,49-4,32)	0,713
Ağırlık		30,86±9,07	28,95 (15-58)	30,45±7,12	30,3 (18,9-52,8)	0,971
Ağırlık SDS		0,83±1,34	0,8 (-2,21-3,52)	0,87±1,04	0,66 (-0,89-4,52)	0,868
VKİ		18,11±3,95	16,9 (12,4-29,17)	17,7±2,73	17,08 (14,42-26)	0,965
VKİ SDS		0,53±1,34	0,48 (-2,61-2,93)	0,62±0,91	0,71 (-0,85-2,96)	0,842
Doğum ağırlığı		3178,50±395,36	3175 (2370-3810)	2992,94±731,21	3100 (790-4180)	0,466
Gestasyon yaşı	Preterm	5	(16,67)	6	(19,35)	0,785[2]
	Term	25	(83,33)	25	(80,65)	
Meme Tanner		2,97±0,81	3 (2-5)	3,03±0,60	3 (2-4)	0,591
Meme Tanner	2	9	(30,00)	5	(16,13)	0,364[2]
	3	14	(46,67)	20	(64,52)	
	4	6	(20,00)	6	(19,35)	
	5	1	(3,33)	0	(0,00)	
Pubik kıllanma Tanner		1,67±0,84	1 (1-4)	1,42±0,67	1 (1-3)	0,229
Pubik kıllanma Tanner	1	16	(53,33)	21	(67,74)	0,562[2]
	2	9	(30,00)	7	(22,58)	
	3	4	(13,33)	3	(9,68)	
	4	1	(3,33)	0	(0,00)	
Aksiller kıllanma evre		1,10±0,31	1 (1-2)	1,13±0,34	1 (1-2)	0,724
Aksiller kıllanma evre	1	27	(90,00)	27	(87,10)	0,722[2]
	2	3	(10,00)	4	(12,90)	
LH bazal		1,45±1,36	1,01 (0,10-5,27)	1,17±0,93	0,88 (0,20-4,79)	0,624
LH 30. dk		16,37±13,92	12,2 (4,33-65,60)	15,17±11,65	13 (3,20-62,10)	1,000
LH 60. dk		13,73±10,64	10,06 (4,54-50,8)	12,29±8,00	10,90 (3,17-42,30)	0,868
GnRH pik LH		16,45±13,85	12,20 (4,63-65,60)	15,04±11,57	13 (3,20-62,10)	0,983
GnRH pik LH zamanı	30. dk	22	(73,33)	26	(83,87)	0,315[2]
	60. dk	8	(26,67)	5	(16,13)	
FSH bazal		3,48±1,52	3,70 (0,60-6,46)	3,35±1,86	2,77 (0,37-7,84)	0,498
FSH 30. dk		10,82±5,22	9,91 (2-29,06)	10,92±3,97	10,10 (6,23-24,60)	0,729
FSH 60. dk		12,46±5,34	11,45 (5,04-30,34)	12,15±3,96	11,80 (6,36-23,90)	0,840

Tablo 6 (Devam). Her iki grupta ayrı ayrı olacak şekilde demografik özellikler, tanımlayıcı istatistikler ve GnRH stimülasyon test ile DL enjeksiyonu sonrası gonadotrpin sonuçları

		Leuprolide 3,75 mg		Leuprolide 11,25 mg		p[1]
		Ort±s.s./n	Medyan (Min-Max)/%	Ort±s.s./n	Medyan (Min-Max)/%	
GnRH pik FSH		12,49±5,32	11,45 (5,04-30,34)	12,21±4,04	11,80 (6,36-24,60)	0,801
GnRH pik FSH zamanı	30. dk	2	(6,67)	5	(16,13)	0,246[2]
	60. dk	28	(93,33)	26	(83,87)	
LH/FSH 30. dk		1,74±1,55	1 (0,27-6,59)	1,38±0,79	1,20 (0,28-3,25)	0,795
LH/FSH 60. dk		1,19±0,87	0,81 (0,24-4)	1,03±0,53	0,91 (0,22-2,08)	0,846
LH/FSH pik		1,43±1,17	0,96 (0,24-5,20)	1,25±0,71	1,14 (0,22-2,57)	0,971
GnRH e2		26,19±19,90	23,55 (4,50-75,40)	18,46±23,74	7,84 (2,60-96,40)	**0,024**
Uterus fundus uzunluğu		37,17±6,98	37 (23-56)	33,28±8,07	34 (9,80-50)	0,078
Uterus hacmi		4,13±3,51	3,50 (0,94-18,30)	2,84±1,77	2,52 (0,15-7,38)	0,172
Toplam over hacmi		6,33±3,64	5,20 (1,19-14,20)	4,75±1,96	4,89 (0,72-10,15)	0,312
LH bazal ilk dozda		1,34±1,17	1,08 (0,18-4,45)	1,40±1,25	1,03 (0,20-4,92)	0,880
LH 40. dk. ilk dozda		16,74±14,35	11,05 (3,62-53,10)	15,57±15,33	12,10 (2,04-75,60)	0,729
FSH bazal ilk dozda		3,92±2,31	3,52 (0,77-10)	4,33±3,23	2,93 (1,09-15,90)	0,931
FSH 40. dk ilk dozda		10,81±5,49	11,17 (4,16-27,93)	10,91±3,45	10,10 (5,93-20)	0,665
LH/FSH 40. dk ilk dozda		1,55±1,06	1,26 (0,32-4,39)	1,75±2,29	1,17 (0,26-13)	0,639
E2 bazal ilk dozda		20,39±16,65	16,60 (4,48-74,90)	17,23±17,38	9,02 (4,80-69,67)	0,170
E2 40. dk ilk dozda		20,34±15,81	16,80 (4,80-61,40)	18,81±15,49	12,40 (4,80-59)	0,558

Hastaların başvurudaki takvim yaşları ortalama 7,8 ± 0,83 (5,58 - 9,17), hastaların meme gelişimi başlama zamanı ortalama 7,34 ± 1,01 (2,25 - 9,17) olarak bulunmuştur. Başvuru anında kemik yaşları ortalaması 9,42 ± 1,51 (5,5 - 12) dır.

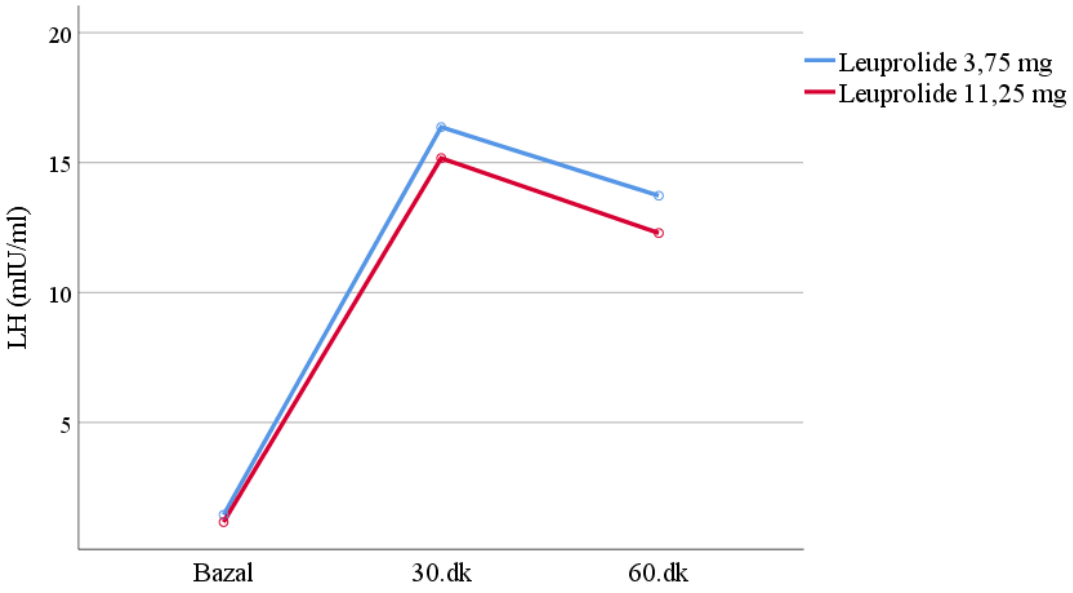
Başvuru anı boy ve boy SDS ortalaması sırasıyla ; 129,91 ± 8,09 (106 - 143) cm, 0,79 ± 1,16 (-2,86 - 4,32) SDS olarak hesaplanmıştır. Başvuru anı ağırlık ve ağırlık SDS ortalamaları sırasıyla; 30,65 ± 8,07 (15 - 58) kg, 0,85 ± 1,19 (-2,21 - 4,52) SDS dir. Yine başvuru anı VKİ ve VKİ SDS ortalamaları sırasıyla 17,9 ± 3,36 (12,4 - 29,17) kg/m2 ve 0,58 ± 1,13 (-2,61 - 2,96) SDS olarak hesaplanmıştır.

Gestasyon durumu preterm olan 11 hasta (%18,03), term olan 50 hasta (%81,97) vardır. Başvuran tüm hastaların ilk pubertal belirtisi meme gelişimi idi. Meme Tanner evre 2 olan 14 hasta (%22,95), Tanner evre 3 olan 34 hasta (%55,74), Tanner evre 4 olan 12 hasta (%19,67) ve Tanner evre 5 olan 1 (%1,64) hasta vardır.

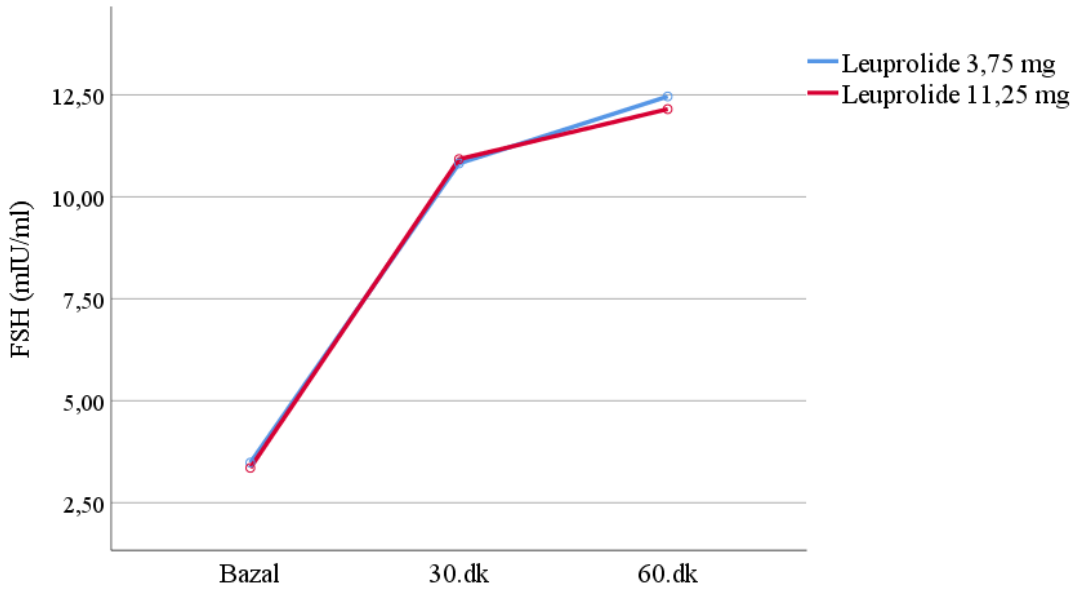
Pubik kıllanma ise Tanner evre 1 olan 37 hasta (%60,66), Tanner evre 2 olan 16 hasta (%26,23), Tanner evre 3 olan 7 hasta (%11,48) ve Tanner evre 4 olan 1 hasta (%1,64) vardır. Aksiller kıllanma 54 hasta (%88,52) da mevcut değildi, 7 (%11,48) hastada ise başlamıştı.

Hastaların suprapubik pelvik ultrasonografileri incelendiğinde uterus fundus uzunluğu ortalama 35,16 ± 7,75 (9,8 - 56) cm, uterus hacmi ortalama 3,54 ± 2,91 (0,15 - 18,3) cc ve toplam over hacmi ise ortalama 5,53 ± 2,99 (0,72 - 14,2) cc bulunmuştur.

Tedavi öncesi bazal LH değeri ortalaması 1,30 ± 1,16 (0,1 - 5,27) mIU/ml, bazal FSH değeri ortalaması 3,42 ± 1,69 (0,37 - 7,84) mIU/ml, şeklindedir. GnRH stimülasyon testinde 0., 30. ve 60. dk LH, FSH ve östradiol değerleri ölçülmüş olup 30. dk LH ortalaması 15,76 ± 12,72 (3,2 - 65,6) mIU/ml, 60. dk LH ortalaması 12,99 ± 9,34 (3,17 - 50,8) mIU/ml, 30. dk FSH ortalaması 10,87 ± 4,59 (2 - 29,06) mIU/ml, 60. dk FSH ortalaması 12,3 ± 4,65 (5,04 - 30,34) mIU/ml şeklindedir.

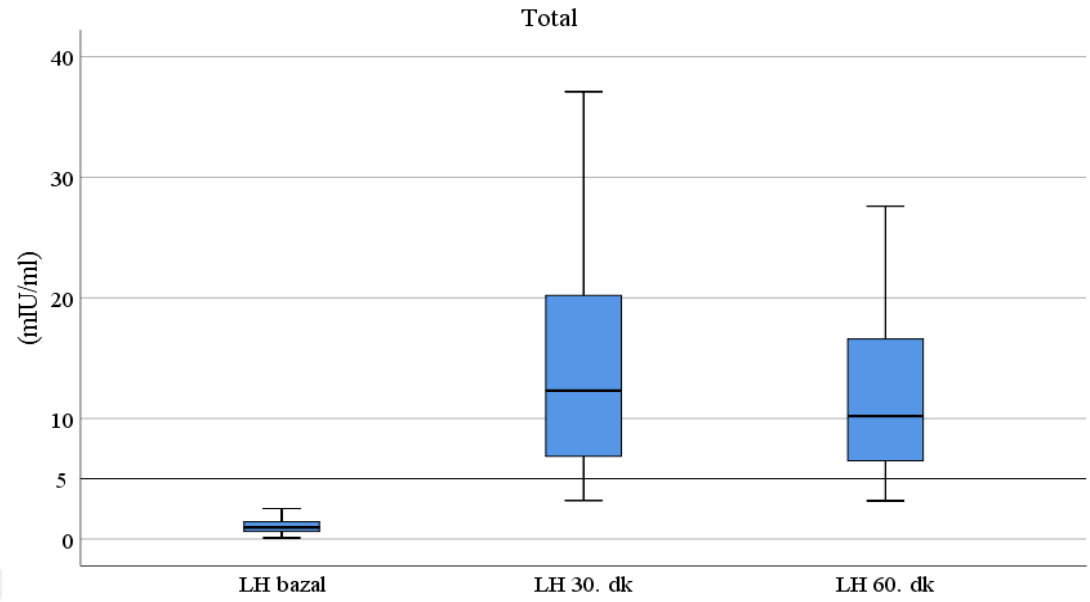


Şekil 3. GnRH stimülasyon testinde 0., 30., 60. dk gruplara göre LH ortalaması *(GnRH uyarı testindeki pik LH kesim değeri olan 5 mIU/ml paralel çizgi olarak belirtilmiştir)*

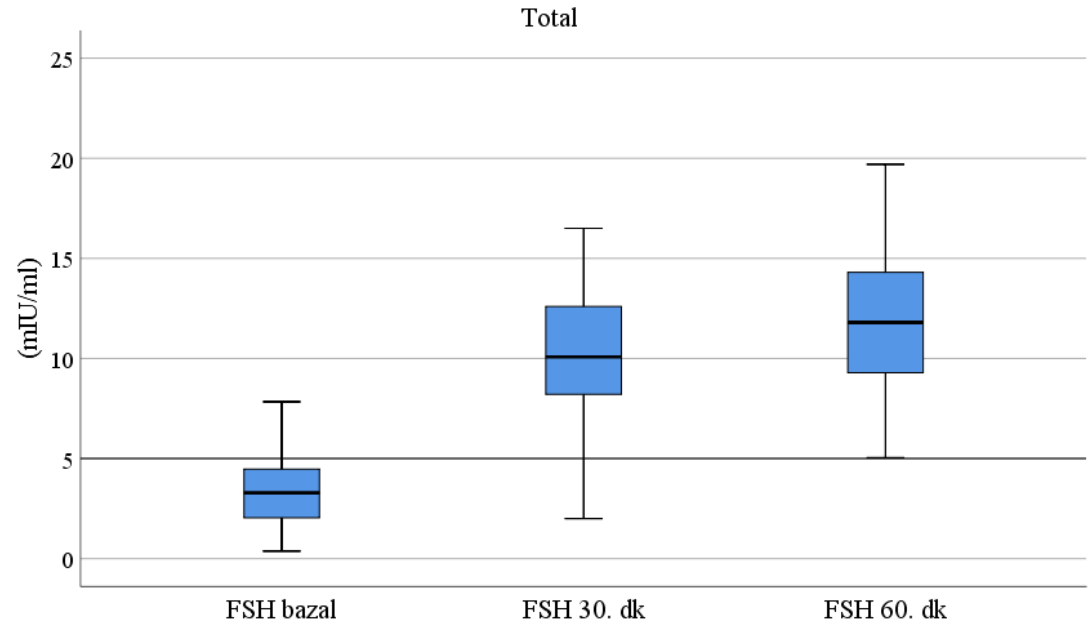


Şekil 4. GnRH stimülasyon testinde 0., 30., 60. dk gruplara göre FSH ortalaması

GnRH stimülasyon testi sonuçlarının ayrıca medyan ve %90 confidence interval aralığı değerlendirildiğinde; tüm hastalar için; 0. dk LH 0,96 (0,78 - 1,14) mIU/ml, 30. dk LH 12,3 (10,01 - 15) mIU/ml, 60. dk LH 10,2 (7,88 - 12,7) mIU/ml dir. Bu değerler FSH için sırasıyla 3,29 (2,59 - 3,7) mIU/ml, 10,08 (8,92 - 10,9) mIU/ml, 11,8 (10,5 - 12,6) mIU/ml'dir.

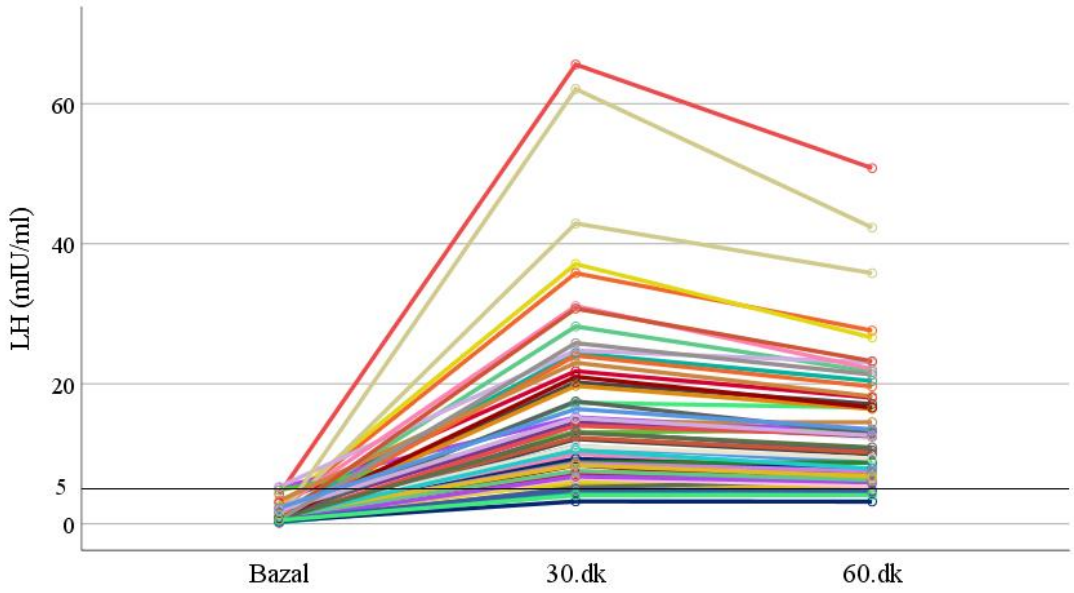


Şekil 5. Tüm hastalarda GnRH stimülasyon testinde LH değerinin 0., 30., 60. dk %90 confidence interval ve alt/üst bazal kesim noktaları *(GnRH uyarı testindeki pik LH kesim değeri olan 5 mIU/ml paralel çizgi olarak belirtilmiştir)*

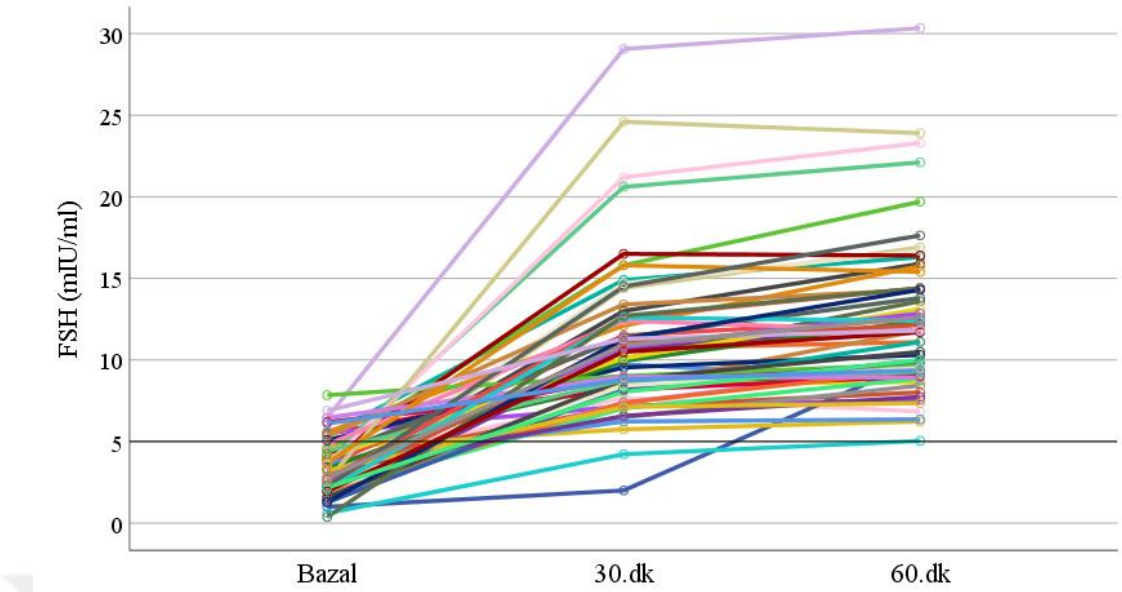


Şekil 6. Tüm hastalarda GnRH testte FSH değerinin 0., 30., 60. dk %90 confidence interval ve alt/üst bazal kesim noktaları

GnRH stimülasyon testinde pik LH ve FSH zamanlaması değerlendirilmiş olup, 61 hastanın 48'inde (%78,69) LH değeri 30. dk en yüksek seviyeye ulaşmışken, 13'ü (%21,31) 60. dk en yüksek seviyeye ulaşmıştır. Pik FSH değerleri incelendiğinde ise 61 hastanın 7 tanesi (%11,48) 30. dk en yüksek FSH değerine ulaşırken, 54 tanesi (%88,52) 60. dk en yüksek değere ulaşmıştır.

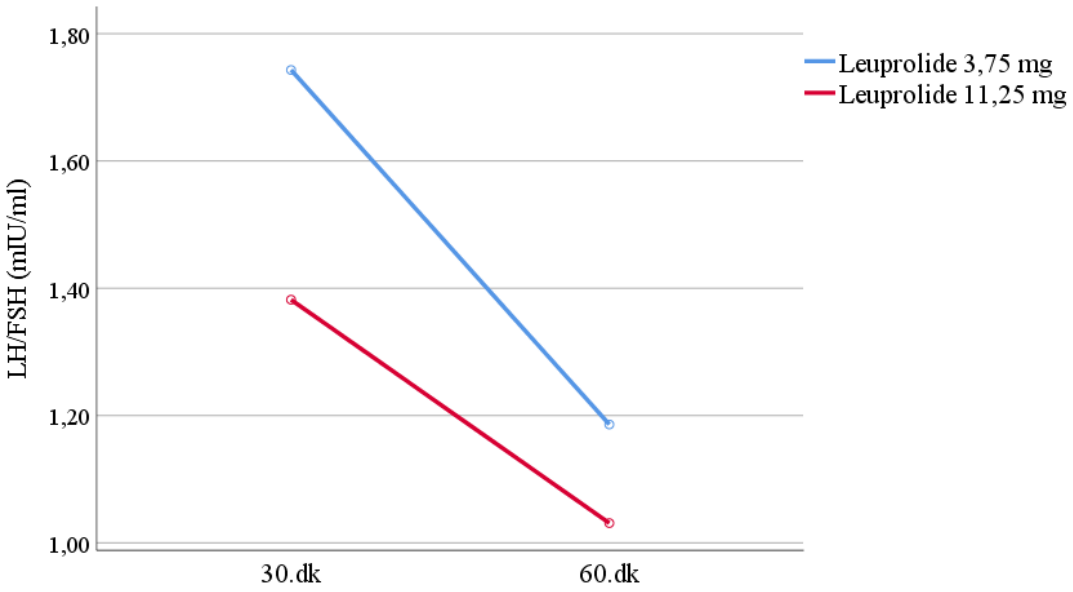


Şekil 7. Tüm hastalarda GnRH stimülasyon testinde LH değerinin 0., 30., 60. dk sonuçları ve pik LH zamanlaması *(GnRH uyarı testindeki pik LH kesim değeri olan 5 mIU/ml paralel çizgi olarak belirtilmiştir)*



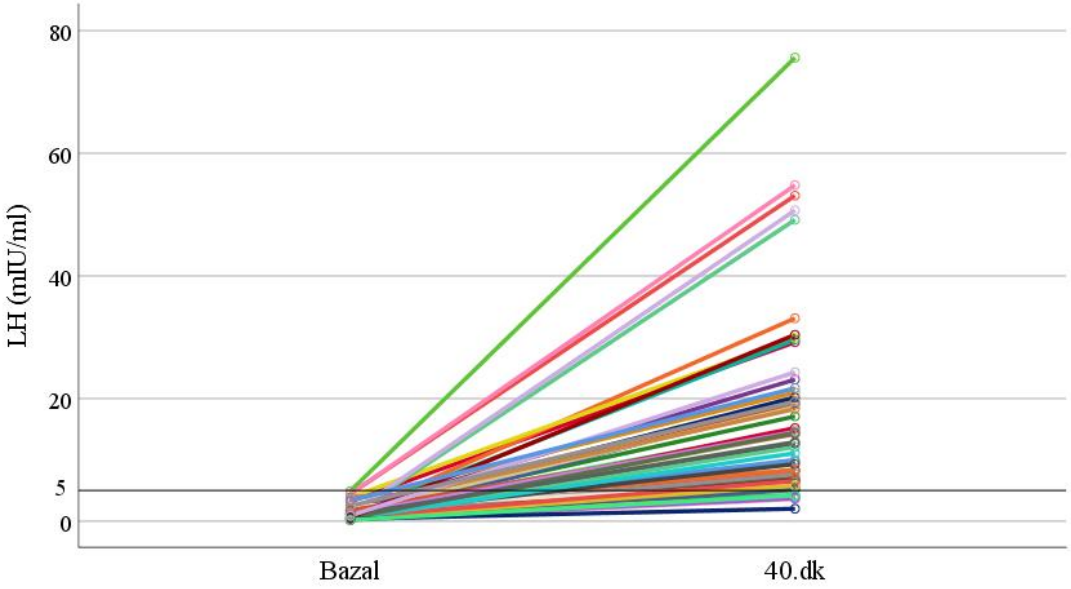
Şekil 8. Tüm hastalarda GnRH stimülasyon testinde FSH değerinin 0., 30., 60. dk sonuçları ve pik FSH zamanlaması

GnRH stimülasyon testinde pik LH / FSH oranının yanı sıra 30. ve 60. dk değerleri de kendi içinde oranlanmıştır. Çalışmaya katılan 61 hasta için ; 30. dk LH / FSH değeri ortalaması 1,56 ± 1,22 (0,27 - 6,29), 60. dk LH / FSH değeri ortalaması 1,11 ± 0,72 (0,22 - 4) ve pik LH / FSH değeri ortalaması ise 1,34 ± 0,96 (0,22 - 5,2) şeklindedir. Ayrıca tüm grup için GnRH stimülasyon testinde 30. dk LH / FSH medyan ve %90 confidence interval alt ve üst kesim noktası 1,17 (0,97 - 1,63), 60 dk LH / FSH için bu değerler 0,88 (0,75 - 1,22), pik LH / FSH için %90 confidence interval ve kesim noktaları ise 1,02 (0,89 - 1,3) şeklindedir.

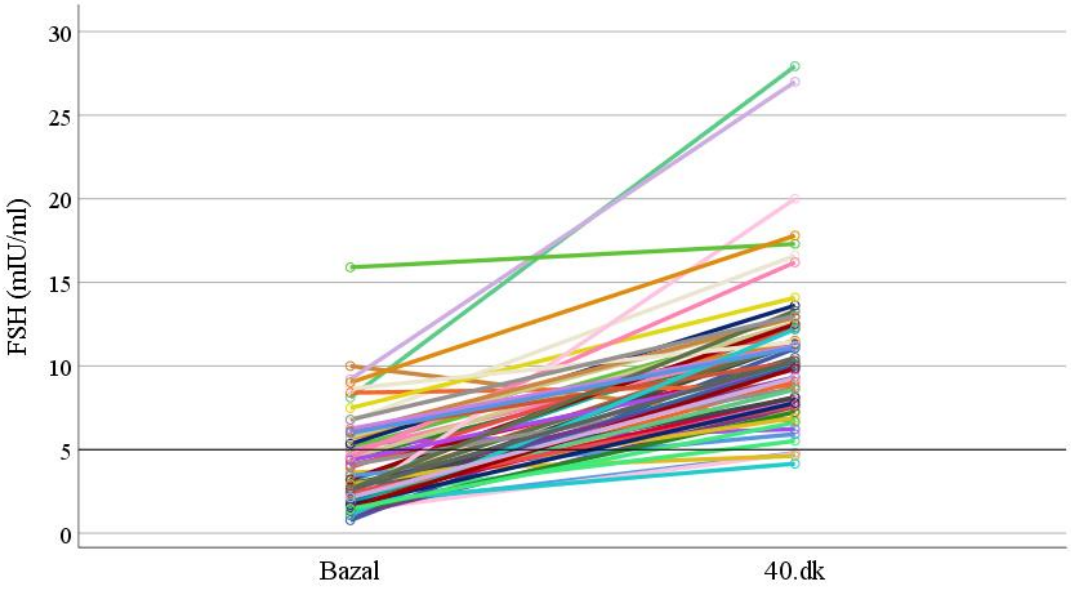


Şekil 9. 3,75 mg ve 11,25 mg gruplarında GnRH stimülasyon testinde 30. ve 60. dk LH / FSH oranları

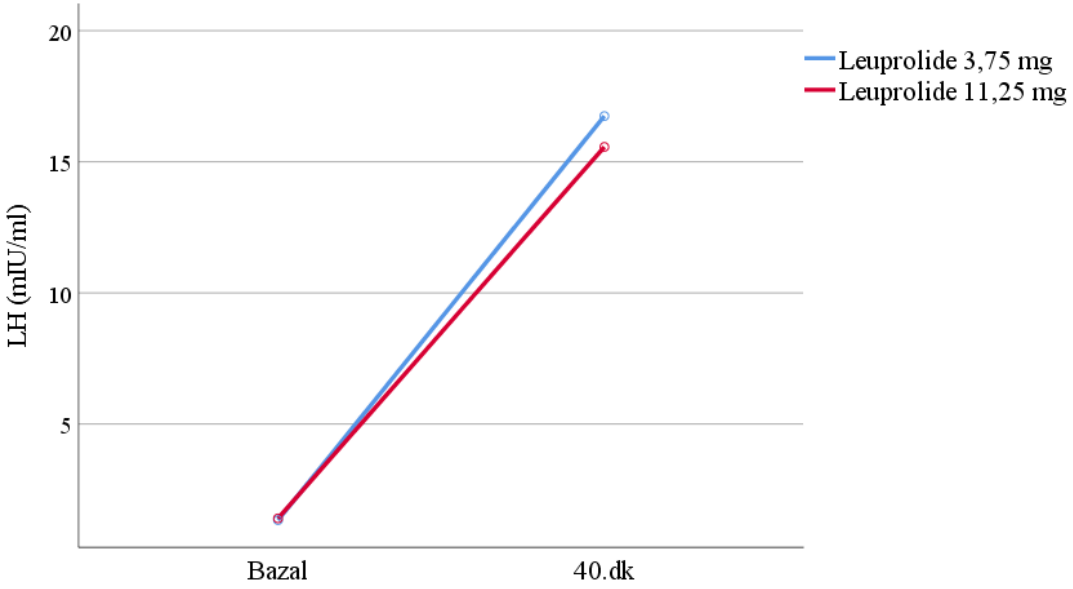
DL enjeksiyonu sonrası tüm grup için hastaların 0. ve 40. dk LH FSH ve östradiol değerleri incelenmiştir. DL enjeksiyonu sonrası 40. dk LH değeri ortalaması 16,15 ± 14,74 (2,04 - 75,6) mIU/ml, 40. dk FSH değerleri ortalaması 10,86 ± 4,53 (4,15 - 27,93) mIU/ml, 40. dk östradiol değerleri ortalaması ise 19,56 ± 15,53 (4,8 - 61,4) mIU/ml şeklindedir.



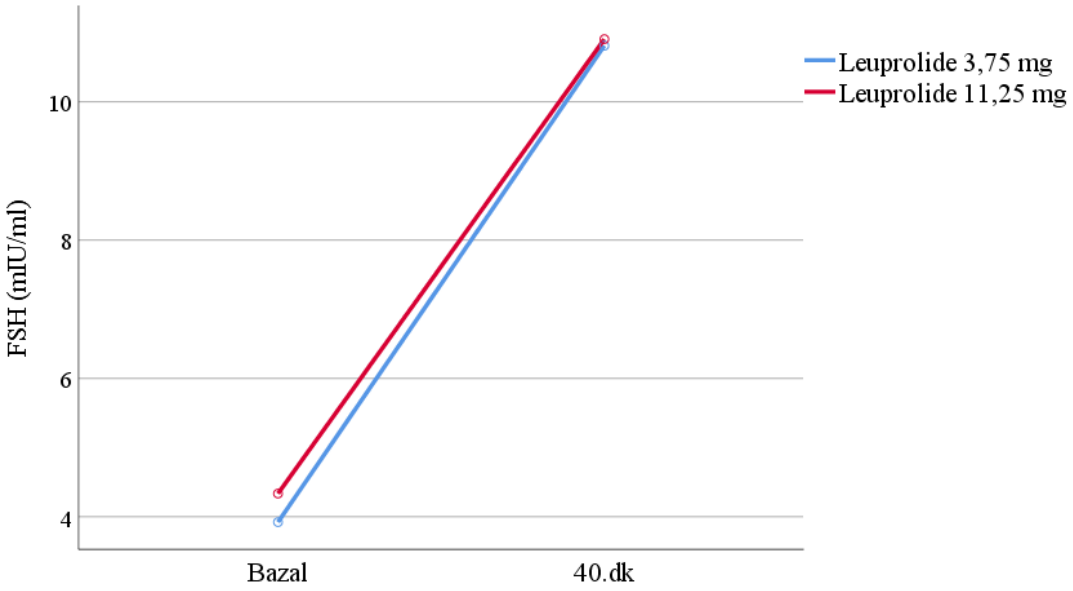
Şekil 10. Tüm hasta gruplarında depot Leuprolide asetat uygulaması sonrası bazal ve 40. dk LH seviyeleri *(GnRH uyarı testindeki pik LH kesim değeri olan 5 mIU/ml paralel çizgi olarak belirtilmiştir)*



Şekil 11. Tüm hasta gruplarında DL uygulaması sonrası bazal ve 40. dk FSH seviyeleri

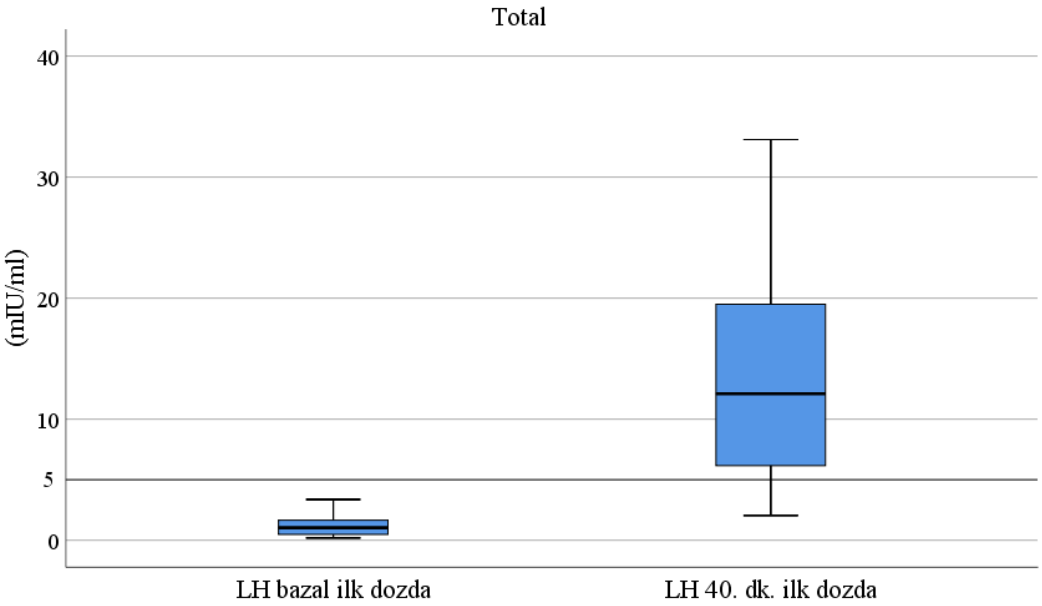


Şekil 12. 3,75 mg DL ve 11,25 mg DL gruplarında enjeksiyon sonrası bazal ve 40. dk LH değeri ortalamaları *(GnRH uyarı testindeki pik LH kesim değeri olan 5 mIU/ml paralel çizgi olarak belirtilmiştir)*

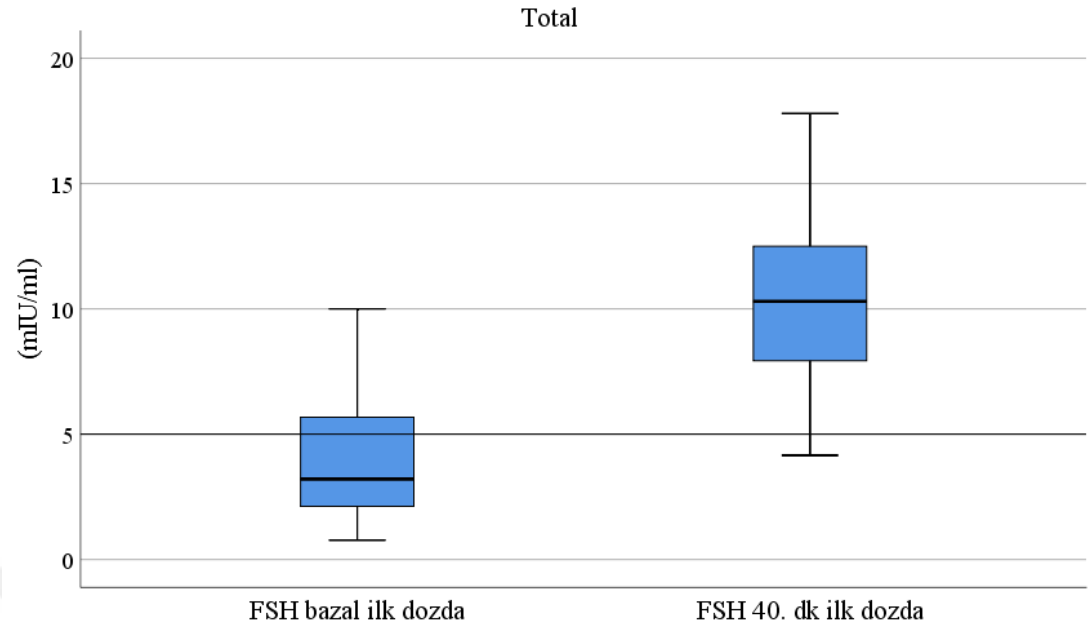


Şekil 13. 3,75 mg DL ve 11,25 mg DL gruplarında enjeksiyon sonrası bazal ve 40. dk FSH değeri ortalamaları

Ayrıca DL enjeksiyonu sonrası tüm grup için hastaların 0. ve 40. dk LH ve FSH değerlerinin medyanı ve %90 confidence interval alt ve üst kesim noktaları da incelenmiştir. Bu değerler LH için 0. dk 1,04 (0,66 - 1,38) mIU/ml, 40. dk 12,1 (8,32 - 14,6) mIU/ml şeklinde olup bu değerler FSH için sırasıyla ; 3,21 (2,66 - 4,36) mIU/ml, 10,3 (9,78 - 11,3) mIU/ml şeklindedir.

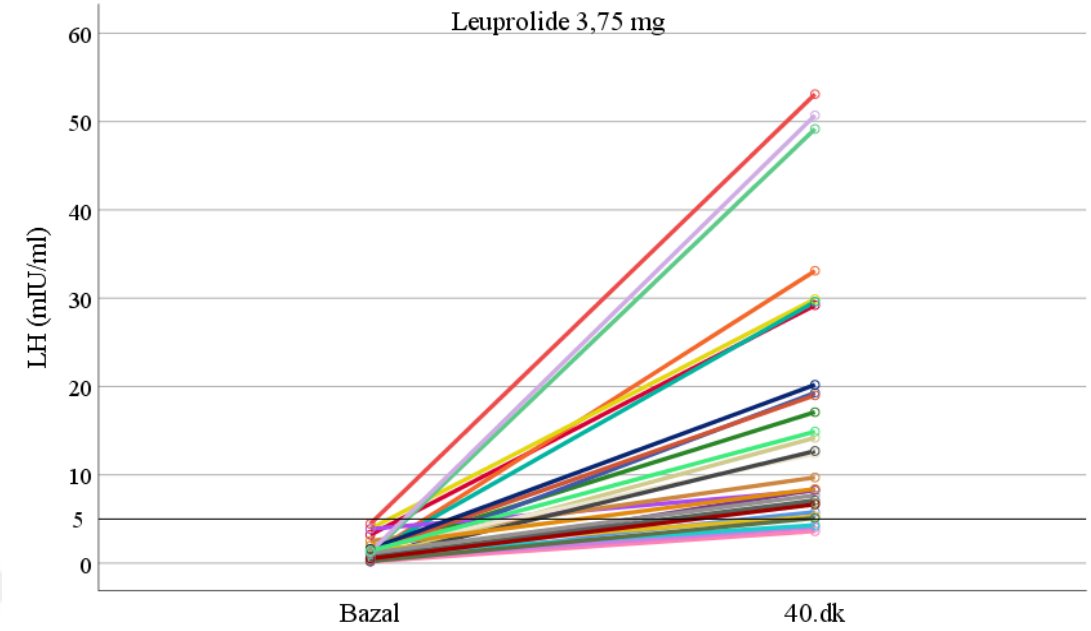


Şekil 14. Tüm hastalarda DL enjeksiyonu sonrası bazal ve 40. dk LH'nın %90 confidence intervali ve alt/üst bazal kesim noktaları *(GnRH uyarı testindeki pik LH kesim değeri olan 5 mIU/ml paralel çizgi olarak belirtilmiştir)*

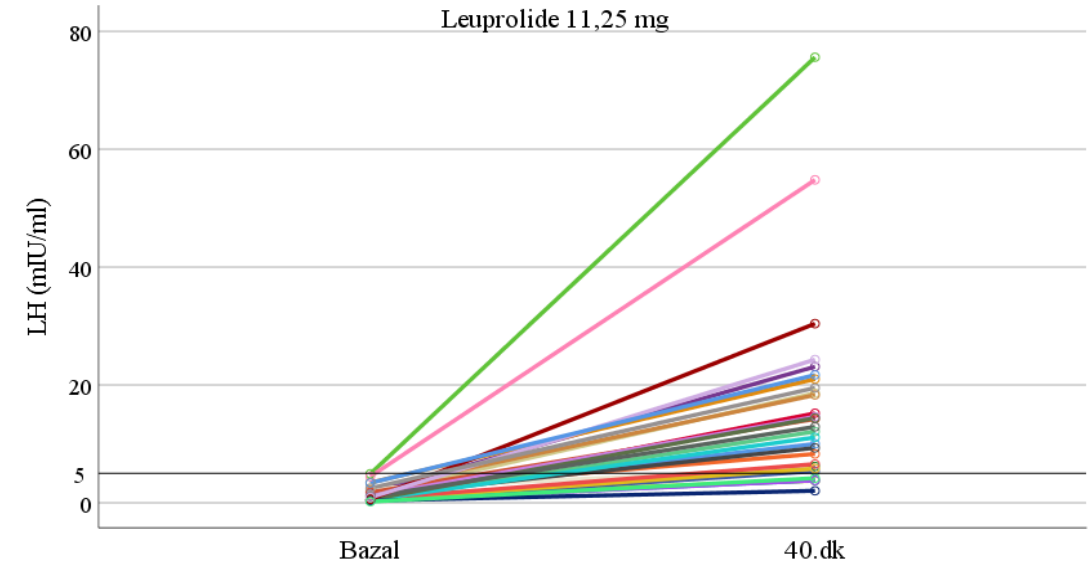


Şekil 15. Tüm hastalarda DL enjeksiyonu sonrası bazal ve 40. dk FSH'nın %90 confidence intervali ve alt/üst bazal kesim noktaları

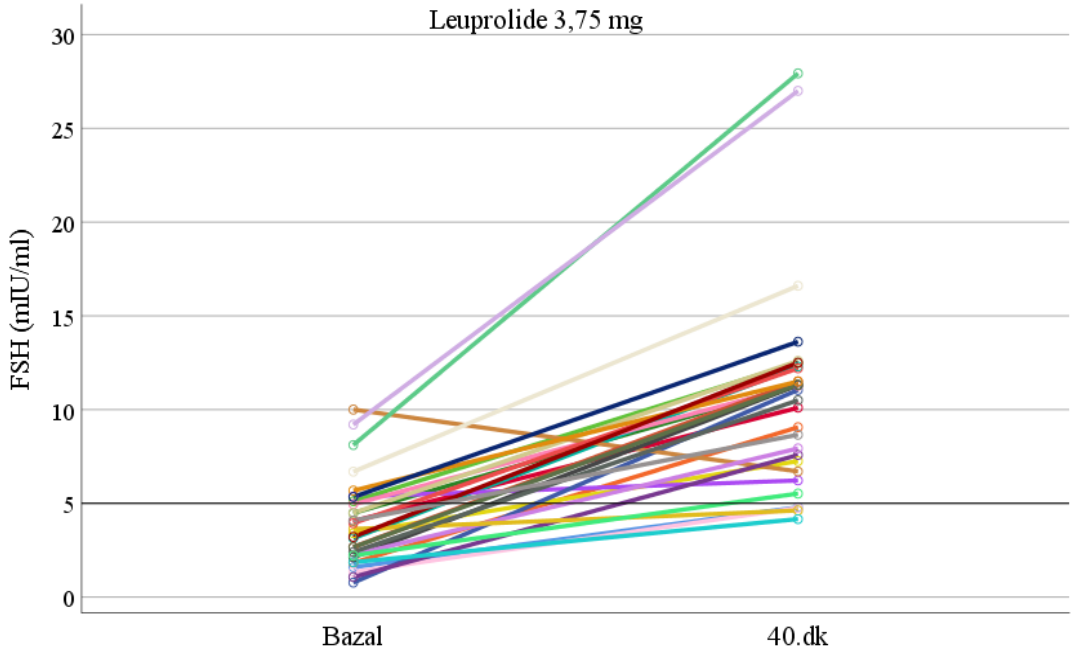
DL 3,75 mg ve 11,25 mg dozları öncesi ve 40 dk sonrası bakılan gonadotropin düzeylerinde ise dakikalara göre 3,75 mg'lık preparatın kullanıldığı 30 kişilik hasta grubunda; sırasıyla 0. ve 40. dk LH değerleri ortalaması; 1,34 ± 1,17 mIU/ml ve 16,74 ± 14,35 (3,62 - 53,20) mIU/ml olarak bulunmuştur. Bu grup için bazal ve 40. dk FSH değerleri ortalaması ise sırasıyla; 3,92 ± 2,31 mIU/ml ve 10,81 ± 5,49 (4,16 - 27,93) mIU/ml 'dir. 11,25 mg 'lık DL preparatı kullanılan 31 hasta değerlendirildiğinde ise enjeksiyon sonrası bazal ve 40. dk LH değerleri sırasıyla; 1,40 ± 1,25 mIU/ml ve 15,57 ± 15,33 (2,04 - 75,60)mIU/ml 'dir. FSH için ise bu değerler sırasıyla; 4,33 ± 3,23 mIU/ml ve 10,91 ± 3,45 (5,93 - 20) mIU/ml şeklindedir.



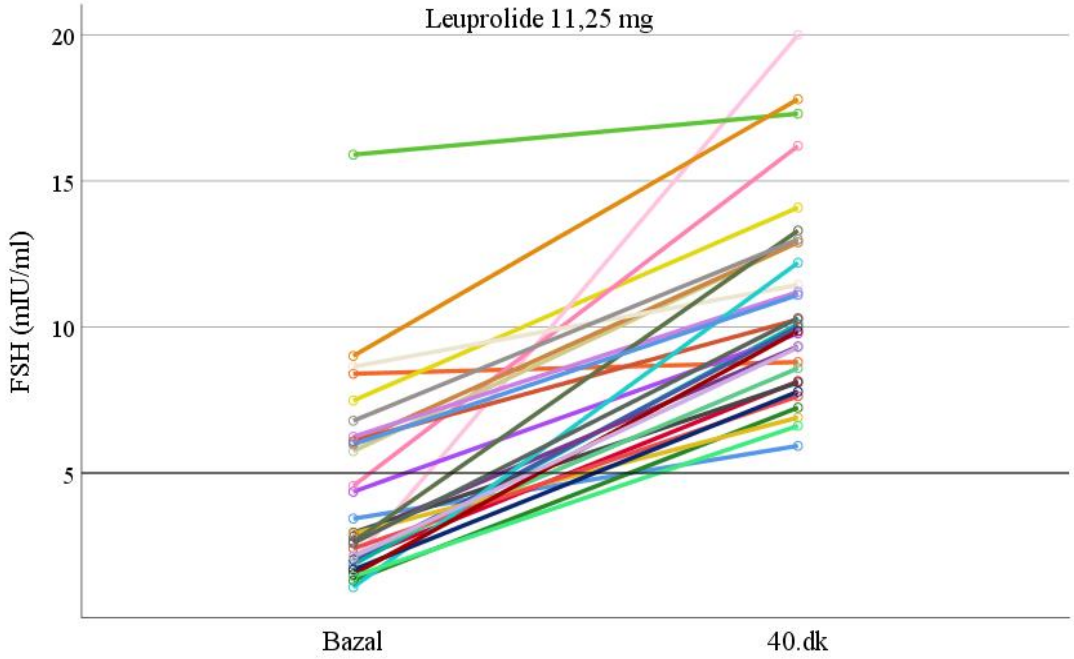
Şekil 16. 3,75 mg'lık DL enjeksiyonu sonrası hastalardaki bazal ve 40. dk LH değeri ortalamaları *(GnRH uyarı testindeki pik LH kesim değeri olan 5 mIU/ml paralel çizgi olarak belirtilmiştir)*



Şekil 17. 11,25 mg'lık DL enjeksiyonu sonrası hastalardaki bazal ve 40. dk LH değeri ortalamaları *(GnRH uyarı testindeki pik LH kesim değeri olan 5 mIU/ml paralel çizgi olarak belirtilmiştir)*

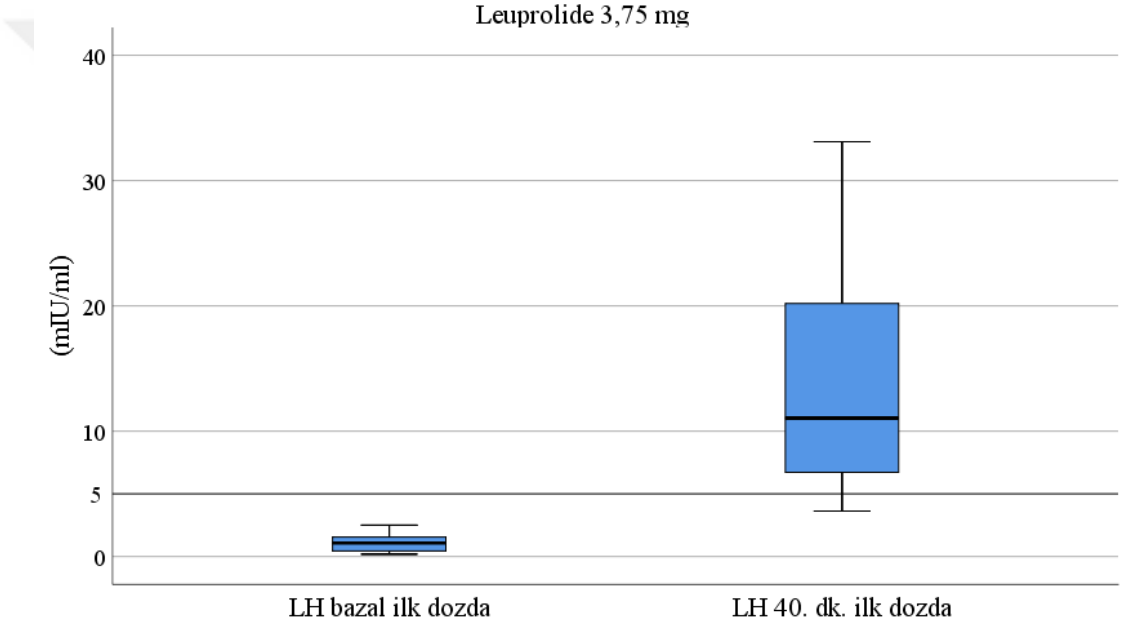


Şekil 18. 3,75 mg'lık DL enjeksiyonu sonrası hastalardaki bazal ve 40. dk FSH değeri ortalamaları

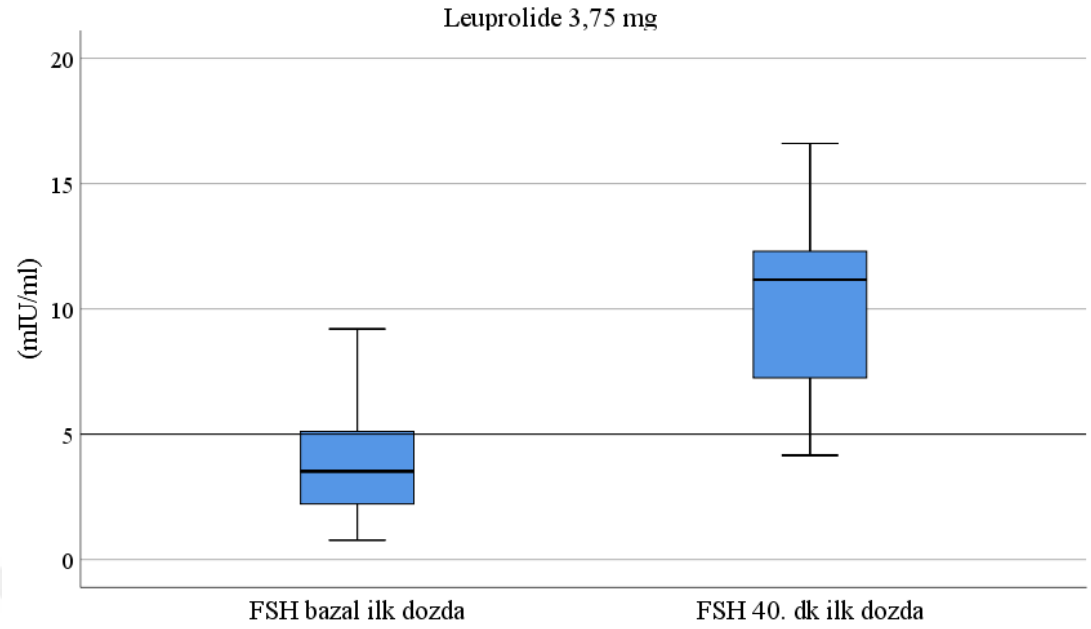


Şekil 19. 11,25 mg'lık DL enjeksiyonu sonrası hastalardaki bazal ve 40. dk FSH değeri ortalamaları

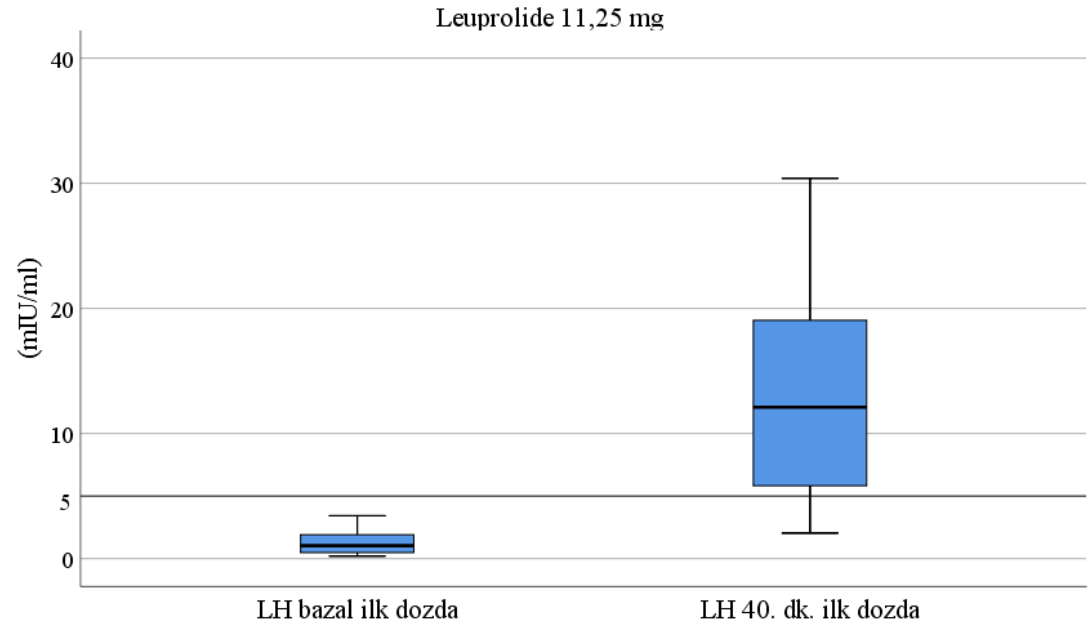
DL enjeksiyonu öncesi ve sonrası gonadotropin değerlerinin medyan ve %90 CI sonuçlarına baktığımızda ise 3,75 mg'lık grupta sırasıyla 0. dk ve 40. dk LH değerlerinin medyan ve %90 confidence interval alt ve üst kesim değerleri sırasıyla ; 1,08 (0,56 - 1,4) mIU/ml ve 11,05 (7,68 - 17,1) mIU/ml şeklindedir. Yine bu grup için 0. dk ve 40. dk FSH değerleri ise sırasıyla; 3,52 (2,66 - 4,48) mIU/ml ve 11,17 (8,66 - 11,5) mIU/ml 'dir. 11,25 mg 'lık grupta ise 0. dk ve 40.dk LH medyan ve %90 confidence interval alt ve üst kesim değerleri sırasıyla; 1,03 (0,56 - 1,45) mIU/ml ve 12,1 (8,29 - 15,2) mIU/ml 'dir. FSH için ise bu değeler sırasıyla; 2,93 (2,42 - 5,75) mIU/ml ve 10,1 (9,33 - 11,44) mIU/ml şeklindedir.



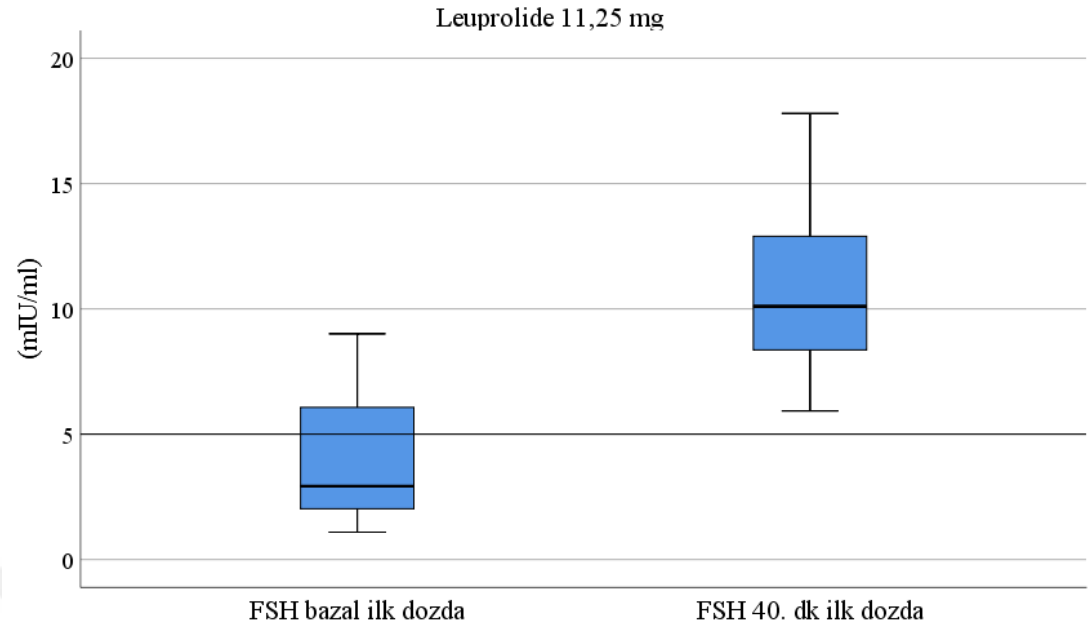
Şekil 20. 3,75 mg'lık DL enjeksiyonları sonrası bazal ve 40. dk LH değeri nin %90 CI ve alt/üst bazal kesim noktaları *(GnRH uyarı testindeki pik LH kesim değeri olan 5 mIU/ml paralel çizgi olarak belirtilmiştir)*



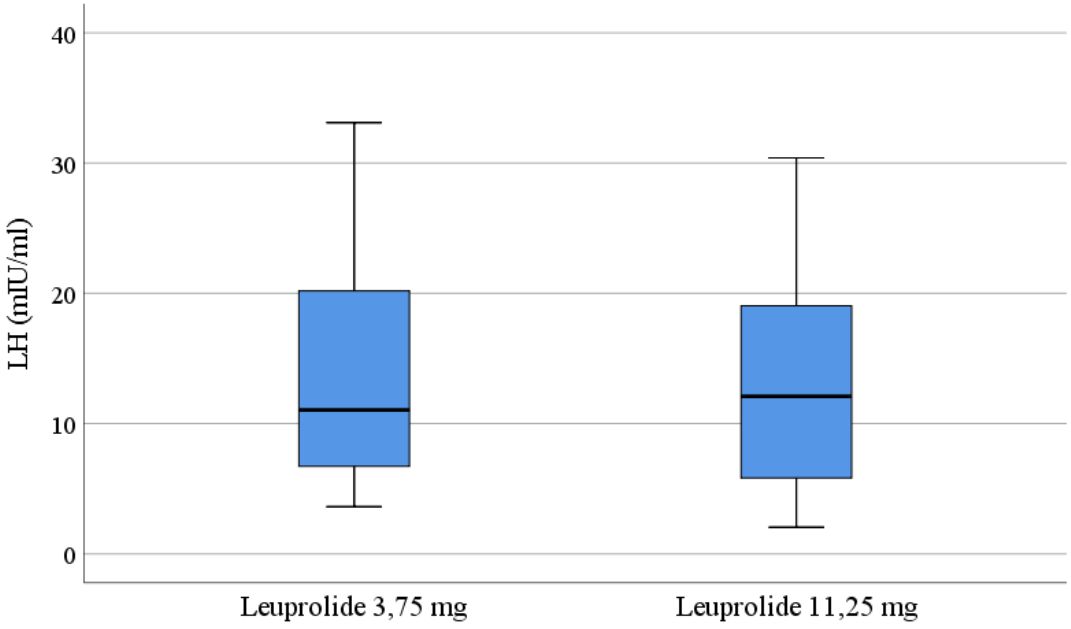
Şekil 21. 3,75 mg'lık DL enjeksiyonları sonrası bazal ve 40. dk FSH değeri nin %90 CI ve alt/üst bazal kesim noktaları



Şekil 22. 11,25 mg'lık DL enjeksiyonları sonrası bazal ve 40. dk LH değeri nin %90 CI ve alt/üst bazal kesim noktaları *(GnRH uyarı testindeki pik LH kesim değeri olan 5 mIU/ml paralel çizgi olarak belirtilmiştir)*

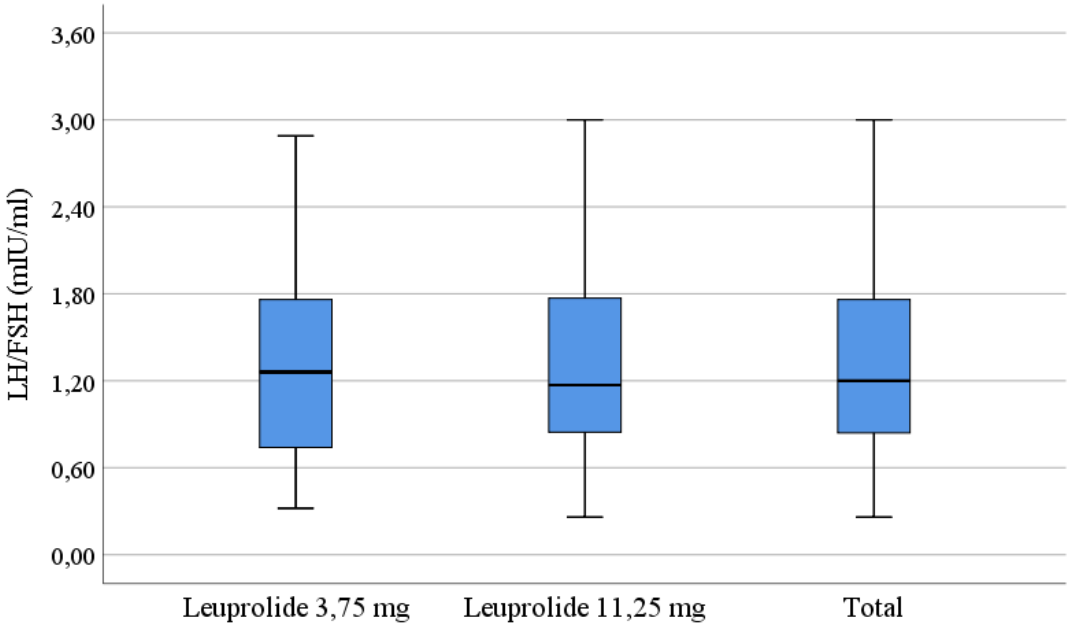


Şekil 23. 11,25 mg'lık DL enjeksiyonları sonrası bazal ve 40. dk FSH değeri nin %90 CI ve alt/üst bazal kesim noktaları



Şekil 24. DL enjeksiyonu sonrası 40. dk LH değerlerinin %90 CI ve alt/üst bazal kesim noktaları *(GnRH uyarı testindeki pik LH kesim değeri olan 5 mIU/ml paralel çizgi olarak belirtilmiştir)*

Çalışmamızda ayrıca DL enjeksiyonu sonrası 40. dk LH / FSH oranları da değerlendirilmiştir. Tüm hasta grupları incelendiğinde; 40. dk LH / FSH ortalaması; 1,65 ± 1,78 (0,26 - 13) dir. Bu oran 3,75 ve 11,25 mg 'lık DL enkeksiyonlarına göre hastaları gruplandırdığımızda ise sırasıyla ; 1,55 ± 1,06 (0,32 - 4,39) ve 1,75 ± 2,29 (0,26 - 13) şeklindedir. DL enjeksiyonu sonrası 40. dk LH / FSH oranın medyan ve %90 confidence interval alt ve üst kesim değerleri 61 hastalık tüm grup için; 1,2 (1,09 - 1,44) dir. 3,75 mg ve 11,25 mg'lık DL preparatlarına göre hastalara bakıldığında ; 3,75 mg'lık DL enjeksiyon grubunda bu değer 1,26 (1,09 - 1,51) iken 11,25 mg'lık DL grubunda ise 1,17 (0,92 - 1,44) dir.



Şekil 25. DL enjeksiyonu sonraı 40. dk LH / FSH oranı %90 CI ve alt/üst bazal kesim noktaları

Tablo 7. Her iki grupta ayrı ayrı olacak şekilde GnRH stimülasyon test ile DL enjeksiyonu sonrası gonadotrpin sonuçlarının %90 CI ve alt/üst bazal kesim noktaları

	Medyan (%90 Confidence interval)		
	Leuprolide 3,75 mg	**Leuprolide 11,25 mg**	**Total**
LH bazal	1,01 (0,8-1,18)	0,88 (0,7-1,07)	0,96 (0,78-1,14)
LH 30. dk	12,2 (8,37-15,1)	13 (8,77-16,4)	12,3 (10,01-15)
LH 60. dk	10,06 (7,14-13,1)	10,9 (7,88-13,36)	10,2 (7,88-12,7)
GnRH pik LH	12,2 (8,37-15,1)	13 (8,77-16,4)	12,3 (10,01-15)
FSH bazal	3,7 (2,57-4,06)	2,77 (2,29-3,69)	3,29 (2,59-3,7)
FSH 30. dk	9,91 (8,47-11,4)	10,1 (8,8-11,3)	10,08 (8,92-10,9)
FSH 60. Dk	11,45 (9,43-13,6)	11,8 (10,5-12,85)	11,8 (10,5-12,6)
GnRH pik FSH	11,45 (9,43-13,6)	11,8 (10-12,6)	11,8 (10,31-12,6)
LH/FSH 30. Dk	1 (0,92-1,73)	1,2 (0,96-1,71)	1,17 (0,97-1,63)
LH/FSH 60. Dk	0,81 (0,74-1,25)	0,91 (0,73-1,36)	0,88 (0,75-1,22)
LH/FSH pik	0,96 (0,79-1,49)	1,14 (0,9-1,36)	1,02 (0,89-1,3)
GnRH E2	23,55 (15,58-31,61)	7,84 (5,44-15,4)	15,4 (10,31-21,56)
LH bazal ilk dozda	1,08 (0,56-1,4)	1,03 (0,56-1,45)	1,04 (0,66-1,38)
LH 40. dk. ilk dozda	11,05 (7,68-17,1)	12,1 (8,29-15,2)	12,1 (8,32-14,6)
FSH bazal ilk dozda	3,52 (2,66-4,48)	2,93 (2,42-5,75)	3,21 (2,66-4,36)
FSH 40. dk ilk dozda	11,17 (8,66-11,5)	10,1 (9,33-11,44)	10,3 (9,78-11,3)
LH/FSH 40. dk ilk dozda	1,26 (1,09-1,51)	1,17 (0,92-1,44)	1,2 (1,09-1,44)
E2 bazal ilk dozda	16,6 (11,9-19,9)	9,02 (6,71-15,7)	12,8 (9,26-17,4)
E2 40. dk ilk dozda	16,8 (9,71-24,8)	12,4 (7,86-22,6)	12,9 (9,87-21,1)

Çalışmaya katılan 61 hastanın 54'ünde (%88,52) GnRH stimülasyon testinde pik LH > 5 şeklinde sonuçlanmıştır. Bu 54 hastanın 45'inde (%83,33) pik LH 30. dk oluşurken 9'unda (%16,67) pik LH 60. dk oluşmuştur.

Tablo 8. GnRH stimülasyon testinde tüm hasta gruplarında dakikalara göre pik LH'nın 5'in üstü olma yüzdeleri

		GnRH test pik LH zamanı			
		30		60	
		n	**%**	**N**	**%**
GnRH pik LH	GnRH pik LH<5	3	(42,86)	4	(57,14)
	GnRH pik LH>5	45	(83,33)	9	(16,67)

GnRH stimülasyon testinde pik LH 5 mIU/ml 'in altında kalan hastaların tümünde 30. ve 60. dk'larda da 5'in altında kalmıştır.

Tablo 9. GnRH stimülasyon testinde pik LH 5'in altında kalan hastaların dakikalara göre değerlendirilmesi

		LH 60. dk				p
		>5		<5		
		N	%	n	%	
LH 30. Dk	>5	54	(100,00)			**<0,001**
	<5			7	(100,00)	

Ki-Kare Testi

Tüm grup ve gruplar arası GnRH stimülasyon testi sonuçları ve ayrıca DL enjeksiyonu sonrası sonuçlar incelendiğinde, özellikle 30. dk ve 60. dk LH değerleri arasında çok güçlü korelasyon vardır. (p değeri <0,01 olup, r=0,985 tir) tir. Yine 30. dk ve 60. dk FSH değerleri arasında çok güçlü korelasyon vardır (p<0,01 ve r=0,920). Bazal ve uyarılı LH ve FSH değerleri arasında da gerek GnRH sonrası gerekse DL sonrası güçlü korelasyonlar saptanmıştır.

Tablo 10. Tüm grup ve gruplar arası; GnRH stimülasyon testi sonuçlanın 0., 30., 60. dk değerlerinin ve ayrıca DL enjeksiyonu sonrası sonuçların birbirleriyle korelasyonu

		Leuprolide 3,75 mg	Leuprolide 11,25 mg	Total
LH bazal - LH 30. dk	r	0,558	0,282	0,434
	p	**0,001**	0,125	**<0,001**
LH bazal - LH 60. dk	r	0,551	0,288	0,441
	p	**0,002**	0,116	**<0,001**
LH 30. dk - LH 60. dk	r	0,984	0,987	0,985
	p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
FSH bazal - FSH 30. dk	r	0,331	0,012	0,160
	p	0,074	0,948	0,218
FSH bazal - FSH 60. dk	r	0,168	-0,222	-0,026
	p	0,375	0,229	0,845
FSH 30. dk - FSH 60. dk	r	0,912	0,907	0,920
	p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
LH bazal ilk dozda - LH 40. dk. ilk dozda	r	0,484	0,655	0,565
	p	**0,007**	**<0,001**	0,000
FSH bazal ilk dozda - FSH 40. dk. ilk dozda	r	0,516	0,469	0,502
	p	**0,003**	**0,008**	**<0,001**
E2 bazal ilk dozda - E2 40. dk ilk dozda	r	0,737	0,912	0,823
	p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**

Spearman Korelasyon Testi

3,75 mg'lık DL ve 11,25 mg'lık DL gruplarında ayrı olarak LH ve FSH'nın e 0. ve 40. dk değerleri ile GnRH testindeki 0., 30. ve 60. dk ölçümleri arasındaki korelasyona bakılmıştır. Buna göre hem 3,75 mg'lık DL grubunda hem de 11,25 mg'lık DL gruplarında 0. ve 40. dk ile GnRH stümilasyon testi 0., 30. ve 60. dk arasında aynı yönlü korelasyon mevcut olup p değeri <0,05 şeklindedir. Özellikle GnRH stimülasyon testi 30. dk LH değeri ve DL enjeksiyonu sonrası 40. dk LH değeri kıyaslandığında r=0,802 şeklinde olup aynı yönlü güçlü bir korelasyon ve verilerin birbirine oldukça yakın olduğu görülmüştür.

Tablo 11. GnRH stimülasyon testi sonuçları ile DL enjeksiyonu sonrası sonuçların birbirleriyle korelasyonu

		Leuprolide 3,75 mg						**Leuprolide 11,25 mg**					
		LH0	LH30	LH60	FSH0	FSH30	FSH60	LH0	LH30	LH60	FSH0	FSH30	FSH60
LH0	r	0,643	0,480	0,498				0,448	0,756	0,785			
	p	**<0,001**	**0,007**	**0,005**				**0,012**	**<0,001**	**<0,001**			
LH40	r	0,567	0,802	0,826				0,580	0,715	0,690			
	p	**0,001**	**<0,001**	**<0,001**				**0,001**	**<0,001**	**<0,001**			
FSH0	r				0,427	0,385	0,390				0,327	0,020	-0,066
	p				**0,018**	**0,036**	**0,033**				0,072	0,916	0,726
FSH40	r				0,337	0,763	0,817				0,174	0,589	0,460
	p				0,069	**<0,001**	**<0,001**				0,350	**<0,001**	**0,009**

Spearman Korelasyon Testi

GnRH testinde en önemli hormonal kriterlerden biri olan uyarılmış LH > 5 mIU/ml yönünden gruplar karşılaştırıldığında 3,75 mg'lık DL enjeksiyonu olan 30 hastanın 27'sinde (%90) pik LH > 5 şeklinde olup 11,25 mg'lık DL enjeksiyonu olan 31 hastanın ise 26'sında (%84) pik LH > 5 olmuştur. GnRH stimülasyon testinde pik LH > 5 olan 54 hastanın 50'sinde DL sonrasında 40. dk LH ları da > 5 şeklinde görülmüştür. Her iki testte de 4 hastanın pik LH düzeyleri 5 mIU/ml'nin altında saptanmıştır.

Tablo 12. GnRH stimülasyon testi ve DL enjeksiyonu sonrasında uyarılmış LH'nın 5'ten büyük olma durumlarının kıyaslanması

			GnRH testi pik LH				p
			>5		<5		
			N	%	N	%	
Leuprolide 3,75	LH 40. dk. ilk dozda	>5	25	(92,59)	2	(66,67)	0,156
		<5	2	(7,41)	1	(33,33)	
Leuprolide 11,25	LH 40. dk. ilk dozda	>5	25	(92,59)	1	(25,00)	**0,001**
		<5	2	(7,41)	3	(75,00)	

Ki-Kare Testi

LH / FSH değerleri 30. dk 60. dk ve pik değerler olacak şekilde oranlanmıştı. Bu oranlar 3,75 mg'lık DL ile 11,25 mg'lık DL enjeksiyonları ayrı ayrı ve tüm grup olacak şekilde incelendiğinde; hastaların %85,25'inde 30. dk LH / FSH > 0,6 şeklinde, %77,05 inde 60. dk LH / FSH > 0,6' dir. Pik LH / FSH > 0,6 olma durumu ise tüm hastaların %78,69'unda görülmüştür. DL enjeksiyonu sonrası 40. dk LH / FSH > 0,6 olma durumu ise %81,97'dir.

Ayrıca hastaların %86,89'unda DL enjeksiyonu sonrası 40. dk LH değeri >5'tir. Bu oranların kıyaslamasına bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 13. LH / FSH oranlarının 3,75 mg'lık DL ile 11,25 mg'lık DL enjeksiyonları sonrası ayrı ayrı ve tüm grup olacak şekilde incelenmesi

		Leuprolide 3,75 mg		Leuprolide 11,25 mg		Total		p
		n	%	n	%	n	%	
GnRH pik LH	GnRH pik LH<5	3	(10,00)	4	(12,90)	7	(11,48)	0,722
	GnRH pik LH>5	27	(90,00)	27	(87,10)	54	(88,52)	
LH/FSH 30. dk	LH/FSH 30. dk<0,6	5	(16,67)	4	(12,90)	9	(14,75)	0,679
	LH/FSH 30. dk>0,6	25	(83,33)	27	(87,10)	52	**(85,25)**	
LH/FSH 60. dk	LH/FSH 60. dk<0,6	7	(23,33)	7	(22,58)	14	(22,95)	0,944
	LH/FSH 60. dk>0,6	23	(76,67)	24	(77,42)	47	**(77,05)**	
LH/FSH pik	LH/FSH pik<0,6	6	(20,00)	7	(22,58)	13	(21,31)	0,806
	LH/FSH pik>0,6	24	(80,00)	24	(77,42)	48	**(78,69)**	
LH 40. dk. ilk dozda	LH 40. dk. ilk dozda<5	3	(10,00)	5	(16,13)	8	(13,11)	0,478
	LH 40. dk. ilk dozda>5	27	(90,00)	26	(83,87)	53	(86,89)	
LH/FSH 40. dk ilk dozda	LH/FSH 40. dk. ilk dozda<0,6	5	(16,67)	6	(19,35)	11	(18,03)	0,785
	LH/FSH 40. dk. ilk dozda>0,6	25	(83,33)	25	(80,65)	50	**(81,97)**	

Her iki grup kendi içerisinde ve gruplar arasında 0. dk 30. dk 60. dk ve DL enjeksiyonu sonrası 40. dk değerleri incelendiğinde; gruplar arası sonuçlarda anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Fakat grup için farklı zamanlardaki kan sonuçları değerlendirildiğinde östradiol hariç bazal ve uyarılı değerler beklendiği gibi anlamlı fark göstermiştir.

Tablo 14. 3,75 mg'lık DL ve 11,25 mg'lık DL enjeksiyonu uygulanan hasta gruplarının; gruplar arası ve grup içi gonadotropin değerlerinin incelenmesi

	Leuprolide 3,75 mg		**Leuprolide11,25 mg**		**p[1]**
	Ort±s.s./n	**Medyan (Min-Max)/%**	**Ort±s.s./n**	**Medyan (Min-Max)/%**	
LH bazal	1,45±1,36	1,01 (0,10-5,27)	1,17±0,93	0,88 (0,20-4,79)	0,718
LH 30. dk	16,37±13,92	12,20 (4,33-65,60)	15,17±11,65	13 (3,20-62,10)	
LH 60. dk	13,73±10,64	10,06 (4,54-50,80)	12,29±8,00	10,90 (3,17-42,30)	
p[2]	**<0,001**		**<0,001**		
FSH bazal	3,48±1,52	3,70 (0,60-6,46)	3,35±1,86	2,77 (0,37-7,84)	0,805
FSH 30. dk	10,82±5,22	9,91 (2-29,06)	10,92±3,97	10,10 (6,23-24,60)	
FSH 60. dk	12,46±5,34	11,45 (5,04-30,34)	12,15±3,96	11,80 (6,36-23,90)	
p[2]	**<0,001**		**<0,001**		
LH/FSH 30. dk	1,74±1,55	1 (0,27-6,59)	1,38±0,79	1,20 (0,28-3,25)	0,282
LH/FSH 60. dk	1,19±0,87	0,81 (0,24-4)	1,03±0,53	0,91 (0,22-2,08)	
p[3]	**<0,001**		**<0,001**		
LH bazal ilk dozda	1,34±1,17	1,08 (0,18-4,45)	1,40±1,25	1,03 (0,20-4,92)	0,732
LH 40. dk. ilk dozda	16,74±14,35	11,05 (3,62-53,1)	15,57±15,33	12,10 (2,04-75,60)	
p[3]	**<0,001**		**<0,001**		
FSH bazal ilk dozda	3,92±2,31	3,52 (0,77-10)	4,33±3,23	2,93 (1,09-15,90)	0,754
FSH 40. dk ilk dozda	10,81±5,49	11,17 (4,16-27,93)	10,91±3,45	10,10 (5,93-20)	
p[3]	**<0,001**		**<0,001**		
E2 bazal ilk dozda	20,39±16,65	16,6 (4,48-74,9)	17,23±17,38	9,02 (4,80-69,67)	0,443
E2 40. dk ilk dozda	20,34±15,81	16,8 (4,80-61,40)	18,81±15,49	12,40 (4,80-59)	
p[3]	0,882		0,236		

5. TARTIŞMA

GnRH testi sırasındaki maliyeti ve harcanan zamanı azaltmak için GnRH uyarısı sonrası optimal zamanlama ile tek bir örnekle gonadotropin düzeylerinin ölçülmesi önerilmiştir (60,61). GnRH preparatının bulunmadığı durumlarda ise aqueous leuprolid asetat (kısa etkili formu) ile uyarı testi yapılmasının da tanısal olarak GnRH ya benzer sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (60,62,63). Bu çalışmalarda aqueous Leuprolide veya triptorelin enjeksiyonu sonrası erken (30-60 dk) LH pik seviyesinin > 4-5 IU/L, olması HPG ekseni aktivasyonunun bir kanıtı olarak kabul edilebilir sonucuna varılmıştır (6,7,53,64,65).

Aqueous (kısa etkili) Leuprolide ile yapılmış çalışmalar bulunmasına rağmen SPP'nin tedavisinde kullanılan uzun etkili depot Leuprolide enjeksiyonu sonrası alınan gonadotropin düzeylerinin SPP tanısında ve tedavi etkinliğinin izlenmesindeki değeri ve GnRH testi yerine kullanılabilirliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.

SPP tedavisinde standart tedavi olarak kullanılan uzun etkili GnRH analoğu olan DL'nin içeriğinde Leuprolide; glikolik ve laktik asit kopolimerlerinden oluşan bir kapsül içerisine yerleştirilmiş olup bu sayede yavaş salınım ile uzun süre (28 gün) etki göstermektedir. Ancak preparatın içinde bir miktar serbest Leuprolide da bulunmakta ve enjeksiyonu takiben dakikalar içinde dolaşıma geçmektedir (4,10). Bu esasa dayanarak *Bhatia ark.* ve *Brito ark.* yakın zamanda LH pik düzeylerinin DL enjeksiyonunu takiben 30-120 dk arasında yüksek kaldığını göstermişler ve bu periyodda alınacak tek kan örneğinin DL tedavisi alan hastaların tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yararlı bir yöntem olabileceğini ileri sürmüşlerdir (4,7).

Biz bu çalışmada bu yöntemin sadece tedavi etkinliği değil aynı zamanda tanı için de kullanılabileceğini göstermeyi amaçladık.

Bhatia ve ark. çalışması gözönüne alınarak DL enjeksiyonu sonrası gonadotropinlerin ölçümü için 40. dakikayı seçtik. *Bhatia ve ark.* subkutan DL enjeksiyonu sonrası LH ve FSH seviyelerinin hızla yükseldiğini ve 30 ila 120 dk aralığında plato çizdiğini göstermiştir. Medyan LH seviyesi başlangıçtaki 2,1 mIU/mL'den 15. dk'da 12 mIU/mL'ye, 30. dk'da 23 mIU/mL'e ve 45. dk'da 26 mIU/mL' e yükselmiş, FSH ise bazal 5,2 mIU/mL'den 16,5 mIU/mL'ye yükselmiştir.

3 aylık tedaviden sonra, ise DL enjeksiyonundan sonra medyan serum LH, yalnızca 0,83 mIU/mL idi; bu da depot Leuprolide alan kişilerde intravenöz GnRH stimülasyonundan sonra gözlemlenen seviyelere benzerdi. Farmakokinetik verileri, depot Leuprolide enjeksiyonunda bulunan serbest Leuprolide'ın serum gonadotropin konsantrasyonlarını hızla uyarma konusunda GnRH ile eşdeğer olduğunu göstermektedir. Buradan hareketle çocuklarda DL enjeksiyonundan 30 ila 60 dk sonra alınan LH için tek bir serum numunesinin, tedavi etkinliğinin uygun ve doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağladığını öne sürmüşlerdir (4). *Bhatia ve ark.* çalışmasında da olduğu gibi DL sonrası gonadotropin ölçümü çoğunlukla tedavi etkinliğinin izlenmesi için kullanılmıştır. Ancak biz bu çalışmamızda SPP'nin tanısında DL testinin kullanılabilirliğini değerlendirdik. Böylece klinik olarak SPP tanısı alan hastalar ilk doz tedavilerini ayaktan alabilir ve 40 dk gibi kısa bir bekleme süresinde SPP'nin hormonal değerlendirmesi için DL sonrası kan örneğini verebilirler. DL numunesinden 40 dk sonra LH artışı SPP tanısını destekliyor ise tanı kesinleştirilmiş olur ve hasta DL tedavisine devam edebilir. DL sonrası LH seviyeleri GnRH uyarısı sonrası LH seviyeleri ile uyumlu olduğundan, yukarıda önerilen yaklaşımın tanısal doğruluktan ödün vermeden zaman, maliyet ve uygulanabilirlik açısından SPP'nin tanı sürecini önemli ölçüde kolaylaştırdığına inanıyoruz. Bununla birlikte uyarılmış LH yanıtının en önemli hormonal kriter olmasına rağmen, SPP tanısının klinik, antropometrik, radyolojik ve hormonal kriterlerin tümünün bir kombinasyonuna dayandığı unutulmamalıdır.

Bu prospektif randomize çalışmamızda klinik ve GnRH stimülasyon testi sonuçlarına göre SPP tanısı alan hastalarda DL enjeksiyonu sonrası 40. dk LH düzeyi ortalaması toplam 61 hasta için 16,15 ± 14,74 mIU/mL olup medyan ve %90 güven aralığı değerleri 12,1 (8,32 - 14,6) mIU/mL idi. Bu sonuçlara göre 40. dk LH değeri güven aralığı alt kesim değeri olan 8,3 mIU/mL'i SPP tanısı için güçlü bir diagnostik kriter olarak önerebiliriz.

Çalışmamızda 3,75 mg'lık ve 11,25 mg'lık depot Leuprolide asetat tedavi grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de subkutan DL enjeksiyonu sonrası 40. dk LH ortalama değerleri 3,75 mg ve 11,25 mg için sırasıyla; 16,74 ± 14,35 mIU/mL ve 15,57 ± 15,33 mIU/mL şeklindedir. %90 confidence interval bazal kesim noktaları sırasıyla 7,68 mIU/mL ve 8,29 mIU/mL'dir. Dolayısıyla DL test için 3,75 mg veya 11,25 mg'lık

DL preparatlarının uyarılmış LH seviyeleri üzerinde belirgin fark yaratmadığı görülmüştür. SPP tanısında ister 3,75 mg isterse 11,25 mg lık DL olsun her ikisinde de tanı için gereken uyarılmış LH düzeyi için total gruptan elde edilen 8,32 mIU/mL kesim değeri kullanılabilir.

Ayrıca çalışmadaki 61 hastanın GnRH sonrası pik LH değerleri ile DL sonrası pik LH değerleri arasında da güçlü bir korelasyon mevcuttu (DL 3,75 mg grubunda r=0,8 ve 11,25 mg grubunda r=0,72). DL sonrası 61 hastanın 53'ünde (%87) 40. dk LH > 5 mIU/ml bulunmuştur. GnRH testinde pik LH > 5 mIU/mL olan 54 hastanın 50'sinde DL sonrası LH'ları da > 5 mIU/mL bulunmuştur.

DL testinde 40. dk pik LH'sı 5'in altında kalan 8 hastanın 4'ünde GnRH stimülasyon testinde de pik LH 5'in altında kalmıştır. GnRH testinde pik LH 5'in altında kalan 7 hastanın ise 4 ünde DL testinde de LH < 5 olarak bulunmuştur. DL testinde pik LH'sı 5 mIU/mL'in altında kalan fakat GnRH testinde pik LH'sı 5 mIU/mL'in üstü sonuçlanan 4 hasta incelendiğinde bu hastaların hepsinde meme Tanner evresi 3 veya daha büyük ve hepsinde uterus ve over hacim ve boyutları pubertal gözlenmiştir. GnRH testinde pik LH 5'in altında olup DL testinde Pik LH >5 üzeri olan 3 hastada ise ikisinde meme Tanner evresi 2, birinde ise 3 olarak görülmüş ve hepsinde uterus ve over hacim ve boyutları pubertal olarak gözlenmiştir. Özetle, klinik olarak SPP özellikleri gösteren hastaların çok küçük bir kısmında gerek GnRH gerekse DL den sonra uyarılmış LH değerleri tanısal olarak kabul edilen değerlerin altında kalabilmektedir. Bu durum bize SPP tanısında hormonal kriterlerin önemli olmakla birlikte tek kriter olmadığını hatırlatması nedeniyle önemlidir. SPP tanısı yanlızca hormonal testler ile değil hastaların ilk başvuru şikayeti ve sekonder seks özelliklerinin ilerlemesinin değerlendirilmesi ile birlikte konulacak kompleks bir tanıdır. *Junqueira ve ark.*'da potansiyel SPP tanısı olabilecek 60 hasta değerlendirmiş ve bu hastaların sonuçları göz önüne alındığında; SPP tanısı için tek bir hormonal testin yetersiz olup bir dizi klinik kriterinde özellikle gözden geçirilmesi gerektiğini, her hastada belirgin uyarılmış LH seviyeleri görülmese dahi kliniklerinin yüksek olasılıkla ilerleyici SPP'yi düşündüren bir çok hasta olduğunu vurgulamışlardır (57).

Çalışmamızda 40. dk LH / FSH oranına bakıldığında bu değer için güvenli aralıktaki bazal kesim noktası 1,09 olup GnRH stimülasyon testinde önerilen 0,6

oranından büyüktür. Hatta GnRH stimülasyon testinde pik LH / FSH oranın bazal kesim noktası tüm grup değerlendirildiğinde 1,02 olup DL testinde bulunandan daha düşüktür. 61 hastanın 50'sinde (%82) 40. dk LH / FSH > 0,6 olup, bu oran GnRH stimülasyon testinde ise %78,6'dır.

Bu sonuçlarımıza benzer ancak kısa etkili aqueous Leuprolide ile yapılan bir çalışmada *Carretto ve ark.* Leuprolide'dan sonra 3. saat uyarılmış LH: > 5.5 mUI/l, LH / FSH oranı: > 0.24, estradiol: > 79.67 pg/ml'yi SPP için tanısal kriterler olarak önermişlerdir (66).

Junquerira ve ark. da yine kısa etkili aqueous Leuprolide ile yaptıkları çalışmada gerek radyolojik gerekse klinik olarak SPP düşünülen 60 kız çocuğundan sabah açlık bazal LH, FSH, östradiol değerlerini belirlemek için kan almış, ardından 500 mg kısa etkili aqueous Leuprolide subkutan uygulandıktan sonra 3. saatte LH ve FSH için kanlar alınıp, 24. saatte ise östradiol için kan örneği almışlardır. Pik LH değerinin puberte prekoks tanısında 4 mIU/mL'den yüksek olmasının en yüksek sensitiviteye (%73) ve spesifiteye (%83,1) sahip olduğunu göstermişlerdir. LH pik değeri 8,4 mIU/mL'den yüksek alındığında ise spesifitenin %100'e ulaştığı belirlenmiştir (57). Araştırmacılar Leuprolide testinin, ilerleyici SPP'li hastaları belirlemede GnRH stimülasyon testinden üstün olduğunu ileri sürmüşlerdir (57).

Benzer şekilde *Houk ve ark.* kısa etkili Leuprolide acetate 20 μg/kg uygulamasından 30 dk sonra 9,2 IU/L'den daha yüksek bir LH değerinin SPP ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir (52). Buna karşılık *Sathashivam ve ark.*, kısa etkili Leuprolide acetate 20 μg/kg uygulamasından 1 ve 2 saat sonra 5 IU/L'lik bir LH değerinin %78 duyarlılık ve %100 özgüllükle SPP tanısında kullanılabileceğini savunmuşlardır (67).

1996 yılında *Eckert K. ve ark.* da çoklu kan örneği alınan standart intravenöz GnRH stimülasyon testi sonuçları ile yine GnRH stimülasyon testinde kullanılan hızlı etkili gonadorelini (100 μg) subkutan uygulayıp 40. dk alınan tek bir kan örneğinden elde edilen LH değerlerini kıyasladılar. SPP tanısı alan 22 hastadan subkutan hızlı etkili gonadorelin enjeksiyonu sonrası bu hastalardan 40. dk LH için tek bir kan örneği alınmış ardından ikinci hafta içerisinde standart intravenöz GnRH stimülasyon testi uygulanmış ve 0., 20., 40., ve 60. dk'larda kan örneği alınmış. Sonuç olarak intravenöz

ve subkutan GnRH uygulamalarından sonra LH pik seviyelerinin ortalamalarının bizim çalışmamızdaki gibi oldukça benzer olduğu görülmüştür (r=0,88) (54).

Özetle kısa etkili aqueous Leuprolide ile yapılan çalışmalarda GnRH ile kıyaslandığında benzer güvenilirlik ile SPP tanısında kullanılabileceği değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak biz çalışmamızda tedavide kullanılan uzun-etkili depot Leuprolide'in da 40. dk'da GnRH ya benzer bir LH uyarısı yaptığını göstererek ve bunu GnRH uyarı testi sonuçlarıyla kıyaslayarak depot Leuprolide testinin de SPP tanısında kullanılabileceğini göstermiş olduk.

Çalışmamızda GnRH stimülasyon testi ile ilgili de önemli sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda GnRH testinde hastalardan 0., 30. ve 60. dk'larda kan örnekleri alınarak LH ve FSH değerlerine ve LH / FSH oranına bakıldı. %90 CI alt sınırları gözönüne alındığında çalışmamızda SPP tanısı için LH kesim değerleri bazalde 0,78 mIU/mL, iv GnRH uyarısı sonrası 30. dk 10, mIU/mL, 60. dk 7.9 mIU/ml bulunmuştur. Pik LH değerleri incelendiğinde; 61 hastanın 54'ünün (%88,5) pik LH > 5 mIU/mL şeklindedir. Bu 54 hastanın kırkbeşi 30. dk'da, dokuzu ise 60. dk'da pik LH > 5 mIU/mL değerine ulaşmıştır. Hastaların 30. ve 60. dk LH değerleri arasında çok küçük fark olduğu ve değerlerin birbirine oldukça yakın olduğu görülmüştür (Leuprolide 3,75 ve 11,25 gruplarında sırasıyla r=0,984 ve r=0,987, p<0,001). Pik LH > 5 değerine 60. dk'da ulaşan 13 hastanın da aynı şekilde 30 ve 60 dk LH değerleri arasında çok küçük fark olduğu ve değerlerin birbirine oldukça yakın olduğu görülmüştür. Ayrıca bu 13 hastanın 9'unun 30. dk LH değeri 5 mIU/mL' den büyüktür ve kalan 4 hastanın pik LH değeri ise gerek 30 gerekse 60. dk'da 5 mIU/ml den küçük sonuçlanmıştır.

Sonuç olarak GnRH testinde bazı hastalarda 60. dk'da 30. dk'ya göre LH değerlerinde minimal bir artış olsa bile bu tanısal açıdan önemsizdi ve sadece 30. dk alınan tek numune ile çalışmamızdaki hiçbir hastada diagnostik bir kayıp söz konusu olmayacak idi.

Çalışmamızda FSH için en yüksek değere ulaşma ise 60. dk olup 54 (%88,52) hastada pik 60. dk gerçekleşmiştir. FSH'nın 30. ve 60. dk değerleri kıyaslandığında; r=0,92 şeklinde olup dakikalar arasında FSH düzeyleri belirgin fark göstermemiştir. 30. dk FSH için %90 confidence interval bazal kesim noktası 8,92 mIU/mL iken 60.

dk bu değer 10,5 mIU/mL olup belirgin fark yoktur. Aynı şekilde LH için 30. dk bazal kesim noktası 10,01 mIU/mL iken bu değer 60. dk'da 7,88 mIU/mL' dir ve r=0,98 olup sonuçlar birbirine oldukça yakındır.

Bu da tanıda kullanılan LH / FSH oranın zamanlaması için önemlidir. Çalışmamızda 30. dk LH / FSH oranının medyan değeri 1,17 (1,56±1,22), 60. dk LH / FSH medyan değeri 0,88 (1,11±0,72)'dir. Hastaların %85'inde 30. dk LH / FSH oranı > 0,6 şeklindedir, 60. dk ise bu oran %77 şeklindedir. Sonuç olarak 30. dk ölçülen tek LH ve FSH değeri hem uyarılmış LH değerini göstermede hemde LH / FSH oranını belirleyip tanıya gidişte en uygun zaman dilimi olarak gözükmektedir.

Kısacası tanıda altın standart olan GnRH stimülasyon testinde farklı zamanlarda birden fazla kan örneği alınması yerine iv GnRH analoğu sonrası 30. dk tek bir kan örneği alınması SPP tanısı için gerekli LH artışını göstermede yeterli olabilmektedir ve herhangi bir tanısal kayıp olmaksızın testin yapımını ve maliyetini kolaylaştırmaktadır.

Bu sonuçlarımıza benzer bir çalışma *Chi ve ark.* tarafından 2012 yılında yapılmıştır. 8 yaşından önce meme gelişimi olan hastalara kısa etkili Leuprolide asetat enjeksiyonu yapıldıktan 0., 15., 30., 45., 60., 90., 120., 150. ve 180. dk kan örneği alınmış. Hastaların %93'ünde LH seviyeleri 30. dk maksimuma ulaşmıştır. Farklı zamanlardaki LH değerleri incelendiğinde 30. dk ve pik LH değerleri arasında belirgin sayısal fark gözlenmemiş olup r=0,987 şeklinde belirgin benzerlik mevcuttur. Maksimum FSH seviyesine ulaşma zamanı incelendiğinde hastaların %61'i 30. dk'da ulaşmıştır. 30. dk LH / FSH oranı ortalaması 2,70 olup en yüksek orandır ve pik LH / FSH için ise bu değer 1,53'tür. Bu çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi LH nın FSH'dan daha erken yükseldiği ve LH / FSH oranın zamanlaması için 30. dk'nın en uygun zaman olduğu gösterilmiştir (60).

Bir diğer çalışma ise 2011 yılında *Kandemir ve ark.* tarafından yapıldı. Bu çalışmada amaç GnRH stimulasyon testinde farklı zamanlarda birden çok kan örneği alınması yerine tek kan örneğiyle tanı ve tedavinin değerlendirilmesi idi. İdiyopatik SPP'li 263 kız çocuğunun değerlendirildiği bu çalışmada GnRH uygulandıktan sonra 20., 40., 60. ve 90. dk FSH ve LH için kan örnekleri alındı. Bu değerler karşılaştırıldı. 263 hastanın 223'ünün (%71) pik LH'ya 40. dk ulaştığı görüldü. 40. dk LH sonuçları

ortalaması 7,9 ± 9,9 şeklinde görüldü. Özetle GnRH stimülasyon testinin 40. dk alınan tek bir örneğin yüksek duyarlılık (%98) ve özgüllük (%100) ile SPP tanısında kullanılabileceğini belirtmişlerdir (61).

Bu sonuçlar ve bizim çalışmamızın sonuçları ışığında SPP tanısında klasik ıv GnRH testinde 0 ve 30. dk'lardaki gonadotropin ölçümünün tanısal olarak yeterli bilgiyi sağladığını söyleyebiliriz. Ayrıca depot Leuprolide enjeksiyonu sonrası 40. dk gonadotropin ölçümü de benzer şekilde tanısal olarak kullanılabilir.

6. SONUÇLAR

1. Santral puberte prekoks tedavisinde kullanılan uzun etkili depo GnRH analoğu (Depot Leuprelide) (DL) LH pikini en az iv GnRH kadar iyi uyarmaktadır.
2. DL enjeksiyonu ve GnRH stimülasyon testi sonrası bakılan LH değerleri arasında çok güçlü korelasyon ve benzer artış mevcut olup, depot Leuprolide sonrası LH ölçümü de tanısal amaçla kullanılabilir.
3. Depot Leuprolide 3,75 mg ve 11,25 mg'lık dozların benzer LH uyarımı yaptıkları görülmüştür.
4. Çalışmamızda DL enjeksiyonu sonrası SPP tanısı için 40.dk LH eşik değeri; 8,32 mIU/mL olarak belirlenmiştir
5. SPP tanısında altın standart olan iv GnRH stimülasyon testinde uyarılmış LH ve FSH değerlerini gözlemlemek açısından kan numunesinin alınma zamanı önemlidir.
6. Iv GnRH uyarı testinde LH piki 30.dk da gerçekleşmektedir. Az sayıda hastalarda 60. dk'da 30. dk'ya göre minimal bir artış olsa bile sadece 30. dk alınan tek numune ile tanısal açıdan herhangi bir kayıp söz konusu olmadığı görülmüştür.
7. Iv GnRH uyarı testinde FSH piki ise 60. dk da gerçekleşmektedir. Bu nedenle çalışmalarda pik LH / FSH oranı verilirken verilen değerin eşzamanlı olup olmadığı ve hangi dakikanın değerlerinin oranlamada kullanıldığı önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. 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 Oct;24(5):668–93.

2. Lee PA. CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY: An Overview of Diagnosis, Treatment, and Outcome. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999 Dec 1;28(4):901–18.

3. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. Pediatrics [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2022 Jul 29];123(4):e752–62. Available from: /pediatrics/article/123/4/e752/71373/Consensus-Statement-on-the-Use-of-Gonadotropin

4. Bhatia S, Neely EK, Wilson DM. Serum Luteinizing Hormone Rises Within Minutes After Depot Leuprolide Injection: Implications for Monitoring Therapy. Pediatrics [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2022 Jul 31];109(2):e30–e30. Available from: /pediatrics/article/109/2/e30/64016/Serum-Luteinizing-Hormone-Rises-Within-Minutes

5. Cavallo A, Richards GE, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotrophin-releasing hormone test for precocious puberty. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 1995 Jun 1 [cited 2023 Jan 24];42(6):641–6. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.1995.tb02692.x

6. Menon PSN. Precocious Puberty, GnRH Stimulation Test and Monitoring GnRH Analog Therapy. Indian J Pediatr. 2015 Nov 1;82(11):980–2.

7. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJP, Mendonca BB. A Single Luteinizing Hormone Determination 2 Hours after Depot Leuprolide Is Useful for Therapy Monitoring of Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty in Girls. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2023 Jan 24];89(9):4338–42. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article/89/9/4338/2844379

8. Eugster EA. Treatment of Central Precocious Puberty. J Endocr Soc [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Aug 23];3(5):965–72. Available from: https://academic.oup.com/jes/article/3/5/965/5421014

9. Conn PM, Hansen JR. Gonadotropin-Releasing Hormone and Its Analogues. http://dx.doi.org/101056/NEJM199101103240205 [Internet]. 2010 Jan 14 [cited 2023 Feb 3];76(8):372–7. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199101103240205

10. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: Clinical implications in pediatrics. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2000 Jul 1 [cited 2023 Jan 24];13(SUPPL. 1):723–37. Available from: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2000.13.S1.723/html

11. Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M. Treatment of central precocious puberty with depot leuprorelin. Eur J Endocrinol [Internet]. 1995 Jun 1 [cited 2023 Feb 7];132(6):699–704. Available from: https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/132/6/eje_132_6_011.xml

12. Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M, et al. Treatment of Central Precocious Puberty by Subcutaneous Injections of Leuprorelin 3-Month Depot (11.25 mg). J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2023 Jan 27];87(9):4111–6. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article/87/9/4111/2846460

13. Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. Front Neuroendocrinol. 2015 Jul 1;38:73–88.

14. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological Mechanisms of the Onset of Puberty in Primates. Endocr Rev [Internet]. 2001 Feb 1 [cited 2023 Feb 13];22(1):111–51. Available from: https://academic.oup.com/edrv/article/22/1/111/2424159

15. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Mar 1;4(3):265–74.

16. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med [Internet]. 2008 May 29 [cited 2022 Jul 29];358(22):2366–77. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18509122

17. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005 Sep;34(3):617–41.

18. Dunkel L, Quinton R. TRANSITION IN ENDOCRINOLOGY: Induction of puberty. Eur J Endocrinol [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2023 Feb 3];170(6):R229–39. Available from: https://academic.oup.com/ejendo/article/170/6/R229/6661627

19. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty. Horm Res Paediatr [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 7];82(2):73–80. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/362414

20. Grumbach MM. The Neuroendocrinology of Human Puberty Revisited. Horm Res Paediatr [Internet]. 2002 [cited 2023 Feb 7];57(Suppl. 2):2–14. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/58094

21. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969;44(235):291–303.

22. Chen M, Eugster EA. Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment. Pediatric Drugs. 2015 Aug 29;17(4):273–81.

23. Disorders of puberty | Clinical Gate [Internet]. [cited 2023 Feb 13]. Available from: https://clinicalgate.com/disorders-of-puberty/

24. Rosen DS. Physiologic Growth and Development During Adolescence. Pediatr Rev [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2023 Feb 8];25(6):194–200. Available from: /pediatricsinreview/article/25/6/194/75772/Physiologic-Growth-and-Development-During

25. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Feb 8];33(3):101265. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X19300089

26. Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at puberty. Journal of Adolescent Health. 2002 Dec 1;31(6):192–200.

27. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: An update. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013 Jun;98(6):2198–207.

28. Menon PSN, Vijayakumar M. Precocious puberty - Perspectives on diagnosis and management. Indian J Pediatr [Internet]. 2014 Sep 7 [cited 2023 Feb 7];81(1):76–83. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-013-1177-6

29. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;56(2):129–48.

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

31. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. BMJ [Internet]. 2020 Jan 13 [cited 2023 Feb 7];368. Available from: https://www.bmj.com/content/368/bmj.l6597

32. Khokhar A, Mojica A. Premature thelarche. Pediatr Ann. 2018 Jan 1;47(1):e12–5.

33. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: A multicentric study. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2000 Jul 1 [cited 2023 Feb 7];13(SUPPL. 1):695–701. Available from: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2000.13.S1.695/html

34. Fahmy JL, Kaminsky CK, Kaufman F, Nelson MD, Parisi MT. The radiological approach to precocious puberty. British Journal of Radiology. 2000;73(869):560–7.

35. Kota AS, Ejaz S. Precocious Puberty. StatPearls [Internet]. 2022 Jul 4 [cited 2023 Feb 13]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544313/

36. Williams Textbook of Endocrinology E-Book - Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2023 Feb 14]. Available from: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=iPIACwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Kronenberg+HM.+Sexual+precocity.+In:+Kronenberg+HM,+Melmed+S,+Polonsky+KS,+and+Larsen+PR+editors.+Williams+Textbook+of+Endocrinology,+11th+ed.+Saunders%26Elsevier+Inc.+Philadelphia,+USA%3B+2008.&ots=UnIqAMQAKu&sig=6SBtkL3jmDf2nPsNFD03sRVweNo&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

37. Bull RK, Edwards PD, Kemp PM, Fry S, Hughes IA. Bone age assessment: a large scale comparison of the Greulich and Pyle, and Tanner and Whitehouse (TW2) methods. Arch Dis Child [Internet]. 1999 Aug 1 [cited 2023 Feb 3];81(2):172–3. Available from: https://adc.bmj.com/content/81/2/172

38. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: Revised for use with the greulich-pyle hand standards. J Pediatr [Internet]. 1952 [cited 2023 Feb 8];40(4):423–41. Available from: /record/1953-00806-001

39. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Apr 1;48:62–89.

40. de Vries L, Phillip M. Role of Pelvic Ultrasound in Girls with Precocious Puberty. Horm Res Paediatr [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Jul 31];75(2):148–52. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/323361

41. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: Current treatment options. Pediatric Drugs [Internet]. 2004 Aug 21 [cited 2023 Feb 8];6(4):211–31. Available from: https://link.springer.com/article/10.2165/00148581-200406040-00002

42. Harrington J, Palmert MR, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. Arch Dis Child [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2023 Feb 7];99(1):15–20. Available from: https://adc.bmj.com/content/99/1/15

43. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJP, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [Internet]. 2008 [cited 2023 Feb 7];52(1):18–31. Available from: http://www.scielo.br/j/abem/a/KwCrzR8HqXp7BVsQkxHvwKt/abstract/?lang=en

44. de Resende EAMR, Lara BHJ, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of Basal and Gonadotropin-Releasing Hormone-Stimulated Gonadotropins by Immunochemiluminometric and Immunofluorometric Assays in Normal Children. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2023 Feb 7];92(4):1424–9. Available from: https://academic.oup.com /jcem/article/92/4/1424/2597519

45. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MBF, Thirone ACP, et al. Diagnostic Value of Fluorometric Assays in the Evaluation of Precocious Puberty. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1999 Oct 1 [cited 2023 Feb 7];84(10):3539–44. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article/84 /10/3539/2660545

46. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a Single Unstimulated Luteinizing Hormone Level to Diagnose Central Precocious Puberty in Girls. Pediatrics [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2023 Feb 7];123(6):e1059–63. Available from: /pediatrics/article/123/6/e1059/71596/Adequacy-of-a-Single-Unstimula ted-Luteinizing

47. Freire AV, Escobar ME, Gryngarten MG, Arcari AJ, Ballerini MG, Bergadá I, et al. High diagnostic accuracy of subcutaneous Triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2023 Feb 7];78(3):398–404. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.2012.04517.x

48. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, Hershkovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. Eur J Endocrinol [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2023 Feb 7];166(2):295–9. Available from: https://academic.oup.com/ejendo/article/166/2/295/6659354

49. Oerter Klein K. Precocious Puberty: Who Has It? Who Should Be Treated? J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1999 Feb 1 [cited 2022 Aug 1];84(2):411–4. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article/84/2/411/2864104

50. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB. Gonadotropin Secretory Dynamics During Puberty in Normal Girls and Boys. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1990 Nov 1 [cited 2023 Feb 7];71(5):1251–8. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article/71/5/1251/2652764

51. Supornsilchai VC, Wacharasindhu S, Aroonparkmongkol S. Basal Luteinizing Hormone/Follicle Stimulating Hormone Ratio in Diagnosis of Central Precocious Puberty.

52. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. The diagnostic value of a brief GnRH analogue stimulation test in girls with central precocious puberty: A single 30-minute post-stimulation LH sample is adequate. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2023 Feb

3];21(12):1113–8. Available from: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2008.21.12.1113/html

53. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. J Pediatr. 1995 Jul 1;127(1):47–52.

54. Eckert KL, Wilson DM, Bachrach LK, Anhalt H, Habiby RL, Olney RC, et al. A Single-sample, Subcutaneous Gonadotropin-releasing Hormone Test for Central Precocious Puberty. Pediatrics [Internet]. 1996 Apr 1 [cited 2023 Jan 26];97(4):517–9. Available from: /pediatrics/article/97/4/517/60421/A-Single-sample-Subcutaneous-Gonadotropin

55. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. Eur J Endocrinol [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Feb 11];174(3):R79–87. Available from: https://academic.oup.com/ejendo/article/174/3/R79/6655514

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

57. Junqueira FRR, Lara LAS, Martins WP, Ferriani RA, Rosa-e-Silva ACJS, de Sá MFS, et al. Gonadotropin and Estradiol Levels after Leuprolide Stimulation Tests in Brazilian Girls with Precocious Puberty. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015;28(5):313–6.

58. Parker KL, Bailon RGB, Lee PA. Depot Leuprolide Acetate Dosage for Sexual Precocity. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1991 Jul 1 [cited 2023 Jan 24];73(1):50–2. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article/73/1/50/2653455

59. Partsch CJ, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2002;16(1):165–89.

60. Chi CH, Durham E, Neely EK. Pharmacodynamics of Aqueous Leuprolide Acetate Stimulation Testing in Girls: Correlation between Clinical Diagnosis and Time of Peak Luteinizing Hormone Level. J Pediatr. 2012 Oct 1;161(4):757-759.e1.

61. Kandemir N, Demirbilek H, Özön ZA, Gönç N, Alikaşifoğlu A. GnRH Stimulation Test in Precocious Puberty: Single Sample is Adequate for Diagnosis and Dose Adjustment. J Clin Res Pediatr Endocrinol [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Feb 14];3(1):12. Available from: /pmc/articles/PMC3065310/

62. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Virdis R, Gussinyé M, Carrascosa A, et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. J Clin

Endocrinol Metab [Internet]. 1994 Jan 1 [cited 2023 Feb 18];78(1):30–5. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article/78/1/30/2650710

63. Garibaldi LR, Aceto T, Weber C, Pang S. The relationship between luteinizing hormone and estradiol secretion in female precocious puberty: evaluation by sensitive gonadotropin assays and the leuprolide stimulation test. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1993 Apr 1 [cited 2023 Jan 26];76(4):851–6. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article/76/4/851/2651321

64. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. Pediatric Endocrinology: Fourth Edition [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 14];569-663.e1. Available from: https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/puberty-and-its-disorders-in-the-female-5

65. Lawson ML, Cohen N. A Single Sample Subcutaneous Luteinizing Hormone (LH)-Releasing Hormone (LHRH) Stimulation Test for Monitoring LH Suppression in Children with Central Precocious Puberty Receiving LHRH Agonists. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1999 Dec 1 [cited 2022 Jul 31];84(12):4536–40. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article/84/12/4536/2864733

66. Carretto F, Salinas-Vert I, Granada-Yvern ML, Murillo-Vallés M, Gómez-Gómez C, Puig-Domingo M, et al. The usefulness of the leuprolide stimulation test as a diagnostic method of idiopathic central precocious puberty in girls. Hormone and Metabolic Research. 2014;46(13):959–63.

67. Sathasivam A, Garibaldi L, Shapiro S, Godbold J, Rapaport R. Leuprolide stimulation testing for the evaluation of early female sexual maturation. Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Sep;73(3):375–81.

8. EKLER

Etik Kurul Onayı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

	PROTOKOL KODU	**09.2022.486**
	PROJE ADI	**Santral puberte prekokslu kız çocukların klinik ve laboratuar özelllikleri ve aylık ve üç aylık GnRH analog tedavisi alan hastaların enjeksiyon sonrası gonadotropin düzeylerinin karşılaştırılması**
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	**Prof. Dr. Abdullah BEREKET**

KARAR BİLGİLERİ	**Tarih 29.04.2022** Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniv. Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ EVET ☐ HAYIR	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	Koç Üniv. Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	İstinye Üniv. Sağlık Bilimleri Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr.. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	