



## LEUPROLİDE ASETAT TEDAVİSİ ALAN SANTRAL PUBERTE PREKOKS TANILI KIZ HASTALARDA UZUN DÖNEM SONUÇLAR

Long-Term Results in Girls with Central Precocious Puberty After Leuprolide Acetate Treatment

Esra BEŞER ÖZMEN<sup>1</sup> , Sibel TULGAR KINIK<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE.

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE.

Çalışmaya başlamadan önce Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Karar Tarihi: 07/01/2015, Proje No: KA14/334).

### Öz

**Amaç:** Santral puberte prekoks (SPP), hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın erken aktivasyonuna bağlı olarak sekonder seks karakterlerinin kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce görülmesidir. Bu çalışmada amaç; SPP tanısıyla leuprolide asetat tedavisi alan kız olguların tedavi bitiminden sonraki uzun dönem pubertal verilerini ve boy kazanımlarını araştırmaktır.

**Materyal ve Metot:** Aralık 2002–Haziran 2013 tarihleri arasında SPP nedeniyle izlenen ve tedavi edilen toplam 70 kız olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların dosya bilgilerinden anamnez, fizik muayene bulguları, anne-baba boyları, laboratuvar ve radyolojik tetkikleri, tedavi öncesi ve tedavi bitimindeki boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), ortalama ebeveyn boyu (MPH=midparental height) kaydedildi. Tedavinin başlangıcındaki tahmini erişkin boy (TEB) hesaplandı. Tedavinin kesilmesinden sonra olgular yeniden değerlendirildiğinde adet başlama yaşı ve düzeni, final boyları, VKİ kaydedildi.

**Bulgular:** Leuprolide asetat tedavisi gören 70 hastada TEB 157.7±7.4 cm, MPH 158.3±4.5 cm, final boy 161.3±6.7 cm bulundu. Hastaların final boy uzunlukları ile başvuru anındaki boy yaşı, MPH değeri, başvuru anındaki ve tedavi bitimindeki boy uzunluğu arasında pozitif yönde bir ilişki saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (sırasıyla r=0.443, p<0.001, r=0.502, p<0.001, r=0.462, p<0.001 r=0.610, p<0.001). Hastaların %2.9'unda (n=2) adet düzensizliği tespit edildi. Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası relatif VKİ'leri arasında fark saptanmadı.

**Sonuç:** Leuprolide asetat tedavisinin HHG aksının baskılanması, pubertal bulguların ilerlemesinin durdurulması, menarşın geciktirilmesi ve final boyun korunmasında etkili olduğu gösterildi. Tedavinin adet düzensizliği veya obeziteyi artırıcı yönde yan etkilerinin olmadığı saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Adet düzeni, final boy, Leuprolide asetat, obezite, puberte prekoks.

### Abstract

**Aim:** Central precocious puberty (CPP) is the development of secondary sex characteristics before the age of 8 years in girls and 9 years in boys due to premature activation of the hypothalamic–pituitary–gonadal (HPG) axis. The aim of this study was to investigate the long-term pubertal data and height of girls treated with leuprolide acetate for CPP.

**Materials and Methods:** A total of 70 girls followed up and treated for CPP between December 2002 and June 2013 were included in the study. Medical history, physical examination findings, maternal/paternal height, midparental height (MPH), laboratory and radiological findings, and weight, height, and body mass index (BMI) before and at end of treatment were recorded from the patients' records. Age at menarche, menstrual regularity, and final height/BMI were determined in post-treatment follow-up.

**Results:** The mean duration of leuprolide acetate therapy was 21.73±8.45 months, MPH was 158.3±4.5 cm, predicted adult height was 157.7±7.4 cm, and final height was 161.3±6.7 cm. Final height was moderately correlated with height-for-age at presentation (r=0.443, p<0.001), MPH (r=0.502, p<0.001), and height at admission and at end of treatment (r=0.462, p<0.001; r=0.610, p<0.001, respectively). Two patients (2.9%) had irregular menstrual periods. There was no significant difference between pre and post-treatment BMI values.

**Conclusion:** Leuprolide acetate therapy was shown to be effective in suppressing the HPG axis, preventing the development of secondary sex characteristics, delaying menarche, and preserving final height. There were no adverse effects of the treatment in terms of obesity or menstrual irregularity.

**Keywords:** Menstrual regulation, final height, leuprolide acetate, obesity, precocious puberty.

### Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Esra BEŞER ÖZMEN

Adres: Ankara Şehir Hastanesi Yenidoğan Kliniği,

Üniversiteler, Bilkent Blv. No:1, 06800 Çankaya /TÜRKİYE

E-posta: esra5er@hotmail.com

### Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 03.04.2020

Date Accepted / Kabul Tarihi: 02.09.2020

## GİRİŞ

Puberte cinsel olgunlaşmanın kazanıldığı karmaşık bir gelişim sürecidir. Sekonder seks karakterlerinin gelişmesi, vücut yağ dağılımında değişme ve iskelet matürasyonunda hızlanma pubertenin majör bulgularıdır. Aynı zamanda psikolojik ve sosyal değişimlerin de yaşandığı özel bir dönemdir <sup>1</sup>.

Puberte prekoks ise sekonder seks karakterlerinin kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce gelişmesidir. Kız çocuklarında daha sık görülür. Santral veya periferik nedenlerle olabilir. Santral puberte prekoks, HHG aksın erken aktivasyonuna bağlıdır, erken pubertenin en sık nedenidir ve yaklaşık %95'i idiyopatikdir <sup>2</sup>. SPP tanısı alan hastalarda HHG aksının neden erken aktif hale geldiği henüz net olarak bilinmemekle birlikte metabolik, nütrisyonel ve hormonal faktörlerin karmaşık etkileşiminin etkili olduğu düşünülmektedir <sup>3</sup>. SPP tedavisinde 1980'li yıllardan beri kullanılan uzun etkili gonadotropin salgılatıcı hormon analogları (GnRHa) ilk seçenek tedaviyi oluşturmaktadır <sup>4</sup>. Normalde GnRH'nin pulsatil salınımı HHG aksını uyarırken, SPP tedavisinde kullanılan depo formu aksı baskılar. Böylece seks steroidlerinin etkisi ile epifizlerin erken kapanması ve erişkin boyun kısa kalması engellenir. Ayrıca prepubertal yaşta uygunsuz pubertal gelişim nedeni ile gelişebilecek psikososyal sorunlar da önlenmiş olur <sup>5</sup>.

Her zaman güncelliğini koruyan PP problemi ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen; tedavinin uzun dönem sonuçlarını inceleyen veriler kısıtlıdır. Bu çalışma ile çocuk endokrin polikliniğimizde SPP tanısı alıp, tedavi edilen kız olguların erişkin boy ve kilolarını, adet düzenlerini yeniden değerlendirip tedavinin uzun dönem etkinliğini incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji bilim dalı polikliniğinde PP tanısı ile takip edilen hastalar hastane bilgi sisteminden ICD (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması) koduyla tespit edildi. Hastaların Türkiye Cumhuriyeti kimlik ve hastane kayıt numaraları kullanılarak dosyalarına ulaşıldı. Dosya bilgilerinden 8 yaşından önce meme gelişimi ve/veya pubik kıllanma, 10 yaşından önce menarş şikayeti başlayan, SPP tanısı ile GnRHa tedavisi uygulanmış olan hastalar belirlendi. Menarş şikayeti 10 yaşından önce başlayan fakat başvuru yaşı 10 yaşın üstünde olan hastaların KY değerlendirmesinde; KY>TY 'den 1-2 yıl ileride ise psikososyal sebeplerde göz önünde bulundurularak tedavi başlandı ve çalışma grubuna dahil edildi.

Hastane kayıt bilgilerinden iletişim sağlanabilen hastalarla görüşülerek poliklinik randevusu oluşturuldu. Olgulara ve veli/vasisine çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden kız çocuk ve veli/vasisinden aydınlatılmış onam belgesi alınarak tedavisi tamamlanan 70 hasta tedavi kesiminden 2-11 yıl sonra tekrar değerlendirildi. Hastaların fizik muayeneleri yapılarak, final boyları, VKİ, adet başlama yaşı ve düzeni kaydedildi.

Dosya bilgilerinden ise başvuru şikayetleri, demografik bilgileri, meme gelişimi, aksiller ve pubik kıllanmanın başlama yaşları, semptomların ilerleme hızı, anne menarş yaşları, ailede PP öyküsü olup olmadığı, ilk başvuru anındaki boy, kilo, VKİ ve relatif VKİ'leri, MPH ve MPH SDS'leri (standart sapma skoru), boy yaşı (BY), kemik yaşı (KY), tedavi başlangıcında, bitiminde ve en son takvim yaşına (TY) göre boy SDS'leri, Tanner evreleri, pelvik USG bulguları, bazal ve uyarılmış follikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), östradiol (E2) değerleri öğrenildi.

Tanı anında pelvik ultrasonografisi, fizik muayenedeki Tanner evresi ve kemik yaşı puberte prekoks ile uyumlu olmakla birlikte bazal LH'si düşük olan hastalara (<0.6 mIU/mL) LH salgılatıcı hormon (LHRH) testi yapıp test sonucunda pik LH değerinin  $\geq 5$  mIU/mL üzerinde saptandığı durumlar SPP lehine değerlendirildi <sup>6</sup>. SPP tanısı konulan tüm hastalara 28 günde bir 3,75 mg (başlangıç dozu) GnRHa (leuprolide acetate, Lucrin depot ®) tedavisi subkutan olarak başlandı, ancak takipte pubertal bulguların ilerlemesi, hızlı boy uzaması ve kemik yaşında ilerleme olması halinde tedavi dozu artırıldı. Tedavi öncesi tüm hastaların hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRI) incelemesi yapıldı. TY 11 olduğunda tedavi sonlandırıldı <sup>7</sup>.

Hastaların kronolojik yaşına göre boy SDS'leri hesaplandı <sup>8</sup>. Hastaların final boyunun genetik beklentilerle ilişkili olup olmadığını değerlendirmek ve yetişkin boyunun tahmini uzunluğunu öngörmek için MPH verileri kaydedildi. MPH (anne boyu + baba boyu-13)/2 formülüne göre <sup>9</sup>, VKİ ise tartı/boyun karesi (kg/m<sup>2</sup>) formülü kullanılarak hesaplandı. Relatif VKİ'si 120'nin üstünde olan hastalar obez kabul edildi <sup>10</sup>. Hastaların tanı anındaki KY sol el bilek grafisi çekilerek Greulich&Pyle metoduna göre belirlenmişti <sup>11</sup> bu veriler kaydedildi. Bayley Pinneu yöntemi ile TEB hesaplandı <sup>12</sup>. Güncel boy uzunlukları ile TEB değerleri kıyaslandı.

Periferik PP tanısı alan, kronik hastalığı, ilaç kullanım öyküsü olan ve kendisi veya veli/vasisinden onam alınamayan hastalar çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya başlamadan önce Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Karar Tarihi: 07/01/2015, Proje No: KA14/334).

### İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalaması±standart sapma, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Başvuru anı ile tedavi sonundaki relatif BMI gruplarındaki değişim McNemar testi kullanılarak karşılaştırıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda ise; Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analiziyle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Aralık 2002 – Haziran 2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji bilim dalı polikliniğinde puberte prekoks tanısı ile takip edilmiş 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları 9.1±0.7 yıl, boy ortalamaları 140±8.2 cm, KY ise 11.2±1 yıl idi (Tablo 1). En sık başvuru yakınmasının meme dokusunda büyüme (n=50, %62.5) iken, %24.3 hastanın (n=17) ise başvuru anında adet gördüğü tespit edildi. Fizik muayenede meme gelişimi sıklıkla Tanner evre III olarak (n=49, %70) kaydedildi. SPP tanı kriterlerini karşılayan tüm hastalara 28 günde bir 3.75 mg sc leuprolide asetat tedavisi verilmiş ve tedavi öncesi hipofiz MRI değerlendirmeleri normal saptanmıştı. Hastaların tedavi bitimindeki (TY=11 yıl iken) ortalama boy uzunluğu 149.7±6.8 cm, tedavi süresince yıllık ortalama uzama hızı 5.1±1.6 cm, KY ortalaması ise 12.3±0.7 yıl idi. Tedavi

sonrası ortalama adet görme yaşı  $11.7 \pm 0.5$  yıl iken tedavinin sona ermesinden ilk adet görülmesine kadar geçen süre ortalama  $8.8 \pm 6$  aydı. Hastaların sadece %2.9'unda (n=2) adet düzensizliği vardı. Yapılan takiplerde adet düzensizliği zemininde polikistik over sendromu (PKOS) saptandı. Tedaviden yaklaşık 2-11 yıl sonra tekrar değerlendirilen olguların ortalama final boyu  $161.3 \pm 6.7$  cm ölçüldü ve %85,8'inin (n=60) TEB'e ulaştığı saptandı (Tablo 2). Tahmini erişkin boya ulaşamayan hastaların (n=10, %14.2) TEB'den ortalama  $6.5 \pm 4.8$  cm kısa olduğu tespit edildi. Hastaların final boy uzunluğu ile başvuru anındaki boy yaşı ve MPH değeri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla  $r=0,443$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,502$ ,  $p<0,001$ ) (Şekil 1). Başvuru anındaki ve tedavi bitimindeki boy uzunluğu ile final boy arasında pozitif yönde güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0,462$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,610$ ,  $p<0,001$ ) (Şekil 2). Adet görme şikayeti ile başvuran hastalar, diğer şikayetlerle başvuran hastalarla kıyaslandığında; tedavi sonrası adet görme yaşı bu şikayetle gelen hastalarda daha erkendi (sırasıyla  $11,5 \pm 0,5$  yıl ve  $11,8 \pm 0,5$  yıl,  $p=0,018$ ). Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası VKİ'leri değerlendirildiğinde iki dönem arasında fark saptanmadı ( $p=0,328$ ).

**Tablo 1.** Hastaların tedavi öncesi verileri

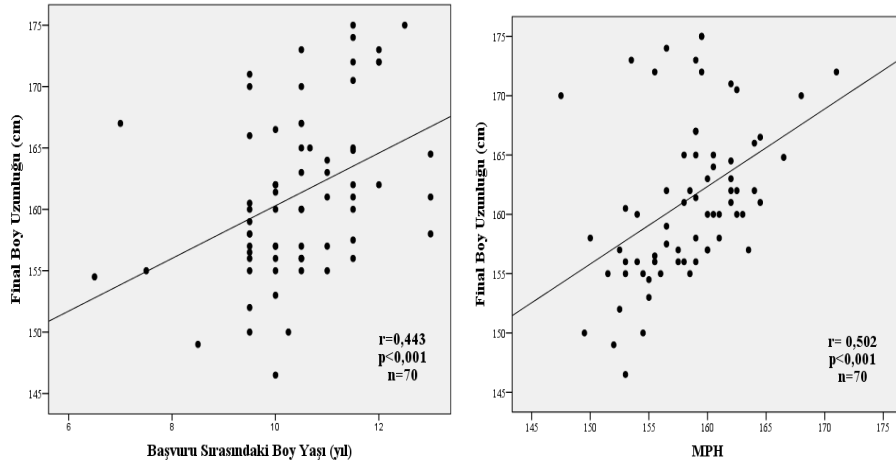
| (n=70)                                 | $\bar{X} \pm S$<br>(M, min-maks)       |
|--|--|
| Takvim Yaşı, yıl                       | $9.1 \pm 0.7$<br>9.2 (7.5-10.5)        |
| Kemik Yaşı, yıl                        | $11.2 \pm 1.0$<br>11.0 (8-13)          |
| Boy Yaşı, yıl                          | $10.4 \pm 1.2$<br>10.5 (6.5-13.0)      |
| Boy Uzunluğu, cm                       | $140.0 \pm 8.2$<br>140.5 (119.0-156.5) |
| Boy (SDS)                              | $1.2 \pm 1.2$<br>1.3 (-1.4-4.4)        |
| Vücut Ağırlığı, kg                     | $38.4 \pm 7.9$<br>37.3 (22.0-59.7)     |
| Vücut Kitle İndeksi, kg/m <sup>2</sup> | $19.4 \pm 2.5$<br>19.5 (14.1-25.8)     |
| Relatif VKİ                            | $116.3 \pm 14.3$<br>118.0 (87.0-153.0) |
| Tahmini erişkin boy, cm                | $157.7 \pm 7.5$<br>157.5 (139.0-178.6) |
| MPH                                    | $158.3 \pm 4.5$<br>159.0 (147.5-171.0) |
| MPH (SDS)                              | $-0.8 \pm 0.7$<br>-0.7 (-2.6-1.33)     |

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; M: Medyan; Min: Minimum; Maks: Maksimum

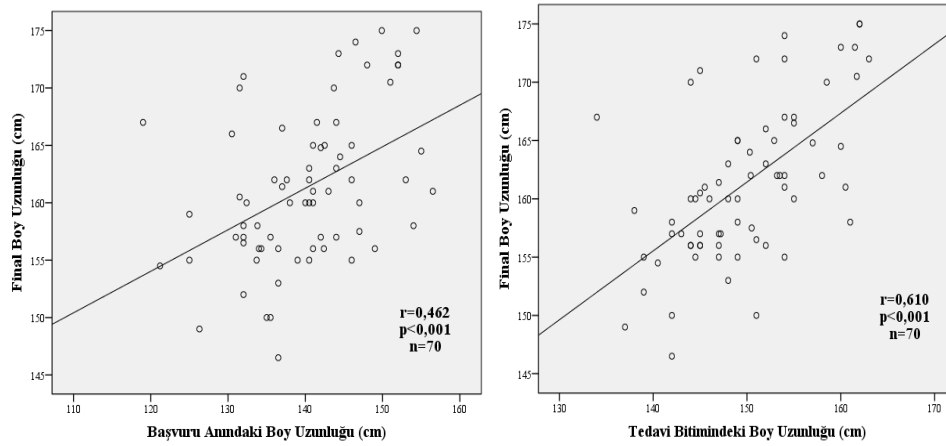
MPH: Ortalama ebeveyn boyu (mid parenteral height) SDS: Standart sapma skoru

**Tablo 2.** Hastaların final boy uzunluğu ve SDS'lerinin dağılımı

| (n=70)   | $\bar{X} \pm S$<br>(M, min-maks)       |
|--|--|
| Final Boy, cm  | $161.3 \pm 6.7$<br>160.2 (146.5-175.0) |
| Final Boy (SDS)  | $-0.03 \pm 1.1$<br>-0.1 (-2.7-2.0)     |
| MPH  | $158.3 \pm 4.5$<br>159.0 (147.5-171.0) |
| MPH (SDS)  | $-0.8 \pm 0.7$<br>-0.7 (-2.6-1.3)      |
| Son değerlendirmedeki takvim yaşı, yıl   | $15.7 \pm 2.1$<br>15.4 (13.0-21.1)     |
| Başvuru anındaki TEB, cm   | $157.7 \pm 7.4$<br>158.0 (139.0-179.0) |
| $\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; M: Medyan; Min: Minimum; Maks: Maksimum |  |
| MPH: Ortalama ebeveyn boyu (mid parenteral height) SDS: Standart sapma skoru     |  |
| <b>TEB'e Ulaşma Durumu</b>   | <b>n (%*)</b>                          |
| Ulaşmamış  | 10.0 (14.2)                            |
| Ulaşmış  | 60.0 (85.8)                            |
| *Sütun yüzdesi   |  |
| TEB: Tahmini erişkin boy   |  |



Şekil 1.1. Final Boy Uzunluğu ile Başvuru Sirasındaki Boy Yaşı ve MPH Arasındaki İlişki



Şekil 1.2. Final Boy Uzunluğu ile Başvuru Anındaki ve Tedavi Bitimindeki Boy Uzunluğu Arasındaki İlişki

## TARTIŞMA

SPP tanısı alan hastalar bulguların başlama yaşı, ilerleme hızı ve boyu etkileyen diğer faktörler açısından heterojen bir grup olduğu için, tedavinin erişkin boya etkisini değerlendirmek zordur. Pasquino ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada SPP tanısı ile GnRHa tedavisi alan 87 hasta ile tedavisiz takip edilmiş 32 hasta karşılaştırılmıştır. Tedavi edilen hastaların final boylarının, TEB'den  $5.1 \pm 4.5$  cm daha uzun olduğu gösterilmiştir. Tedavi alan tüm hastaların hedef boyu geçtiği, tedavisiz gruptakilerin ise hedef boyun altında kaldığı saptanmıştır<sup>13</sup>. Literatürde GnRHa tedavisi sonrası final boyun; tahmini erişkin boyu geçtiği birçok vaka serisinde gösterilmiştir<sup>14,15</sup>.

Bizim çalışmamızda da ortalama final boyu ( $161.3 \pm 6.7$  cm), TEB'den ( $157.7 \pm 7.4$  cm) uzun bulundu. Ayrıca olgularımızın tedavi başlangıç yaşı ( $9.1 \pm 0.7$  yıl) ve KY ( $11.2 \pm 1$  yıl) diğer çalışmalardaki hastalara göre ileri olmasına rağmen final boy ortalaması ( $161.3 \pm 6.7$  cm); literatürle benzer saptandı (sırasıyla; 159.9 cm, 162.5 cm, 159.7 cm, 160.6 cm)<sup>14-17</sup>.

SPP tanısı konup, tedavi alan ve almayan olguların tedavi final boylarının karşılaştırıldığı diğer yayınlarda; tedavi ile boyda 5-8 cm kadar kazanım olduğu vurgulanmıştır<sup>18,19</sup>.

Etik sorunlar ve tedaviyi reddeden yaş grubunun takiplere uyum sorunu yaşamaması nedeniyle çalışmamızda tedavi edilmemiş kontrol grubunun olmaması bu noktada çalışmamızı kısıtlamaktadır. Ancak hasta grubumuzun tedavi sonrası final boyunun, TEB'den uzun bulunması literatürde yer alan kapsamlı derlemenin analizi ile ortak noktalarda kesilmektedir<sup>20</sup>. 29 çalışmayı içeren derlemede

tedavinin başlangıcında öngörülen yükseklik artışının (2-10 cm) final boyu etkilemesi hastaların tedaviden fayda gördüğünü düşündürmektedir.

Santral puberte prekoks tedavisinde uzun etkili GnRHa kullanılmaktadır. Tedavi başlanan hastalarda uygun tedavi dozunun verilmesi tedavide hedefe ulaşılması açısından önemli bir noktadır. Tedavi olarak uygulanacak GnRHa dozu ile ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. Özellikle Amerika ekolu daha yüksek dozlarda <sup>21</sup> tedavi önerirken Asya ve Avrupa'da daha düşük dozlar kullanılmaktadır <sup>22-24</sup>. Bizim çalışmamızda tüm hastaların tedavisi düşük doz (3,75 mg/28 gün sc) ile başlandı. Ancak takipte pubertal bulguların ilerlemesi, hızlı boy uzaması ve kemik yaşında ilerleme olması nedeniyle 2 hastada (%2,8) tedavi dozu arttırıldı. Çalışmamızda düşük dozun etkinliği gösterildi. Literatürde de bizim çalışmamızı destekleyen yani düşük dozun yeterli olduğunu gösteren yayınlar vardır <sup>25-26</sup>.

Tartışma konusu olan bir diğer konu ise GnRHa'nın tedavi sırasında ve sonrasında VKİ üzerine olan etkisidir. Geçmişteki çalışmalar tedavinin VKİ arttırdığını desteklesede <sup>16,27</sup> daha güncel veriler GnRHa'nın ergenlikte veya yetişkinlikte obeziteye neden olmadığını veya şiddetlendirmedeğini savunmaktadır <sup>28</sup>. Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası relatif VKİ'leri arasında fark saptanmamıştır.

SPP hastalarında tedavi kesiminden sonra pubertal bulgular sıklıkla 6 ay-1 yıl içinde geri döner. Ortalama süre olarak 0.9 ay-1.5 yıl içinde menarş başlar. Hastaların ortalama menarş yaşı 12.6 -13.6 yıldır <sup>29</sup>. Çalışmamızda da benzer olarak hastaların tedavi sonrası adet görme yaşları ortalama 11.7±0.50 yıl ve tedavinin sona ermesinden adet görülmesine kadar geçen süre ortalama 8.8±6 ay olarak kaydedildi.

SPP'de bildirilen PKOS insidansı değişkendir, bazı seriler % 32 insidans bildirmekteyken <sup>30</sup>, başka araştırmalardaki insidans (%0-12) genel popülasyondan farklı olmayan sıklıktadır <sup>31</sup>. SPP tanısı ile tedavi edilen ve edilmeyen kızlar karşılaştırıldığında, GnRHa'nın PKOS riskini arttırdığına dair net bir kanıt yoktur <sup>28,32,33</sup>. Çalışmamızdaki hastaların %2.9'unda (n=2) adet düzensizliği raporlandı. Yapılan takiplerde adet düzensizliği zemininde PKOS (%2.9) saptandı.

## SONUÇ

Çalışmamızda düşük doz leuprolide asetat tedavisinin; HHG aksını baskılayarak, erken pubertal bulguları durdurmada, menarşı geciktirmede ve final boyu korumada etkili olduğu bir kez daha gösterildi. Uzun dönem sonuçlarında, bu tedavinin obeziteyi arttırıcı yan etkisinin olmadığı saptandı.

Puberte prekoksun ilerleyici olduğu durumda kızlarda erken menarş, epifizyal kapanmaya bağlı kısa erişkin boy ve olumsuz psikososyal etkilenme gibi sorunlar yaşanabilir. Erken tanı ve tedavi altta yatan hastalığın kontrolü ve büyüme potansiyelinin korunabilmesi için önemlidir. Tanıda gecikmelere neden olmamak amacıyla, bütün çocuklar büyümenin izlemiyle birlikte pubertal gelişim yönünden değerlendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. N Engl J Med. 2008;358(22):2366-77.
2. Lebrethon MC, Bourguignon JP. Management of central isosexual precocity: diagnosis, treatment, outcome. Curr Opin Pediatr. 2000;12:394-399.
3. Sorensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. Horm Res Paediatr. 2012;77(3):137-45.
4. Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting lhrh agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1981;52(2):370-2.
5. Patsch CJ, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2002;16:165-189.

6. Partsch CJ, Hümmelink R, Lorenzen F, Sippell WG. The significance and characteristics of the LHRH test in diagnosing precocious puberty development in girls: the stimulated LH/FSH quotient differentiates between central precocious puberty and premature thelarche. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1989;137(5):284-8.
7. Parker KL, Baas-Bailon RG, Lee PA. Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;71:50-52.
8. Gunoz H, Bundak R, Furman A, Darendeliler F, Saka N. Z-score reference values for height in Turkish children aged 6 to 18 years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(1):28-33.
9. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents. *Arch Dis Child.* 1970;45:755-762.
10. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Olcay N. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatrica.* 2006;95:194-198.
11. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford, CA: 1959, Stanford University Press.
12. Zachmann M, Sobradillo B, Frank M, Frisch H, Prader A, Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions. *J Pediatr.* 1978;93(5):749-55.
13. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):190-5.
14. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, et al. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1096-1010.
15. Lee PA, Neely EK, Fuqua J, Yang D, Larsen LM, Mattia-Goldberg C, et al. Efficacy of Leuprolide Acetate 1 Month Depot for Central Precocious Puberty (CPP): Growth Outcomes During a Prospective, Longitudinal Study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011(1):7.
16. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(5):626-34.
17. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4583-90.
18. Jaruratanasirikul S, Thaiwong M. Outcome of gonadotropin releasing analog treatment for children with central precocious puberty: 15-year experience in southern Thailand. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24:519-23.
19. Allali S, Lemaire P, Couto-Silva AC, Prété G, Trivin C, Brauner R. Predicting the adult height of girls with central precocious puberty. *Med Sci Monit.* 2011;17:41-8.
20. Bereket A. A Critical Appraisal of the Effect of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment on Adult Height of Girls with Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9 Suppl 2:33-48.
21. Lee PA, Neely EK, Fuqua J, Yang D, Larsen LM, Mattia-Goldberg C, et al. Efficacy of Leuprolide Acetate 1-Month Depot for Central Precocious Puberty (CPP): Growth Outcomes During a Prospective, Longitudinal Study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011:7.
22. Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold IJ, et al. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2662-69.
23. Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M, et al. Treatment of central precocious puberty with depot leuporelin. French Leuporelin Trial Group. *Eur J Endocrinol.* 1995;132:699-704.
24. Jaruratanasirikul S, Thaiwong M. Outcome of gonadotropin-releasing analog treatment for children with central precocious puberty: 15-year experience in southern Thailand. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24:519-23.
25. Vurallı D, Alikasıfoğlu A, İyigün İ, Canoruç D, Ozon A, Gönç N, et al. Treatment with Depot Leuprolide Acetate in Girls with Idiopathic Precocious Puberty: What Parameter should be Used in Deciding on the Initial Dose? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(1):37-44.
26. Kim YJ, Lee HS, Lee YJ, Lim JS, Kim SY, Kim EY, et al. Multicenter clinical trial of leuprolide acetate depot (Luphere depot 3.75 mg) for efficacy and safety in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18(4):173-8.
27. Traggiai C, Perucchin PP, Zerbini K, Gastaldi R, De Biasio P, Lorini R. Outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: effects on body mass index and final height. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(3):463-4.
28. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr.* 2019; 91:357.
29. Kim EY. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone analogs in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr.* 2015;58(1):1-7.
30. Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, Gallo MC, Rossi L, Antoniazzi F, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1185-91.
31. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, Antoniazzi F, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123(4):e752-62.
32. Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, Gallo MC, Rossi L, Antoniazzi F, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1185-91.
33. Lazar L, Meyerovitch J, de Vries L, Phillip M, Lebenthal Y. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: longterm follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(4):570-6.

Çalışmaya başlamadan önce Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Karar Tarihi: 07/01/2015, Proje No: KA14/334).