

Endokrinoloji Polikliniğine Puberte Bulguları ile Başvuran Olguların Etiyolojik Dağılımı ve Klinik Özellikleri

The Etiologic Distribution and Clinical Features of Cases Presenting with the Findings of Puberty to the Pediatric Endocrinology Clinic

Beray SELVER EKLIOĞLU¹, Mehmet Emre ATABEK¹, Nesibe AKYÜREK², Emre SARIKAYA³

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, Konya, Türkiye

²Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Konya, Türkiye

³Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye



ÖZET

Amaç: Çalışmamızda ergenlik bulgularının başlaması şikayeti ile başvuran kız hastaların etiyolojik nedenlere göre değerlendirilmesi ve bulguların literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine başvuran 96 kız hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların antropometrik ölçümleri, puberte durumları değerlendirildi. Erken puberte şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde Folikül stimüle edici hormon (FSH), Luteinize edici hormon (LH), estradiol (E2), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO4), 17 hidroksiprogesteron (17OHP) değerleri, luteinize edici hormon releasing hormon (LHRH) uyarı testi sonuçları kullanıldı. Yapılan kemik yaşı değerlendirilmesi, pelvik ultrasonografi sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 8.38 ± 1.72 yılı. Hastaların % 14.6'sında (n=14) prematüre telarş, % 4.2'sinde (n=4) prematüre pubarş, %3.1'inde (n=3) prematüre menarş, %8.3'ünde (n=8) erken puberte tespit edildi. Normalin varyantı pubertal gelişim hastaların %21.9'unu (n=21) oluşturmaktaydı. Başvuran olguların %46.9'u (n=45) normal pubertal gelişime, % 22.9'u (n=22) sekiz yaşın üzerinde pubertal gelişimde hızlanmaya sahipti. %21.9 (n=21) hastada pubertal gelişim atipik başlangıçlıydı.

Sonuç: Günümüzde puberte bulgularının başlama yaşının düşmesiyle endokrinoloji kliniklerine başvuru artmıştır. Başvuruların çoğunu ise normal puberte varyantları oluşturmaktadır. Bu çalışma ile hastaların tanı aşamasında iyi değerlendirilmesini vurgulamak istedik.

Anahtar Sözcükler: Erken puberte, Kız

ABSTRACT

Objective: In our study we aimed to evaluate the findings of female patients presenting with a complaint of the onset of puberty according to the etiological factors and to discuss the findings in the literature.

Material and Methods: Ninety-six girls presenting to the pediatric endocrinology clinic patients were enrolled in the study. Anthropometric measurements and pubertal status of the patients were evaluated. In the evaluation of patients with suspected early puberty, follicle stimulating hormone (FSH), Luteinising Hormone (LH), estradiol (E2), dehydroxyepiandrosterone sulfate (DHEA-SO4), 17-hydroxyprogesterone (17OHP) levels, and luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) stimulation test results were used. The bone age and pelvic ultrasound results were recorded.

Results: The mean age of the patients was 8.38 ± 1.72 years. We found premature thelarche in 14.6% of the patients (n = 14), premature pubarche in 4.2% (n = 4), premature menarche in 3.1% (n = 3), and precocious puberty in 8.3% (n = 8) while 21.9% (n = 21) were normal variants of pubertal development. 46.9% of admitted patients (n = 45) had normal pubertal development, 22.9% (n = 22) had an acceleration in pubertal development over eight years. 21.9% (n = 21) of patients had atypic pubertal development.

Conclusion: The decrease in the age of the onset of puberty has increased applications to the endocrine clinic. Most of the applications are normal variants of puberty. We wanted to highlight the good diagnostic evaluation of these patients in this study.

Key Words: Precocious puberty, Girl

GİRİŞ

Puberte, sekonder seks karakterlerinin gelişerek psikososyal olgunlaşmanın da eşlik ettiği bir geçiş dönemidir. Erken puberte, sekonder cinsiyet karakterlerinin toplum ortalamasına göre erken gelişimi ile karakterize klinik bir durumdur. Erken puberte (Puberte prekoks) (PP), santral puberte prekoks (SPP), periferik PP ve normal pubertenin varyantları olmak üzere sınıflandırılabilir (1).

SPP sıklığı 1:5000 ile 1:10000 arasında değişmektedir. SPP kız çocuklarda erkek çocuklara göre daha fazla görülmektedir. İdiyopatik PP kızlarda daha fazla görülür ve altta yatan organik bir neden yoktur. Erkeklerde ise daha nadirdir (2).

Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce puberte bulgularının ortaya çıkması erken puberte olarak değerlendirilmelidir (1-3). Puberte başlangıç yaşı genetik özellikler, beslenme durumu, obezite, stres ve çevresel faktörlerin etkisiyle değişiklik gösterebilir. Günümüzde puberte bulguları daha erken başlamakta olup PP nedeniyle endokrinoloji kliniklerine başvurup tanı alan hasta sayısı da artmıştır (1-3). Başvuruların çoğunu normal puberte varyantları oluşturmaktadır ancak gerçek PP kliniğinde erken tanı ve tedavi önemlidir (2). PP erken ve hızlı iskelet gelişimi ve epifizlerin erken kapanması ile çocukların nihai boylarının genetik potansiyeline göre daha kısa olmasına yol açmaktadır (4).

İzole erken meme gelişimi (prematüre telarş (PT)), menstruasyon (prematüre menarş (PM)), pubik kıllanma (prematüre pubarş (PMP)) genellikle kendini sınırlayan durumlardır ve iskelet gelişiminde hızlanmaya ve pubertenin tamamlanma süresinde kısalmaya neden olmazlar (3,4). Prematüre telarş, prematüre pubarş, prematüre menarş normalin varyantı puberte (NV) olarak tanımlanır (3).

Çalışmamızda ergenlik bulgularının başlaması şikayeti ile başvuran kız hastaların değerlendirilmesi ve bulguların literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çocuk Endokrinoloji polikliniğine ergenlik bulgularının başlaması şikayeti ile başvuran 2- 12 yaş arasında 96 kız hastanın bulguları çalışmaya dahil edildi. Çalışma Ocak 2014 – Mayıs 2015 tarihleri arasında başvuran hastaların dosya kayıtlarının geriye yönelik incelenmesi ile yapıldı.

Antropometrik ölçümler sabah aç karnına ve ölçümü yapılan çocuğun ayakkabıları ve üst giysileri çıkarılmış halde iken yapıldı. Vücut ağırlığı «kg» olarak, Boy uzunluğu Harpenden Stadiometresi ile ölçülerek «cm» olarak kayıt edildi. Vücut ağırlığı ve boy standart deviasyon skoru (SDS) değerleri hesaplandı (5,6). Vücut Kitle İndeksi (VKİ); $VKİ = \frac{Vücut\ Ağırlığı(kg)}{Boy(m)^2}$ formülü ile hesaplandı (7). Pubertal evreleme Marshall ve Tanner yöntemine göre yapıldı (8,9).

Folikül stimüle edici hormon (FSH), Lüteinize edici hormon (LH), estradiol (E2), total testosteron (TT), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO4) düzeyleri kaydedildi. Pubik kıllanma ile pubertesi başlayan hastalarda non klasik konjenital adrenal hiperplazi ile ayırıcı tanı yapabilmek için bakılan 17 hidroksiprogesteron (17OHP) değerleri kaydedildi.

Kemik yaşı değerlendirilmesi Greulich-Pyle metoduna göre yapıldı (14). Yapılan pelvik ultrasonografiden uterus uzunluğu, endometrium kalınlığı, over üç boyutlu ölçümü geriye dönük olarak kaydedildi. Over volumleri elipsoid modele göre hesaplandı (volum: $axbxcx0,5233$). Sekiz yaşın altındaki tüm hastalarda yapılan Hipofiz MR görüntülemesinin verileri kullanıldı. Sekiz yaşın altındaki olgularda PP ve PT ayrımı için uygulanan luteinize edici hormon releasing hormon (LH-RH) uyarı testi sonuçları kullanıldı.

Puberte Prekoks: 8 yaştan önce başlayan meme gelişimi ve bulgulardan bir ya da birkaçının (menstruasyon, pubik kıllanma, kemik yaşının takvim yaşına göre 2SDS den fazla ileride olması) eşlik etmesi, gonadotropin (LH, FSH) ve/veya seks steroidi (kızlarda estradiol) düzeylerinde artışı olması, LH-RH testine LH dominant yanıt alınması olarak tanımlandı.

Prematüre Telarş: Meme gelişiminin pubik kıllanma, aksiler kıllanma kemik yaşında veya büyümede hızlanma olmaksızın bulunması, LH-RH testinde FSH dominant yanıt alınması olarak tanımlandı.

Prematüre Pubarş: Pubik ve aksiler kıllanmanın meme gelişimi, kemik yaşında veya büyümede hızlanma olmaksızın bulunması olarak tanımlandı.

Prematüre Menarş: Pubertal gelişimin diğer bulguları eşlik etmeden izole siklik uterus kanamasına bağlı vajinal kanama olarak tanımlandı.

İstatistiksel Değerlendirme

Kategorik değişkenler % olarak gösterildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile gösterildi.

BULGULAR

Olguların yaş ortalaması 8.38 ± 1.72 yıldı. Olguların özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Çalışma grubunun %69.8'i (n=67) sekiz yaşın üzerinde %30.2'si (n=29) sekiz yaşın altındaydı. %14.6'sında (n=14) prematüre telarş, %4.2'sinde (n=4) prematüre pubarş, %3.1'inde (n=3) prematüre menarş, %8.3'ünde (n=8) erken puberte tespit edildi. Normalin varyantı pubertal gelişim hastaların %21.9'unu (n=21) oluşturmaktaydı. Başvuran olguların %46.9'u (n=45) normal pubertal gelişime, %22.9'u (n=22) sekiz yaşın üzerinde pubertal gelişimde hızlanmaya sahipti. Tüm hasta grubunda %21.9 (n=21) hastada pubertal gelişim atipik başlangıçlıydı. Hipofiz MR incelemesi yapılan olgularda 1 araknoid kist, 1 pineal kist, 1 Rathke kisti saptandı. Kist saptanan 3 olgu normalin varyantı pubertal gelişime sahipti. LH-RH testi uygulanan 8 hasta erken puberte tanısı aldı.

VKİ PP'li hastalarda NV'li hastalara göre daha yüksek ($p=0.028$) olsa da VKİ-SDS arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.09$).

PP ve NV hastalar arasında bazal FSH, LH, Estradiol seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.66$, $p=0.59$, $p=0.138$).

PP hastalarında ortalama kemik yaşı 9.16 ± 1.12 yıl, NV hastalarında 5.94 ± 2.18 olup istatistiksel olarak anlamlı ileriye ($p=0.001$). PT'li hastalarda kemik yaşı 5.53 ± 2.2 , PMP'li hastalarda ise 7.75 ± 0.79 olup anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.07$).

Ultrasonografik değerlendirme sonucunda PP'li hastalarda sağ over, uterus uzun boyutunun ölçümü (2.02 ± 1.52 , 3.4 ± 0.71), NV'li hastalara göre yüksek (1.77 ± 1.40 , 3.21 ± 0.6) olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.69$, $p=0.49$). Sol over ise NV'li hastalarda PP'li hastalara göre daha büyük olup anlamlı değildi (1.94 ± 1.37 , 1.84 ± 2.2) ($p=0.88$).

TARTIŞMA

Ergenlik başlangıç bulguları iyi bilinse de, ergenlik zamanlaması değişkendir. Zamanlamada genetik ve çevresel faktörler rol almaktadır (10). Erken puberte insidansı erkeklerde kızlara göre çok daha düşüktür (11).

Gerçek puberte hipotalamik hipofiz gonadal eksenin aktivasyonu ile gerçekleşir. Aksin erken aktive olması gonadotropin veya SPP olarak adlandırılır. Gonadotropin bağımlı olmayan PP ise periferik olarak adlandırılır (11). PP tanısı alan olgularımızın hepsi gonadotropin bağımlı ve idiyopatik PP'di.

Prematüre adrenarş, PMP ve PT sık görülen ve genellikle müdahale gerektirmeyen pubetal gelişimdir. Prematüre adrenarşın kontrolü tam olarak bilinmemektedir, ancak adrenal androjenlerde 6-8 yaşta düşük seviyeli salgı başlamaktadır. Pubik kıllanma, aksiler kıllanma, akne ve ter kokusu başlamaktadır (11). PT nedeni de tam olarak aydınlatılamamıştır. Meme dokusunda artmış estradiol duyarlılığı, yumurtalık kistleri, geçici estradiol salgılanması, dışarıdan estrogen alımı ve hipotalamo hipofizer gonadal aksın geçici aktivasyonu ileri sürülen mekanizmalardır (12,13). Atay ve ark. (14) PT sıklığını %8.9 ve PMP sıklığını %4.3 olarak bildirmiştir. Çalışmamızdaki normalin varyantı pubertal gelişim oranı literatür ile uyumluydu; Kılıç ve ark. (15) bu oranı %22 olarak bildirmiştir.

Erken puberte gelişiminde kemik yaşı ileriliği, büyümede hızlanma ve vücut ağırlığında artış görülmektedir (16). Çalışmamızda VKİ, PP'li hastalarda yüksek olsa da VKİ-SDS değerinde istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Çatlı ve ark. (16) yaptığı çalışmada VKİ-SDS yüksek olup anlamlı değildi. Kılıç ve ark. (15) yaptığı çalışmada ise VKİ ve VKİ-SDS anlamlı olarak yüksekti. Çalışmamızda kemik yaşı, ağırlık, boy puberte prekoksli hastalarda literatüre benzer şekilde yüksek bulunmuştur (15,16). Ancak boy SDS değeri PP'li hastalarda yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde ise boy SDS değeri PP'li hastalarda anlamlı yüksek olarak bildirilmiştir.

Uterus uzunluğu ve over volümlerinin puberte prekoksli hastalarda artmış olduğu bildirilmiştir (17). Çalışmamızda ise, istatistiksel anlamlı farklılığın olmaması olgu sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Tablo I: PT, NVP'li olguların genel özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin PP'li olgularla karşılaştırılması.

	PP (n=8)	PT (n=14)	p	NVP (n=21)	p
Yaş (yıl)	7.51±0.43	5.89±2.18	0.05	6.10±2	0.06
Ağırlık(kg)	31.62±6.07	22.11±7.49	0.006	23.45±7.47	0.01
Ağırlık-SDS	1.22±0.86	0.28±1.27	0.08	0.46±1.16	0.106
Boy(cm)	129.7±4.61	115.9±15.89	0.03	118±15.07	0.04
Boy-SDS	0.83±0.86	0.50±0.96	0.42	0.56±0.95	0.49
VKİ	18.98±3.27	16.03±2.6	0.031	18.18±2.05	0.02
VKİ-SDS	1.05±0.95	-0.20±1.7	0.07	0.07±1.5	0.09
Kemik yaşı	9.16±1.12	5.53±2.22	<0.001	5.94±2.18	0.001
Δ Kemik yaşı	1.64±1	-0.19±0.90	<0.001	-0.01±0.90	<0.001
Uterus uzunluğu(cm)	3.4±0.71	3.20±0.61	0.53	3.21±0.60	0.49
Sağ over volümü	2.02±1.52	1.81±1.24	0.74	1.77±1.40	0.69
Sol over volümü	1.84±1.65	2.05±1.3	0.77	1.94±1.37	0.88
FSH (IU/L)	1.97±1.42	2.13±1.42	0.80	2.2±1.17	0.66
LH(IU/L)	0.21±0.11	0.23±0.12	0.63	0.23±0.13	0.59
Estradiol (pg/ml)	16.35±6.9	31.55±33.18	0.22	22.12±9.66	0.138
DHEA-SO4 (pg/ml)	111.6±39.3			91.02±55	0.001
17OHProgesteron(ng/ml)	1.79±1.61	0.81±0.43	0.22	0.57±0.39	0.16

PP: Erken puberte, PT: Prematüre telarş, NVP: Normalin varyantı puberte, Δ Kemik yaşı: Kemik yaşı-yaş.

Çalışmamızda Bazal FSH, LH, Estradiol seviyeleri PP ve NV hastalar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi. Literatürde bazal hormon değerlerinin kullanımı ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır (16-19). PP tanısındaki en önemli test gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) uyarı testi olarak bilinmektedir (19). Sekiz yaşın altındaki hastalarımıza uygulandı ve 8 olguya tedavi başlandı.

Pubertenin klasik başlangıç bulgusu meme gelişiminin olmasıdır. Çalışmamızda tüm hasta grubu dikkate alındığında (n=96) ilk puberte bulgusunun pubik kıllanma olduğu hasta oranı %21.9'du. Bundak ve ark. (10) bu oranı %21.5 olarak bildirmiştir ve oranlar benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda ergenliğin başlaması şikayeti ile başvuran hastaların %8.3'ü gerçek PP tanısı aldı. Günümüzde puberte bulgularının başlama yaşının düşmesiyle PP nedeniyle endokrinoloji kliniklerine başvuru artmış ve tanı alan hasta sayısı da artmıştır. Başvuruların çoğu normal puberte varyantıdır. PP erişkin nihai boyda kayba neden olduğundan erken tanı ve tedavi önemlidir. Bu çalışma ile endokrin polikliniğine pubertal bulgularla başvuran olguların hepsinin PP olgular olmadığını NVP gelişime ve normal pubertal gelişime de sahip olabileceğini ve hastaların tanı aşamasında iyi değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Çayır Y, Çayır A. Birinci basamakta erken puberteli çocuğa yaklaşım. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2013;11:1-4.
2. Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A pediatrician's guide to central precocious puberty. *Clin Pediatr (Phila)* 2015;54:414-24.
3. Berberoglu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Ped Endo* 2009;1:164-74.
4. Sağsöz N, Orbak Z, Tan H. Precocious puberty in girls. *T Klin J Gynecol Obst* 1999;9:67-78.
5. Neyzi O, Gunoz H, Furman A, Bundak R, Gokcay G, Darendeliler F, et al. Weight, height, head circumference and body mass index references for Turkish children. *Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14.
6. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr* 2006;95:1635-41.
7. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006;95:194-198.
8. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23.
9. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
10. Bundak R, Darendeliler F, Günöz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Puberty and Pubertal Growth in Healthy Turkish Girls: No evidence for secular trend. *J Clin Res Ped Endo* 2008;1:8-14.
11. Neely EK, Crossen SS. Precocious puberty. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26:332-8.
12. Ucar A, Saka N, Baş F, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F. Is premature thelarche in the first two years of life transient. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:140-5.
13. Akinci A, Cetin D, Ilhan N. Plasma kisspeptin levels in girls with premature thelarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:61-5.
14. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. The prevalence and risk factors of premature thelarche and pubarche in 4- to 8-year-old girls. *Acta Paediatr* 2012;101:e71-5.
15. Kılıç A, Durmuş MS, Ünüvar E, Yıldız I, Aydın BK, Uçar A, et al. Clinical and laboratory characteristics of children referred for early puberty: Preponderance in 7-8 years of age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:208-12.
16. Çatlı G, Erdem P, Anık A, Abacı A, Böber E. Clinical and laboratory findings in the differential diagnosis of central precocious puberty and premature thelarche. *Türk Pediatri Ars* 2015;50:20-6.
17. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:277-83.
18. Lee DS, Ryoo NY, Lee SH, Kim S, Kim JH. Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone: Is it sufficient for the diagnosis of precocious puberty in girls? *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013;18:196-201.
19. Gönç N. Normal puberte gelişimi ve puberte prekoks. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2009;40:164-8.