



# Santral puberte prekoks tanısında bazal lütenizan hormon düzeyinin yeterliliği

Adequacy of basal luteinizing hormone levels in the diagnosis of central precocious puberty

Doğuş Vuralı, E. Nazlı Gönc, Z. Alev Özön, Ayfer Alikışıfoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Bu konuda bilinenler

Santral puberte prekoks ve prematür telarş ayırımında klinik bulguların yanı sıra, ultrasonografi bulguları, bazal/uyarılmış gonadotropin ve östradiol düzeylerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Hipotalamo-hipofiz-gonad ekseninin aktivasyonunun gösterilmesinde kullanılan altın standart test gonadotropin-salgılatıcı hormon uyarı testidir. Günümüzde gonadotropin-salgılatıcı hormon uyarı testi yerine kullanılacak alternatif yaklaşımların hiçbirinin etkinliği açık değildir ve standardizasyonu yapılmamıştır.

## Çalışmanın katkısı

Erken meme gelişimi ile gelen kızlarda bazal lütenizan hormon  $\geq 0,65$  IU/L, lütenizan hormon/folikül uyarıcı hormone  $\geq 0,25$  olması hipotalamo-hipofiz-gonad ekseninin harekete geçmesini göstermede kullanılacak duyarlı yöntemlerdir. Bu yöntemler arasında en iyi duyarlılık ve özgüllük veren ve santral puberte prekoks tanısında tarama testi olarak kullanılacak değişken bazal lütenizan hormon  $\geq 0,65$  IU/L olmasıdır.

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada 3–8 yaş arasında meme gelişimi başlayan santral puberte prekoks ve prematür telarş tanımlı kız olguların klinik, antropometrik ve laboratuvar bulguları incelenerek santral puberte prekoks ve prematür telarş ayırımında kullanılacak ölçümlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya meme gelişimi nedeniyle gonadotropin-salgılatıcı hormon uyarı testi yapılmış 344 kız olgu (196 idiopatik santral puberte prekoks, 148 prematür telarş) alındı. Olguların tanı yaşı, kemik yaşı, antropometrik ölçümleri, bazal/uyarılmış hormon düzeyleri kaydedildi. Santral puberte prekoks ve prematür telarş ayırımında kullanılacak ölçümleri belirlemek için tek değişkenli regresyon analizi yapıldı. Anlamlı gelen ölçümler işlem karakteristik eğrisiyle saptanan eşik değerlere göre gruplandırıldı ve çok değişkenli analiz ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Santral puberte prekoks olguların tanımda kemik yaşı, boy-standart sapma skoru, vücut kitle indeksi-standart sapma skoru, büyüme hızı-standart sapma skoru prematür telarşlılardan daha yüksek, puberte evreleri daha ileri, uterus-over hacimleri daha büyük, bazal/doruk lütenizan hormon, follikül uyarıcı hormon, lütenizan hormon/folikül uyarıcı hormon oranları daha yüksek iken östradiol düzeyleri arasında fark yoktu. İki grubu ayırt etmede en iyi eşik değerler bazal

## Abstract

**Aim:** To determine the clinical, anthropometric, and laboratory parameters that could be used for differentiating central precocious puberty from premature thelarche in girls who had breast development between the ages of 3 and 8 years.

**Material and Methods:** The study included 344 girls (196 girls with idiopathic central precocious puberty, 148 girls with premature thelarche) who underwent gonadotropin-releasing hormone stimulation tests for breast development. Age at diagnosis, bone age, anthropometric measurements, basal/stimulated hormone levels were recorded. Univariate regression analysis was performed to determine the parameters that could be used for differentiating precocious puberty from premature thelarche. Significant parameters in univariate analyses were grouped according to the thresholds determined using receiver operating characteristic curves and reevaluated through multivariate analysis.

**Results:** The bone age, height-standard deviation score, body mass index-standard deviation score, and growth velocity-standard deviation score at diagnosis were found to be higher; pubertal stages were found to be more advanced; uterus and ovary volumes were found to be larger; and the basal/peak luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone levels were found to be higher in the subjects with precocious puberty. There was no difference between estradiol levels between the two groups. The best thresh-

Devamı ⇒

**Cite this article as:** Vuralı D, Gönc EN, Özön ZA, Alikışıfoğlu A. Adequacy of basal luteinizing hormone levels in the diagnosis of central precocious puberty. Turk Pediatri Ars 2020; 55(2): 131–8.

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Doğuş Vuralı E-posta/E-mail: dvurali@hotmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 21.05.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.09.2019

©Telif Hakkı 2020 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com) web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Turkish Pediatric Association - Available online at [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com)

DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.03708

**OPEN ACCESS** This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



lütenezan hormon, follikül uyarıcı hormon, lütenezan hormon/follikül uyarıcı hormon, büyüme hızı-standart sapma skoru için sırasıyla 0,65 IU/L (%78 duyarlılık, %100 özgülük), 1,9 IU/L (%100 duyarlılık, %72 özgülük), 0,25 (%67 duyarlılık, %100 özgülük), 1,1 (%69 duyarlılık, %71 özgülük) olarak saptandı.

**Çıkarımlar:** Erken meme gelişimi ile gelen kızlarda bazal lütenezan hormon  $\geq 0,65$  IU/L, lütenezan hormon/follikül uyarıcı hormon  $\geq 0,25$  olması hipotalamo-hipofiz-gonad ekseninin harekete geçmesini göstermede kullanılacak duyarlı yöntemlerdir. Bu yöntemler arasında en iyi duyarlılık ve özgülük veren değişken bazal lütenezan hormon ölçümüdür. Bazal lütenezan hormon  $\geq 0,65$  IU/L olması santral puberte prekoks tanısında tarama testi olarak kullanılacak duyarlı bir testtir.

**Anahtar sözcükler:** Gonadotropin-salgitatıcı hormon, prematür telarş, puberte, puberte prekoks, santral puberte prekoks

olds to differentiate the two groups were found as 0.65 IU/L (78% sensitivity, 100% specificity), 1.9 IU/L (100% sensitivity, 72% specificity), 0.25 (67% sensitivity, 100% specificity) and 1.1 (69% sensitivity, 71% specificity), respectively, for basal luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio, and the growth velocity-standard deviation score.

**Conclusion:** In girls presenting with early breast development, a basal luteinizing hormone level of  $\geq 0.65$  IU/L and a luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio of  $\geq 0.25$  are sensitive ways to demonstrate activation of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis. Among these, the variable that gives the best sensitivity and specificity is the measurement of basal luteinizing hormone levels ( $\geq 0.65$  IU/L), which can be used as a screening test in the diagnosis of central precocious puberty.

**Keywords:** Central precocious puberty, gonadotropin-releasing hormone, precocious puberty, premature thelarche, puberty

## Giriş

Santral puberte prekoks (SPP) hipotalamo-hipofiz-gonad (HHG) ekseninin harekete geçmesi sonucu kızlarda 8 yaşından önce puberte bulgularının başlamasıdır. Prematür telarş (PT) ise 8 yaşından önce eksen harekete geçmeden ve diğer ikincil cins karakterleri gelişmeden tek ya da iki taraflı izole meme gelişimine verilen isimdir. Prematür telarş olgularının %60'ı 2 yaş altındadır, diğer olgular 5–7 yaş arası doruk yaparlar (1). Bu olgularda SPP'den farklı olarak büyüme hızı normal, kemik yaşı takvim yaşı ile uyumlu ve bazal gonadotropin (Gn) ve östradiol ( $E_2$ ) düzeyleri ergenlik öncesine uygundur (2). Prematür telarş normalin bir varyantı olarak kabul edilir, patolojik değildir (3). Bu çocuklarda folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyi yükselmiştir ancak, lütenezan hormon (LH) düzeyinde değişiklik gözlenmez.

Prematür telarş klinik ve laboratuvar özelliklerine göre ikiye ayrılmaktadır. Klasik PT 2 yaşından önce başlamakta, genellikle kendiliğinden gerilemekte ya da ilerlememektedir (4–6). Puberte ve menarş normal zamanda gerçekleşir, nihai erişkin boyun olumsuz etkilenmesi beklenmez. Alışılmışın dışında seyir gösteren telarş varyant ya da egzajere telarş olarak adlandırılan klasik olmayan PT ise genellikle 3–4 yaşından sonra ortaya çıkar, meme gelişimi gerileme göstermez ve erken puberte öncüsüdür, erken puberte olasılığı yüksektir (2, 7). Prematür telarş tanılı olguların yaklaşık %13–14'ü SPP'ye ilerleyebilir ve bu açıdan izlenmeleri gereklidir (2, 3).

Santral puberte prekoks ve prematür telarş ayrımının yapılmasında büyüme hızı, kemik yaşı gibi klinik bulguların yanı sıra, ultrasonografi bulguları, bazal ve uyarılmış Gn düzeyleri, bazal  $E_2$  düzeylerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Santral puberte prekoksda HHG eksenini aktif iken prematür telarşta eksen aktivasyonu yoktur. Hipotalamo-hipofiz-gonad ekseninin aktivasyonunun gösterilmesinde kullanılan altın standart test gonadotropin-salgitatıcı hormon (GnRH) ya da GnRH analogu (GnRH $\alpha$ ) kullanılarak

uygulanan uyarı testleridir (8, 9). Ancak GnRH uyarı testi, damar yolu açılmasını ve farklı zamanlarda çok sayıda kan örneği alınmasını gerektirdiği için hastalarda kaygı yaratan, uzun ve zahmetli bir testtir. Bu nedenle SPP olgularını PT olgularından ayırt etmede; GnRH testi yerine alternatif olarak klinik bulgular, ultrasonografi bulguları, bazal Gn ve  $E_2$  düzeyleri gibi hormon ölçümlerini kullanmayı öneren çeşitli çalışmalar vardır (10–12). Ancak bugün için GnRH uyarı testi yerine kullanılacak alternatif yaklaşımların hiçbirinin etkinliği açık değildir ve standardizasyonu yapılmamıştır. Farklı çalışmalarda bazal ve uyarılmış LH düzeyleri değerlendirilerek duyarlılık ve özgülüğü yüksek eşik değerler saptanmaya çalışılmıştır (12–17).

Bu çalışmada 3–8 yaş arasında meme gelişimi başlayan SPP ve PT tanılı kız olguların klinik, antropometrik ve laboratuvar bulguları incelenerek SPP-PT ayrımında kullanılacak ölçümlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Kız çocuklarında doğumdan birkaç gün sonra artan plazma Gn düzeyleri 2–3 yaşından sonra ergenlik öncesi gözlenen düşük düzeylere iner (18). Yaşamın ilk 3 yılında gerek bazal LH düzeyi gerekse GnRH testine doruk LH yanıtı sağlıklı bireylerde fazla değişkenlik göstermektedir. O nedenle bu çalışmada 3 yaşından küçük olgular çalışmaya alınmamıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya son 15 yıl içinde meme gelişimi nedeniyle çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran ve GnRH uyarı testi yapılmış olan yaşları 3–8 yaş arasında değişen 344 kız olgu alındı. Dosya kayıtları incelenerek veriler geriye dönük olarak değerlendirildi. Tanıda takvim yaşı (TY), yakınmaların başlama yaşı, tanı anında puberte evresi, varsa son 6 ay içindeki büyüme hızı, tanıda kemik yaşı (KY), antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi-VKİ), pelvik ultrasonografi bulguları (uterus en uzun çapı, ortalama over hacmi), bazal ve uyarılmış Gn düzeyleri ve bazal  $E_2$  düzeyleri kaydedildi.

İdiyopatik SPP (iSPP) tanısı 8 yaşından önce meme geli-

şimi (Tanner evre  $\geq 2$ ) ile birlikte,  $KY/TY > 1$ , bazal serum  $E_2$  düzeyinin  $\geq 10$  pg/mL ve GnRH testinde doruk LH düzeyi  $\geq 5$  IU/L, hipofiz MRG normal olması ile konuldu (19). İzole meme gelişimi olan,  $KY \leq TY$ , GnRH testinde doruk LH değeri  $< 5$  IU/L olan ve en az bir yıllık klinik izlem sonunda puberte bulgularında ve kemik yaşında ilerleme saptanmayan olgular PT olarak kabul edildi.

Gonadotropin-salğılatıcı hormon testi  $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$  LH-RH'nın (gonadorelin acetate, Ferring®) damardan verilmesini takiben 20, 40, 60 ve 120. dak. FSH ve LH ölçümü için venöz kan alınarak yapıldı (19). Folikül uyarıcı hormon, LH ve  $E_2$  ölçümleri, ticari kitler (ARCHITECT System, Abbott Laboratory Diagnostics, USA) kullanılarak immunokemiluminometrik (ICMA) yöntemine göre ölçüldü. Folikül uyarıcı hormon, LH ve  $E_2$  için ölçülebilen en düşük değerler sırasıyla 0,3 IU/L, 0,07 IU/L, ve 10 pmol/L idi.

Olguların vücut ağırlıkları 0,1 kg aralıkla ölçüm yapabilen SECA marka dijital tartı ile kg cinsinden, boyları ise ayakta 0,1 cm aralıkla ölçüm yapabilen Harpenden stadiyometre ile metre cinsinden oksoloji konusunda eğitimli bir hemşire tarafından ölçüldü. Boy-standart sapma skoru (boy-SSS) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tablolarını kullanarak takvim yaşına ve kemik yaşına göre hesaplandı. Vücut kitle indeksleri ise kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden ölçülen boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Vücut kitle indeksi-standart sapma skoru (VKİ-SSS) ise LMS yöntemine göre CDC tablolarını kullanarak hesaplandı (20). Büyüme hızı-standart sapma skoru (büyüme hızı-SSS) Kelly ve ark. (21) verileri kullanılarak hesaplandı. Puberte evreleri Marshall ve Tanner (22) evrelendirmesi kullanılarak yapıldı. Kemik yaşı kemik atlası kullanılarak Greulich ve Pyle (23) yöntemine göre değerlendirildi.

Dosya kayıtlarında eksik veri saptanan olgular, periferik erken puberte olguları ve merkezi sinir sistemi görüntülemesinde organik patoloji saptanmış SPP olguları, puberte başlangıcını etkileyebilecek hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği, konjenital adrenal hiperplazi gibi ek hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışma Helsinki Deklarasyon ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu'ndan çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (Onay tarihi: 24.04.2019 Onay sayısı: 16969557-923) Çalışma geriye dönük olarak yapıldığı için hasta onamı alınmadı.

### İstatistiksel Çözümleme

İstatistiksel çözümlerinde SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tüm veriler ortalaması±standart sapma (SS) olarak verildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Grup

karşılaştırmasında Student t ve grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi uygulandı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Santral puberte prekoks ve prematür telarş ayırımında kullanılacak etmenleri belirlemek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı olan veriler için ROC eğrileri kullanılarak eşik değerler bulundu. Tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı gelen etmenler ROC ile saptanan eşik değerlere göre gruplandırılarak çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirildi.

### Bulgular

İdiyopatik SPP tanısı ile GnRH analog tedavisi başlanan 196 ve PT tanısı ile izlenen 148 kız olgu çalışmaya alındı. Her iki grupta yakınmaların başlama ve tanı alma yaşları benzer iken SPP'lilerin kemik yaşları tanıda PT'lilerden anlamlı derecede ileri idi ( $p < 0,001$ ). Santral puberte prekoks olguların tanıda boy-SSS, VKİ-SSS, büyüme hızı-SSS PT'lilerden daha yüksek iken, kemik yaşına göre düzeltilmiş boy-SSS'leri PT'li olgularınkine göre daha düşük saptandı. Santral puberte prekoks olguların puberte evresi daha ileri, uterus ve over hacimleri daha büyük, bazal LH, FSH, LH/FSH oranları ve doruk FSH, LH düzeyleri ve doruk LH/FSH oranları anlamlı derecede yüksek iken bazal  $E_2$  düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Çalışmamızın amacı GnRH testine alternatif olarak kullanılacak SPP ve PT ayırıcı tanısını yapabilecek klinik ve laboratuvar bulgularını belirlemektir. İntravenöz GnRH testi bu iki grubun ayırıcı tanısı yapmada altın standart yöntem olarak kullanıldı. Bu nedenle bundan sonraki analizlere GnRH testinde elde edilen doruk hormon düzeyleri değil sadece bazal hormon düzeyleri alındı. Tek değişkenli lojistik regresyonla belirlenen etmenler Tablo 2'de gösterildi. Bu etmenlerin ROC analizinde belirlenen eşik değerleri Tablo 3'te gösterilmektedir. Tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı gelen etmenlerin ROC ile saptanan eşik değerlere göre gruplandırılarak yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonuçları Tablo 4 ve Tablo 5'te verildi. Tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı gelen etmenlerden bazal LH ve bazal LH/FSH oranı birbiri ile ilişkili etmenler olduğu için aynı çoklu regresyon analizi modeline konmadı ve bu iki etmen ayrı olarak iki farklı model ile incelendi.

### Tartışma

Bu çalışma ile bazal LH, bazal LH/FSH oranı ve eğer biliniyorsa büyüme hızının HHG ekseninin harekete geçmesini göstermede yeterli olduğu gösterilmiştir. Gonadal eksenin harekete geçmesinin erken tanınması SPP ile PT olgularının ayırıcı tanısının erken yapılmasına, SPP olgularına zamanında GnRH tedavisi başlanmasına ve bu olgularda yeterli boy kazancının sağlanmasına olanak verecektir.

**Tablo 1. Santral puberte prekoks ve prematür telarş olgularının klinik, antropometrik ve laboratuvar özellikleri**

	Santral puberte prekoks (n=196) GnRH testine pozitif yanıt	Prematür telarş (n=148) GnRH testine negatif yanıt	p
Tanıda takvim yaşı (yıl)	7,2 ± 1,3	7,3 ± 1,2	0,262
Yakınmaların başlama yaşı (yıl)	6,2±1,2	6,4±1,3	0,146
Kemik yaşı (yıl)	9,2± 1,1	7,9± 1,3	<0,001
KY-TY (yıl)	2,0±1,1	0,6±1,1	<0,001
Vücut kitle indeksi-SSS	0,7±0,7	0,4±0,8	<0,001
Boy-SSS	1,4±1,6	0,6±1,2	<0,001
KY göre düzeltilmiş Boy-SSS	-0,6±0,8	0,1±1,1	<0,001
Büyüme hızı-SSS	1,6±2,4	0,1±2,0	<0,001
Puberte evresi			<0,001
Tanner evre 2	82 (%41,8)	81 (%54,7)	
Tanner evre 3	84 (%42,9)	67 (%45,3)	
Tanner evre 4	30 (%15,3)		
Ortalama over hacmi (mL)	2,1±0,9	1,8±0,8	<0,001
Uterus uzun çapı (mm)	38,5±8,3	26,1±11,8	<0,001
Bazal FSH (IU/L)	3,5±1,4	1,6±0,8	<0,001
Bazal LH (IU/L)	0,9±0,8	0,2±0,2	<0,001
Bazal LH/FSH oranı	0,3±0,3	0,1±0,1	<0,001
Bazal E <sub>2</sub> (pg/mL)	31,2±15,4	28,6±13,8	0,061
Doruk FSH (IU/L)	14,6± 5,6	11,6± 5,8	<0,001
Doruk LH (IU/L)	13,6 ±8,4	2,1 ±1,2	<0,001
Doruk LH/FSH oranı	1,1 ±0,8	0,2 ±0,1	<0,001

E<sub>2</sub>: Östradiol; FSH: Folikül uyarıcı hormon; GnRH: Gonadotropin-salğılatıcı hormon; KY: Kemik yaşı; LH: Lütenizan hormon; TY: Takvim yaşı

Santral puberte prekoks tanısında günümüzde büyüme hızı, kemik yaşı ileriliği gibi klinik bulgular yanında bazal ve uyarılmış Gn düzeyi ölçümü gibi çeşitli hormonal yöntemler kullanılmaktadır. Ancak SPP ve PT olgularını birbirinden kesin olarak ayırt edecek bir tanı yöntemi yoktur.

Çalışmamızda SPP ve PT olgularını ayırt etmede kullanılacak çeşitli klinik ve antropometrik bulgular incelenmiştir. Santral puberte prekoks olgularının PT'lı olgulara kıyasla kemik yaşlarının daha ileri, büyüme hızlarının artmış, boy ve vücut ağırlıklarının daha fazla olması cinsiyet hormon düzeylerindeki artış nedeniyle beklenen klinik bulgulardır. Santral puberte prekoks olguların boyları ve kemik yaşları cinsiyet hormon düzeylerindeki artışın etkisi ile ileri iken, KY'ye göre düzeltilmiş boy-SSS'lerinin ise PT'lı olgulardan daha düşük olması boy-SSS'leri arasındaki farkın KY'leri arasındaki farktan ileri geldiğini göstermektedir. Santral puberte prekoks olgularının puberte evreleri daha ileri ve ultrasonografide ileri puberte evresi ile uyumlu olarak uterus ve over boyutları daha bü-

yük iken çok değişkenli lojistik regresyon analizinde bu etmenlerin hiçbirisi SPP ve PT ayırımında kullanılacak ölçütler olarak anlamlı çıkmadı. Della Manna ve ark. (24) çalışmamıza benzer şekilde uzun boy, büyüme hızında artışın, kemik yaşı ileriliği, uterus ve over hacminde artışın puberte prekoks grubunda görüldüğünü göstermiştir. Büyüme hızı-SSS çok değişkenli regresyon analizlerinde iki grubun ayırımında kullanılacak anlamlı olan tek antropometrik bulgu olarak saptandı. Sonuç olarak SPP ve PT ayırımında çeşitli klinik bulgulardan yararlanılabilmekle beraber HHG ekseninin harekete geçmesine sadece klinik bulgulara dayanarak karar vermek zordur.

Hipotalamo-hipofiz-gonad ekseninin harekete geçmesini değerlendirmede kullanılan altın standart test standart GnRH uyarı testindeki doruk LH düzeyinin  $\geq 5$  IU/L ya/ya da uyarılmış doruk LH/FSH oranının  $>0,6$  olmasıdır (25, 26). Günümüzde serum Gn düzeylerinin ölçümünde daha hassas ölçüm yapabilen yeni immünokitlerin kullanılması ile, bazal Gn düzeylerinin ölçülmesinin HHG ekseninin

**Tablo 2. Santral puberte prekoks ve prematür telarş ayırımında kullanılacak ölçümlerin tek değişkenli lojistik regresyon analizi**

Değişkenler	Odds oranı	95% GA		p
		Alt sınır	Üst sınır	
Kemik yaşı ileriliği (KY-TY)	5,325	2,611	8,632	<0,001
Vücut kitle indeksi-SSS	2,246	1,087	4,639	0,059
KY göre düzeltilmiş boy-SSS	3,410	1,814	6,411	<0,001
Büyüme hızı-SSS	4,609	2,148	9,889	<0,001
Puberte evresi (T3&4 vs T2)	1,706	0,721	4,038	0,224
Ortalama over hacmi (mL)	1,849	0,987	3,464	0,055
Uterus uzun çapı (mm)	1,194	1,106	1,290	<0,001
Bazal FSH (IU/L)	24,126	13,862	31,671	<0,001
Bazal LH (IU/L)	30,532	5,889	58,294	<0,001
Bazal LH/FSH	13,145	8,438	18,902	<0,001
Bazal E <sub>2</sub> (pg/mL)	1,018	0,982	1,056	0,320

GA: Güven aralığı; E<sub>2</sub>: Östradiol; FSH: Folikül uyarıcı hormon; LH: Lütenizan hormon; KY: Kemik yaşı; TY: Takvim yaşı

**Tablo 3. Santral puberte prekoks ve prematür telarş ayırımında en iyi duyarlılık ve özgüllük veren eşik değerler**

Değişkenler	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Eşik değer	AUC	p
Kemik yaşı ileriliği (KY-TY)	100	68	0,75	0,782	<0,001
KY göre boy-SSS	72	74	-0,3	0,738	<0,001
Büyüme hızı-SSS	69	71	1,1	0,723	<0,001
Uterus uzun çapı (mm)	74	100	38,2	0,894	<0,001
Bazal FSH (IU/L)	100	72	1,9	0,814	<0,001
Bazal LH (IU/L)	100	32	0,10	0,912	<0,001
	78	68	0,30		
	78	100	0,65		
Bazal LH/FSH	67	100	0,25	0,754	<0,001

FSH: Folikül uyarıcı hormon; LH: Lütenizan hormone; KY: Kemik yaşı; TY: Takvim yaşı

**Tablo 4. Santral puberte prekoks ve prematür telarş ayırımında kullanılacak ölçümlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi (Birinci model)**

Değişkenler	Odds oranı	%95 GA		p
		Alt sınır	Üst sınır	
KY-TY $\geq 0,75$	1,896	1,136	3,044	0,726
KY göre düzeltilmiş boy-SSS $\geq -0,3$	1,824	1,286	2,964	0,268
Büyüme hızı-SSS $\geq 1,1$	1,598	1,124	4,256	<0,001
Uterus uzun çapı $\geq 38,2$ (mm)	4,675	2,425	7,124	0,120
Bazal LH $\geq 0,65$ (IU/L)	16,348	4,654	28,120	<0,001

GA: Güven aralığı; FSH: Folikül uyarıcı hormon; LH: Lütenizan hormone; KY: Kemik yaşı; TY: Takvim yaşı

harekete geçmesine karar vermede yeterli olacağı ve bazal Gn düzeyleri için pubertal ve prepubertal değerlerin tanımlanabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada erken meme gelişimi ile başvuran tek merkezden 344 kız olgunun alındığı geniş bir kohortta bazal LH ve bazal LH/FSH

oranının GnRH testinde pozitif cevabı öngöreceği bir taranama testi olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir.

Çalışmamızda SPP ve PT olgularını ayırt etmede kullanılacak bazal LH için bulunan eşik değer Houk ve

**Tablo 5. Santral puberte prekoks ve prematür telarş ayırımında kullanılacak ölçümlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi (ikinci model)**

Değişkenler	Odds oranı	%95 GA		p
		Alt sınır	Üst sınır	
KY-TY $\geq 0,75$	1,948	1,194	3,122	0,605
KY göre düzeltilmiş boy-SSS $\geq -0,3$	1,842	1,144	2,529	0,141
Büyüme hızı-SSS $\geq 1,1$	2,145	1,249	4,563	<0,001
Uterus uzun çapı $\geq 38,2$ (mm)	4,838	2,368	6,752	0,056
Bazal LH/FSH $\geq 0,25$	5,195	1,684	8,162	<0,001

GA: Güven aralığı; FSH: Folikül uyarıcı hormon; LH: Lütenizan hormone; KY: Kemik yaşı; TY: Takvim yaşı

ark. (10) bildirdiği değere benzerdir. Çalışmamızda bazal LH için eşik değer 0,65 IU/L olarak kabul edildiğinde %78 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olduğu, bu eşik değer 0,1 IU/L olduğunda ise duyarlılığın %100'e ulaştığı ancak özgüllüğün %32'e düştüğü görülmüştür. Bu veri bazal LH düzeyi arttıkça GnRH testinde pozitif cevap alma olasılığının arttığını göstermektedir. Houk ve ark. (10) üçüncü jenerasyon immunokitler ile (Architect ve Delfia) klinik olarak SPP şüphesi olan 55 olgunun bazal serum LH düzeyini ölçmüş ve Architect kiti için bazal LH eşik değerini %93 duyarlılık ve %100 özgüllük ile 0,83 IU/L olarak belirlemiştir. Pasternak ve ark. (15) bazal LH düzeyinin  $\leq 0,1$  IU/L olmasının 38 prepubertal kızın %94,7'sinde %64 duyarlılık, %94 özgüllük ile SPP tanısını dışladığını göstermiştir. Suh ve ark. (27) bazal LH için 0,22 IU/L eşik değerinin 540 kız olguda %87,8 duyarlılık ve %20,9 özgüllük ile GnRH testinde pozitif cevap alınacağını öngördüğünü bildirmiştir. Lee ve ark. (12) da GnRH testinde pubertal cevabı öngörecekte bazal LH düzeyini %69,1 duyarlılık ve %50,5 özgüllük ile 1,1 IU/L olarak belirlemiştir. Farklı çalışmalarda farklı eşik değerler saptandığı için klinisyenlerin kendi kullandıkları kite göre SPP tanısında kullanılacak lokal eşik değerlerini belirlemeleri gerekmektedir.

Değişik çalışmalarda bazal FSH için eşik değer 1,9–2,25 IU/L olarak saptanmıştır (15, 28). Ancak bu eşik değerlerin duyarlılık ve özgüllükleri düşük olduğu için bazal FSH değerlerinin SPP-PT ayırımında yeterince güvenilir ve ayırt edici olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda bazal FSH değerinin  $\geq 1,9$  IU/L olmasının duyarlılığı %100 iken özgüllüğü %72 olup düşük saptanmıştır. Prematür telarş olgularında FSH baskınlığı olduğu SPP olgularında ise LH baskınlığı olduğu bilinmektedir. Ancak bu çalışmada SPP olgularının ortalama FSH düzeyi PT olgularınınkinden daha yüksek saptanmıştır (3,5 $\pm$ 1,4 vs 1,6 $\pm$ 0,8 IU/L). Bu bulgu SPP ve PT ayırımını yaparken bazal FSH değerinden çok LH/FSH oranına göre karar vermenin daha doğru olacağını düşündürmektedir. Farklı çalışmalarda SPP tanısında kullanılabilir bazal LH/FSH oranı için

0,04–0,2 gibi farklı eşik değerler bildirilmiştir (13, 16). Çalışmamızda, bazal LH/FSH oranının  $\geq 0,25$  olmasının %67 duyarlılık, %100 özgüllük ile SPP lehine değerlendirilecek bir bulgu olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda Lee ve ark. (13) çalışmasına benzer şekilde SPP tanısında öncelikli olarak bazal LH ve bazal LH/FSH oranının değerlendirilmesi gerektiği, klinik şüphe varsa seçilmiş olgulara GnRH testinin yapılması gerektiği gösterilmiştir. Çalışmamızda ROC eğrisi ile bazal LH için saptanan eğri altında kalan alan (AUC) değeri bazal LH/FSH için saptanan değerlerden daha büyüktür. Bu bulgu SPP ve PT ayırımında bazal LH değerinin bazal LH/FSH değerine göre daha değerli olduğunu göstermektedir. Ayrıca bazal LH  $\geq 0,65$  olması SPP tanısında en iyi duyarlılık ve özgüllük veren değişken olarak saptanmıştır. Bazı yazarlar bazal LH/FSH oranının da SPP tanısında kullanılabilir önemli bir ölçüt olduğunu söylemektedir (16). Ancak bazal FSH düzeyleri prepubertal ve pubertal kızlarda örtüşebileceği için LH/FSH oranı etkilenebilmekte ve bu durum bu ölçümün SPP tanısında kullanılmasını kısıtlayabilmektedir. Mogensen ve ark. (29) GnRH testindeki doruk LH düzeyini öngörmede bazal LH düzeyinin bazal FSH, E<sub>2</sub> ve inhibin B düzeylerine kıyasla daha iyi olduğunu göstermiştir.

Bazal ya da uyarılmış LH değeri ve LH/FSH oranının belirlenen eşik değerlerden yüksek olması HHG ekseninin harekete geçtiğini göstermektedir ve SPP olgularını PT olgularından ayırt etmede kullanılabilir. Ancak SPP olduğu düşünülen olgulara tedavi başlama kararı vermeden önce en az 3–6 aylık izlemde büyüme hızlarının, hedef boy kayıplarının, kemik yaşlarındaki ve pubertal evrelerindeki ilerlemenin değerlendirilmesi gerekmektedir ve GnRH tedavisinin yalnızca hızlı seyirli SPP olgularına başlanması gerekmektedir. Santral puberte prekoks olduğu düşünülen olgularda özellikle bazal LH değeri ve bazal LH/FSH oranı ile GnRH testi sonuçları arasında uyumsuzluk var ise bu olgulara GnRH tedavisi başlarken daha dikkatli olunması gerekmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı etmeni çalışmanın geriye dönük yapılmasıdır. Dosya kayıtlarındaki eksik verilerden dolayı verilerine ulaşamayan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Bu durum da çalışmaya alından hasta sayısının kısıtlı olmasına yol açmıştır. Buna rağmen çalışmamız dizindeki diğer çalışmalarla kıyaslandığında içerdiği olgu sayımı bakımından geniş kapsamlı çalışmalardan biridir.

Sonuç olarak erken meme gelişimi ile gelen kızlarda bazal LH $\geq$ 0,65 ve bazal LH/FSH oranının  $\geq$ 0,25 olması HHG ekseninin harekete geçmesini göstermede ve SPP tanısını koymada kullanılabilecek duyarlı yöntemlerdir. Bu yöntemler arasında en iyi duyarlılık ve özgüllük veren değişken bazal LH ölçümüdür ve bazal LH değeri $\geq$ 0,65 IU/L olması SPP tanısında tarama testi olarak kullanılabilecek duyarlı bir testtir. Laboratuvar bulgularına ek olarak büyüme hızı-SSS gibi klinik bulgular da SPP ve PT ayırımında kullanılabilecek destekleyici verilerdir.

**Etik Kurul Onayı:** Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu Onay sayısı: 16969557-923.

**Hasta Onamı:** Çalışma geriye dönük olarak yapıldığı için hasta onamı alınmadı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - D.V.; Tasarım - D.V., A.Ö.; Denetleme - N.G., A.Ö., A.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - D.V., A.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - D.V., A.Ö.; Literatür Taraması - D.V., N.G.; Yazıyı Yazan - D.V.; Eleştirel İnceleme - N.G., A.Ö., A.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics Committee of Hacettepe University (Approval Number: 16969557-923).

**Informed Consent:** The requirement for informed consent was waived due to the retrospective nature of the study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - D.V.; Design - D.V., A.Ö.; Supervision - N.G., A.Ö., A.A.; Data Collection and/or Processing - D.V., A.Ö.; Analysis and/or Interpretation - D.V., A.Ö.; Literature Review - D.V., N.G.; Writing - D.V.; Critical Review - N.G., A.Ö., A.A.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. Van Winter JT, Noller KL, Zimmerman D, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940 to 1984. *J Pediatr* 1990; 116: 278–80.
2. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 126: 11–4.
3. Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A pediatrician's guide to central precocious puberty. *Clin Pediatr (Phila)* 2015; 54: 414–24.
4. Ilicki A, Prager Lewin R, Kauli R, Kaufman H, Schachter A, Laron Z. Premature thelarche--natural history and sex hormone secretion in 68 girls. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73(6): 756–62.
5. Garibaldi L. Progression of premature thelarche to precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 127: 336–7.
6. Pasquino AM, Tebaldi L, Cioschi L, et al. Premature thelarche: a follow up study of 40 girls. Natural history and endocrine findings. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1180–2.
7. Stanhope R. Premature thelarche: clinical follow-up and indication for treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 827–30.
8. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 127: 47–52.
9. Bhatia S, Neely EK, Wilson DM. Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy. *Pediatrics* 2002; 109: E30.
10. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics* 2009; 123: e1059–63.
11. de Vries L, Phillip M. Role of pelvic ultrasound in girls with precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 148–52.
12. Lee HS, Park HK, Ko JH, Kim YJ, Hwang JS. Utility of Basal luteinizing hormone levels for detecting central precocious puberty in girls. *Horm Metab Res* 2012; 44: 851–4.
13. 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.
14. Patsch 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. [Article in German]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989; 137: 284–8.
15. 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* 2012; 166: 295–9.

16. Supornsilchai V, Hiranrat P, Wacharasindhu S, Srivuthana S, Aroonparkmongkol S. Basal luteinizing hormone/follicle stimulating hormone ratio in diagnosis of central precocious puberty. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: S145-51.
17. Eckert KL, Wilson DM, Bachrach LK, et al. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics* 1996; 97: 517-9.
18. Grumbach MM KS. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective. In: Grumbach MM SP, Aubert MI, editors. *Control of the onset of puberty*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1990.p. 1-68.
19. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in a female. In: MA S ed. *Pediatric Endocrinology*. 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders; 2008.p. 573-90.
20. Fredriks AM, van Buuren S, Wit JM, Verloove-Vanhorick SP. Body index measurements in 1996-7 compared with 1980. *Arch Dis Child* 2000; 82: 107-12.
21. Kelly A, Winer KK, Kalkwarf H, et al. Age-based reference ranges for annual height velocity in US children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2104-12.
22. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
23. Milner GR, Levick RK, Kay R. Assessment of bone age: a comparison of the Greulich and Pyle, and the Tanner and Whitehouse methods. *Clin Radiol* 1986; 37: 119-21.
24. Della Manna T, Setian N, Damiani D, Kuperman H, Dich-tchekenian V. Premature thelarche: identification of clinical and laboratory data for the diagnosis of precocious puberty. *Rev Hosp Clin* 2002; 57: 49-54.
25. Resende EA, Lara BH, 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* 2007; 92: 1424-9.
26. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995; 127: 40-6.
27. Suh J, Choi MH, Kwon AR, et al. Factors that predict a positive response on gonadotropin-releasing hormone stimulation test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 18: 202-7.
28. 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. *Turk Pediatri Ars* 2015; 50: 20-6.
29. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1393-401.