



**T.C.**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PUBERTE GECİKMESİ NEDENİYLE BAŞVURAN YAPISAL  
BÜYÜME PUBERTE GECİKMESİ VE İZOLE  
HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM TANILI ERKEK  
ÇOCUKLARININ UZUN DÖNEM BOY VE PUBERTE GELİŞİMİ  
DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Özge DOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2023**





T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PUBERTE GECİKMESİ NEDENİYLE BAŞVURAN YAPISAL  
BÜYÜME PUBERTE GECİKMESİ VE İZOLE  
HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM TANILI ERKEK  
ÇOCUKLARININ UZUN DÖNEM BOY VE PUBERTE GELİŞİMİ  
DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özge DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hüseyin DEMİRBİLEK

ANKARA

2023

## TEŞEKKÜR

Tezimin oluşması ve yürütülmesi sürecinde heyecanıma ortak olan, her aşamada bilgi ve deneyimlerini sunan, bilimsel katkıları ile yol gösterici olan, akademisyenliği kadar saygıdeğer kişiliği ile de bana örnek olan değerli tez danışmanım Doç Dr Hüseyin Demirbilek'e;

Parçası olmaktan mutluluk duyduğum Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı ekibine;

Yetkin ve donanımlı bir çocuk hekimi olma yolunda bilgi birikimleri ve akademik tecrübeleri ile yolumuza ışık tutan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve tez dönemimde yardımlarını esirgemeyen başta Dr. Ayşe Şenol, Dr. Cansu Ensert, Dr. Onur Uğurlu, Dr. Zelal Yalınkaya olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Yaşamımın her aşamasında sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim annem Nursel Doğan, babam Gazanfer Doğan ve kardeşim Berkay Doğan'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özge DOĞAN

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
GRAFİKLER	xiii
TABLolar	xiv
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>7</b>
2.1. Puberte Tanımı	7
2.2. Ergenliğin Başlangıcını Ne Kontrol Eder?	7
2.3. Normal Puberte Fizyolojisi	8
2.3.1. Pubertenin Değerlendirilmesi ve Evrelemesi	11
2.3.2. Kızlarda Normal Puberte	11
2.3.3. Erkeklerde Normal Puberte	12
2.3.4. GH ve IGF-1'in Pubertal Büyümedeki Rolü	13
2.3.5. Seks Steroidlerinin Pubertal Büyümedeki Rolü	13
2.4. Gonadal Gelişimin ve Fonksiyonun Ek Belirteçleri	15
2.4.1. Anti-Müllerian Hormon (AMH)	15
2.4.2. İnhibin B	16
2.4.3. İnsülin Benzeri Faktör 3 (INSL3)	16
2.5. Ergenliğin Nörogelişimsel Yönleri	17
2.6. Puberte Prekoks	18
2.7. Puberte Gecikmesi	18
2.7.1. Primer Hipogonadizm	19
2.7.2. Sekonder Hipogonadizm (Hipogonadotropik Hipogonadizm)	21
2.7.3. Yapısal Büyüme ve Puberte Gecikmesi	24
2.7.4. Fonksiyonel Hipogonadotropik Hipogonadizm (FHH)	25
2.8. Puberte Gecikmesinde Tanısal Yaklaşım	26

2.8.1.	Puberte Gecikmesinde Sorulması Gereken Temel Sorular	26
2.8.2.	Fizik Muayene	27
2.8.3.	Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntülemeler	28
2.9.	Puberte Gecikmesinde Tedavi Yaklaşımları	31
2.9.1.	Yapısal Büyüme Puberte Gecikmesinde Tedavi	32
2.9.2.	KHH’de Tedavi	35
2.10.	Puberte Gecikmesinin Uzun Vadeli Sonuçları	37
<b>3.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>39</b>
3.1.	İstatistiksel Analiz	43
<b>4.</b>	<b>BULGULAR</b>	<b>44</b>
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA</b>	<b>62</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>75</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR</b>	<b>77</b>
<b>8.</b>	<b>EKLER</b>	
	EK 2. Veri Toplama Formu	

## ÖZET

**Doğan Ö, Puberte Gecikmesi Nedeniyle Başvuran Yapısal Büyüme Puberte Gecikmesi Ve İzole Hipogonadotropik Hipogonadizm Tanılı Erkek Çocuklarının Uzun Dönem Boy Ve Puberte Gelişimi Durumlarının Değerlendirilmesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.** Gecikmiş puberte, popülasyonda belirli bir yaşa kadar (ortalama yaşın 2 ila 2.5 standart sapma üzerinde) ergenliğin fiziksel belirtilerinin olmaması olarak tanımlanır ve ergenlerin yaklaşık %2'sini etkiler. Puberte gecikmesinin en sık nedeni yapısal büyüme ve puberte gecikmesidir (YBPG). Diğer nedenler sırasıyla primer hipogonadizm, fonksiyonel hipogonadotropik hipogonadizm (FHH), hipogonadotropik hipogonadizmdir (HH). Bu çalışmanın amacı, birbirinden ayırt edilmesi oldukça zor olan HH ve YBPG'nin uzun dönem izleminde hastaların ergenliğe giriş yaşı, puberte prognozu ve nihai boyları arasında karşılaştırma yapmaktır. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniklerinde 01.01.2002 ile 01.04.2022 tarihleri arasında gecikmiş puberte nedeni ile değerlendirilen 14 yaşından büyük, erkek, 1654 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 2002-2014 yılları arasından 58; 2014-2022 yılları arasından 133 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ilk değerlendirmede ortalama yaşı  $14,59 \pm 0,92$ ; ortalama boyu  $154 \pm 9,45$  cm ( $-1,56 \pm 1$  SDS) idi. Hastaların 57'sinde (%29.8) ailede gecikmiş puberte; 28'inde (%14.7) kriptorşidizm; 3'ünde (% 1,6) hipospadias; 20'sinde (%10,5) mikropenis öyküsü vardı. Hastaların 6. ayda boy ortalaması  $157,1 \pm 9,2$  cm, 1. yılda boy ortalaması  $160,9 \pm 9,1$  cm olup, ilk 6 ayda büyüme hızı ortalama  $6,88 \pm 3,46$  cm/yıl, ilk 1 yılda ise  $7 \pm 2,5$  cm/yıl idi. Toplam 167 hasta erişkin nihai boya ulaştı. Nihai boy hedef boya göre değerlendirildiğinde 147'sinin (%88) hedef boyuna uygun; 13'ünün (%7.8) hedef boya göre kısa; 7'sinin (%4.2) ise hedef boylarından uzun olduğu saptandı. Hastaların ortalama nihai boyu  $172,1 \pm 7,2$  cm ( $-0,53 \pm 0,97$  SDS) idi. İzlem sonucunda hastaların 149'una (%78.01) YBPG; 12'sine (%6.28) parsiyel HH; 30'una (%15.7) ise komplet HH tanısı olduğu görüldü. Hastaların 97'si (%50.8) tedavisiz izlenirken; 52'sine (%27.2) testosteron ile puberte indüksiyonu; 37'sine (%22) testosteron replasmanı verildiği öğrenildi. Çalışmada değerlendirilen 191 hastadan 80'i (%41.9) normal kilolu, 56'sı (%29.3) zayıf, 44'ü (%23) fazla kilolu, 11'i (%5,8) ise obezdi. VKİ SDS ile başlangıç boy SDS ve nihai boy SDS arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü güçlü kolerasyon bulundu. VKİ SDS  $>2$  olan hastalarda nihai boy  $179 \pm 7,9$  cm iken, geri kalan grupta nihai boy  $171,6 \pm 6,9$  cm idi. Hedef boy SDS ile nihai boy SDS arasında pozitif yönlü güçlü kolerasyon saptandı. HH tanılı hastaların YBPG grubuna göre daha uzun boylu ve kilolu olduğu görüldü. Kriptorşidizm ( $p < 0,001$ ) ve penis anomalisi ( $p = 0,017$ ) sıklığı HH hastalarında YBPG hastalarına göre anlamlı derecede daha fazlaydı. YBPG ve HH grupları arasında FSH, LH, testosteron, prolaktin, ACTH, kortizol, IGF 1, IGF-BP 3, TSH ve serbest T4 düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi. HH ve YBPG

grupları puberte bulgularının gelişimi açısından karşılaştırıldığında HH grubundan 29 (%69) hastanın; YBPG grubunun ise tamamının izlemde pubertesinin başladığı görüldü. HH grubundaki hastaların 6. ay ve 1. yıldıki boy ortalaması YBPG hastalarına göre daha uzun iken, 6. ay ve 1. yıldıki büyüme hızı YBPG hastalarına göre daha düşüktü. Nihai boya göre karşılaştırıldığında ise HH hastalarının boy ortalaması YBPG hastalarına göre daha uzundu. İlk değerlendirmede hedef boy ile hasta boyu arasındaki fark (delta boy SDS) ve hedef boy ile nihai boy arasındaki fark (delta boy SDS) YBPG’li grupta HH’li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farkla daha yüksekti. YBPG tanılı hastalardan 128’i (%85,9), HH tanılı hastalardan 39’u (%92,8) için hedef boya göre nihai boy durumu değerlendirmesi yapıldı. Nihai boy değerlendirmesi yapılan YBPG’lilerden 115’inin (%89,9), HH’li gruptan 32’sinin (%82) hedef boya göre “uygun” nihai boya sahip olduğu saptandı. YBPG olan hastalardan indüksiyon tedavisi alanların ortalama nihai boyu  $172.9 \pm 7$  cm, tedavi almayanların ise  $170.6 \pm 6.45$  cm idi. Altıncı ay, 1. yıl veya tüm izlem süresinde büyüme hızı tedavi alan ve almayan hastalarda benzerdi (Tedavi alanlarda  $5,06 \pm 1,90$ ; tedavi almayanlarda  $5,14 \pm 2,1$ ,  $p=0,819$ ). Hem YBPG grubunda hem de HH grubunda hedef boy SDS ile nihai boy SDS arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif kolerasyon görüldü. Her iki hasta grubunda ilk değerlendirmedeki boy SDS hedef boy SDS farkı ile nihai boy SDS hedef boy SDS farkı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü güçlü kolerasyon mevcuttu. Sonuç olarak birbirinden ayırt edilmesi oldukça zor iki grup olan HH ve YBPG’li hastaların boy prognozu açısından benzer özelliklere sahip olduğu; her iki grubun da hedef boylarına büyük oranda ulaştığı saptandı. HH grubundaki hastaların YBPG’li gruba göre ilk değerlendirme, hedef ve nihai erişkin boylarının daha uzun ancak tüm izlemdeki uzama hızının daha az olduğu görüldü. Ön görüldüğü üzere HH grubunun puberte başlama ve ilerleme bulguları YBPG grubuna göre anlamlı derecede hem daha az hem de daha geçti. YBPG grubunda testosteron ile puberte indüksiyonun boy ve puberte prognozu üzerinde etkisi olmadığı; YBPG’li hastaların gecikmiş ancak hızlı bir büyüme atağı döneminin ardından sahip oldukları genetik potansiyele ulaştığı görüşünü desteklenmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Gecikmiş puberte, yapısal büyüme puberte gecikmesi, hipogonadotropik hipogonadizm, hedef boy, nihai erişkin boy



## ABSTRACT

**Dogan O, Evaluation of Long-Term Height and Puberty Development in Boys with Constitutional Growth Delay in Puberty and Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism Presenting Due to Delayed Puberty**, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Pediatrics, 2023. Delayed puberty is defined as the absence of physical signs of puberty up to a certain age (2 to 2.5 standard deviations above the mean age) in the population and affects approximately 2% of adolescents. The most common cause of delayed puberty is constitutional delay in growth and puberty (CDGP) which is followed by primary hypogonadism, functional hypogonadotropic hypogonadism (FHH), and secondary hypogonadotropic hypogonadism (HH), respectively. The aim of the present study is to compare the age of pubertal onset, pubertal prognosis and final adult heights of patients with the diagnosis of CDGP and HH, during their longterm follow up. The hospital files of 1654 male patients older than 14 years of age who were evaluated for delayed puberty between 01.01.2002 and 01.04.2022 in Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Pediatric Endocrinology and Hacettepe University Faculty of Medicine Endocrinology Department outpatient clinics were reviewed retrospectively. Among the years 2002-2014, 58; Between 2014-2022, 133 patients were included in the study. The mean age at first evaluation was  $14.59 \pm 0.92$  years; The mean height at the first evaluation was  $154 \pm 9.45$  cm ( $-1.56 \pm 1$  SDS). A history of delayed puberty was present in the family of 57 patients (29.8%); Cryptorchidism in 28 (14.7%) patients; hypospadias 3 (1.6%) patients; and micropenis in 20 (10.5%) patients. The mean height of the patients was  $157.1 \pm 9.2$  cm in the 6th month,  $160.9 \pm 9.1$  cm in the 1st year, with an average growth rate of  $6.88 \pm 3.46$  cm/year in the first 6 months and  $7 \pm 2.5$  cm/year in the first 1 year. In the whole follow-up, the growth rate was  $5 \pm 2$  cm/year. A total of 167 patients had reached final adult height (FAH). When the FAH was evaluated according to the target height, 147 (88%) had a height consistent with target height; 13 of them (7.8%) were short; 7 (4.2%) were found taller. The mean final height of the patients was  $172.1 \pm 7.2$  cm ( $-0.53 \pm 0.97$  SDS). distribution of the patients according to the final diagnosis revealed that 149 (78.01%) of the patients had CDGP; 12 (6.28%) had partial HH; 30 (15.7%) had complete HH. While 97 (50.8%) of the patients were followed without treatment; 52 (27.2%) of them had testosterone induction; 37 (22%) received testosterone replacement. Of the 191 patients evaluated in the study, 80 (41.9%) were of normal weight, 56 (29.3%) were underweight, 44 (23%) were overweight, and 11 (5.8%) were obese. A statistically significant positive strong correlation was found between BMI SDS and initial height SDS and final height SDS. The final height was  $179 \pm 7.9$  cm in patients with BMI SDS  $>2$ , while the final height was  $171.6 \pm 6.9$  cm in the remaining group. A strong positive correlation was revealed between target height SDS and final height SDS. Patients with HH had higher height and weight compared to the CDGP. The frequency of cryptorchidism and penile anomaly was significantly higher in HH patients than in CDGP patients. FSH, LH,

testosterone, prolactin, ACTH, cortisol, IGF 1, IGFBP-3, TSH and free T4 levels did not differ between the CDGP and HH groups. When the HH and CDGP groups were compared in terms of the development of puberty findings, 29 (69%) patients from the HH group; on the other hand, all of the CDGP group started puberty in the follow-up; The difference between 12 (28.6%) patients in the HH group and 110 (73.8%) patients in the CDGP group was found to be statistically significant. While the mean height of HH patients at 6th months and first year was higher than CDGP patients, the growth rate at 6th months and first year was lower than that of CDGP patients. When compared according to final height, the mean FAH of HH patients was higher than that of CDGP patients. Initial evaluation delta height SDS and final delta height SDS were statistically significantly higher in the CDGP group than in the HH group. Final height status according to target height was evaluated for 128 (85.9%) patients with CDGP and 39 (92.8%) patients with HH. It was determined that 115 (89.9%) patients from the CDGP group and 32 (82%) patients from the HH group had a FAH consistent with the target height. The mean FAH of patients with CDGP who received testosterone induction therapy was  $172.9\pm 7$  cm, and  $170.6\pm 6.45$  cm for those who did not receive treatment. The growth rate at 6 months, 1 year, and throughout the follow-up period was similar in patients who received and did not receive treatment (Received  $5,06\pm 1,90$ ; not receive treatment  $5,14\pm 2,1$ ,  $p=0,819$ ). Statistically significant positive correlation was seen between target height SDS and final height SDS in both CDGP group and HH group. In both patient groups, it was revealed that there was a statistically significant positive and strong correlation between the height SDS target height SDS difference in the first evaluation and the final height SDS target height SDS difference. As a result, patients with HH and CDGP, which are two groups that are difficult to distinguish from each other, have similar features in terms of height prognosis. It was determined that both groups reached their target heights to a great extent. It was observed that the patients in the HH group had higher initial, target and final heights than the group with CDGP, but the growth rate during follow-up period was lower. As predicted, puberty initiation and progression findings in the HH group were significantly less and more severe than in the CDGP group. In the CDGP group, induction of puberty by testosterone had no effect on height and onset of puberty. It was found that patients with CDGP had reached a FAH consistent with their genetic potential after a delayed but rapid growth

**Key words:** Delayed puberty, constitutional growth puberty delay, hypogonadotropic hypogonadism, target height, final adult height

## KISALTMALAR

<b>17-OHP</b>	: 17 Hidroksi Progesteron
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon
<b>AMH</b>	: Antimülleryen Hormon
<b>BH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>DHEA</b>	: Dehidroepiandrosteron
<b>DHEAS</b>	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
<b>FHH</b>	: Fonksiyonel Hpogonadotropik Hipogonadizm
<b>FISH</b>	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
<b>FMPP</b>	: Ailesel Erkek Sınırlı Puberte Prekoks
<b>FSH</b>	: Folikül Uyarıcı Hormon
<b>GHRH/GRH</b>	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
<b>hCG</b>	: İnsan Koryonik Gonadotropini
<b>HH</b>	: Hipogonadotropik Hipogonadizm
<b>Hiper H</b>	: Hipergonadotropik Hipogonadizm
<b>HHG</b>	: Hipotalamik Hipofiz Gonadal
<b>ICD</b>	: The International Classification of Diseases
<b>ICMA</b>	: İmmünokemiluminesan Deney
<b>IFMA</b>	: İmmüno Florometrik Analiz
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>IGFBP-3</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3
<b>INSL3</b>	: İnsülin Benzeri Faktör 3
<b>IRMA</b>	: İmmüno Radyometrik Analiz
<b>İHH</b>	: İdiyopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm
<b>KAH</b>	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
<b>KHH</b>	: Kalıcı/Konjenital Hipogonadotropik Hipogonadizm
<b>KISS1R</b>	: Kisspeptin 1 Reseptörü
<b>KS</b>	: Kallmann Sendromu

<b>L-DOPA</b>	: Levodopa
<b>LH</b>	: Luteinize Edici Hormon
<b>MAS</b>	: Mc Cune Albright Sendromu
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NF1</b>	: Nörofibromatozis 1
<b>NGS</b>	: Yeni Nesil Dizileme
<b>nIHH</b>	: Normosmik İdiyopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm
<b>Örn.</b>	: Örneğin
<b>PA</b>	: Prematür Adrenarş
<b>PCB</b>	: Poliklorlu Bifenil
<b>PP</b>	: Puberte Prekoks
<b>PT</b>	: Prematür Telarş
<b>SDS</b>	: Standart Sapma Skoru
<b>SGA</b>	: Gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı
<b>sT4</b>	: Serbest Tiroksin Hormonu
<b>TGF-Beta</b>	: Transforming Growth Factor- $\beta$
<b>TSH</b>	: Tiroid Uyarıcı Hormon
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>YBPG</b>	: Yapısal Büyüme Puberte Gecikmesi

## ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1	Hipotalamik hipofizyal gonadal (HHG) aksı, geri bildirim mekanizmalarını ve bu sisteme etki eden diğer faktörler.	9
2.2	Tanner evreleme sistemi .	11
2.3	Prader Orşidometre	13
2.4	Pubertal büyüme atağı sırasında endokondral kemik oluşumunun karmaşık endokrin düzenlemesini özetleyen diyagram.	14
2.5	Kortikal gri cevher gelişiminin dinamik dizisinin sağ temporal ve pariyetal yönden görünümleri.	17
2.6	Gonadotropik eksen aktivasyonunda yer alan gen ağı.	22
2.7	Puberte gecikmesi olan bir hastanın ilk değerlendirme algoritması.	32

## GRAFİKLER

<b>Grafik</b>		<b>Sayfa</b>
4.1	Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların boy izlem verileri, cm.	47
4.2	Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların boy izlem verileri, SDS.	47
4.3	Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların büyüme hızı verileri.	48
4.4	Hastaların final tanı ve uygulanan tedavi dağılımları.	49
4.5	Kemik yaşı ve izlem süresinde boy uzama miktarı arasında kolerasyon eğrisi.	50
4.6	Hedef boy ile nihai boy arasında kolerasyon eğrisi.	50
4.7	Nihai boy (SDS) ve hedef boy (SDS) farkı ile ilk değerlendirmedeki boy (SDS) ve hedef boy (SDS) farkı arasındaki kolerasyon eğrisi.	51
4.8	YBPG-HH tanılı hastalarda izlem süresinde boy değişim (cm) grafiği.	56
4.9	YBPG-HH tanılı hastalarda izlem süresinde boy değişim (SDS) grafiği.	57
4.10	YBPG ve HH tanılı hastaların $\Delta$ boy değişimi.	57
4.11	YBPG-HH tanılı hastalarda izlem süresinde büyüme hızı (cm/yıl) grafiği.	58
4.12	YBPG tanısı olan hastalarda indüksiyon tedavisinin boy değişimine etkisi (cm).	59
4.13	YBPG tanısı olan hastalarda indüksiyon tedavisinin boy değişimine etkisi (SDS).	60
4.14	YBPG tanısı olan hastalarda indüksiyon tedavisinin büyüme hızına etkisi (cm/yıl).	61

## TABLOLAR

Tablo		Sayfa
3.1	Çalışmanın örneklem yapısı.	41
4.1	Hastaların başvuru klinik özellikleri ve aile öyküsü.	44
4.2	Hastaların başvuru puberte bulguları.	45
4.3	Tüm hastaların laboratuvar inceleme sonuçları.	46
4.4	Tüm hastaların izlemde puberte bulguları.	46
4.5	Tüm hastaların izlemde boy bulguları.	48
4.6	Tüm hastaların final tanı ve tedavi bilgileri.	49
4.7	YBPG ve HH tanıli hastaların başvuru klinik özellikleri ve aile öyküleri.	52
4.8	YBPG ve HH tanıli hastaların vücut ağırlıklarının VKİ SDS verilerine göre sınıflandırılması.	53
4.9	YBPG ve HH tanıli hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırması.	53
4.10	HH tanıli hastaların MRG sonuçları.	54
4.11	HH hastalarının genetik analiz sonuçları.	54
4.12	YBPG-HH tanıli hastaların izlemde puberte bulguları. <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
4.13	YBPG-HH tanıli hastaların izlemde boy bulguları.	55
4.14	YBPG-HH tanıli hastaların hedef boya göre final boy değerlendirme bulguları.	55
4.15	YBPG tanısı olan hastalarda tedavi sonuçlarının karşılaştırması.	59
4.16	YBPG'li testosteron indüksiyon tedavisi alan ve almayan hastaların hedef boya göre final boy değerlendirme bulguları.	60

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Puberte, çocukluktan üreme kapasitesine sahip yetişkin bir bireye ulaşmak için geçirilen evrensel olgunlaşma sürecidir. Ergenliğin başlaması, sürdürülmesi ve tamamlanması için sağlıklı bir hipotalamo-hipofiz gonad (HHG) eksenine ihtiyaç vardır. Ergenlik süreci hipotalamustan artan genlik ve frekans ile pulsatil bir tarzda gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgılanmasıyla başlar. GnRH, hipofizer gonadotrop hücrelerden luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımını uyarır. Bu gonadotropinler, gonad düzeyinde östrojen ve testosteron salınımını uyarır (1).

Puberte gecikmesi, popülasyonda belirli bir yaşa kadar (ortalama yaşın 2 ila 2.5 standart sapma üzerinde) ergenliğin fiziksel belirtilerinin gelişmemesi olarak tanımlanır ve ergenlerin yaklaşık %2'sini etkiler (2). Kızlarda meme gelişiminin olmaması veya telarştan (meme gelişimi) 4 yıldan fazla zaman geçtiği halde menarş görülmemesi, erkeklerde 14 yaşına kadar testis boyutlarında büyüme olmaması veya testis gelişiminin başlangıcı ile pubertenin tamamlanması arasında 4 yıldan fazla sürenin geçmesi olarak tanımlanır (3,4). Pubarş, adrenal bezlerin olgunlaşmasından (adrenarş) kaynaklanabileceğinden ve genital kıllanmanın başlangıcı HHG eksenini aktivasyonundan bağımsız olabileceğinden, tanımda genellikle pubarş dikkate alınmaz. Bununla birlikte, ergenliğin zamanlamasında, Afrikalı Amerikalı kızlarda beyaz yaşlılarına kıyasla daha erken ergenlik başlangıcı gibi ırksal ve etnik farklılıklar vardır (3). Bu ırksal, sosyal ve etnik farklılıklar, pubertal bozuklukların değerlendirilmesi ve tedavisi ile ilgili kararlar verilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Puberte gecikmesinin en yaygın nedeni yapısal büyüme ve püberte gecikmesidir (YBPG). Yapısal büyüme ve püberte gecikmesinin nedeninin GnRH'nin epizodik veya pulsatil salınımını başlatmak için sinerji oluşturan hipotalamik nöron ağlarından GnRH üretimindeki işlevsel bir gecikme olduğu düşünülmektedir. Genellikle ergenlik gecikmesine büyüme geriliğinin de eşlik ettiği bu durum YBPG olarak adlandırılır (2). Puberte gecikmesi olan geniş bir hasta grubunun dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, çalışmaya katılanların %53'ünde YBPG, %13'ünde primer hipogonadizm, %19'unda fonksiyonel hipogonadotropik hipogonadizm (FHH),



%12'sinde ise hipogonadotropik hipogonadizme sebep olan izole GnRH eksikliği, Kallman sendromu veya merkezi sinir sistemi tümörü olduğu saptanmıştır (5).

Klinik pratikte YBPG ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan durum HHG aksının herhangi bir yerinde patoloji sonucu meydana gelen gonad yetersizliğidir (hipogonadizm). Hipogonadizm patofizyolojik olarak HHG aksının etkilendiği yere, laboratuvar olarak da LH ve FSH'ın dolaşımdaki seviyelerine göre sınıflandırılır

Primer hipogonadizmde, gonad boyutları küçük, serum gonadal steroid konsantrasyonları düşük ve serum gonadotropin (LH ve FSH) konsantrasyonlarının yüksekliği ile karakterizedir. Primer hipogonadizmin sık görülen nedenleri Turner sendromu, Klinefelter sendromu, kemoterapiden kaynaklanan gonad hasarı, radyoterapi, otoimmün veya enfeksiyon sonrası hasar, kriporşidizm veya erkeklerde testosteron biyosentez bozuklukları gibi gonad fonksiyonunun yetersiz olduğu hastalıklardır. Nadiren, LH ve FSH'nin moleküler yapısındaki kusurlardan veya gonad hücreleri membran reseptörlerindeki kusurlardan kaynaklanır. Addison hastalığı, tip 1 diyabet ve hipoparatiroidizm gibi otoimmün hastalığı olan bireylerde primer hipogonadizmin sebebi tip 1 ve tip 2 otoimmün poliglandüler sendrom olabilir. Galaktozemili hastalarda galaktoz metabolitlerinin toksisitesine sekonder primer hipogonadizm %50 oranında gelişir (4).

Hipogonadotropik hipogonadizm, serum gonadal steroid konsantrasyonları düşük ve bununla uyumsuz bir şekilde serum LH ve FSH konsantrasyonları da düşük veya normaldir. GnRH'nin salgılanmasında veya etkisinde yetersizlik söz konusudur. Bu durum ön hipofizden LH ve FSH salgılanmasının yetersizliğine yol açar, bu da gonadal steroidlerin yetersiz salgılanması ile sonuçlanır. Hipogonadotropik hipogonadizmin ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan klinik durum YBPG'dir. YBPG erkek çocuklarda daha sık görülür ve çoğunlukla normal pubertenin bir varyantıdır. Ancak, yukarıda belirtilen zaman noktalarına göre ikincil cinsel özelliklere sahip olmayan çocukların YBPG tanısı konulmadan önce HH açısından da değerlendirilmesi gerekir (1). Ayrıca puberte gecikmesi hem hasta hem de ebeveynler için önemli bir stres faktörüdür. Bu konuda yapılan bir çalışma, tedavi edilmeyen YBPG'li erkeklerin yarısından fazlasının, büyüme gecikmelerinin sosyal ve skolastik başarılarını etkilediğini hissettiklerini göstermiştir (3). Kızlar ise bu durumdan daha az ölçüde etkilenmiştir (3).

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm veya konjenital hipogonadotropik hipogonadizm olarak da bilinen izole GnRH eksikliği, çeşitli genetik mutasyonlardan kaynaklanabilir. Bazı hastalarda, Kallmann sendromu olarak bilinen anosmi (koku duyusu yokluğu) veya orta hat defektleri (yarık dudak/damak), sensörinöral tipte işitme kaybı, sinkinezi (ayna hareketleri), tek taraflı böbrek agenezisi veya iskelet kusurları dahil olmak üzere diğer konjenital anomalilerle birlikte görülür. Bu bozuklukların farklı ailesel kalıtım şekilleri olabilir. Ancak birçok vaka değişken klinik seyri ve/veya ayrıntılı bir aile öyküsü alınamaması nedeniyle sporadik olarak değerlendirilebilmektedir (6). İdiyopatik HH, hastaların yaklaşık yüzde 10 ila 15'inde yaşamın ilerleyen dönemlerinde geri dönüşümlü olabilir (6). Karakteristik fenotipik özelliklerden herhangi birine sahip olmayan 18 yaşın altındaki hastalarda izole GnRH eksikliğini YBPG'den ayırt etmek zordur. Ayrıca, puberte gecikmesi sınıflarının bir noktaya kadar genetik örtüşme gösteriyor olması da muhtemeldir. YBPG vakalarının bazılarının, izole GnRH eksikliği genlerindeki heterozigot mutasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7).

Fonksiyonel HH, yetersiz beslenme (anoreksiya nervoza dahil), kronik hastalık (örn., inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı), hipotiroidizm, hipoparatiroidi ve aşırı egzersiz gibi altta yatan bir tıbbi durumlara bağlı olarak hipotalamik düzeyde GnRH salınımının gecikmesine bağlı gelişir. Etkilenen hastalarda tipik olarak puberte gecikir. Puberte gelişiminde rolü olan genlerin mutasyonları dışında hipotalamohipofizer bölgeyi içeren yapısal bozukluklar, hemokromatoz, travma veya tümörler (özellikle kraniyofaringioma) gibi hipotalamik veya hipofiz bozuklukları ikincil hipogonadizme neden olabilir. Çocukluk çağında kanserden kurtulan erkeklerde yapılan bir çalışma, bu hastaların %25'inde gonad yetersizliği olduğunu göstermiştir (8).

Serum gonadotropin ve gonadal seks steroid serum konsantrasyonlarının ölçümü genellikle primer ve sekonder hipogonadizmi birbirinden ayırt ettirebilse de, ergenlik döneminde HH ile ilişkili belirli bir puberte gecikmesi etyolojisini kesin olarak ortaya koymak zor olabilir. Bu bozuklukların çoğunda ortak olarak GnRH'ın salgılanmasında ve/veya etkisinde bir azalma olduğu için, zaman içinde seri gözlemler dışında tek bir test, YBPG'yi diğer gecikmiş puberte nedenlerinden, özellikle izole

GnRH eksikliğinden güvenilir bir şekilde ayırt ettiremez (9,10). Sonuç olarak, değerlendirmedeki ilk adım, eksiksiz bir öykü ve fizik muayenedir.

Ayrıntılı öykünün yanı sıra, boy, kilo, kulaç boyu ve ikincil cinsiyet özelliklerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi de, hasta tarafından fark edilmeyen pubertenin erken belirtilerinin fark edilmesi açısından tanıda büyük önem taşımaktadır. Bir veya iki yıl boyunca boy ölçümleri ve testis boyutu veya meme gelişimi değerlendirilmesinin yapılması, pubertal değişikliklerin varlığını veya yokluğunu ve bunların ilerlemesini doğrulamanın yanı sıra tanıyı netleştirmeye yardımcı olacaktır. İkincil cinsel özellikler, Tanner evrelemesi olarak da bilinen cinsel olgunluk derecelerine göre evrelendirilmelidir. Puberte gelişiminin en erken belirtileri, erkeklerde 4 mL veya daha büyük bir testis hacmi ve kızlarda meme tomurcuklanmasının görülmesidir. Pubertenin başlangıç belirtileri mevcutsa, hasta ve aileye pubertenin büyük olasılıkla ilerleyeceği konusunda güvence verilebilir. Bununla birlikte, boylamsal takip esastır. Çünkü bazı çocuklar puberte gelişiminin ilk belirtilerini gösterir, ancak daha sonra puberte ilerlemesi durur. Bu patern, izole GnRH eksikliği olan bazı çocuklarda görülebilir.

Bazı pubertal gelişim belirtileri olan ve altta yatan bir hastalık kanıtı olmayan hastalar için rutin laboratuvar taraması yapılabilir ancak zorunlu değildir. Bu hastalar 3-6 aylık aralıklarla klinik olarak takip edilip ergenlik ilerlemiyorsa tetkik edilebilir. Pubertesi başlamayan, durmuş veya gecikmiş puberteye sahip hastalarda kemik yaşı tayini, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, kan üre nitrojeni, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri, hipotalamik GnRH sekresyonunu etkileyebilecek çölyak hastalığı açısından doku transglutaminaz-immünoglobulin A antikoru, primer ve sekonder hipogonadizmi ayırt etmek için östradiol (kızlar) veya testosteron (erkekler) ile birlikte serum LH ve FSH ölçümleri yapılmalıdır. YBPG ve izole GnRH eksikliğini ayırt etmek için GnRH stimülasyon testlerinin ayırıcı tanıdaki duyarlılığı düşük olup rutin olarak yapılması önerilmemektedir (11). Klinik olarak "durmuş" puberte olarak ortaya çıkabilen hiperprolaktinemiye saptamak için serum prolaktin düzeyi ölçülmelidir. Gecikmiş ergenliğe eşlik eden boy kısalığının bir nedeni olarak büyüme hormonu (GH) eksikliği veya direnci olasılığını dışlamaya yardımcı olmak için İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) düzeyi ölçülebilir. Özellikle uzama hızı aniden

yavaşlamışsa ve kemik yaşı önemli ölçüde gecikmişse tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmelidir.

Gonadotropin düzeyleri yüksek ve seks hormon düzeyleri düşük olan bireylerde primer hipogonadizm (hipergonadotropik hipogonadizm) düşünülmelidir. Bu hastalarda temel laboratuvar testlerine ek olarak, kızlarda Turner ve erkeklerde Klinefelter sendromu olasılığını değerlendirmek için primer hipogonadizmi olan her hastada karyotip analizi yapılmalıdır. Anosmi veya ilişkili konjenital anomaliler (örn. orta hat defektleri [yarık dudak/damak], nörosensoriyel işitme kaybı, sinkinezi, tek taraflı renal agenezi veya sindaktili dahil olmak üzere iskelet defektleri) nedeniyle izole GnRH eksikliğinden kuvvetle şüpheleniliyorsa bu konuda daha önce çalışılmış genleri içeren genetik test panelleri çalışılabilir. Kisspeptin ile stimülasyon testi, YBPG ve izole GnRH eksikliği/Kallmann sendromu olan hastaları ayırt etmeye yardımcı olacak umut verici bir yaklaşımdır (12). Serum inhibin B, erkek çocuklarda gonad fonksiyonunun biyokimyasal indeksi olarak kullanılabilir. Hipogonadotropik hipogonadizmi olan ve nedeni net olmayan bireyler için, çok düşük bir inhibin B seviyesinin, YBPG'den ziyade izole GnRH eksikliği ile ilişkili olması daha olasıdır. Bununla birlikte, inhibin B seviyeleri, YBPG ile izole GnRH eksikliğinin daha hafif formları arasında ayırım yapmak için yardımcı değildir (13). Hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konulan hastalarda özellikle nörolojik semptomlar veya belirtileri olan hastalarda sellar bölgeyi değerlendirmek için kraniyal MRG ile görüntüleme yapılmalıdır.

Altta yatan belirli bir bozukluk tanımlanabiliyorsa, tedavi bu bozukluğa yönelik olmalıdır. Turner veya Klinefelter sendromu gibi primer gonadal yetmezliği olan hastalar için seks hormonu replasmanı tedavinin temelini oluşturur. YBPG ve izole GnRH eksikliği arasında ayırım yapmanın tanısız zorlukları vardır. Her iki durum için de ilk terapötik yaklaşım benzerdir (7,14). İki ana seçenek, hasta ve aile ile konuşarak, psikolojik destek ile "dikkatli bekleme" veya erkeklerde testosteron ve kızlarda östradiol ile kısa süreli hormonal tedavidir. Kısa süreli hormonal tedavi, 14 yaşından büyük erkek çocuklar veya 13 yaşından büyük, ergenlik belirtisi göstermeyen veya çok az belirti gösteren kızlar için hastanın gecikmeyle ilgili ciddi psikososyal endişeleri varsa uygun olabilir (7). GnRH eksikliğinin genetik bir etiyolojiye bağlı olduğu bazı durumlarda bile seks steroid hormon tedavisinin puberteyi indüklediği

gösterilmiştir (7). Ekzojen seks steroidi uygulaması epifizyal olgunlaşmayı hızlandırmasına rağmen, çoğu çalışma, sınırlı süreler için düşük doz seks steroid tedavisinin (puberte indüksiyonunun) yetişkin boyunu olumsuz etkilemediğini göstermektedir (15). Kanıtlanmış büyüme hormonu eksikliği olmayan hastalarda büyüme hormonu tedavisinin yeri ise tartışmalıdır. Bir nöropeptid olan Kisspeptin, GnRH salınımının kontrolünde merkezi bir faktör olarak ortaya çıkmıştır. Kisspeptin replasmanının HH tedavisinde bir değeri olup olmadığını anlamak için araştırmalar devam etmektedir (16,17).

Bu çalışmanın amacı; erkek çocuklarında puberte gecikmesinin en sık karşılaşılan ve erken dönemde birbirinden ayırt edilmesi oldukça zor iki nedeni olan HH ve YBPG'nin; uzun dönem izlem sırasında boy prognozlarını; YBPG tanısı takip edilen ve testosterone ile puberte indüksiyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastaların boy ve puberte prognozlarının karşılaştırılarak elde edilen verilerle hastalar ve ailelerine somut veriler sunulması hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Puberte Tanımı

Ergenlik, ikincil cinsel özelliklerin ve üreme yeteneğinin kademeli gelişimi ve bir büyüme atağının meydana geldiği ve nihai yetişkin boyuna ulaşıldığı gelişim aşamasıdır. Bu dönemde büyüme gibi niceliksel değişikliklerin yanı sıra cinsel yönelim gibi gelişimsel değişiklikler de meydana gelir (18). Puberte terimi, daha çok bu dönemdeki hormonal ve buna eşlik eden cinse özgü bedensel değişiklikleri ifade eder. Buna karşın “adölesan” terimi bedensel değişikliklerin yanı sıra psikososyal değişiklikleri de kapsayan yaşam dönemini tanımlamak için kullanılır. Türkçe’de puberte dönemi “ergenlik” sözcüğü ile ifade edilir; “buluğ” ve “delikanlılık” gibi kavramlar ise adölesan terimini karşılamak için kullanılır.

### 2.2. Ergenliğin Başlangıcını Ne Kontrol Eder?

Pubertal gelişim, HHG eksenini tarafından kontrol edilir. Bu eksen, fetal gelişim sırasında, kızlarda ve erkeklerde yaşamın ilk altı ayında aktiftir. Doğumdan sonra, gonadotropin ve cinsiyet steroid seviyeleri en düşük seviyeye iner, ancak 1 aylıkken tekrar yükselir (19). Erkek ve kız bebeklerde östradiol konsantrasyonları benzer iken, erkeklerde testosteron konsantrasyonları çok daha yüksektir. Kız bebeklerde östradiol konsantrasyonları, yetişkinlere kıyasla nispeten daha düşüktür, ancak erkeklerde testosteron konsantrasyonları, 2-3 aylıkken yaklaşık 2-10 nmol/l'lik orta pubertal seviyelere kadar ulaşır. Hem gonadotropin düzeyleri hem de cinse özgü seks steroidlerinin yüksek olduğu bu dönem "mini puberte" olarak adlandırılır (20). Mini puberte dönemindeki hormonal aktivasyonun testislerin skrotuma inmesi ve germ hücre matürasyonu gibi etkilerinin olduğu ileri sürülmektedir (21). HHG eksenini aktivitesinin bu periyodunu takiben, ergenliğe kadar nispi bir durgunluk aşaması vardır. Bu uyku döneminden sonra, hipotalamustan GnRH'nın pulsatil bir şekilde salgılanmasıyla, hipofizden LH ve FSH da pulsatil olarak salgılanarak puberte sürecini başlatır (20) (Şekil 2.1).

Günümüze kadar puberteyi başlatan mekanizma ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda puberte başlamasını tek bir mekanizma ile açıklamanın güç olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır. Tek bir tetikleyici yerine bir dizi genetik sinyalin,

hipotalamustan GnRH ve hipofizden FSH/LH salınımını başlatmak için uyum içinde hareket ederek puberteyi başlattığı düşünülmektedir (20).

Kisspeptinin puberte başlamasında anahtar rol oynayan bir nöropeptid olduğu ve G-protein kenetli reseptörüne (KISS1R) bağlanarak püberte başlangıcı için bir dizi olayın gerçekleşmesini sağladığı düşünülmektedir. Kisspeptin salınımı için uyarının ne olduğu ise henüz bilinmemektedir. Ayrıca kisspeptinin KISS1R'ye bağlanmasının puberteyi başlatan tetikleyici faktör olarak tek başına yeterli olmadığı düşünülmektedir. Nörokinin B ilişkili sinyallerin de GnRH nöronlarının aktivasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir (22).

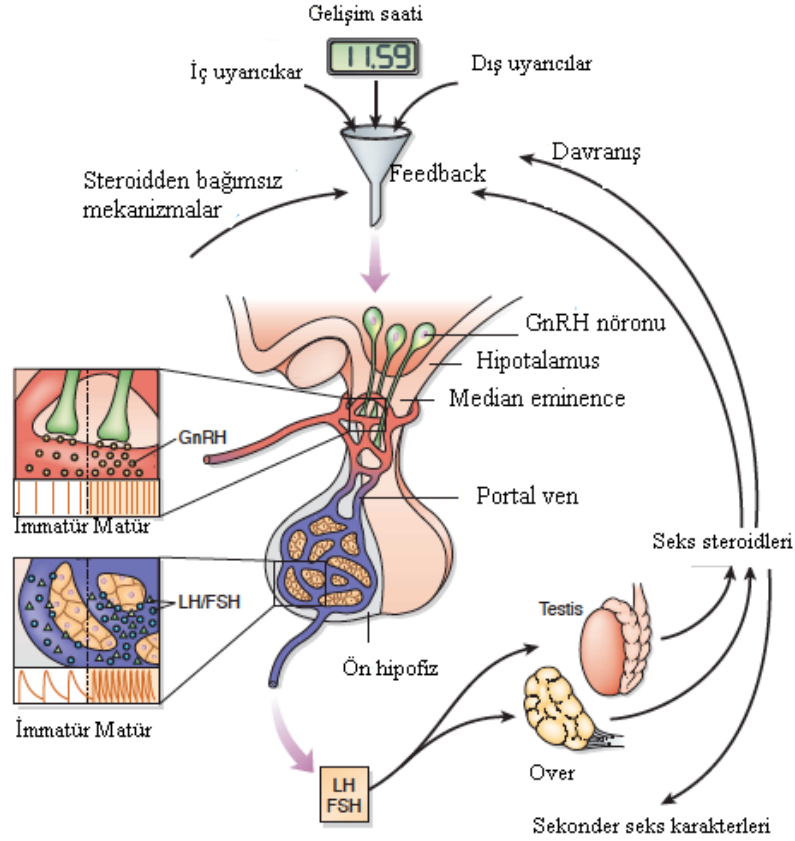
Pubertenin başlamasında zamanlamayı genetik ve çevresel faktörler belirler. Pubertal zamanlamadaki varyasyonun %50 ila 80'inin genetik faktörlere bağlı olduğu ve puberteye geç giren bireylerin sıklıkla benzer bir örüntü izleyen bir ebeveyne sahip olduğu tahmin edilmektedir. Ancak bunların dışında başka faktörlerin de olduğu düşünülmektedir. Örneğin, son araştırmalar Hintli, Bangladeşli ve Pakistanlı çocukların puberteye nispeten erken girme eğiliminde olduğunu göstermiştir (23). Bunun, sosyoekonomik ve beslenme durumu gibi karıştırıcı faktörlerin yanı sıra genetik faktörleri ne ölçüde yansıttığı belirsizdir. Son zamanlarda çocukluk çağında sıklığı artan obezitenin, büyüme ve puberte temposunu artırarak toplum düzeyinde ergenlik zamanlamasını etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda ise akut stresin puberteyi geciktirdiğini dolayısıyla puberte başlangıcında davranışsal ve duygusal koşulların rolününün olduğunu gösterilmiştir (24).

Endokrin bozucu bileşikler, hormonların sentezine ve/veya etkilerini göstermelerine müdahale edebilen ve ergenlik zamanlamasını değiştirdiği gösterilmiş çevresel kimyasallardır. Etkileri cinsel olarak dimorfiktir ve söz konusu bileşiğe ve maruz kalma süresine bağlıdır. Örneğin, poliklorlu bifenillerin (PCB'ler) erkeklerde ergenliğin gecikmesine neden olurken, kızlarda erken menarşa neden olduğu gösterilmiştir (25).

### **2.3. Normal Puberte Fizyolojisi**

Pubertenin gonadarş ve adrenarş olmak üzere iki ayrı bileşeni vardır. GnRH stimülasyonu sonucu salgılanan FSH ve LH kızlarda over, erkeklerde testis dokusunda morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere neden olur. FSH, erkeklerde sertoli

hücrelerini etkileyerek spermatogenezi başlatır, LH ise leyding hücrelerinde testosteron sentezini uyarmasının yanı sıra spermatogenezin devamından sorumludur.



**Şekil 2.1** Hipotalamik hipofizyal gonadal (HHG) aksı, geri bildirim mekanizmaları ve bu sisteme etki eden diğer faktörler.

(Sisk ve ark. (26)'ndan alınmıştır.)

Kızlarda ise LH teka hücrelerinden androstenedion ve testosteron salgılanmasını, FSH ise granüloza hücrelerinde androjenlerin aromatizasyonu yoluyla östrojen oluşumunu sağlar. Erkeklerde seks steroidi üretimi için LH yeterli iken, kızlarda LH ve FSH'in ortak etkisine ihtiyaç vardır. Bu süreçlerin tamamı gonadarşı oluşturur (4,27).

Adrenarş ise tipik olarak vücut kokusu, yağlı saç, hafif akne, koltuk altı ve kasık kıllarının (pubarş) gelişimini içerir. Bu belirtiler adrenal korteksin en iç tabakası olan zona retikularisin adrenal androjenler, özellikle dehidroepiandrosteron (DHEA) ve sülfat (DHEAS) ve androstenedion üretimi sonucu oluşur. Kadınlarda, DHEAS konsantrasyonları meme gelişiminden yaklaşık 24 ay önce artarken androstenedion ve

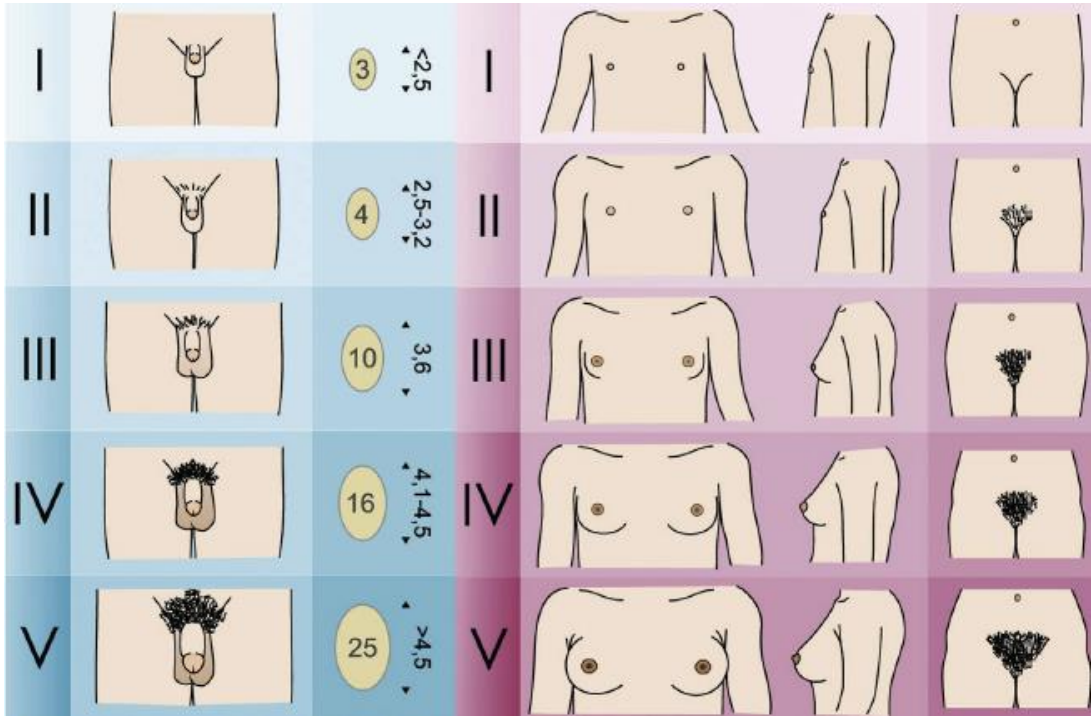


estron genellikle meme gelişiminden 12 ila 18 ay önce yükselir. Pubik kıllar ise özellikle testesteron konsantrasyonları ile ilişkilidir (28). Adrenal androjen salgılanması büyük ölçüde HHG aksının maturasyonundan bağımsız olduğundan kızlarda pubik kıllanma hipofiz/over maturasyonu hakkında bilgi vermez. Adrenarş, gebelik yaşına göre küçük doğma (SGA) öyküsü olan hastalarda ve obez olan gençlerde daha küçük yaşta ortaya çıkma eğilimindedir. Bu, 17-OH pregnenolonunu DHEA'ya dönüştüren ve dolayısıyla androstenedion ve testosteron üretimini kolaylaştıran 17,20 liyaz enzimi tarafından üretilen androjen artışını gösterir (29). Bu durumun özellikle klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi ve virilizan adrenal tümörler ile ilişkili bozukluklar gibi patolojik durumlardan temel farkları vardır. Adrenal tümörle ilişkili hiperandrojenizm, genellikle okul öncesi çocuklarda görülür. Hızlı ilerleyen ve fizyolojik adrenarş ile karşılaştırıldığında belirgin virilizasyon belirtilerinin görülmesi ile ayırt edilir (20).

Normal puberte başlangıç yaşı, kızlarda 8-13, erkeklerde 9-14 yaş olarak tanımlanmıştır. Ortalama olarak, ergenlik kızlarda 10,5; erkeklerde 11,5 yaşında başlamaktadır. Bu sınırlar Marshall ve Tanner tarafından yaklaşık elli yıl önce belirlenmiştir (30,31) (Resim 2) . Bununla birlikte, daha yakın tarihli çalışmalar bu sınırların kızlarda 2 yıl, erkeklerde ise 1,5 yıl kadar erkene çekilebildiğini göstererek puberte başlangıcı için normal yaş aralığının aşağı doğru revize edilmesi önerilmiştir (32). Ancak bu çalışmalarda ilginç bir şekilde, menarş yaşı son birkaç dekatda değişiklik göstermeyerek 12,34 ile 12,8 arasında seyretmektedir (33,34). Sonuçta fazla kilolu kızlardaki adipoz dokunun gerçek telarş gibi yanlış yorumlanmış olması olasılığı ve normal ergenlik yaşı düşürüldüğünde ciddi patolojik tanılarının kaçırılması ihtimali göz önüne alınarak normlarda değişiklik yapılmamıştır (35). Erkeklerde ise ergenlik yaşı ile ilgili bir erkene kayma tartışması yapılmamaktadır. Ülkemizde bu konuda 1970'li yıllardan bu yana yapılan pek çok çalışmada ergenlik başlama yaşında diğer ülkelerden farklı bir durum olmadığı ortaya koyulmuştur (36,37).

### 2.3.1. Pubertenin Değerlendirilmesi ve Evrelemesi

Ergenlik evresini doğru değerlendirmek pübertal gelişimin değerlendirilmesi için önemlidir. Tanner evreleme sistemi, ergenlik gelişimini değerlendirmek için sıklıkla kullanılan yöntemdir. Tanner evreleme sistemi, erkeklerde testislerin büyüklüğü, pubik kıllarının gelişimini; kızlarda meme ve pubik kılların gelişimini tanımlar. Her iki cinste de puberte gelişimi 5 evrede değerlendirilmektedir (30,31) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Tanner evreleme sistemi .  
(Wood ve ark. (20)'ndan alınmıştır.)

### 2.3.2. Kızlarda Normal Puberte

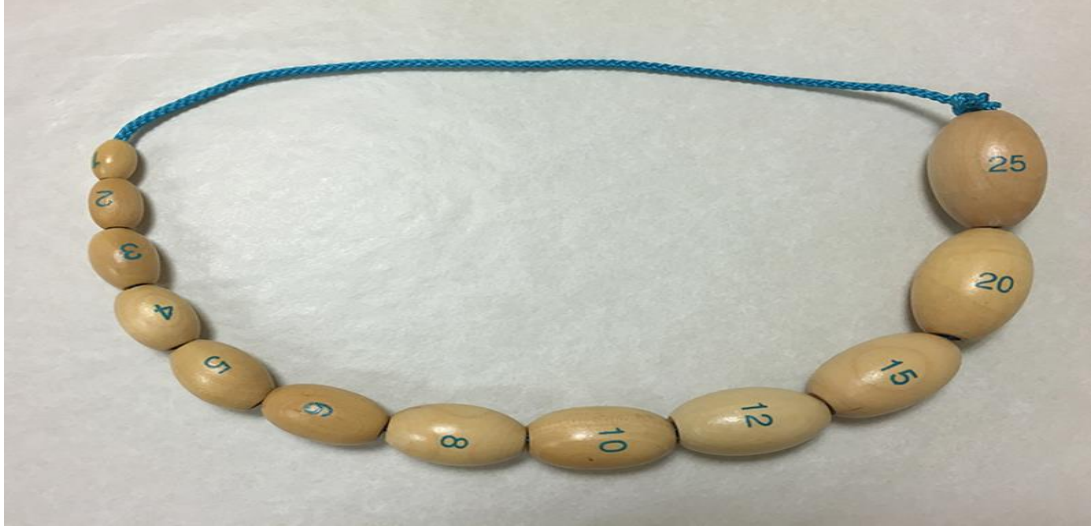
Kızlarda puberte başlangıcının belirteci meme dokusunun gelişmesidir. Bu durum gonad üzerinde etkili olan gonadotropin üretiminin bir işaretidir. Kızlar, hızla artan östrojen seviyelerinin bir sonucu olarak kısa süre sonra daha hızlı büyümeye başlarlar. Kızlarda en yüksek büyüme hızı evre 2-3 civarındadır. Menarş tipik olarak büyüme hızı düştüğünde ve epifizleri kapanmasına yakın dönemde gerçekleşir (20). Meme gelişimi başlarken tek taraflı ve ağrılı olabilir. Estrodiolün etkisi ile özellikle labia minorada olmak üzere genital genişleme, mons pubiste yağ depolanması,

kilitöriste hafif büyüme; vajinal mukozanın kalınlaşması ve renginin parlak kırmızıdan soluk pembeye dönmesi; uterus ve endometrium boyutlarında artma; kadınlara özgü yağ dağılımı gibi vücut kompozisyonunda değişiklikler olur. Adrenarşa bağlı olarak pubik ve aksiller kıllanma genellikle meme gelişiminden 6-9 ay sonra olmaktadır. Vakaların %20'sinde pubik kıllanma puberte başlangıcının ilk bulgusu olabilir (4).

### 2.3.3. Erkeklerde Normal Puberte

Erkeklerde puberte başlangıcının belirtisi, testis hacminin 4 ml ve üzerine çıkması ya da testis uzun çapının 25 mm'nin üzerinde olmasıdır. Bu durum, gonadotropin üretiminin de bir belirtisidir. Testis hacmi Prader Orşidometresi ile kıyaslama yapılarak değerlendirilir (Şekil 2.3.). Pubertal büyüme atağı, yaklaşık 8-10 ml'lik bir testis hacminde, dolaşımdaki testosteron konsantrasyonlarının yükselmesiyle başlar (20). Erkeklerde hastalar ve aileler tarafından pubertenin ilk fark edilen bulgusu genellikle pubik kıllanmadır. Pubik ve aksiller kıllanma kızlarda olduğu gibi erkeklerde de adrenal androjenlerin etkisiyle olur. Erkeklerde puberteye özgü fiziksel değişiklikler büyük ölçüde testesteron salgısındaki artışa bağlıdır. Genel olarak hızlı büyüme atağı, ses değişiklikleri, akne ve aksiller kıllanma pubertenin ortasında meydana gelir. Erkeklerde ses kalınlaşması ortalama 14, yüz kıllanması 14,5 yaşında başlamaktadır. Erkeklerde aksiller kıllanmadan sonra androjene bağımlı vücut bölgelerinde (yüz, göğüs, sırtın üst kısmı, karın ve bacakların üst kısmı) kıllanma olur. Kıllanmanın yoğunluğu genetik faktörlere bağlıdır. İlk ejakulasyon ve sperm oluşumu Tanner Evre 3 döneminde olmaktadır (4).

Büyüme hızında artışa neden olan östrojen konsantrasyonlarındaki artış, kadın pubertesinin erken bir özelliğidir. Kızlarda, büyüme atağı tipik olarak Tanner meme evresi 2-3'te meydana gelir ve kişi, pubertenin başlamasından bitimine kadar yaklaşık olarak 20-25 cm boy kazanır (28,30). Erkeklerde büyüme hızındaki artış aynı zamanda artan östrojen konsantrasyonlarını da yansıtır, ancak bu atak orta ila geç ergenlik dönemine kadar gerçekleşmez. Erkekler, kadınlardan ortalama 2 yıl sonra, genellikle Tanner genital evre 4'te en yüksek boy uzama hızına ulaşırlar ve tüm puberte evreleri boyunca yaklaşık 28 cm (25-30 cm) boy kazanırlar (31).



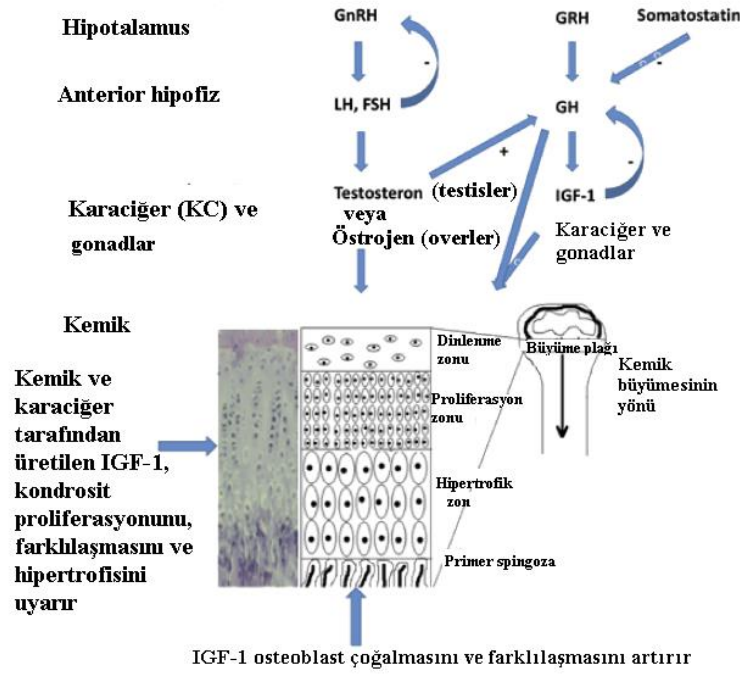
Şekil 2.3 Prader Orşidometre

#### 2.3.4. GH ve IGF-1'in Pubertal Büyümedeki Rolü

Büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), boy uzamasında temel düzenleyici role sahiptir. Pubertal büyüme atağı sırasında görülen hızlı boy uzaması, pulsatil BH sekresyonunun 1,5-3 kat ve IGF-1 sekresyonunun 3 kattan fazla artmasıyla gerçekleşir (20). BH, hipotalamik peptitlerin kontrolü altında ön hipofiz bezi tarafından salgılanır; büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) ve ghrelin, BH salınımını uyarırken, somatostatin, BH salınımını inhibe eder. BH ve IGF-1'in pubertal dönemde büyüme ve epifiz plakları üzerindeki etkisinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Öncelerde BH'nun sadece IGF-1 aracılığıyla etki ettiği düşünülürken, daha sonra her iki hormonun da büyüme üzerinde bağımsız etkisinin yanı sıra sinerjistik olarak hareket ettiği bildirilmiştir. Ergenlik döneminde IGF-1'deki artışta, BH'den bağımsız olarak testosteron seviyelerindeki artışın rolü olduğu düşünülmektedir (20) (Şekil 2.4.).

#### 2.3.5. Seks Steroidlerinin Pubertal Büyümedeki Rolü

Gonadotropik hormonlarının (LH ve FSH), GnRH uyarısına yanıt olarak hipofiz bezinden dalgalı bir şekilde salınmasıyla gonadlardan seks steroidleri salgılanır. Pubertede bu salgılanma daha sık ve yüksek genlikte olur. Böylece seks steroidlerinin kan düzeyi de artar.



**Şekil 2.4** Pubertal büyüme atağı sırasında endokondral kemik oluşumunun karmaşık endokrin düzenlemesini özetleyen diyagram.

(Wood ve ark. (20)'ndan alınmıştır.)

LH ve FSH sekresyonunun amplitüdündeki artış, sırasıyla, kadınlarda östrojenler ve erkeklerde androjenler olmak üzere seks steroid hormonlarının üretimini artırır. LH artışı başlangıçta esas olarak geceleri meydana gelir ve günün erken saatlerinde seks steroid hormonu üretiminin artmasına neden olur. Ergenlik ilerledikçe LH pulsasyonları gündüz de artar ve böylece steroid hormon salınımını daha uzun süreli uyarır. Seks steroidlerinin büyüme hızlandırıcı etkilerinin çoğuna gonadlarda veya yağ gibi periferik dokularda androjenlerden aromataz enzimi aracılığıyla üretilen östrojenler aracılık eder. Östrojen, öncelikle BH sekresyonundaki artıştan sorumludur. BH salınımındaki artış, kadın ergenliğinin erken bir özelliğidir, ancak erkeklerde daha sonra ortaya çıkar. Her iki durumda da büyümenin hızlanması, dolaşımdaki östrojen konsantrasyonlarındaki artışla ilişkilidir. Bununla birlikte, yükselen testosteron düzeylerinin BH salgılanmasını doğrudan artırdığı da gösterilmiştir (38). Ayrıca testosteronun kendisinin de kondrositler üzerinde doğrudan kemik oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (39). Östrojen her iki cinsiyette de kemik büyümesi üzerinde önemli etkiye sahiptir. BH/IGF-1 ekseninin düşük dozlarda östrojen ile aktivasyonu, pubertal büyüme atağı sırasında endokondral kemik oluşumu için esastır

(40). Androjenler esas olarak östrojenlere aromatisasyonları ve ardından hipofiz BH sekresyonu yoluyla dolaylı olarak iskelet büyümesini uyarırlar. Erkeklerde ve kadınlarda östrojenin temel rolü, östrojen reseptör mutasyonu olan bir erkekte pubertal büyüme atağının olmaması ve tam androjen duyarsızlığı olan bireylerde büyüme atağının varlığı ile gösterilmiştir (41). Östrojen, epifiz üzerindeki etkileriyle doğrudan; BH salınımı üzerindeki etkileriyle dolaylı olarak pubertal büyüme atağının sorumluyken, aynı zamanda epifizlerin füzyonundan da sorumludur (40).

## **2.4. Gonadal Gelişimin ve Fonksiyonun Ek Belirteçleri**

### **2.4.1. Anti-Müllerian Hormon (AMH)**

Bir glikoprotein dimer hormonu olan AMH, gebeliğin sekizinci haftasında Müller kanallarının gerilemesini sağlar (42). Erkeklerde AMH, FSH'nin etkisi altında Sertoli hücreleri tarafından salgılanır. Dolaşımdaki seviyeler ‘‘mini puberte’’ sırasında artar, önce stabilize olur ve ardından pubertenin başlangıcında testosteron salgılanmasına paralel olarak azalır (43). Testosteron ve AMH arasındaki negatif korelasyon, pubertal gelişim sırasında Sertoli hücresinde ortaya çıkan androjen reseptörlerinin ekspresyonundaki artışla açıklanabilir (44). AMH, ambigus genitelyalı veya testisleri palpe edilemeyen yenidoğan bebeklerde, anorşi ve kriptorşidizmin ayırt edilebilmesine yardımcı, Sertoli hücresine özgü bir biyobelirteçtir. AMH, hipogonadotropik hipogonadizm tanısında da destekleyici bir laboratuvar testi olarak kullanılmaktadır. Yetersiz FSH sekresyonu, AMH seviyelerine ve İnhibin B düzeyinin azalmasına neden olur (45) .

Kadınlarda AMH, preantral foliküllerin yumurtalık granüloza hücreleri tarafından salgılanır ve ilk olarak 36. gebelik haftasında saptanır (43). Erkeklerde olduğu gibi AMH seviyeleri "mini puberte" sırasında artar; puberte başlangıcında hafif bir düşüş gösterir; yirmili yaşların ortalarından itibaren daha hızlı bir düşüş ile sabit seviyede kalır. AMH, baskın folikülün gelişebilmesi için dinlenme havuzundan foliküllerin alınmasını engelleyerek folikülogenezi düzenler. AMH konsantrasyonları adet döngüsü boyunca nispeten stabildir ve yumurtalıklardan folikül gelişimi ile olan ilişkileri nedeniyle yumurtalık rezervinin bir belirteci olarak kullanılır. İnhibin B'nin

yanı sıra AMH'nin da, santral puberte prekoks tanısında bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildiren çalışmalar vardır (46).

#### **2.4.2. İnhibin B**

Inhibin B, FSH uyarısı altında Sertoli ve yumurtalık Granulosa hücrelerinde üretilen AMH'ye benzer heterodimerik bir glikoproteindir. Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar, FSH salınımının negatif geri besleme ile düzenlenmesinde İnhibinin önemli rolü olduğunu göstermiştir (47). Erkek bebeklerde İnhibin B, doğum sonrası dönemde ölçülebilir konsantrasyonlardadır ve yaşamın ilk haftalarında yükselmeye devam eder. Pubertal başlangıçla azalan AMH'nin aksine, İnhibin B, erkeklerde pubertenin başlangıcı yaklaştıkça kademeli olarak artar. Pubertenin 1 ile 3. evreleri arasında artar ve daha sonra hafifçe düşer (48).

Çocukluk ve ergenlik döneminde kızlarda inhibin B'nin rolü hakkında daha az şey bilinmektedir. Ancak erkeklere kıyasla önemli ölçüde düşük konsantrasyonlarda da olsa benzer bir salgılanma modeli izler (19). Kadınlarda AMH'nin aksine, inhibin B konsantrasyonları adet döngüsü boyunca değişir, foliküler fazda daha yüksek seviyelere çıkar, FSH artışından sonra zirve yapar ve luteal fazda bir düşüş izler. Klinik çalışmalar, İnhibin B'yi hem erkeklerde hem de kadınlarda YBPG ile hipogonadotropik hipogonadizm (HH) arasında ayırım yapmaya yardımcı olmak için yararlı bir belirteç olarak önermiştir. HH'de FSH ile uyarı eksikliği düşük İnhibin B seviyeleri ile sonuçlanır (49).

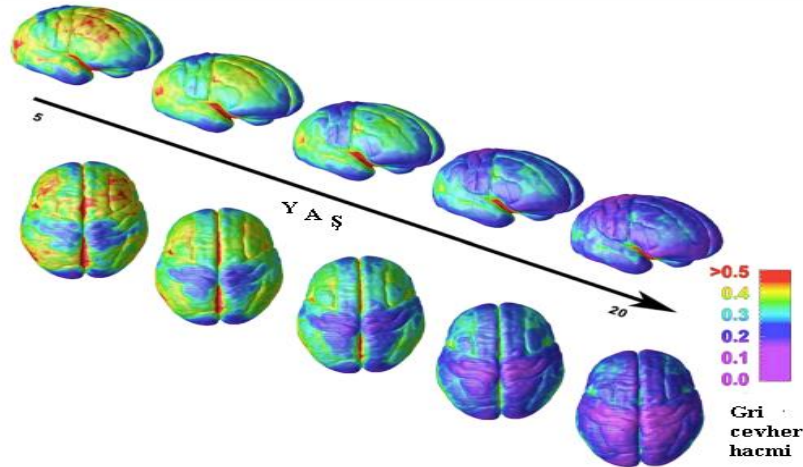
#### **2.4.3. İnsülin Benzeri Faktör 3 (INSL3)**

Erkeklerde INSL3, fetal hayatta ve hemen doğum sonrası yaşamda Leydig hücreleri tarafından salgılanır. Çocukluk döneminde azalır ve puberte başlangıcında yükselmeye başlar. hCG ve LH tarafından düzenlenen INSL3, ikinci trimesterde fetal testis inişinin ilk fazında önemli bir role sahiptir. Doğum sonrası yaşamdaki işlevi hakkında daha az şey bilinmektedir. Ancak steroidogenezi düzenlemek ve spermatogenezi desteklemek için RXFP2 adı verilen G-protein bağlı bir reseptör aracılığıyla hareket ettiği düşünülmektedir. INSL3, Leydig hücreleri tarafından sentezlenir. Testosteronun aksine üretimi, HHG ekseninin hormonları tarafından

düzenlenmez. INSL3 bu nedenle Leydig hücre fonksiyonel kapasitesinin bir biyolojik belirteci olarak kullanılır (50).

## 2.5. Ergenliğin Nörogelişimsel Yönleri

Fiziksel büyüme ergenliğin sonunda büyük ölçüde tamamlanırken, merkezi sinir sistemi biyolojisindeki değişiklikler üçüncü dekata kadar devam eder. Nörogörüntüleme çalışmaları, ergenlikte kortikal ve subkortikal gri cevherin azaldığını, beyaz cevherin ise arttığını göstermiştir (Şekil 2.5.). Ergenlik döneminde gri maddede kademeli bir artış ve ardından azalma olur. Önce duyu ve motor bölgeler olgunlaşır, bunu korteksin geri kalanı takip eder. Ardından arkadan öne doğru gri cevher kaybı olur. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan histolojik ve görüntüleme çalışmaları, erken ergenlik döneminde prefrontal bölgede büyük sinaptik proliferasyonun olduğunu, ardından bir plato fazının ve daha sonra nadiren kullanılan sinaptik bağlantıların gerilediğini bunun sonucunda da daha verimli ve özelleşmiş beyin gelişimi olduğunu göstermektedir. Erkeklerde ve kızlarda gri madde aynı sırayla değişir, ancak kızların gri cevher artışı yaklaşık bir yıl önce zirve yapar. Ergenliğin davranış değişiklikleri kronolojik yaşa değil, ergenliğin zamanlamasına karşılık gelir. Her iki cinsiyette de limbik sistem yapılarındaki daha büyük gri cevher hacimleri, ergenliğin sonraki evreleri ve dolaşımdaki yüksek testosteron seviyeleri ile ilişkilidir (51).



**Şekil 2.5** Kortikal gri cevher gelişiminin dinamik dizisinin sağ temporal ve pariyetal yönden görünümü.

(Colver ve ark. (51)'ndan alınmıştır.)



## 2.6. Puberte Prekoks

Puberteye ait fiziksel değişikliklerin (meme gelişimi, testis hacminin 4ml ve üzerine çıkması, pubik/aksiller kıllanma, somatik gelişmede hızlanma vs) kızlarda 8 yaşından, erkeklerde 9 yaşından önce görölmesi normal gelişim dışında bir durum olarak değerlendirilmekte ve puberte prekoks (PP) olarak isimlendirilmektedir. PP temel olarak 3 ana gruba ayrılabilir:

- Santral Puberte Prekoks (SPP)
- Periferik Puberte Prekoks (PPP)
- Prematür Telarş (PT) ve Adrenarş (PA)

Günümüzde erken puberte ailelerin endişeli olduğu konulardan birisidir ve erken ergenlik bulguları ile başvuran çocukların sadece %10'unda erken puberte kriterleri bulunmaktadır (52). Bu nedenle meme gelişimi veya genital tüylenme yakınmaları ile getirilen çocukların puberte bulgularının ilerlemesi, büyüme atağı ve kemik yaşı ileriliği bakımından değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

## 2.7. Puberte Gecikmesi

Puberte gecikmesi, popölasyonda kızlarda 13, erkeklede 14 yaşına kadar (ortalama yaşın 2 ila 2,5 standart sapma üzerinde) ergenliğin fiziksel belirtilerinin olmaması olarak tanımlanır ve ergenlerin yaklaşık %2'sini etkiler (2). Kızlarda 13 yaşına kadar meme gelişiminin olmaması veya telarşın başlangıcı üzerinden yıldan fazla zaman geçmesine rağmen menarşın görölmemesi; erkeklerde 14 yaşına kadar testis boyutlarında büyüme olmaması veya testis gelişimin başlangıcı ile pubertenin tamamlanması arasında 4 yıldan fazla zaman olması olarak tanımlanır(3). Pubarş, adrenal bezlerin olgunlaşmasından kaynaklanabileceğinden ve genital kıllanmanın başlangıcı HHG eksenini aktivasyonundan bağımsız olabileceğinden, tanımda genellikle pubarş dikkate alınmaz (5). Bununla birlikte, ergenliğin zamanlamasında, ırksal ve etnik farklılıklar vardır (53). Bu ırksal, sosyal ve etnik farklılıklar, pubertal bozuklukların değerlendirilmesi ve tedavisi ile ilgili kararlar verilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Sağlıklı çocukların yaklaşık % 95'i tam pubertal gelişimlerini dört yıl içinde tamamlar. Puberte süreci, başlangıcından itibaren yaklaşık dört yıl içinde tamamlanamıyorsa puberte duraklaması olarak kabul edilmektedir. Klinik

değerlendirmeler sırasında iki ya da daha fazla yıl boyunca pubertal progresyon kanıtı yoksa kızlarda 13, erkeklerde 14 yaş beklenmeden bir değerlendirme başlatılabilir (54). Gecikmiş puberte uzun vadede doğurganlığı ve kemik sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir. Birinci basamak çocuk doktoru için, ilk değerlendirmenin adımları ve daha ileri değerlendirme için ne zaman başvurulacağı bilgisi, bu ergenlerin zamanında ve etkili yönetimi için çok önemlidir.

Hipogonadizmi patofizyolojik olarak LH ve FSH'ın dolaşımdaki seviyelerine göre sınıflandırılır. LH ve FSH düzeylerinin yüksek, seks steroidi düzeylerinin düşük olduğu durum primer hipogonadizm olarak isimlendirilirken hem FSH, LH hem de seks steroidlerinin düzeylerinin düşüklüğü sekonder hipogonadizm olarak isimlendirilir (4). Sekonder hipogonadizm kendi içinde YBPG, FHH ve HH gibi alt gruplara ayrılır (55). Gecikmiş ergenliği olanların dahil edildiği retrospektif geniş serili bir çalışmada; çalışmaya katılanların %53'ünde YBPG, %13'ünde primer hipogonadizm yani hipergonadotropik hipohonadizm (Hiper H), %19'unda FHH, %12'sinde ise HH'e sebep olan izole GnRH eksikliği, Kallman sendromu veya merkezi sinir sistemi tümörü gibi durumların olduğu bildirilmiştir (5).

### **2.7.1. Primer Hipogonadizm**

Primer hipogonadizm, küçük gonad boyutu, gonadal steroid serum konsantrasyonlarının düşüklüğü; LH ve FSH serum konsantrasyonları yüksekliğiyle karakterizedir. Bu durum HHG aksının çalıştığını, ancak gonadlardan seks steroid üretiminin yetersiz ve/veya geribildirim başarısız olduğunu gösterir. Bir çalışmada, bu durumun erkeklerde daha nadir olduğu (%7), ancak kızlarda puberte gecikmesi nedeniyle olan başvuruların %26'sının primer hipogonadizm tanısı aldığı gösterilmiştir. Kromozom anormalileri, diğer konjenital anomaliler ve gonad yapısında hasara yol açan enfeksiyon, infiltrasyon ve travmatik yaralanmaların tümü gonad yetmezliğine neden olabilir (5).

Kızlarda primer gonadal yetmezliğinin en sık sebebi Turner sendromudur (6). Turner sendromu 2500 kadından 1'inde görülür. Boy kısalığı, konjenital lenfödem, boyunda yelesenme, arka saç çizgisinde düşüklük, damakta yüksek kavisli, iskelet anomalileri ve kardiyak anomaliler karakteristik bulgularıdır. Bazı Turner sendromu vakaları adölesan dönemde sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi, menarş

yokluğu ya da adet düzensizliği ile tanı alırken; bazı mozaik olgular erişkinlik döneminde infertilite nedeni ile araştırılırken tespit edilmektedir (10). Addison hastalığı, tip 1 diyabet ve hipoparatiroidizm gibi durumlarla birlikte görülen primer hipogonadizmde tip 1 ve tip 2 otoimmün poliglandüler sendromlar akla gelmelidir. Galaktozemili kadınlarda galaktoz metabolitlerinin toksisitesine sekonder primer hipogonadizm %50 oranında gelişir (4).

Erkeklerde testis yetmezliği nadirdir. En sık Klinefelter sendromu (47, XXY) veya çoklu X sendromu (48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXYY) gibi kromozom anomalilerine ikincil olarak gelişir. Klinefelter sendromunun erkeklerde 500'de 1 ile 1000'de 1 arasında bir insidansı vardır ve genellikle ergenlik gecikmesi ya da durması olarak ortaya çıkar. Erkeklerde testislerde küçüklük, uzun boy, kadınsı yağ dağılımı, jinekomasti ve davranış problemleri görülür (10). Konjenital veya edinilmiş testis hasarı öyküsü, erkeklerde testis yetmezliğinin bir başka potansiyel nedenidir. Testiküler regresyon sendromu ve kriptorşidizm vakalarının %5'inden azında görülür. Bunların antenatal veya perinatal tromboz veya torsiyon sonucu olduğu düşünülmektedir. Edinsel olarak bilateral testis torsiyonu, orak hücreli anemi veya travmaya bağlı olarak hasar görmüş testis parankimi veya kriptorşidizmi düzeltmeye yönelik cerrahi girişim de testis yetmezliğine neden olabilir. Ek olarak, testis yetmezliği ile birlikte görülen genetik hastalıklar arasında, miyotonik distrofi; Noonan sendromu; testesteron biyosentez bozuklukları; LH ve FSH'nin moleküler yapısındaki kusurlar veya gonad hücre membranlarındaki LH ve FSH reseptör kusurları yer alır (1).

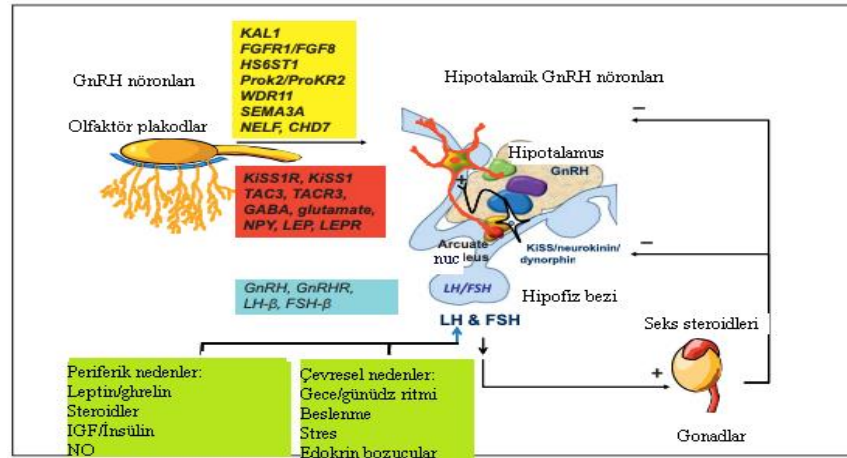
Radyoterapi ve kemoterapi, her iki cinsiyette de gonad yetmezliğine neden olabilir. Pelvik bölgeye radyasyon alan kadınların yarısında primer ovaryen yetmezlik gelişir. Bu olasılık verilen doza ve hastanın yaşına bağlı olarak değişir (4). Çocukluk çağında kanserden kurtulan erkeklerde yapılan bir çalışma, bu hastaların %25'inde gonad yetmezliğinin mevcut olduğunu göstermiştir (8). Siklofosamid, busulfan, prokarbazin ve etoposid gibi sitotoksik kemoterapi ajanlarının gonad yetmezliğine yol açtığı, ancak özellikle olgun yumurtalığın aktif olarak çoğalan hücrelerini tahrip ettiği bilinmektedir. Kabakulak, shigella, sıtma, suçiçeği ve coxsackie virüslerinin de yumurtalık ve testis yetmezliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1).

### 2.7.2. Sekonder Hipogonadizm (Hipogonadotropik Hipogonadizm)

Hipogonadotropik hipogonadizm, GnRH ve/veya gonadotropin eksikliği nedeniyle seks steroidlerinin düzeyinin düşüklüğü ve FSH ve LH seviyelerinin uygun olmayan düşüklüğü ile karakterizedir. Çoğu vakada altta yatan etiyojisi tanımlanamadığından idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (İHH) olarak adlandırılmıştır (55). Kalıcı ya da konjenital hipogonadotropik hipogonadizm (KHH) terimi ise daha çok, organik nedenler, sendromik nedenler, iyatrojenik formlar, hipofizit gibi durumları da içeren kapsayıcı bir antite olarak kullanılmaktadır. Hipogonadizmi LH ve FSH'nin dolaşımdaki seviyelerine göre sınıflandırıldığında ise bu durum santral (sekonder) hipogonadizm olarak adlandırılır. KHH, gecikmiş puberte nedeni ile takipli olan erkek hastaların %8'inde kızların ise %15'inde etiyojiden sorumludur (5). İHH'ye anosmi (koku duyusunun yokluğu) veya hipozmi eşlik ettiğinde, Kallmann sendromu (KS) olarak adlandırılır (56). Kallman Sendromunun, GnRH nöronlarının olfaktör bölgeden ön beyine embriyonik göçündeki sorunlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. GnRH nöronları, koku alma plakodunda merkezi sinir sisteminin dışından köken alarak embriyonik gelişim sırasında beyne göç eden nöroendokrin hücrelerdir. Son yıllarda elde edilen veriler ise, GnRH nöronlarının hem nöral krestten hem de ektodermal öncüllerden kaynaklandığını ve koku alan terminal sinir aksonları ile yakın ilişki halinde göç ettiğini göstermektedir. Bu durum, üremenin merkezi kontrolü ile koku alma duyusu arasında gelişimsel bir bağlantı olduğunu desteklemektedir. Her ikisi de KS'ndan etkilenir (57). Hiposmi/anozmi olmayan olgular normozmik idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (nİHH) olarak tanımlanır. KHH erkeklerde daha sık görülür. Prevalansının 1-10/100 000 civarında olduğu tahmin edilmektedir (58) (Şekil 2.6).

KHH'li hastalarda HHG ekseninin pubertal aktivasyonu yoktur. Bu durum pubertenin başlamamasına ve erişkin yaşlarda kısırlığa yol açar. Hastaların çoğunda puberte başlamazken az sayıda vakada puberte başlar ancak bir noktada durur (59). KHH'li hastalar sabit doğrusal büyüme sergilerler ve bu nedenle büyüme atağı denilen hızlı uzama döneminden yoksundurlar. Bu bireylerde epifiz kapanmasının gecikmesi nedeniyle “*eunuchoid*” olarak isimlendirilen anormal bir üst-alt segment oranı (<0,88) ve kulaçın hastanın boyuna göre uzun (>1) olduğu vücut proporsiyonu gözlenir (60). KHH'li erkek ergenlerde en sık görülen şikayetler arasında virilizasyon

olmaması ve/veya minimal virilizasyon, libido düşüklüğü ve cinsel işlev eksikliği yer alır. Kız ergenler arasında meme gelişiminin olmaması ve 15 yaşına kadar menarşın başlamaması başvuru şikayetleridir. Bu temel problemlerin yanı sıra hastalarda sıklıkla benlik saygısında düşüklük, çarpık beden imajı, anksiyete, depresyon, bozulmuş psikoseksüel gelişim ve bazı durumlarda cinsel kimlik sorunları görülebilir (61).



**Şekil 2.6** Gonadotropik eksen aktivasyonunda yer alan gen ağı.

(Villanueva ve ark.(62)'ndan alınmıştır.)

Hastalarda pubertal gelişim olmaması, boy kısalığı, büyüme hızında azalma ve iskelet maturasyonunda gecikme gibi nonspesifik durumların yanı sıra eşlik eden yarık dudak veya damak gibi orta hat kusurları, dental agenezi, kulak anomalileri, konjenital işitme bozukluğu, anosmi, renal agenezi, bimanuel sinkinezi, mikropenis, kriptorşidizm, ciltte pigmentasyon kusurları gibi yapısal veya iskelet anomalileri gibi diğer gelişimsel anomalilerin varlığı tanıda hekime yol gösterici olacak kırmızı bayrak bulgularıdır. Bu bulgular YBPG'de nadiren görülür (63,64).

KHH, Prader-Willi sendromu, Noonan sendromu, CHARGE sendromu, Laurence Moon-Bardet-Biedel sendromu ve ek olarak leptin eksikliği veya leptin direnç sendromlarının bir komponenti olarak da karşımıza çıkabilir (1).

### **Kalıcı Hipogonadotropik Hipogonadizm Genetiği**

KHH, hem sporadik hem de ailesel vakalarda genetik olarak heterojendir. X kromozomuna bağlı çekinik, otozomal çekinik ve baskın dâhil olmak üzere çeşitli

kalıtım biçimleri tanımlanmıştır (65). Moleküler genetik alanındaki ilerlemeler sayesinde ilk kez 1991 yılında Kallmann sendromuyla ilişkili ilk genin (*KAL1* [*ANOS1*]) tanımlanmasından bu yana KHH ve KS'nin genetik temeli ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiştir. KHH klasik olarak monogenik bir bozukluk olarak kategorize edilmiştir. Genetiği tanımlanan vakaların yaklaşık %50'sinde KS'ye neden olan genler şu şekilde sıralanabilir: X bağlantılı formda *KAL1* (*ANOS1*), *FGFR1* (fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1); otozomal dominant formda *FGF8*, *CHD7*, *HS6ST1* (heparan-sülfat 6 O-sülfotransferaz 1'i kodlayan), *SOX10*, *SEMA3A* (semaforin-3A), *WDR11* (WD tekrar içeren protein 11) ve *IL17RD* (interlökin 17 reseptör D); otozomal çekinik formda ise *PROKR2* ve/veya *PROK2*, ve *FEZF139* genlerinde mutasyonlar görülür (64). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda nHH'ye sebep olduğu tespit edilen genetik faktörler ise: *KISS1R*, *FGFR1*, *FGF8*, *GNRH1*, *TAC3*, *TACR314* ve *KISS1*'dir (15). Ancak tüm çalışmalara rağmen tespit edilen genetik mutasyonlar vakaların < %10'unu; nHH'li vakaların ise %30-50'sini oluşturmaktadır (65). Yapılan genetik tekikler belirlenirken hastanın sahip olduğu ek fenotipik özelliklerin varlığı da yönlendirici unsurlardandır. Yarık dudak ve/veya damak ve iskelet anomalileri, FGF8 sinyal yolunun bileşenlerini kodlayan genlerdeki mutasyonları gösterir. CHARGE sendromu ile ilişkili işaretlerin (koanal atrezi, koloboma, kardiyak anomaliler, genital ve üriner defektler ve kulak anomalileri) varlığında *CHD*'deki mutasyonların taranmasını gerekir. Konjenital işitme kaybı varlığında *CHD7*, *SOX10* ve *IL17RD* genlerine bakılmalıdır. Bimanuel sinkinezi veya renal agenezi *KAL1* (*ANOS1*) mutasyonlarını düşündürülen önemli klinik ipuçlarıdır. KHH ile ilişkili erken başlangıçlı morbid obezite, *LEP*, *LEPR* veya *PCSK*'de mutasyonları düşündürür (64).

Aynı zamanda son yıllarda, yeni nesil dizileme (NGS) teknolojilerindeki gelişmeler, aynı platformda birkaç genin daha hızlı ve daha ucuz analizine olanak sağlamıştır. Bu durum KHH ve YBPG gibi genetik heterojenite gösteren klinik durumla ilişkili tüm genlerin eş zamanlı analizi ile moleküler genetik etiyojinin belirlenmesine katkıda bulunmaktadır (66). Otozomal kalıtım gösteren aile öyküsünün varlığı hem KHH'de hem de YBPG'de görülebildiğinden ayırıcı tanıda yardımcı olamamaktadır.

### **Kalıcı Hipogonadotropik Hipogonadizmde Genetik Danışmanlık**

KHH'li hastaların en büyük endişelerinden biri de hastalığın çocuklarına geçme riskidir. Otozomal dominant geçişten şüphelenildiğinde, hasta ve eşi, doğurganlığı indükleyen tedaviden önce genetik danışmanlık almalıdır. Bu danışmanlık, hastalığın çocuklara geçiş riskinin %50 olduğunun anlaşılır bir açıklamasını içermelidir. Hem erkek hem de dişi bireyleri etkileyen kanıtlanmış otozomal resesif formlarda, akrabalık yokluğunda hastalığın çocuklara geçiş riski çok düşüktür. Riskin düşüklüğü, genel popülasyondaki heterozigot sağlıklı taşıyıcıların sıklığının düşük olmasından kaynaklanır (64). Ancak ülkemiz gibi yüksek akraba evliliği oranına sahip ülkelerde hastanın eşinin de bu mutasyonu çekinik olarak taşıyor olma ihtimali göz ardı edilemeyeceğinden ailelere mutlaka bu konuda genetik danışmanlık verilmesi gerekir. X'e bağlı Kallmann sendromu olan erkek bireyler, mutasyonun doğmamış kızlarına otomatik olarak geçtiği konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalar farklı KHH veya Kallmann sendromu genlerinde birkaç mutasyon taşıdığına (yani oligogenisite), genetik danışmanlık zordur ve hastalığın geçiş riski değişkendir. Sonuç olarak KHH hastalığına sahip ve genetik alt yapısı tespit edilmiş hastalara ve eşlerine genetik danışmanlık için kişiselleştirilmiş yaklaşımların verilmesi desteklenerek primer korunma sağlanmalıdır (66).

#### **2.7.3. Yapısal Büyüme ve Puberte Gecikmesi**

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi genel olarak puberte başlangıç yaşının toplumdaki dağılımının aşırı bir ucunu temsil eder ve bir hastalık olarak değerlendirilmez. YBPG, LH ve FSH'nin dolaşımdaki düzeylerine göre sınıflandırıldığı sistemde sekonder hipogonadizmin alt grubunda yer alır (67). YBPG, her iki cinsiyette de puberte gecikmesinin en yaygın nedeni olmasına rağmen, ancak altta yatabilecek diğer etiyolojiler ekarte edildikten sonra tanı konulabilir. Erkeklerde kızlardan daha sık görülür. Bu hastalarda ergenlik başladıktan sonra normal seyrinde ilerleyerek genellikle 18 yaşına kadar tamamlanır (67). Pubertal gecikme hem hasta hem de ebeveynleri için önemli bir stres faktörüdür. Çalışmalar, tedavi edilmeyen YBPG'de erkeklerin yarısından fazlasının, büyüme gecikmelerinin sosyal ve okul başarılarını etkilediğini hissettiklerini göstermiştir. Kızlar ise bu durumdan daha az

ölçüde etkilenmiştir. YBPG normalin bir varyantı olarak değerlendirilmesine rağmen bazı hastalar puberte indüksiyonu tedavilerinden fayda görebilirler (3).

YBPG'nin nedeni tam olarak bilinmemekte, ancak güçlü bir genetik temeli olduğu düşünülmektedir. İnsanlarda puberte zamanlamasındaki varyasyonun %50 ila 80'inin genetik faktörlerden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. YBPG'nin kalıtımı değişkendir. Ancak çoğu zaman otozomal dominant paternle uyumludur. YBPG'li hastaların %50 ila 75'inde ailede puberte gecikmesi öyküsü vardır. Bir çalışmada YBPG'li hastaların annelerinin ortalama menarş yaşı 14,3 iken kontrol grubunun ortalama menarş yaşı 12,7 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmadan hareketle cinsiyete özgü kalıtım olmadığı düşünülmektedir (68). Başka bir çalışmada ise *HS6ST1*, *GNRHR*, *IL17RD*, *SEMA3A*, *TACR3* ve *TAC3* gibi homozigot mutasyonları KHH'ye neden olan genlerdeki heterozigot mutasyonların YBPG ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (7). Özellikle Finlandiya'da yapılan çalışmalarda immünoglobulin süper ailesine ait bir proteini kodlayan bir gen olan *IGSF10*'daki mutasyonların YBPG'ne neden olabileceği, aynı zamanda *IGSF10*'un osteokondroprogenitör hücrelerin bir belirteci olduğu ve bu hücrelerin daha olgun hücre tiplerine farklılaşmasını düzenlediği öne sürülmüştür (69).

#### **2.7.4. Fonksiyonel Hipogonadotropik Hipogonadizm (FHH)**

Sistemik hastalıklara bağlı olarak gelişen hipotalamik disfonksiyon FHH olarak adlandırılır. HHG eksenini normal potansiyele sahiptir, ancak inflamasyon, yetersiz beslenme ve kronik hastalıklar gibi altta yatan durumla ilişkili olarak yeterli fonksiyon gösteremez. Etkilenen hastalar tipik olarak gecikmiş ancak spontan puberte gelişimi gösterirler. Bazı hastalarda gecikmiş ergenliğin yanı sıra kısa boy ile kendini gösterebilir. Hipotiroidi, diabetes mellitus, büyüme hormonu eksikliği, kistik fibroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, juvenil romatoid artrit, hemokromatoz, orak hücreli anemi ve glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımı ergenlik gecikmesi ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, yoğun egzersiz ve yetersiz beslenme FHH'nin bilinen nedenleridir (1). Çocukluk çağında kanserden kurtulan erkeklerle yapılan bir çalışma, bu hastaların %25'inde gonadal yetmezliğin mevcut olduğunu göstermiştir (8). Her vakada genetik boy potansiyeline ulaşılamasa da altta



yatan durumun agresif yönetimi, puberte gecikmesinin önlenmesi ve tedavisi için en önemli adımdır (4).

## 2.8. Puberte Gecikmesinde Tanısal Yaklaşım

Puberte gecikmesi şikayeti ile başvuran hastalar için, ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene, tanı olasılıklarının daha ileri değerlendirilmesine ve geliştirilmesine rehberlik etmek için önemlidir.

### 2.8.1. Puberte Gecikmesinde Sorulması Gereken Temel Sorular

- Pubertal gelişim hiç başlamadı mı, yoksa başladı ve sonra "durdu" mu?

Hastanın aynı kronolojik yaştaki yaşlıları ile karşılaştırıldığında, yaşa göre boyun ve büyüme hızının (cm/yıl) hesaplanmasıyla, değerlendirme zamanına kadar hastanın büyüme paterninin değerlendirilmesi çok önemlidir. Benzer şekilde, kızlarda başlangıçta meme gelişimi veya hassasiyet gibi sonradan kaybolan herhangi bir pubertal gelişim belirtisi olup olmadığı sorgulanmalıdır. Pubik ve aksiller kıllanma, akne ve ter kokusundaki değişiklikler genellikle adrenarşi yansıtırsa da pubertenin de ilk belirtileri olabilir. YBPG'li hastalarda, akranlarına kıyasla iskelet büyümesi, adrenarş, gonad olgunlaşması yavaşlaması ve kemik yaşının ilerlemesiyle puberte gelişimi geciktirmiştir, ancak durmamıştır. Buna karşılık, hipotalamo-hipofiz bölgesinde tümörü olan ergenlik çağındaki hastalar ise başlamış ancak sonradan durmuş pubertal gelişim süreci ile başvurabilirler (70).

- Hastanın beslenme alışkanlıkları neler? Kişinin tıbbi bir hastalığı var mı? Hasta ergenliğin başlamasını geciktiren veya temposunu yavaşlatan yoğun egzersiz yapıyor mu?

Yetersiz beslenme veya yüksek yoğunluklu egzersiz sağlıklı ergenlerde ergenlik gecikmesinin yaygın nedenlerindedir. Cinsel olgunlaşma ve boy uzamasındaki gecikmeler sıklıkla inflamatuvar barsak hastalığı, hipotiroidizm veya psikososyal yoksunluk gibi altta yatan patolojilerin ilk klinik belirtileri olabilir. Kronik opioid kullanımı da hipogonadizm ile ilişkilendirilen durumlardan biridir (71).

- Hastanın doğuştan anormallikleri veya nörolojik semptomları var mı?

İzole GnRH eksikliği olan bazı hastalarda mikrofalus, kriptorşidizm, orta hat defektleri, sinkinezi veya renal agenezi gibi ilişkili anomaliler vardır. Çalışmalarda

hastalardaki kriptorşidizm öyküsünün kalıcı hipergonadotropik ya da hipogonadoropik hipogonadizmle korele olduğu; bu öyküye sahip hastalarda FHH, YBPG tanılarının çok daha az olduğu görülmüştür (56). Baş ağrısı, görme bozuklukları, diskinezi, nöbetler ve mental retardasyon gibi nörolojik semptomlar, merkezi sinir sistemi bozukluğunu kuvvetle düşündürür.

- Ailede puberte gecikmesi öyküsü var mı?

Hem YBPG hem de izole GnRH eksikliğinde ailede puberte gecikmesi öyküsü yaygındır ve bazı durumlarda bozukluklar benzer genetik mekanizmalara sahip olabilirler. YBPG’de, ebeveynler veya kardeşlerde, akranlarına kıyasla büyüme atağı gecikmesi veya puberte gecikmesi öyküsü genellikle bulunur. Bu durum, tipik olarak, otozomal dominant bir kalıtım modeline sahiptir. İzole GnRH eksikliği otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı resesif şekilde kalıtım gösterebilir (68).

- Hastanın koku alma duyusu normal mi?

Koku alma duyusunun az olması veya olmaması (hiposmi/anosmi), izole GnRH eksikliğinin bir alt tipi olan Kallmann sendromunu kuvvetle düşündürür.

### 2.8.2. Fizik Muayene

Boy, vücut ağırlığı, kulaç boyu ve ikincil cinsiyet özelliklerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, fizik muayenenin ilk basamaklarıdır. Boya göre vücut ağırlıkları düşük olan çocukların, HHG aksının aktivasyonunu geciktiren bir hastalığa sahip olma olasılığı yüksektir. Kızların aksine erkeklerde boya göre vücut ağırlığının fazlalığı da yapılan çalışmalarda pubertenin gecikmesi ile ilişkilendirilmiştir (72). Hasta tarafından fark edilmeyen cinsel gelişimin erken belirtilerinin tespiti açısından bir veya iki yıl boyunca seri ölçümlerle boy ve testis boyutu veya meme gelişiminin değerlendirilmesi; pubertal gelişimin varlığını, yokluğunu ve ilerlemesini doğrulamanın yanı sıra tanıyı netleştirmek için planlanacak olan diğer değerlendirme adımlarının belirlenmesi için de büyük öneme sahiptir.

*Eunochoid* proporsiyonu değerlendirmek için hastanın hem boyu hem de kulacı ölçülmelidir. *Eunochoid* proporsiyon, KHH’ye sekonder gecikmiş epifiz kapanmasını gösterir. Bu ölçümler periyodik olarak tekrarlanarak hastaların büyüme paterni eğrileri oluşturulmalıdır.

İkincil cinsiyet özellikleri, Tanner evrelemesi olarak da bilinen cinsel olgunluk derecelerine göre evrelendirilmelidir (Şekil 2.2.). Erkek çocuklarda testis boyutu Prader orşidometresi ile ölçülmelidir (Şekil 2.3.). Ergenlikte gonadlar arasında asimetri ve cinsel olgunlaşma kusurları gonad tümörleri sonucu ortaya çıkabileceğinden, testislerin simetrisine de özellikle dikkat edilmelidir; şüphelenilen anormallikler ultrasonografi ile ayrıca değerlendirilmelidir.

Ergenlik gelişiminin en erken belirtileri, erkeklerde 4 ml'ye eşit veya daha büyük bir testis hacmi (testis uzunluğu yaklaşık 2,0 ila 3,1 cm'ye karşılık gelir) ve kızlarda meme tomurcuklarının görünmesidir. Bu özelliklerden herhangi biri mevcutsa, hasta ve aileye ergenliğin büyük olasılıkla ilerleyeceği konusunda güvence verilebilir. Bununla birlikte, boylamsal takip esastır. Bazı çocuklar puberte gelişiminin ilk belirtileri gösterir, ancak daha sonra puberte ilerlemeleri durur. Bu patern, izole GnRH eksikliğinin genetik nedenlerinde gözlemlenebilir. Bununla birlikte bu çocuklarda adrenarş genellikle akranlarıyla benzer yaşta meydana gelir (5).

### 2.8.3. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntülemeler

Bazı puberte gelişim belirtileri olan ve altta yatan bir hastalık kanıtı olmayan hastalar için genel laboratuvar taraması yapılabilir ancak zorunlu değildir. Bu hastalar 3-6 aylık aralıklarla klinik olarak takip edilmeli ve ergenlik ilerlemiyorsa daha detaylı testler yapılmalıdır.

Pubertesi olmayan, durmuş veya çok gecikmiş puberteye sahip hastalarda, kemik yaşı tayini; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, kan üre nitrojeni, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri; hipotalamik GnRH sekresyonunu etkileyebilecek çölyak hastalığı açısından doku transglutaminaz-immüno globulin A antikorları; primer ve sekonder hipogonadizmi ayırt etmek için östradiol (kızlar) veya testosteron (erkekler) ile birlikte serum LH ve FSH'nin bazal ölçümleri yapılmalıdır. Serum gonadotropin ve gonad seks steroid düzeylerinin ölçümü genellikle primer ve sekonder hipogonadizmi birbirinden ayırt ettirebilse de, sekonder hipogonadizmin alt sınıflarının kesin tanısını koymak oldukça zordur (55). Klinik olarak pubertenin durması olarak ortaya çıkabilen hiperprolaktinemi saptamak için serum prolaktin ölçümü yapılmalıdır. Puberte gecikmesine eşlik eden boy kısalığının bir nedeni olarak

büyüme hormonu eksikliği olasılığını dışlamaya yardımcı olmak için genellikle IGF-1 düzeyi ölçülebilir (11).

Büyüme hormonu eksikliği izole veya diğer hipofiz hormonu eksiklikleri ile birlikte olabilir. Sonuçlar, kronolojik yaştan ziyade hastanın o anki puberte evresine göre değerlendirilmelidir. IGF-1 sonucu normale büyüme hormonu eksikliği olma olasılığı düşüktür. Bununla birlikte, düşük bir IGF-1 seviyesi, yetersiz beslenme, hipotiroidi, böbrek yetmezliği ve diğer kronik hastalıklar dâhil olmak üzere diğer birçok patoloji ile ilişkili olabileceğinden tek başına IGF-1 seviyesi düşüklüğü her zaman büyüme eksikliği olduğu anlamına gelmez (70). Bu nedenle IGF-1 ile IGFBP3 düzeyinin birlikte ölçülmesi daha iyi fikir verebilir (11). Özellikle büyüme hızında ani yavaşlama ve kemik yaşında önemli ölçüde gecikme varsa tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır. Serum TSH düzeyi, primer hipotiroidide yükselir, ancak sekonder hipotiroidide genellikle normal veya düşüktür. Hipotiroidi varlığını değerlendirmek için mutlaka sT4 düzeyleri de ölçülmelidir. Hastada hemoglobinopatilere bağlı kan transfüzyonu öyküsü; juvenil hemokromatozisi düşündürecek demir birikimine bağlı karaciğer ve kalp hastalıklarının olması durumunda serum transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleri de ölçülmelidir. Aşırı demir yüklenmesi sekonder hipogonadizmin nedeni olabilir (56).

Pubertesi olmayan, durmuş veya çok gecikmiş hastalarda kemik yaşı tayini için ilk muayenede sol el ve el bileği radyografisi alınmalı ve gerekirse zaman içinde tekrarlanmalıdır. Bu, kronolojik yaş ile iskelet olgunlaşması arasındaki ilişki ve gelecekteki iskelet büyüme potansiyeli hakkında değerli bilgiler verir. Ayrıca yetişkin boyunun önceden tahmin edilmesine yardımcı olur. Bununla birlikte, kemik yaşı, gecikmiş ergenliğin farklı nedenleri arasında ayırım yapmaya yardımcı olmaz. YBPG'li hastalarda tipik olarak kronolojik yaşa göre yaklaşık %20 oranında kemik yaşında gecikme vardır. Ancak kemik yaşında gecikme kronik hastalıklarda, KHH veya gonad yetmezliği gibi durumlarda da ortaya çıkabileceğinden YBPG için tanısal değildir (67). Epifizlerin maturasyonu için seks steroidleri gerektiğinden, seks steroid seviyeleri puberte düzeyine erişmediği müddetçe iskelet gelişimi yavaş ilerler.

Gonadotropin düzeyleri yüksek olan hastalarda primer hipogonadizm düşünülmelidir. Bu hastalarda temel laboratuvar testlerine ek olarak, kızlarda Turner sendromu ve erkeklerde Klinefelter sendromu olasılığını değerlendirmek için primer

hipogonadizmi olan her hastada bir karyotip analizi veya karşılaştırmalı genomik hibridizasyon dizisi yapılmalıdır (70).

LH ve FSH seviyelerinin düşük veya normal olması ile birlikte serum testosteron ve östradiol seviyelerinin düşük olması sekonder hipogonadizmi düşündürmelidir. Bu hastalarda ek değerlendirmeler hastanın klinik prezentasyonuna göre planlanmalıdır. Hastada gecikmiş puberteye eşlik eden baş ağrıları, görme bozuklukları veya orta hat kusurları ya da hiperprolaktinemi, hipotiroidizm ve santral adrenal yetmezlik gibi bulguların varlığında sellar bölgeyi değerlendirmek için MRG ile görüntüleme planlanmalıdır. Anosmi gibi spesifik olarak KS düşündürülen durumlarda ise olfaktor bulbus sinirlerinin ve traktının hipoplazisini ya da aplazisini değerlendirmek için bu bölgeyi de içine alan MRG görüntüleme talep edilmelidir (73). Eşlik eden bulgusu olmayan hastalarda rutin uygulamada beyin MRG ile değerlendirme 15 yaşına kadar ertelenmelidir. Böylece YBPG'li hastaların bu süre zarfında ergenlik belirtilerinin başlaması için süre tanınmış olacak ve gereksiz ve masraflı olan bir tetkikten kaçınılmış olacaktır (67).

Anosmi veya ilişkili konjenital anomaliler (örn. orta hat defektleri [yarık dudak/damak], nörosensoryel işitme kaybı, senkinezi, tek taraflı renal agenezi veya sindaktili dahil olmak üzere iskelet defektleri) nedeniyle izole GnRH eksikliğinden kuvvetle şüpheleniliyorsa, mümkünse genetik test panelleri çalışılmalıdır (70).

Klinikte karşılaşılan en önemli sorun YBPG ile izole HH'yi birbirinden ayırt etmektir. YBPG'yi izole HH'den ayırt etmek için birkaç test kullanılmaktadır. GnRH stimülasyon testi bu testler içinde en yaygın kullanıma sahip olandır. GnRH testine FSH'ya göre daha yüksek LH yanıtı veya LH yanıtının test yöntemine bağlı olmak üzere 5-8 mIU'den yüksek olması pubertenin başladığına işaret eder (67). Ancak GnRH stimülasyonu sonrası elde edilen FSH/LH değerleri prepuberte ve erken puberte vakalarında örtüşme gösterir. Bu yüzden YBPG ve izole HH'yi ayırt etmek için GnRH stimülasyon testleri önerilmez (11).

Puberte gecikmesi olan hastalarda büyüme hızı normalse BH provakasyon testi gerekli değildir. Buna karşın büyüme hızı düşüklüğü ile birlikte IGF-1 serum düzeyi düşüklüğünde test yapılması önerilmektedir. Puberte gecikmesi olan hastalarda büyüme hormonu eksikliği ile ilgili endişeler var ise güvenilir sonuçlar için BH uyarı testi seks steroidi ile "priming" yapılmalıdır. Primingli BH uyarı testi, gerçek büyüme

hormonu eksikliđinin, seks steroid düzeyi dűşűklűđűnden kaynaklanan fizyolojik büyüme hormonu eksikliđinden ayrılmasını sađlar (67).

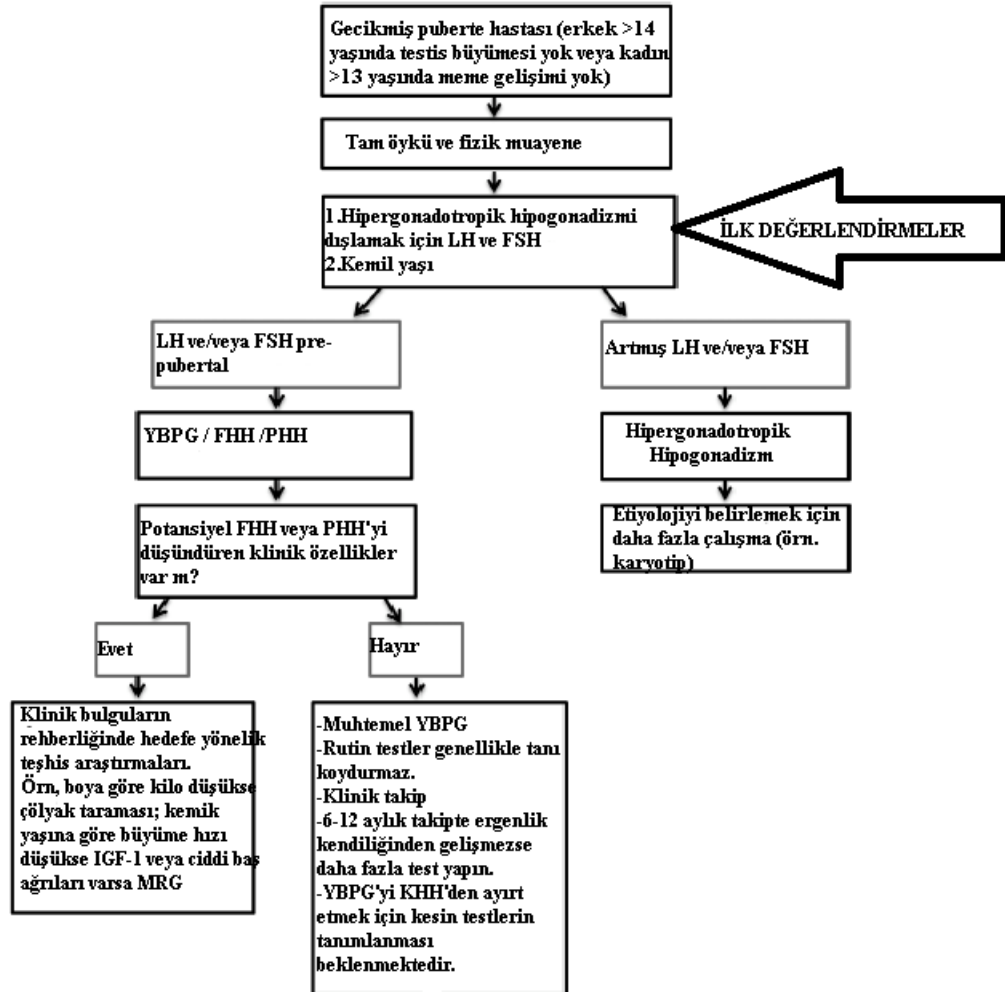
Kisspeptin ile stiműlasyon testi, YBPG ve KHH olan hastaları ayırt etmeye yardımcı olacak umut verici bir yaklaşımdır. Puberte gecikmesi veya duraklaması olan 17 çocukta yapılan bir pilot çalışmada, Kisspeptin stiműlasyonundan sonra LH'de 0,8 mIU/ml veya daha fazla bir artış olması, 18 yaşına kadar pubertal gelişimin başlayacağını öngörműřtür (75).

Serum İnhibin B, erkek çocuklarda gonad fonksiyonunun biyokimyasal indeksi olarak kullanılabilir. Sekonder hipogonadizmli bireylerde, çok dűřűk bir İnhibin B seviyesinin, YBPG'den ziyade izole HH ile ilişkili olması daha olasıdır. Bazal serum İnhibin B düzeyinin 35 pg/ml'den yüksek oluşunun YBPG'yi KHH'den % 100 sensitivite ve spesifite ile ayırt ettirdiğini gösteren bir çalışma bildirilmiş olmasına rağmen, YBPG ile izole GnRH eksikliğinin daha hafif formları arasında ayırım yapmak için serum İnhibin B düzeyi kullanışlı değildir (13).

Bu konuda son 30 yılda yapılan 19 çalışmayı değerlendiren bir meta analizde hiçbir testin yüksek derecede güvenilir ayırt ettirici özelliğe sahip ve pratik olmadığı görűlműřtür (3) (şekil 2.7.). Bu nedenle YBPG tanısını hastanın durumunu açıklayacak diğer nedenler dışlandıktan sonra klinik olarak takip ederek koymak en sağlıklı yaklaşımdır. YBPG'li hastalarda 18 yaşına kadar ergenlik sürecinin başlaması beklenir. Ek olarak, bazı izole GnRH eksikliği vakalarının, seks steroidleri ile tedavi edildikten sonra puberte ilerlemesinin spontan devam ettiği bilinmektedir. Bu durum, YBPG ve izole GnRH eksikliği arasındaki ayırımı daha muğlak hale getirmektedir (6).

## **2.9. Puberte Gecikmesinde Tedavi Yaklaşımları**

Puberte gecikmesi olan hastalarda altta yatan belirli bir bozukluk tanımlanabiliyorsa, tedavi bu bozukluğa yönelik olmalıdır. Hipotiroidizmde tiroid hormonu replasmanı, inflamatuvar barsak hastalığının etkili tedavisi, laktotrof adenomların dopamin agonist tedavisi ve kraniyofarenjiyomların çıkarılması, uygun klinik koşullarda cinsel olgunlaşmanın başlamasını veya tekrar ivme kazanmasını sağlayabilir. Turner veya Klinefelter sendromu gibi primer gonadal yetmezliği olan hastalar için seks hormonu tedavisi tedavinin bir bileşenidir (70).



Şekil 2.7 Puberte gecikmesi olan bir hastanın ilk değerlendirme algoritması. (Abitbol ve ark. (2)'ndan alınmıştır.)

### 2.9.1. Yapısal Büyüme Puberte Gecikmesinde Tedavi

YBPG ve izole GnRH eksikliği arasında ayırma yapmanın tanısal zorlukları göz önüne alındığında, ilk terapötik yaklaşım her iki bozukluk için de benzerdir (75,76). İki ana seçenek, hasta ve aile ile konuşarak psikolojik destek vermek ve yakın "klinik izlem" veya erkeklerde testosteron ve kızlarda östradiol ile kısa süreli hormonal tedavidir. Bu kısa süreli tedavi puberte indüksiyonu olarak da adlandırılmaktadır. Tedavi verildikten sonra tedaviye ara verilerek pubertenin spontan olarak ilerleyip ilerlemediğine bakılır. "Klinik izlem" yöntemi tercih edilen ergenler psikososyal stres hissettiğinde, akranlarıyla olumsuz etkileşimler yaşadığında, kaygı veya depresyon gibi durumlarda hastaya psikolojik danışmanlık verilmesi seçeneği mutlaka akılda tutulmalıdır (56). Kısa süreli hormonal tedavi, 14 yaşından büyük erkek çocuklar veya

13 yaşından büyük, ergenlik belirtisi göstermeyen veya çok az belirti gösteren kızlar için ve hastanın gecikmeyle ilgili psikososyal endişeleri varsa uygun olabilir. Erkeklerde eksojen testosteronun; kızlarda östradiolün kısa süreli kullanımı, hormona bağlı hızlı iskelet olgunlaşması ve buna bağlı yetişkin boyunda bir miktar kayıpla sonuçlanabilmesi riski dışında güvenli bir tedavidir. YBPG'li hastalarada kısa süreli hormonal tedavi hedefleri, yaşa uygun sekonder seks karakteri özelliklerinin kazanılması ve erken epifiz kapanmasına neden olmadan bir büyüme atağının ve puberte başlangıcının indüksiyonudur (76). Büyüme atağını değerlendirmek için tedavi sırasında büyüme hızı ve kemik yaşının aralıklı olarak izlenmesi gerekir. Bununla birlikte, ergenliğin kendiliğinden başlayıp başlamadığını belirlemek için tedaviye ilk 3 aylık uygulamadan sonra ara verilerek puberte ilerlemesinin belirteçleri (erkeklerde testis büyümesi, kızlarda meme gelişimi) kontrol randevuları ile değerlendirilmelidir. Gerekirse ikinci bir 3 aylık indüksiyon tedavisi verilebilir. Bu arada klinik bulgular karar vermek için yeterli değilse sabah kan örneğinden serum gonadotropin, İnhibin B ve seks steroid düzeylerini ölçerek ergenliğin biyokimyasal ilerlemesini tekrar değerlendirmek gerekir. HHG ekseninde herhangi bir aktivasyon ve pubertal ilerleme göstermeyenlerde gecikmiş puberte etiyolojisi belirlemek için ileri tetkikler planlanmalıdır (67).

Eksojen seks steroidi uygulaması epifizyal olgunlaşmayı hızlandırmasına rağmen (77), çoğu çalışma, kısa süreli düşük doz seks steroidleri ile tedavinin yetişkin boyunu olumsuz etkilemediğini göstermiştir (76,78). YBPG'li erkek hastalar ile yapılan çalışmalarda testosteron enantat ile 50 mg/ay dozajda ortalama 1,2 yıllık tedavi ile ortalama boy ve kemik yaşının 3 persentilden 90 persentil üzerine çıktığı; ortalama testis hacminin ise 5,9 ml'den 11,3 mL'ye yükseldiği gösterilmiştir (14,15). Tedavide başlangıç dozu pediatrik endokrinologlar tarafından genellikle 50 mg/ay testosteron enantat olarak tercih edilir. 6 ay içinde yeterli faydanın görülememesi durumunda doz 100 mg/ay'a yükseltilerek tedavinin süresi uzatılabilir. Tedavi sürecinde kontroller sırasında testis hacminde artış olduğunun tespit edilmesi YBPG tanısını destekler (64). Tedavinin kesilmesinden sonra, kemik yaşı ve puberte bulgularının normal bir şekilde ilerlediği ve erkek çocukların nihayetinde tahmin edilen ortalama boylarına ulaştıkları bildirilmiştir (15,76).



YBPG'li kızlarda ise tedavi genellikle meme gelişimi Tanner 3 aşamasına ulaşana kadar günde 5-10 µg/kg dozda perioral veya transdermal yamalar yoluyla östrodiol olarak uygulanır. Puberte spontan olarak ilerlemezse veya HH düşünülüyorsa tedaviye hasta menarş görecektir pubertal olgunluğa erişinceye kadar östradiol tedavisi ile devam edilir. Tedavi sırasında menarş olması veya klinik ve görüntüleme bulgularının hastanın menarş görecektir olgunluğa eriştiğini telkin etmesi halinde tedaviye progesteron eklenir veya kombine oral kontraseptifler kullanılır (64).

Meme gelişimi plato haline geldikten ve ilk mens olduktan sonra spontan menstrüasyonun olup olmadığını belirlemek için estradiol tedavisi aralıklı olarak 1-3 aylık dönemlerle kesilmelidir. Spontan menstrüasyon meydana gelirse, estradiol ve progesteron tedavisi durdurulur. Spontan menstrüasyon gelişmeyen; 18 yaşından büyük hastaların KHH'li olması muhtemeldir. Bu durumda hem estradiol hem de progesteron içeren tam yetişkin replasman tedavisine başlanmalıdır (70).

YBPG hastalarında ve ailelerinde temel endişe noktası ergenliğin gecikmesinin yanı sıra boy kısalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) dâhil birçok ülkede idiopatik olarak boyun yaşa göre ortalamanın -2.25 SDS altında olduğu durumlarda büyüme hormonu kullanımı onaylanmış olsa da, bu tedavinin YBPG'li ergenlerde nihai boya etkisi çok sınırlı kalmaktadır (67). YBPG'li ve boy kısalığı olan erkek çocuklarında, diğer bir potansiyel tedavi yaklaşımı aromataz inhibitörleridir. Ancak bu tedavi rutin uygulamaya dâhil edilmeden önce daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Aromataz inhibitörleri androjenlerin östrojenlere dönüşümünü bloke eder. Östrojen epifiz kapanması için gereken baskın hormon olduğundan, aromataz inhibitörleri doğrusal büyüme için daha fazla zaman sağlayarak potansiyel olarak nihai boyu uzatabileceği ön görülmektedir. Boy kısalığı olan veya pubertesi gecikmiş erkek çocuklarda yapılan kontrollü çalışmalarda bu öngörü desteklenmiş olmakla beraber halen klinik pratikte kullanımı için yeterli kanıt mevcut değildir(79). Ayrıca aromataz inhibitörleri ile tedavinin optimal zamanlaması, dozu ve süresi ile ilgili konularda ise belirsizlikler bulunmaktadır (80). Letrozol ile tedavi edilen idiopatik boy kısalığı olan erkek çocuklarında gözlenen trabeküler kemik gelişimi bozulukları vertebra deformiteleri gibi potansiyel yan etkiler de göz ardı edilmemelidir (81). Gonadotropinler veya GnRH, YBPG tedavisi için önerilmemektedir (67).

### 2.9.2. KHH'de Tedavi

KHH'de çoğu diğer gecikmiş puberte nedenlerinin aksine HHG ekseninin neonatal aktivasyonunun olmaması ve mini-pubertenin gerçekleşmemesi bebeklerde kriptorşidizm ve mikropenis olarak kendini gösterir. Bu bulgular infantil dönemde dahi KHH'yi tanımak için erken tanısal ipuçlarıdır (82). Etkilenen erkek çocuklarda, tedavinin odak noktası uygun testis inişi ve penis büyümesinin sağlanmasıdır. Bilateral kriptorşidizm gelecekteki doğurganlık potansiyeli üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Bu nedenle birçok çalışma 6-12 ayda cerrahi düzeltmeyi önermektedir. Mikropenis kısa süreli, düşük doz testosteron (dihidrotestosteron) kullanılarak erken dönemde tedavi edilebilir (64).

Bebeklik döneminde erkek çocuklarda KHH tedavisine ilgi son dönemde artış göstermiştir. Kohva ve ark. bebeklik döneminde rekombinant FSH ve testosteron ile tedavi edilen HH'li beş erkek hastanın uzun dönem sonuçlarında, bebeklik döneminde verilen FSH tedavisinin, İnhibin B'de kalıcı bir artış sağlamadığını göstermiştir (83).

Ergenlik ve yetişkinlik dönemindeki tedavinin amacı, sekonder seks karakterlerinin gelişimi; genetik potansiyeline uygun bir nihai erişkin boya ulaşmak; kemik sağlığını korumak; normal cinsel aktiviteyi sağlamak; hayatın ilerleyen dönemlerinde doğurganlık ile ilgili endişelerin giderilmesi; psikolojik ve duygusal yönden hastayı ve aileyi desteklemektir (84). İzole HH olan hastalarda seks steroidleri boy uzamasını tetikleyeceğinden ayrıca büyüme hormonu tedavisine ihtiyaç duyulmaz (67).

KHH nedeni ile takip edilmekte olan erkek çocuklarında virilizasyonun sağlanması tedavinin temelini oluşturur. Genellikle enjekte edilebilir testosteron esteri (enanthate, cypionate, undecanoate) preparatları tercih edilir. KHH tanısı kesin olan erkek hastalar için özellikle boy ile ilgili bir kaygı da yoksa tedavi başlama yaşı erkene çekilerek 12-14 yaşları arasında düşük doz testosteron ile tedaviye başlanabilir. Ayda 50 mg testosteron enantat, her iki günde bir 10 mg transdermal testosteron veya günlük 40 mg oral testosteron undekanoat başlangıç rejimi olarak tercih edilen dozlardır (64). YBPG'li erkek çocuklarının aksine KHH'lilerin çoğu düşük doz testosteron ile çok az pubertal gelişim gösterir veya hiç göstermezler ve pubertal ilerleme genellikle tedavinin kesilmesiyle durur. Bu yüzden tedavi başlanmasının ardından hastanın klinik durumu ve yaşı göz önünde bulundurularak dozlar 18-24 aylık bir dönemde tam erişkin

dozuna (4 haftada bir 200 mg testosteron enantat) yükseltir. Kademeli doz arttırımı, hastanın psikoseksüel gelişim için zaman tanıyıp, cinsel aktivitenin erken gelişmesi riskini de en aza indirir (60,85).

Erişkin çağda tanı alan hastalarda ise tedaviye virilizasyonu daha hızlı sağlamak için tam erişkin doz ile başlanır. Enjeksiyonların sıklığı, enjeksiyonlar arasındaki hipogonadizm dönemlerini önlemek için enjeksiyondan hemen önce bakılan serum testosteron düzeyine göre belirlenmelidir (60,86). Erişkin dönemde testosteron tedavisi sırasında testis hacminin artışı tedavinin kesilerek HHG aksının aktivitesinin tekrar değerlendirilmesini gerektirir (6,87,88). Çalışmalarda KHH tanısı ile tedavi almakta olan hastaların %10-20'sinde üreme fonksiyonlarının spontan düzeldiği gösterilmiştir (6). Bu spontan düzelme her zaman kalıcı değildir. Hangi hastanın kalıcı olarak düzeleceğini ya da nüksedeceğini ön görmek mevcut bilgiler doğrultusunda mümkün değildir (87). Dolayısıyla bu hasta grubunda da yakın takip esastır.

KHH erkek infertiletesinin tedavi edilebilir nadir nedenlerinden biridir. Ergenlerde veya genç erişkinlerde virilizasyon ve spermatogenez, pulsatil GnRH veya subkutan gonadotropin (tek başına FSH veya FSH ile birlikte hCG) tedavisiyle sağlanabilir (64,89–91). Birçok çalışmada, uzun süreli tedavi sonucunda birçok KHH'li hastanın ejakulatlarında sperme rastlanmıştır (92,93). KHH'li hastalarda infertilite, kriptorşidizm varlığı, testis hacmi, serum İnhibin B düzeyi gibi pek çok belirleyicisinin olduğu ve çalışmaların randomize kontrollü olmadığı unutulmamalıdır.

Erişkinlerde ve pediatrik yaş grubunda düşünülen tedaviden bağımsız olarak, hastalar ve yakınları tedavinin muhtemelen yaşam boyu sürebileceği ve optimal fayda için düzenli izlemin gereği konusunda açıkça bilgilendirilmelidir.

KHH'li kızlarda ergenlik, oral veya transdermal estradiol uygulamasıyla indüklenebilir. Östradiolün düşük doz formülasyonları kullanılır (85). Transdermal östradiol uygulamasına düşük dozlarda (tipik olarak geceleri 0.05-0.07 µg/kg) başlanır. İleri yaşlardaki hastalarda telarşi hızlandırmak için başlangıç dozu 0.08-0.12 µg/kg olabilir. Östradiol dozu 12-24 ay içinde yavaş yavaş artırılır, ilk menarşın ardından tedaviye siklik progesteron eklenir. Yetişkinlikte, östradiol tipik olarak ağızdan (1–2 mg dozda) veya transdermal (yama ile 50 µg/gün), siklik progesteron ise

endometrial hiperplaziyi önlemek için döngünün 14 günü için 150-200 mcg olarak kullanılır. KHH'li kadınların çoğunda, östroprogestin tedavisi, göğüslerin ve cinsel organların uyumlu gelişimini indüklemenin yanı sıra artan feminenlik ile tatmin edici bir duygusal ve cinsel yaşama da katkıda bulunur. Östrojen tedavisi uterus boyutunu arttırır. Kombine östrojen ve progesteron tedavisi aylık çekilme kanamasına neden olur, ancak overleri indüklemeyebilir. Doğurganlık için gonadotropinler veya GnRH tedavisi denenebilir (64).

KHH'li kadınlarda infertilite, fizyolojik over stimülasyonunun olmamasına bağlıdır. Bununla birlikte, foliküler rezervin azaldığına dair hiçbir kanıt yoktur. KHH'li kadın hastalarda gözlenen serum AMH konsantrasyonundaki düşüklük over rezervini yansıtmaz. Sanılanın aksine bu hastaların üreme prognozlarının oldukça iyi olduğu; ovulasyonu sağlamak için pulsatil GnRH tedavisi ya da alternatif olarak FSH ile hCG/LH tedavilerinin kombinasyonunun kullanılabileceği çalışmalarla gösterilmiştir (94).

Büyüme hormonu eksikliği olmayan hastalarda büyüme hormonu tedavisinin değeri ise tartışmalıdır. Bir nöropeptid olan Kisspeptin, GnRH salınımının kontrolünde merkezi bir faktör olarak ortaya çıkmıştır; Kisspeptin replasmanının KHH tedavisinde bir değeri olup olmadığını anlamak için araştırmalar devam etmektedir (16,17).

## **2.10. Puberte Gecikmesinin Uzun Vadeli Sonuçları**

Puberte gecikmesi, tanı koyma sürecindeki zorluklar, uzun vadeli tedavi planlarına uyum problemleri ve hastalarda eşlik eden psikolojik ve diğer sistemleri etkileyen problemler de göz önüne alındığında multidisipliner yaklaşımın elzem olduğu; yönetimi güç durumlardan biridir. Tedaviye devamlılığın sağlanması, ergenlik gelişimini; cinsel işlevi ve psikolojik sağlığı desteklemenin anahtarıdır (64). Psikoseksüel sorunlar, benlik saygısında düşüklük ve vücut algısında çarpıklığa neden olarak psikolojik danışma gerektirebilir. Seks steroidlerinin eksikliğinin osteoporoz gibi kemik sağlığı sorunlarına neden olduğu bilinmektedir. Meta analizlerde hipogonadizm ve buna bağlı testosteron düzeylerinin düşüklüğünün metabolik sendrom gelişme riskini de arttırdığı gösterilmiştir (95).

YBPG'li hastalar ile yapılan başka bir çalışmada ise, hastalarda erişkin nihai boyun genetik potansiyele göre kısa kalabileceği ve puberte gecikmesinin kırık

riskinde artış ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte geç pubertenin, erişkinlik döneminde düşük VKİ ile ilişkili olduğu; kadınlarda meme kanserinden erkeklerde ise testis kanserinden koruyucu olduğu bildirilmiştir (96).

Adölesanlarda tedavi ve izlemin devamlılığı için pediatrik endokrinolog takibinden erişkin endokrinolog takibine geçiş de kendi içinde zorluklar barındırmaktadır. Geçiş döneminde tedavide oluşabilecek boşluklar önemli sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu hastalar için basit bir takip transferinden ziyade yapılandırılmış bir geçişin tercih edilmesi ve hastanın da bu geçiş için hazırlanması gerekir. Geçişin zamanlaması, sağlık sisteminin gerekliliklerinin yanı sıra hastanın psikolojik, duygusal ve özerklik gelişimi ile öz bakım kapasitesine bağlıdır (97).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile (Karar No: 2022/12-80, Tarih: 05.07.2022) (EK-1) Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine 01.01.2002 ile 01.04.2022 tarihleri arasında gecikmiş puberte nedeni ile başvuran 14 yaşından büyük erkek hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır. Hastaların demografik verileri, tıbbi öyküleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri, radyolojik bulguları ve uygulanan tedaviler değerlendirildi. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi polikliniklere başvuran, 14 yaşından büyük, gecikmiş puberte (E.30.0 ICD [The International Classification of Diseases]), puberte bozukluğu diğer (E.30.8 ICD), puberte bozukluğu tanımlanmamış (E.30.9 ICD), testiküler hipofonksiyon (E.29.1 ICD), boy kısalığı başka yerde tanımlanmamış (E.34.3 ICD) tanı kodları ile izlenen toplam 1654 erkek hastanın dosyası tarandı. Bunlardan 1038 tanesi 2014-2022; 616 tanesi 2002-2014 yılları arasında Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde değerlendirilmiş hastalardır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak:

- Hastanemiz Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda HH veya YBPG tanıları ile takipli olmak,

-14 yaşından büyük ve erkek cinsiyette olmak,

-Hastanemiz Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde 14 yaşından sonra 6 ay arayla en az 2 kez değerlendirilmiş olmak

-İlk değerlendirmede 14 yaşında hala tanner evre 2, testis hacimlerinin 4 ml'den küçük olması olarak belirlendi.

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise:

-Çoklu hipofizer hormon yetmezliğine sahip olmak

-Altta yatan kronik hastalığa (lösemi, tümör, romatolojik hastalık, çölyak, yeme bozukluğu, kas hastalığı vb.) sahip olmak

-Hipotiroidi, diyabetes mellitus, büyüme hormonu eksikliği gibi eşlik eden endokrinolojik patolojiye sahip olmak

-Vücut kitle indeksi (VKİ) standart sapma skoru (SDS) CDC'ye (Central for Disease Control and Prevention) göre <-2 olan malnütre hastalar

-Ailesel boy kısalığı ya da sendromik boy kısalığı tanıları ile takipli olan hastalar,

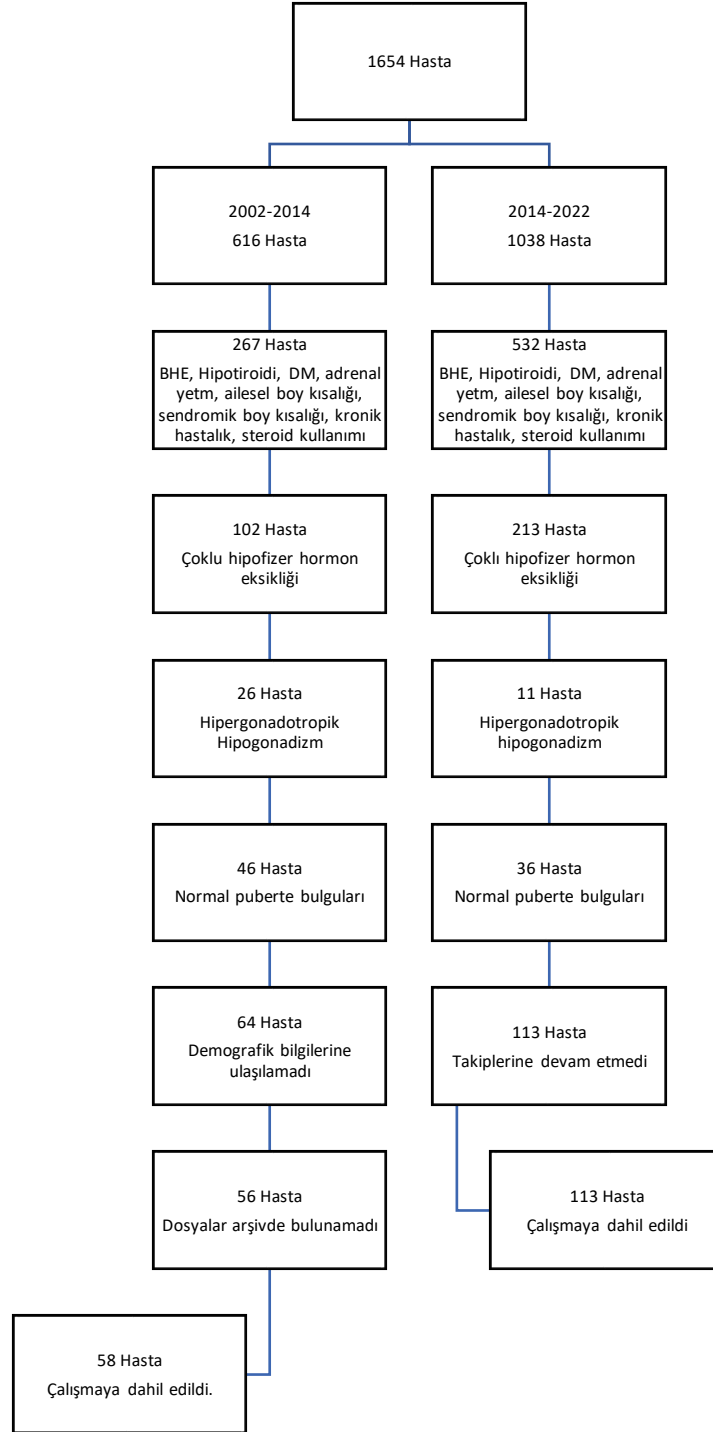
-Turner sendromu, Klinefelter sendromu, Prader Willi sendromu, Noonan sendromu gibi kromozomal anomalisi olan hastalar,

-Erişkin dönemde olmasına rağmen erişkin boy bilgisine ulaşamayan hastalar,

-Çalışma kriterlerini karşılamasına rağmen demografik ve klinik bilgilerine ulaşamayan hastalar olarak belirlendi.

Yukarda belirtilen dahil edilme ve dışlanma kriterleri kapsamında Nucleus V9.30.28 sürümünden ve hastane arşivinden dosyası taranan 2002-2014 yılları arasında ilk değerlendirmesi yapılan 616 hastadan 58 tanesi çalışmaya dahil edildi. Geri kalan hastalardan 267 tanesinde büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, diyabetes mellitus, adrenal yetmezlik, ailesel boy kısalığı, sendromik boy kısalığı, altta yatan kronik hastalık ve uzun süreli steroid kullanımı; 102 hastada çoklu hipofizer hormon eksikliği; 43 hastada normal puberte bulguları; 26 hastada hipergonadotropik hipogonadizm ve/veya gonadal disgenezi olması; 64 hastanın demografik bilgilerine ulaşamaması; 56 hasta ise dosyasının arşivde bulunamaması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. 2014-Nisan 2022 döneminde ise toplamda 1038 hasta arşiv dosyası tarandı ve bunların 133 tanesi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeyen hastalardan 532'sinde büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, diyabetes mellitus, adrenal yetmezlik, ailesel boy kısalığı, sendromik boy kısalığı, altta yatan kronik hastalık ve uzun süreli steroid kullanımı; 213'ünde çoklu hipofizer hormon eksikliği; 36'sında normal puberte bulguları olması; 113'ünün ilk değerlendirmenin ardından takiplerine devam etmemeleri; 11'inde hipergonadotropik hipogonadizm ve/veya gonadal disgenezi olması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi (Tablo 3.1.).

Çalışmaya dahil edilme açısından değerlendirilen tüm hastaların yaş, boy, kilo, anne ve baba boyu değerleri, varsa eşlik eden sistemik hastalıkları, başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları ve yapılan kan tetkikleri, sonrasında uygulanan endokrinolojik testlerin (HCG, L-DOPA, primingli/primingisiz Klonidin ve düşük doz ACTH testi) sonuçları, uygulanan tedavi, aile öyküsü, hipospadias ve kriptorşidizm öyküsü, genetik inceleme, gonadal ultrasonagrafi (USG), kranyal ve hipofiz MRG sonuçları ve takip süreleri ile ilgili verilere hastane kayıt sistemi üzerinden ve dosya taraması ile ulaşıldı. Hastaların takip süresi, ilk değerlendirme ve erişkin nihai boya ulaşma tarihleri arasındaki zamanın yıl cinsinden hesaplanmasıyla belirlendi.

**Tablo 3.1** Çalışmanın örneklem yapısı.

BHE: Büyüme Hormonu Eksikliği, DM: Diyabetes mellitus

Hastaların ilk başvuru anındaki boy ve kilosuyla; 6. ayda, 1. yılda ve erişkin nihai boy ölçümleri değerlerine göre SDS'leri CDC (Centers for Disease Control and Prevention) büyüme eğrileri kullanılarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen nihai erişkin



boya ulaşmış hastalardan 37 tanesinin güncel boy ölçüm değerleri hastanemiz sistemine kayıtlı telefon numaraları üzerinden hastalara ulaşarak aile hekimlikleri veya bir sağlık kuruluşunda boy ölçümlerini yaptırıp tarafımıza bildirmeleri yoluyla elde edildi. Diğer hastaların erişkin nihai boy bilgilerine hastane sistemi kayıtları kullanılarak ulaşıldı ve son 1 yıl içinde 0,5 cm'den az boy uzaması olan hastalar erişkin nihai boya ulaşmış olarak kabul edildi (98). VKİ'leri, hastaların kg cinsinden vücut ağırlığının cm cinsinden boyun karesine bölünmesi ( $\text{kg/m}^2$ ); hedef boy değerleri anne ve baba boyunun cm cinsinden toplamına 13 eklenip ikiye bölünmesi işlemiyle hesaplanmıştır. VKİ SDS ve hedef boy SDS değerleri CDC büyüme eğrileri kullanılarak belirlenmiştir. VKİ  $\text{SDS} < -1$  olanlar zayıf,  $-1 < \text{SDS} < +1$  olanlar normal kilolu,  $+1 < \text{SDS} < +2$  olanlar fazla kilolu,  $\text{SDS} > +2$  olanlar obez olarak kabul edildi.

Başvuru anındaki kemik yaşlarına sol el ve el bileği ön-arka X-ray görüntülemelerindeki bulgular “*Skeletal Development of the Hand and Wrist*” radyografik atlası referans alınarak yeniden değerlendirildi (99).

Puberte başlangıcı olarak testis hacimlerinin 4 ml üzerine çıktığı yaş; puberte tamamlanması olarak ise testis hacimlerinin erişkin boyutuna gelmesi, tanner evrelemesine göre evre 4-5 (20-25 ml) olduğu yaş ve kemik yaşının 18 olması olarak kabul edildi (20).

Hastalara uygulanan tedavi, testosteron ile puberte indüksiyon tedavisi ve replasman tedavisi olarak gruplandırıldı. İndüksiyon tedavisi alan grup 3-9 ay süre ile düşük doz (testosteron enantat ile 50 mg/ay) uygulama ardından tedavi kesildiğinde ergenlik bulgularının spontan ilerlediği grup olarak tanımlanmıştır (14,15). Replasman tedavisi ise devamlı testosteron tedavisi uygulanan ve tedavisi kesilmeyen veya kesme denemeleri başarısızlıkla sonuçlanan grup olarak tanımlanmıştır.

Hastaların final tanıları, ilk değerlendirme sırasında alınan ayrıntılı öykü; fizik muayene; öz ve soygeçmiş özellikleri; laboratuvar verileri; görüntüleme sonuçları; izlemde puberte prognozu; tedavi gereksinimi; tedaviye yanıt; tedavi kesilebilmesi ya da kesilememesi; puberte başlama- tamamlanma durumu ve yaşı; erişkin nihai boy ölçüm değerlerine göre belirlendi. Hastaların ilk değerlendirme anındaki ve takipteki verileri ile nihai verilerinin tamamı veri toplama formuna kaydedildi (Ek 2).

### 3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM® SPSS versiyon 25.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise yerine göre ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (min-maks) ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları  $\chi^2$  veya Fisher testleri ile yapıldı. Sürekli değişkenlerde 2 bağımsız grup karşılaştırmasında yerine göre Mann Whitney-U veya Student t-testi, 3 ve daha fazla grup karşılaştırmasında ise Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) yöntemi kullanıldı. Parametrik korelasyon analizlerinde Pearson testi sonuçları baz alındı. Zamanla boy değişimine etkili olabilecek faktörler tekrarlı ölçümler varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) kullanılarak incelendi. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 191 erkek hastanın ortalama ilk değerlendirme yaşı  $14,59 \pm 0,92$  idi. Hastaların aile öyküsü ve başvuru sırasındaki antropometrik ölçümleri Tablo 4.1’de gösterildi. Toplam 57 (%29,8) hastanın ailesinde gecikmiş puberte öyküsü vardı. Otuz altı (%18,8) hastanın anne veya babasında, 12 (%6,3) hastanın kardeş(ler)inde, 9 (%4,7) hastanın ise anne veya babasının kardeş(ler)inde puberte gecikmesi öyküsü vardı.

**Tablo 4.1** Hastaların başvuru klinik özellikleri ve aile öyküsü.

<b>Bulgular</b>	<b>Ortalama<math>\pm</math>SS/ Sıklık (%) n=191</b>
İlk değerlendirme yaşı, yıl	14,59 $\pm$ 0,92
Boy, (cm)	154 $\pm$ 9,45
Boy, ortalama, SDS	-1,56 $\pm$ 1,00
Vücut ağırlığı, (kg)	50,70 $\pm$ 16,90
Vücut ağırlığı, SDS	-0,72 $\pm$ 1,58
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	21,04 $\pm$ 4,99
VKİ, SDS	0,21 $\pm$ 1,38
Kemik yaşı, yıl	13 $\pm$ 1
Anne boyu, cm	160,03 $\pm$ 5,10
Baba boyu, cm	174,02 $\pm$ 7,04
Hedef boy, cm	173,4 $\pm$ 5,1
Hedef boy, SDS	-0,45 $\pm$ 0,74
Eşlik eden sistemik hastalık	23 (12)
Obezite	12 (6,3)
Kallman sendromu	6 (3,1)
Ailede gecikmiş puberte öyküsü	57 (29,8)
Anne veya babada	36 (18,8)
Kardeşte	12 (6,3)
Anne veya babanın kardeşlerinde	9 (4,7)

Hastaların ortalama testis hacmi  $3,24\pm0,89$  ml'idi. Ortalama uzatılmış penis boyu  $6,11\pm1,17$  cm, ortalama penis kalınlığı  $1,40\pm0,37$  cm idi. Toplam 58 (%30,4) hastada ilk değerlendirme sırasında aksiller kıllanma vardı. Elli yedi (%29,8) hastada evre 1, 95 (%49,7) hastada evre 2, 38 (%19,9) hastada evre 3, 1 (%0,5) hastada ise evre 4 pubik kıllanma izlendi. Yirmi sekiz (%14,7) hastada kriptorşidizm vardı. Bunlardan 11'i (%5,8) unilateral, 17'si (8,9) ise bilateral idi. Üç (%1,6) hastanın hipospadias, 20 (%10,5) hastanın mikropenis vardı (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2** Hastaların başvuru puberte bulguları.

<b>Bulgular</b>	<b>Ortalama±SS/ Sıklık (%) n=191</b>
İlk değerlendirmede testis hacmi, ml	3,24±0,89
Uzatılmış penis boyu, cm	6,11±1,17
Penis kalınlığı, cm	1,40±0,37
Aksiller kıllanma	58 (30,4)
Evre 1 pubik kıllanma	57 (29,8)
Evre 2 pubik kıllanma	95 (49,7)
Evre 3 pubik kıllanma	38 (19,9)
Evre 4 pubik kıllanma	1 (0,5)
Kriptorşidizm	28 (14,7)
Hipospadias	3 (1,6)
Mikropenis	20 (10,5)

Hastaların ilk başvuru sırasında yapılan laboratuvar incelemelerinin sonuçları Tablo 4.3'de sunulmuştur. Toplamda 73 hastaya büyüme hormonu uyarı testi yapılarak büyüme hormonu eksikliği tanısı dışlanmıştı.

Tüm hastaların izlemde puberte gelişim durumlarına dair bilgiler Tablo 4.4'de verilmiştir. Pubertesi başlayan 178 hastanın ortalama puberte başlama yaşı  $15,46\pm0,81$  olurken, pubertesi tamamlanan 110 hastanın ortalama puberte tamamlama yaşı ise  $17,61\pm0,81$ 'dir (Tablo 4.4). Hastaların 6. ayda boy ortalaması  $157,1\pm9,2$  cm, 1. yılda boy ortalaması  $160,9\pm9,1$  cm olup, ilk 6 ayda ortalama yıllık büyüme hızı  $6,88\pm3,46$  cm/yıl, 1. yılda ise  $7\pm2,5$  cm/yıl idi. Toplam 167 hasta erişkin nihai boya ulaştı, ulaşılan boy hedef boya göre 147 (%88) hastada uygun, 13 (%7,8) hastada kısa, 7

(%4,2) hastada ise uzun olarak değerlendirildi. Hastaların ortalama nihai boyu 172,1±7,2 cm (-0,53±0,97 SDS) idi (Grafik 4.1-3, Tablo 4.5).

**Tablo 4.3** Tüm hastaların laboratuvar inceleme sonuçları.

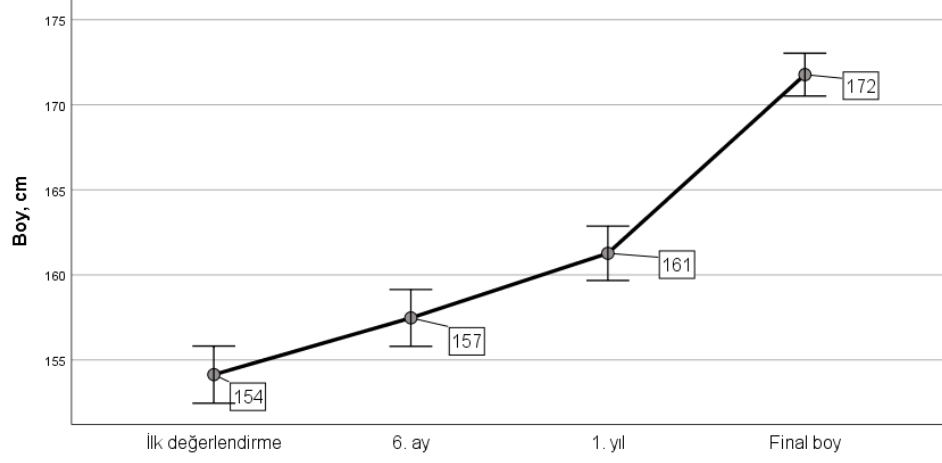
<b>Bulgular</b>	<b>Ortalama±SS/ Sıklık (%) n=191</b>
FSH, IU/L	1,27±1,06
LH, IU/L	0,80±0,58
Testosteron, ng/dl	42,31±27,33
Prolaktin, mcg/l	8,42±4,20
ACTH, pg/ml	22,73±8,18
Kortizol, mcg/dl	11,35±5,16
IGF 1, ng/ml	208,6±90,26
IGF 1, SDS	-0,97±0,67
IGF-BP 3, ng/ml	3194,1±771
IGF-BP 3, SDS	-1,63±0,61
TSH, mU/ml	2,38±0,98
sT4, ng/dl	12,5±2,74

**Tablo 4.4** Tüm hastaların izlemde puberte bulguları.

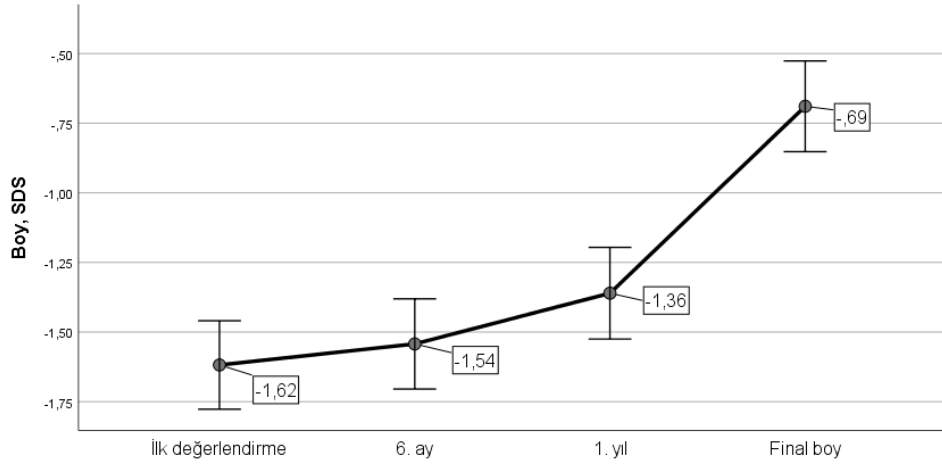
<b>Bulgular</b>	<b>Ortalama±SS/ Sıklık (%) n=191</b>
Takip süresi, yıl	3,53±1,61
Pubik kıllanma başlama yaşı, yıl, <i>n=190</i>	14,76±0,72
Aksiller kıllanma başlama yaşı, yıl, <i>n=184</i>	15,18±0,97
Puberte başlama yaşı, yıl, <i>n=178</i>	15,46±0,81
Ses kalınlaşma yaşı, yıl, <i>n=183</i>	15,89±0,76
Puberte tamamlanma yaşı, yıl, <i>n=110</i>	17,42±0,81

İzlem sonucunda 149 (%78) hastaya YBPG, 12 (%6,3) hastaya parsiyel HH, 30 (%15,7) hastaya ise komplet HH tanısı konuldu. Toplam 97 (%50,8) hasta herhangi bir hormon tedavisi almadan izlenirken, 52 (%27,2) hastaya testosteron ile kısa süreli

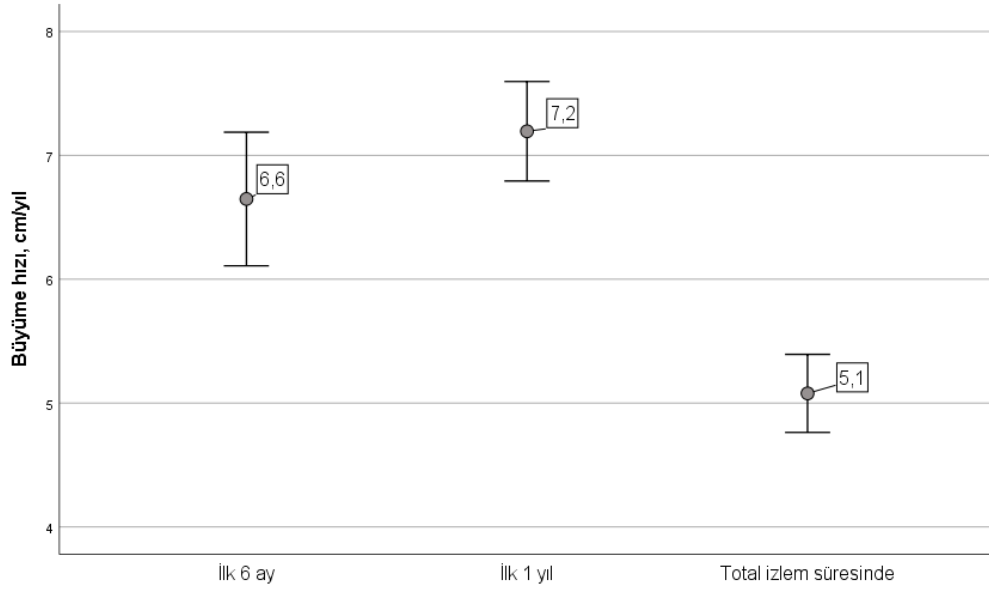
indüksiyon tedavisi, 42 (%22) hastaya ise testosteron replasmanı tedavisi verilmişti. (Tablo 4.6, Grafik 4.4).



**Grafik 4.1** Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların boy izlem verileri, cm.



**Grafik 4.2** Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların boy izlem verileri, SDS.



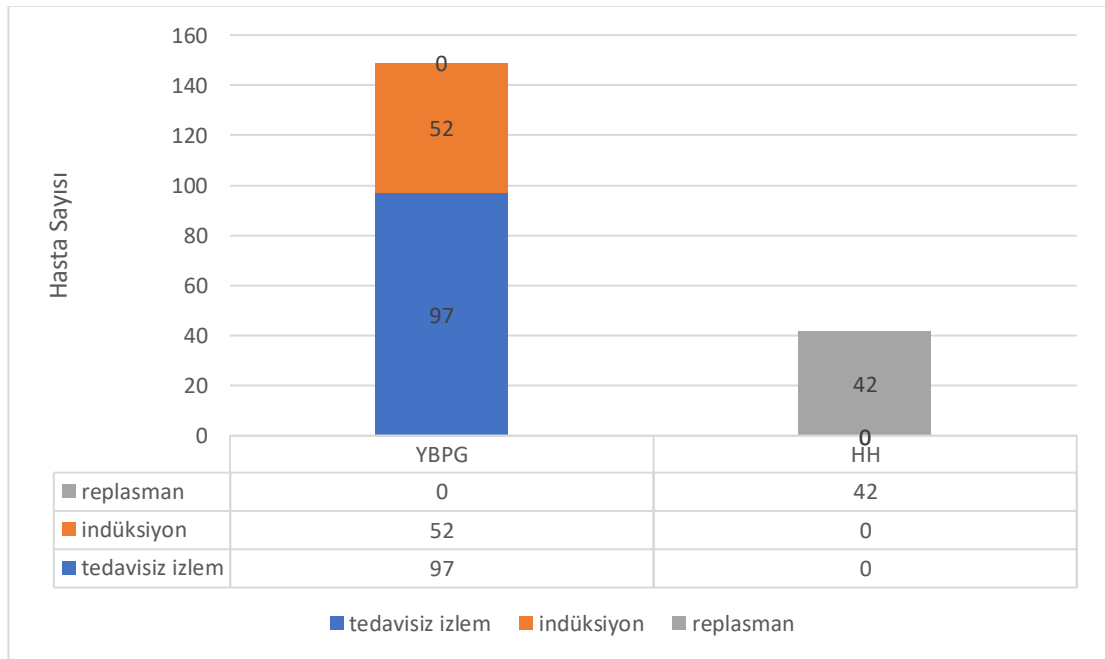
**Grafik 4.3** Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların büyüme hızı verileri.

**Tablo 4.5** Tüm hastaların izlemde boy bulguları.

Bulgular	Ortalama±SS/ Sıklık (%) n=191
6. ayda boy, cm (n=????)	157,1±9,2
6. ayda boy, SDS	-1,53±0,97
6. ayda büyüme hızı, cm/yıl	6,88±3,46
1. yılda boy, cm	160,9±9,10
1. yılda boy, SD	-1,33±1,02
1. yılda büyüme hızı, cm/yıl	7±2,5
Pubertal büyüme, cm	16,5±7,4
İzlemde büyüme hızı, cm/yıl	5±2
Nihai erişkin boy, cm	172,1±7,2
Nihai erişkin boy, SDS	-0,53±0,97
<b>Hedef boya göre değerlendirme</b>	<b>Sıklık (%) n=167</b>
Uygun	147 (88)
Kısa	13 (7,8)
Uzun	7 (4,2)

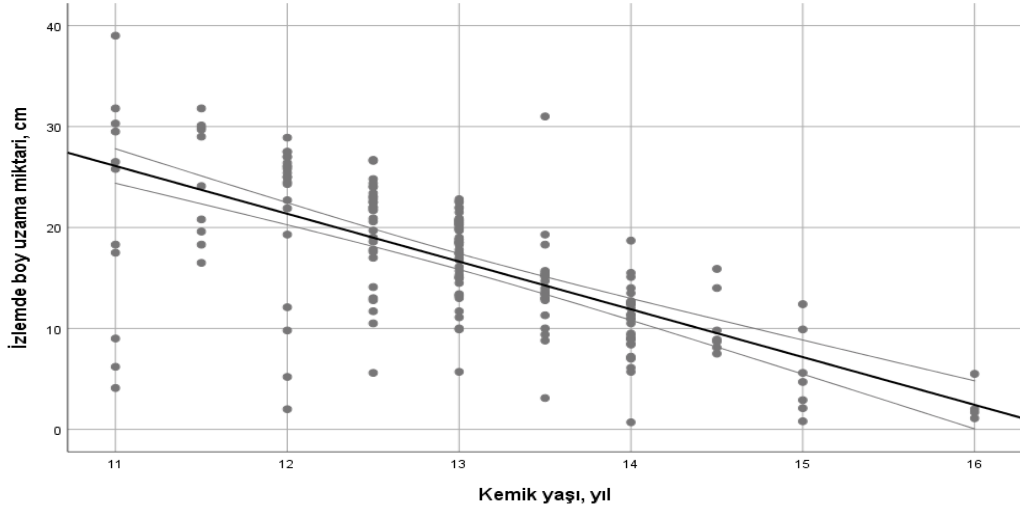
**Tablo 4.6** Tüm hastaların son tanı ve tedavi bilgileri.

Final Tanı	Ortalama±SS/ Sıklık (%) n=191
Yapısal Büyüme-Puberte Gecikmesi	149 (78)
Hipogonadotropik Hipogonadizm	42 (22)
Parsiyel Hipogonadotropik Hipogonadizm	12 (6,3)
Komplet Hipogonadotropik Hipogonadizm	30(15,7)

**Grafik 4.4** Hastaların final tanı ve uygulanan tedavi dağılımları.

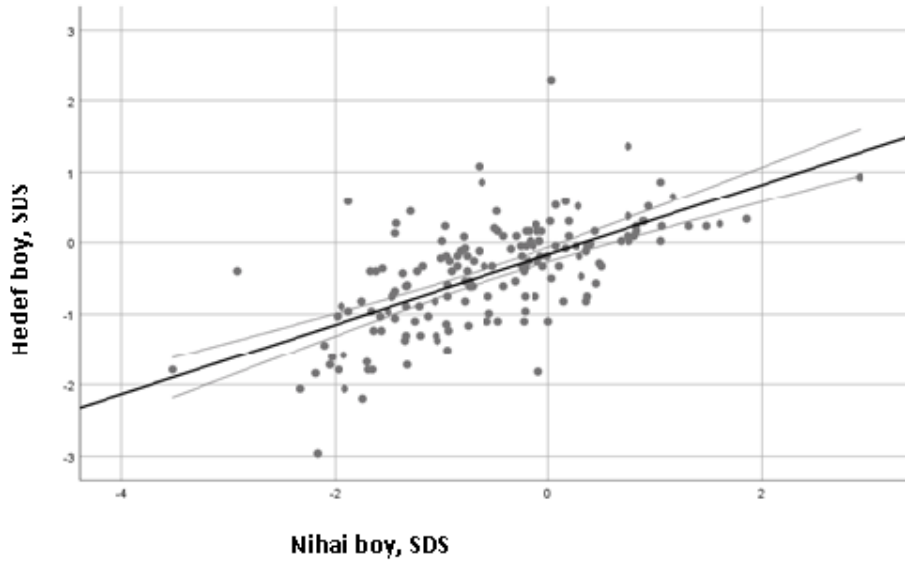
Yapılan analizlerde ilk değerlendirmedeki kemik yaşı ile izlemde toplam boy uzama miktarı arasında negatif yönlü güçlü kolerasyon olduğu saptandı ( $r = -0,67$ ,  $p < 0,001$ , Grafik 4.5).



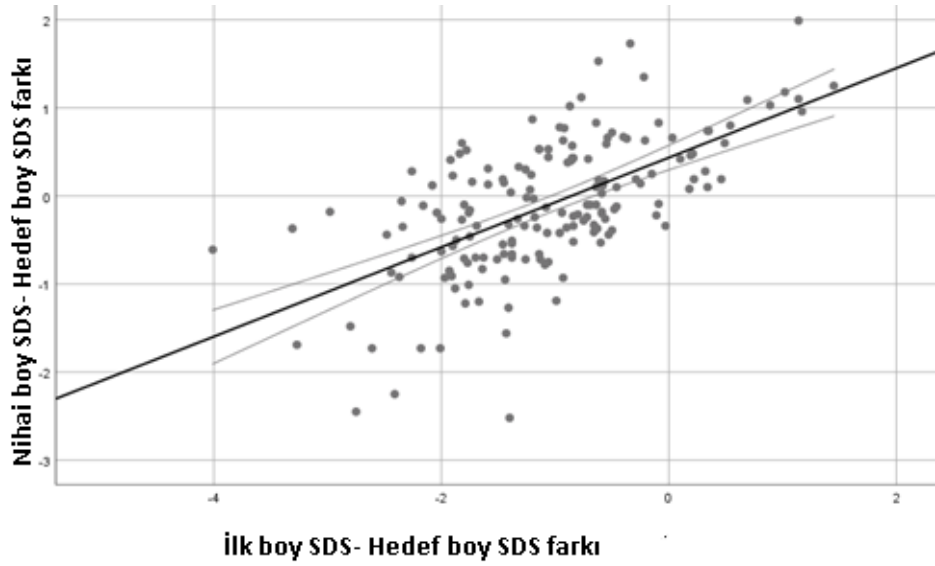


**Grafik 4.5** Kemik yaşı ve izlem süresinde boy uzama miktarı arasında kolerasyon eğrisi.

Hedef boy (SDS) ile nihai boy (SDS) arasında pozitif yönlü güçlü kolerasyon ortaya konuldu ( $r=0,644$ ,  $p<0,001$ , Grafik 4.6). Nihai boy (SDS) ve hedef boy (SDS) farkı ile ilk değerlendirmedeki boy (SDS) ve hedef boy (SDS) farkı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif kolerasyon saptandı ( $r=0,644$ ,  $p<0,001$ , Grafik 4.7).



**Grafik 4.6** Hedef boy ile nihai boy arasında kolerasyon eğrisi.



**Grafik 4.7** Nihai boy (SDS) ve hedef boy (SDS) farkı ile ilk değerlendirmedeki boy (SDS) ve hedef boy (SDS) farkı arasındaki kolerasyon eğrisi.

YBPG ve HH tanımlı hastaların ilk değerlendirmedeki klinik özellikleri karşılaştırıldığında, HH tanımlı hastaların daha uzun boylu ve vücut ağırlığının daha yüksek SDS'ye sahip oldukları görüldü (Tablo 4.7). Benzer şekilde HH hastalarının VKİ değerleri YBPG olanlara göre yüksek saptansa da, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (23,30 ve 20,65 kg/m<sup>2</sup>, p=0,051). Çalışmada değerlendirilen 191 hastadan 80'i (%41,9) normal kilolu, 56'sı (%29,3) zayıf, 44'ü (%23) fazla kilolu, 11'i (%5,8) ise obezdi HH hastaları ve YBPG hastaları VKİ SDS'ye göre karşılaştırıldığında YBPG grubunda istatistiksel olarak anlamlı farkla zayıf hasta sayısı fazlaydı (Tablo 4.8). VKİ SDS ile başlangıç boy SDS ve nihai boy SDS arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü güçlü kolerasyon bulundu. (ilk değerlendirme boyu r=0,544 p<0,001, final boyu r=0,314 p<0,001). VKİ SDS >2 olan hastalarda final boy 179±7,9 cm iken, geri kalan grupta final boy 171,6±6,9 cm oldu (p=0,012).

HH hastalarında ortalama kemik yaşı (p<0,001), anne boyu (p=0,003), baba boyu (p=0,006) ve hedef boy (p=0,001) YBPG hastalarına göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. HH grubunda %34,3 hastada eşlik eden sistemik hastalık varken, YBPG grubunda %7,7 hastada eşlik eden sistemik hastalık vardı (p<0,001). Her iki grup benzer oranlarda ailede puberte gecikme öyküsüne sahipti (p=0,684). YBPG hastaları HH hastalarına göre daha büyük ortalama testis hacmine sahipti (p<0,001), uzatılmış penis boyu (p=0,392) ve kalınlığı (p=0,780) açısından gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık yoktu. Her iki gruptaki hastalarda ilk değerlendirmede benzer oranlarda aksiller kıllanma vardı ( $p=0,335$ ). Kriptorşidizm ( $p<0,001$ ) ve penis anomalisi ( $p=0,017$ ) sıklığı HH hastalarında YBPG hastalarına göre anlamlı derecede daha fazla idi (Tablo 4.7). Kriptorşidizmi olan hastalarda HH riskininin 12,44 kat fazla olduğu saptandı (OR:12,44, %95 CI,  $p<0,001$ ).

**Tablo 4.7** YBPG ve HH tanılı hastaların başvuru klinik özellikleri ve aile öyküleri.

<b>Bulgular</b>	<b>YBPG Ortalama±SS/ Sıklık (%) n=149</b>	<b>HH Ortalama±SS/ Sıklık (%) n=42</b>	<b>p değeri</b>
Boy, cm	152,7±8,7	160,2±10,2	<b>&lt;0,001</b>
Boy, SDS	-1,66±0,92	-1,1±1,2	<b>0,003</b>
Vücut ağırlığı, kg	49±15,9	58,4±19	<b>0,003</b>
Vücut ağırlığı, SDS	-0,83±1,56	-0,22±1,6	<b>0,04</b>
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	20,67±5,17	22,30±4,70	0,051
VKİ, SDS	-0,05±1,34	0,43±1,16	0,078
Kemik yaşı, yıl	12,8±1	13,7±1	<b>&lt;0,001</b>
Anne boyu, cm	159,5±5,1	162,3±4,5	<b>0,003</b>
Baba boyu, cm	173,3±6,9	176,9±6,5	<b>0,006</b>
Hedef boy, cm	172,8±5,1	175,9±4,5	<b>0,001</b>
Hedef boy, SDS	-0,52±0,74	-0,09±0,62	<b>0,002</b>
Ailede gecikmiş puberte öyküsü	46 (30,8)	11 (26,1)	0,684
Testis hacmi, ml	3±0,9	3±1,1	<b>&lt;0,001</b>
Uzatılmış penis boyu, cm	6,15±1,12	5,95±1,36	0,392
Penis kalınlığı, cm	1,39±0,37	1,41±0,38	0,780
Aksiller kıllanma	43 (28,8)	15 (35,7)	0,335
Kriptorşidizm	10 (6,7)	18 (42,8)	<b>&lt;0,001</b>
Penis anomalisi varlığı	13 (8,7)	10 (23,8)	<b>0,017</b>

**Tablo 4.8** YBPG ve HH tanılı hastaların vücut ağırlıklarının VKİ SDS verilerine göre sınıflandırılması.

<b>Bulgular</b>	<b>YBPG</b> <b>Sıklık (%)</b> <b>n=149</b>	<b>HH</b> <b>Sıklık (%)</b> <b>n=42</b>	<b>p değeri</b>
Zayıf	50 (33,6)	7 (16,7)	<b>0,023</b>
Normal kilolu	58 (38,9)	21 (50)	0,412
Fazla kilolu	33 (22,1)	11 (26,2)	0,724
Obez	8 (5,4)	3 (7,1)	-

**Tablo 4.9** YBPG ve HH tanılı hastaların ilk laboratuvar bulgularının karşılaştırması.

<b>Bulgular</b>	<b>YBPG</b> <b>Ortalama±SS</b> <b>n=149</b>	<b>HH</b> <b>Ortalama±SS</b> <b>n=42</b>	<b>p değeri</b>
FSH, IU/L	2,17±0,95	1,14±0,83	0,098
LH, IU/L	0,96±0,43	0,33±0,27	0,059
Testosteron, ng/dl	50,70±29,30	37,03±23,60	0,067
Prolaktin, mcg/l	8,48±4,45	8,48±3,60	0,953
ACTH, pg/ml	11,54±5,83	26,09±9,80	0,416
Kortizol, mcg/dl	23,85±11,30	10,80±4,12	0,575
IGF 1, ng/ml	210,80±89,40	197,20±96,20	0,531
IGF 1, SDS	-0,88±0,96	-1,40±0,92	<b>0,022</b>
IGFBP-3, ng/ml	3211,30±782	3096±717	0,560
IGFBP-3, SDS	-1,58±0,6	-1,90±0,66	<b>0,032</b>
TSH, mU/ml	2,39±0,96	2,36±1	0,876
sT4, ng/ml	12,50±2,8	12,60±2,60	0,748

YBPG ve HH hastalarının başvurudaki laboratuvar sonuçları incelendiğinde FSH, LH, testosteron, prolaktin, ACTH, kortizol, IGF 1, IGF-BP 3, TSH ve serbest T4 düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. IGF 1 ve IGF-BP 3 SDS değerlerinin ise HH'lilerde daha düşük olduğu görüldü ( Tablo 4.9).

**Tablo 4.10** HH tanı hastaların MRG sonuçları.

<b>Bulgular</b>	<b>Sıklık (%) n=39</b>
Normal	24 (61,5)
Hipofiz bezinde incelme	7 (18)
Olfaktor bulbus yokluğu	3 (7,7)
Mikroadenom	4 (10,3)
Parsiyel empty sella	1 (2,5)

Toplam 63 hastaya kraniyal görüntüleme yapılmıştı. Kraniyal görüntüleme yapılan hastaların ortalama hipofiz bezi yüksekliği  $4,54 \pm 1,06$  mm' idi. 39 HH hastasına yapılan kraniyal görüntülemelerden 15'inde (%38,5) patoloji tespit edildi (Tablo 4.10).

Sınırlı sayıda hastada genetik inceleme yapılmış olup, 2 hastada floresan insitu hibridizasyon incelemesinde, 3 hastada ise tüm genom analizinde anomali saptandı (Tablo 4.11).

HH hastalarında 6. ayda ( $p < 0,001$ ) ve 1. yılda ( $p = 0,002$ ) boy ortalaması YBPG hastalarına göre daha yüksek iken, 6. ayda ( $p = 0,035$ ) ve 1. yılda ( $p = 0,018$ ) büyüme hızı YBPG hastalarına göre daha düşüktü. Tüm izlem süresinde ortalama boy uzama miktarı YBPG hastalarında  $17,11 \pm 7,32$  cm, HH hastalarında ise  $13,92 \pm 7,34$  cm olmuştu ( $p = 0,021$ ).

**Tablo 4.11** HH hastalarının genetik analiz sonuçları.

<b>FISH sonuçları</b>	
Hasta 22	<i>SEMA3A</i> 7q21.11 kısa kolunda 213 kb delesyon
Hasta 67	<i>KAL1</i> Xp22.3 9 kb delesyon
<b>Genom analizi sonuçları</b>	
Hasta 6	<i>GnRHR</i> geninde c.937T>C (p.Phe313Leu) homozigot mutasyon
Hasta 83	<i>LHCGR</i> geninde c.1979C>T 8p.Thr660Ile heterozigot mutasyon
Hasta 168	<i>NDNF</i> geninde c.1439T>A p(Ile 480 Asn), homozigot mutasyon

Nihai boya göre karşılaştırıldığında ise HH hastalarının boy ortalaması YBPG hastalarına göre daha uzundu (174,9 ve 171,4,  $p=0,012$ , Grafik 4.8-11). İlk değerlendirme delta boy SDS ve nihai delta boy SDS YBPG'li grupta HH'li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farkla daha uzundu ( $p=0,004$ ,  $p=0,003$ ). Her iki grupta da nihai delta boy SDS'in azaldığı saptandı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.12** YBPG-HH tanılı hastaların izlemde boy bulguları.

Parametreler	YBPG Ortalama $\pm$ SS n=149	HH Ortalama $\pm$ SS n=42	p değeri
6. ayda boy, cm	155,7 $\pm$ 8,4	162,9 $\pm$ 10,5	<0,001
6. ayda boy, SDS	-1,64 $\pm$ 0,85	-1 $\pm$ 1,25	0,001
6. ayda büyüme hızı, cm/yıl	7,14 $\pm$ 3,4	5,7 $\pm$ 3,5	0,035
1. yılda boy, cm	159,8 $\pm$ 8,5	165,2 $\pm$ 10	0,002
1. yılda boy, SDS	-1,42 $\pm$ 0,95	-0,98 $\pm$ 1,21	0,028
1. yılda büyüme hızı, cm/yıl	7,24 $\pm$ 2,34	6,08 $\pm$ 2,9	0,018
İzlemde boy uzama miktarı, cm	17,11 $\pm$ 7,32	13,92 $\pm$ 7,34	0,021
İzlemde boy uzama hızı, cm/yıl	5,12 $\pm$ 2	4,48 $\pm$ 2	0,091
Nihai boy, cm	171,4 $\pm$ 6,74	174,9 $\pm$ 8,24	0,012
Nihai boy, SDS	-0,64 $\pm$ 0,91	-0,09 $\pm$ 1	0,003
İlk değerlendirme $\Delta$ boy, SDS	-1,14 $\pm$ 0,22	-1,01 $\pm$ 0,64	0,004
Nihai $\Delta$ boy, SDS	-0,26 $\pm$ 0,18	-0,07 $\pm$ 0,52	0,003

İlk değerlendirme  $\Delta$ Boy: Hedef boy SDS- ilk değerlendirme boy SDS, Nihai  $\Delta$ Boy SDS: Hedef boy SDS-nihai boy SDS

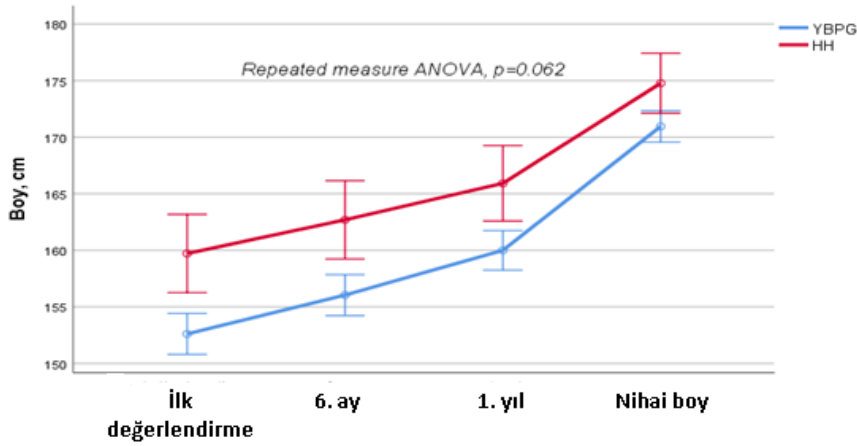
**Tablo 4.13** YBPG-HH tanılı hastaların hedef boya göre final boy değerlendirme bulguları.

Bulgular	YBPG Sıklık (%) n=128	HH Sıklık (%) n=39	p değeri
Uygun	115 (89,9)	32 (82)	0,269
Kısa	10 (7,8)	3 (7,7)	-
Uzun	3 (2,3)	4 (10,3)	-

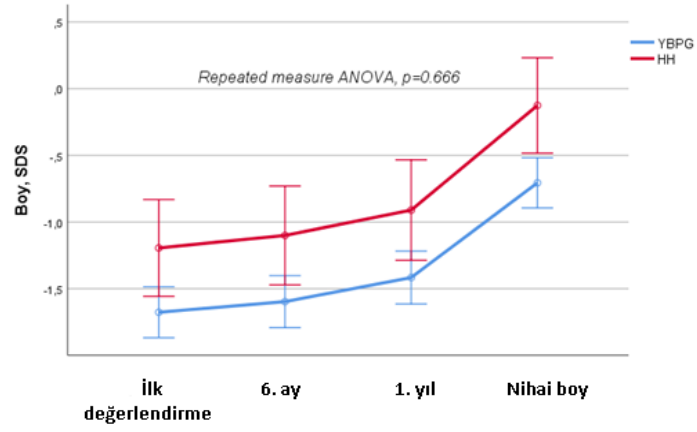
YBPG tanılı hastalardan 128'i (%85,9), HH tanılı hastalardan 39'u (%92,8) için hedef boya göre nihai boy durumu değerlendirmesi yapıldı. YBPG'li gruptan 115

(%89,9) hastanın HH'li gruptan 32 (%82) hastanın hedef boya göre “uygun” nihai boya sahip olduğu saptandı (Tablo 4.13).

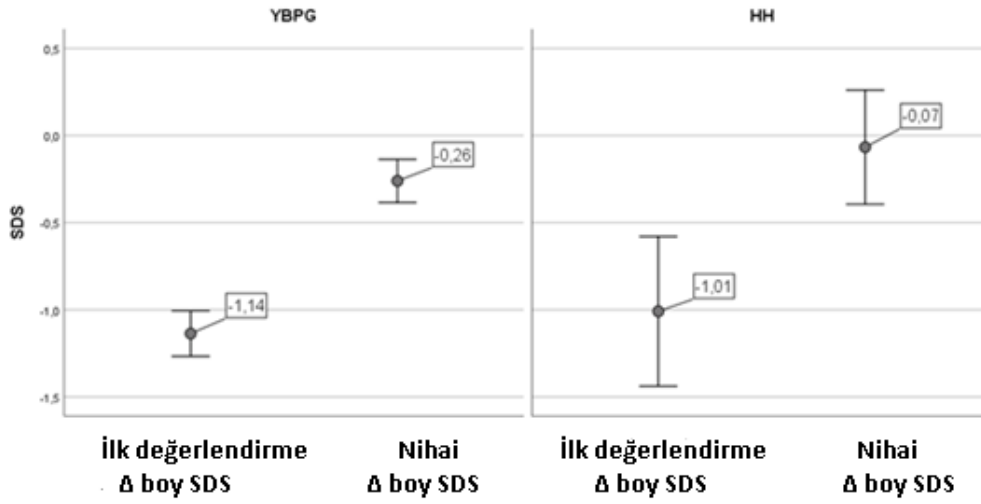
Yapısal büyüme puberte geriliği ( $r=0,668$ ,  $p<0,001$ ) ve hipogonadotropik hipogonadizm ( $r=0,467$ ,  $p=0,006$ ) tanılı hastalar ayrı ayrı incelendiğinde her iki grupta hedef boy SDS ile nihai boy SDS arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif kolerasyon görüldü. YBPG hastalarında ilk değerlendirilmedeki boy SDS ile hedef boy SDS arasında güçlü pozitif kolerasyon varken ( $r=0,53$ ,  $p<0,001$ ), HH hastalarında ilk değerlendirilmedeki boy SDS ile hedef boy SDS arasında anlamlı kolerasyon saptanmadı ( $r=0,216$ ,  $p=0,214$ ). Her iki hasta grubunda ilk değerlendirilmedeki boy SDS hedef boy SDS farkı ile nihai boy SDS- hedef boy SDS farkı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü güçlü kolerasyon saptandı (YBPG:  $r=0,626$ ,  $p<0,001$ ; HH:  $r=0,675$ ,  $p<0,001$ ).



**Grafik 4.8** YBPG-HH tanılı hastalarda izlem süresinde boy değişim (cm) grafiği.

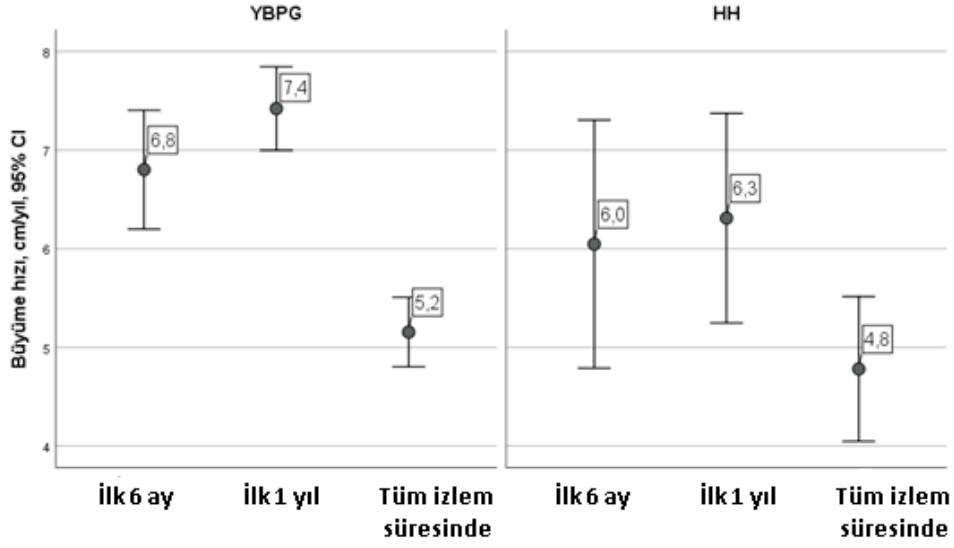


**Grafik 4.9** YBPG-HH tanılı hastalarda izlem süresinde boy değişim (SDS) grafiği.



**Grafik 4.10** YBPG ve HH tanılı hastaların  $\Delta$  boy değişimi.



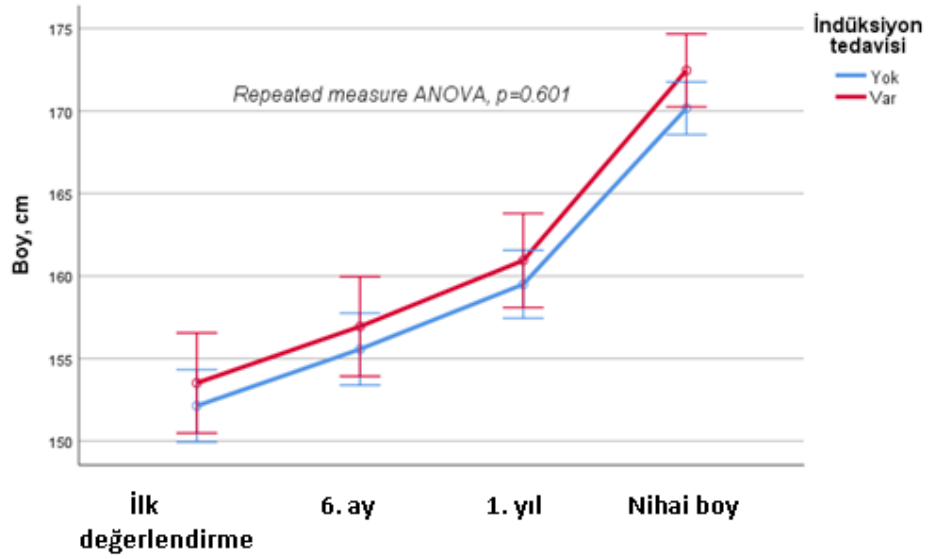


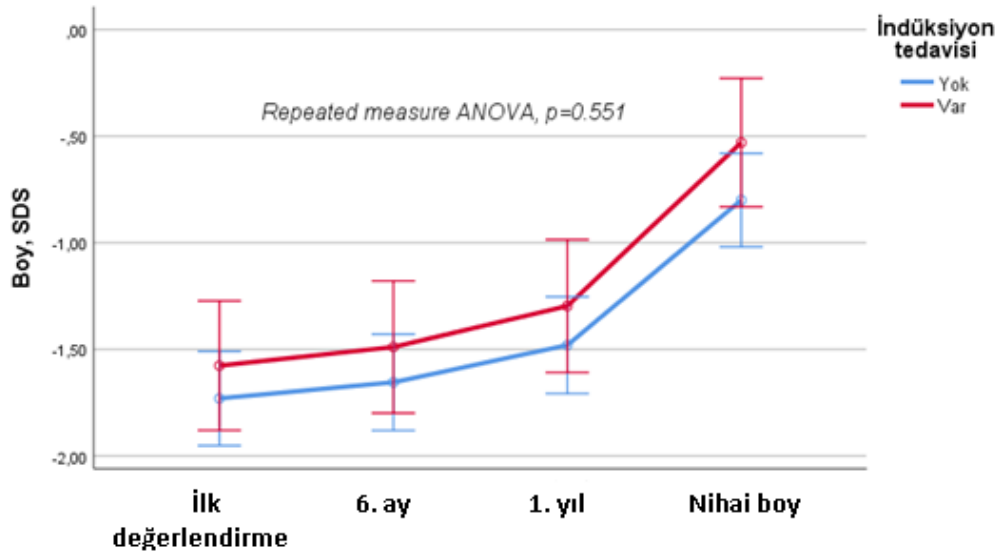
**Grafik 4.11** YBPG-HH tanıli hastalarda izlem süresinde büyüme hızı (cm/yıl) grafiği.

YBPG olan hastalardan puberte indüksiyonu tedavisi alanların ortalama nihai boyu  $172,9 \pm 7$  cm, tedavi almayanların ise  $170,6 \pm 6,45$  cm idi ( $p=0,057$ ) (Tablo 4.14). Altıncı ay, 1. yıl veya tüm izlem süresinde büyüme hızı indüksiyon tedavisi alan ve almayan hastalarda benzerdi (Grafik 4.13-14). Bu grupta tedavi alan hastaların ortalama puberte başlama yaşı tedavi almayanlara göre anlamlı derecede daha uzundu ( $15,50 \pm 0,69$  ve  $15,09 \pm 0,46$  yaş,  $p=0,007$ ). Puberte tamamlanma yaşı ise tedavi alan ve almayan hastalarda farklılık göstermiyordu ( $p=0,842$ ) (Tablo 4.14). YBPG grubundan toplam 128 hastaya nihai boy değerlendirmesi yapılabildi. YBPG'li olup testosteron indüksiyon tedavisi alan ve nihai boyları hedef boya göre değerlendirilen hastalardan 43'ünün (% 91,5) uygun; 2'sinin (% 4,25) kısa; 2'sinin (% 4,25) nihai boyu hedef boya göre uzundu. Puberte indüksiyonu ile ilgili herhangi bir tedavi almayan grupta ise hastaların 71'inin (% 87,6) uygun; 8'inin (%9,9) kısa; 2'sinin (%2,5) nihai boyu hedef boya göre uzundu (Tablo 4.15).

**Tablo 4.14** YBPG tanısı olan hastalarda tedavi sonuçlarının karşılaştırması.

Bulgular	Tedavi var Ortalama±SS n=52	Tedavi yok Ortalama±SS n=97	p değeri
İlk değerlendirme yaşı, yıl	14,55±0,74	14,37±0,50	<b>0,048</b>
İlk değerlendirme boyu, cm	153,26±9,57	151,23±6,91	0,059
6. ay büyüme hızı, cm/yıl	7,17±3,73	7,13±3,31	0,939
1. yıl büyüme hızı, cm/yıl	7,35±2,20	7,18±2,42	0,691
Tüm izlemde büyüme hızı, cm/yıl	5,06±1,90	5,14±2,1	0,819
Nihai boy, cm	172,91±7	170,62±6,45	0,057
Nihai boy, sds	-0,46±0,97	-0,74±0,87	0,094
Puberte başlama yaşı, yıl	15,50±0,69	15,09±0,46	<b>0,007</b>
Puberte tamamlanma yaşı, yıl	17,45±0,61	17,40±0,61	0,842

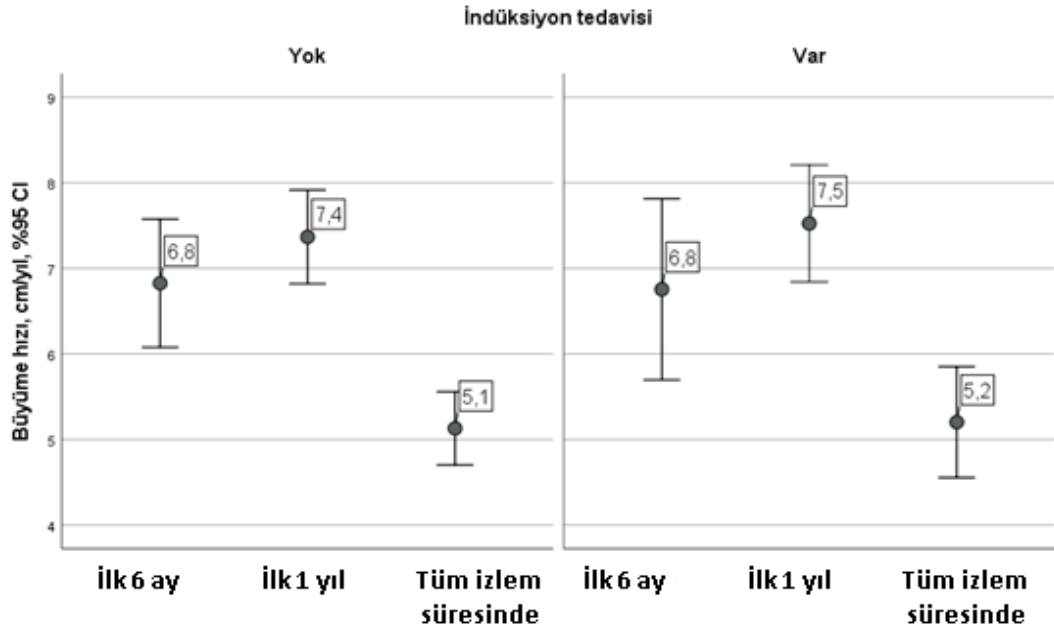
**Grafik 4.12** YBPG tanısı olan hastalarda indüksiyon tedavisinin boy değişimine etkisi (cm).



**Grafik 4.13** YBPG tanısı olan hastalarda indüksiyon tedavisinin boy değişimine etkisi (SDS).

**Tablo 4.15** YBPG'li testosteron indüksiyon tedavisi alan ve almayan hastaların hedef boya göre final boy değerlendirme bulguları.

Bulgular	Tedavi var Sıklık (%) n=47	Tedavi yok Sıklık (%) n=81	p değeri
Uygun	43 (91,5)	71 (87,6)	0,452
Kısa	2 (4,25)	8 (9,9)	-
Uzun	2 (4,25)	2 (2,25)	-



**Grafik 4.14** YBPG tanısı olan hastalarda indüksiyon tedavisinin büyüme hızına etkisi (cm/yıl).

## 5. TARTIŞMA

Puberte gecikmesi, bireyin yaşadığı popülasyona göre belirli bir yaşa kadar (ortalama yaşın 2 ila 2.5 standart sapma üzerinde) ergenliğin fiziksel belirtilerinin olmaması olarak tanımlanır ve ergenlerin yaklaşık %2'sini etkiler (2). Kızlarda meme gelişiminin olmaması veya telarş (meme gelişimi) ile menarşın fiziksel belirtileri arasında 4 yıldan fazla zaman olması, erkeklerde 14 yaşına kadar testis boyutlarında büyüme olmaması veya testis gelişiminin başlangıcı ile pubertenin tamamlanması arasında 4 yıldan fazla zaman olması olarak tanımlanır (3,4). Bu çalışmada kliniğimizde puberte gecikmesi tanısı ile takipli olan erkek hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan YBPG ve HH tanılı olanların verileri detaylı olarak ve karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen 191 hastadan 149'u (%78) YBPG, 42'si (%22) HH tanısı konuldu. 2002 yılında Sendlemeyer ve ark. yaptığı geniş serili retrospektif çalışmada ise dahil edilen 158 hastadan 100'ü (%63) YBPG; 14'ü (%9) hipogonadotropik hipogonadizm; 31'i (%20) fonksiyonel hipogonadotropik hipogonadizm; 11'i (%7'si) hipergonadotropik hipogonadizm tanılarına sahip olduğu bildirilmiş olup YBPG olan hastaların HH olan hasta sayısına oranı çalışmamızdaki oranın üzerinde idi (5). Merkezimizin 3. basamak referans merkezi olması HH hasta sayımızın literatürdeki diğer çalışmalara nazaran daha fazla olmasını açıklayan önemli bir faktör olabilir. Ayrıca daha önce yapılan çalışmaların çoğunluğu YBPG ve HH'nin yanı sıra çeşitli gecikmiş puberte nedenlerini, çok çeşitli üreme ve endokrin anomalileri olan hastaları da çalışmalarına dahil etmesi yönünden heterojen ve sınırlıdır (100,101). Bizim çalışmamız ise son 20 yılda tek merkezde takip edilen gecikmiş puberte etyolojisi YBPG ve HH olarak belirlenen erkek hastaları içermesi, karıştırıcı faktör olabilecek, sendromik durumları; ailesel boy kısalığını; malnütrisyonu olanları; altta yatan hastalığı olan hastaları ve diğer endokrin patolojisi olan hastaları çalışmaya dahil etmemesi yönüyle çok daha homojen geniş bir hasta grubunda birden çok parametreyi değerlendirmesi yönünden kıymetlidir.

Gecikmiş pubertede genetik bir temele sahip olduğu bilinmesine rağmen, puberte gecikmesinde ailesel yatkınlığın sıklığını veya modelini değerlendiren çok az çalışma vardır (100,101). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda YBPG'li hastaların %30-

50'sinde ailede gecikmiş ergenlik öyküsü vardır. Ancak gecikme kriterleri gevşetildiğinde bu oran %56-79'a yükselmektedir (69,85,100,101). Sendlemeyer ve ark 2002 yılında yaptıkları çalışmada hastaların %38'inde, aile öyküsü mevcuttu (68). Yine 2005 yılında Poyrazoğlu ve ark İstanbul Üniversitesinde 151 YBPG'li hasta ile yaptıkları çalışmada %25.8 oranında ailede gecikmiş puberte öyküsü olduğu görülmüştür (102).

Puberte gecikmesinde genetik yatkınlık vakalar arasında yaygındır. Ancak ne yazık ki, bu önemli bilgi hafıza faktörüne bağlıdır. Bu çalışmada toplam 57 (%29,8) hastanın ailesinde gecikmiş puberte öyküsü vardı. Otuz altı (%18,8) hastanın anne veya babasında, 12 (%6,3) hastanın kardeş(ler)inde, 9 (%4,7) hastanın ise anne veya babasının kardeş(ler)inde puberte gecikmesi öyküsü mevcuttur. Bu hastalardan 46 tanesi YBPG (%30,8) ve 11 tanesi HH (%33,3) tanısı ile takip edilmektedir. Gruplar arasında benzer oranda ailede puberte gecikmesi öyküsü vardır (Tablo 4.7). Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir. Çalışmalarda birbirlerinden farklı oranlarda ailede puberte öyküsü varlığı gösterilmesinin çeşitli sebepleri olabilir. Bunlardan ilki gecikmiş puberte öyküsü için belirlenen kriterlerinin farklılığıdır. Bazı çalışmalarda ergenlik başlangıcının 1 SDS gecikmesi (erkeklerde 13 yaşından sonra ergenlik başlangıcı ve/veya 15 yaşından sonra büyüme atağı olması; kadınlarda; menarşın 14 yaşından sonra olması) ailede puberte gecikmesi öyküsü olarak kabul edilirken; bazı çalışmalarda ise bizim çalışmamızda olduğu gibi puberte başlangıcı için 2 SDS gecikme (erkeklerde 14 yaşından sonra ergenlik başlangıcı ve/veya 16 yaşından sonra büyüme atağı; kadınlarda 15 yaşından sonra menarş olması) şartı aranmaktadır (5,53,68). Ön görülebileceği üzere kriterleri 1 SDS gecikme olarak alan çalışmalarda ailede gecikmiş puberte öyküsü varlığı oransal olarak daha fazla olmaktadır. Diğer bir neden ise özellikle erkeklerde devreye giren hafıza faktörüdür. Çalışmalarda kadınların %75-90'nının onlarca yıl sonra bile ilk menarş yaşını hatırlarken; erkeklerin en iyi ihtimalle %30-50'sinin pubertal büyüme atağı zamanlamasını doğru hatırlayabildiğini gösterilmiştir (103-105). Ayrıca Semiz ve ark 2008 yılında yaptığı "Türk Çocuklarının Pubertal Gelişimi" isimli geniş serili çalışmada Türk kızlarında ortalama menarş yaşı 12,41 olarak tespit edilmiştir. Bu, Avrupa'da yaşayan hem cinslerine göre Türk kızlarının çok daha erken ergenlik bulguları gösterdiğinin bir kanıtıdır (36).

Çalışmamızda ve Türkiye’de yapılan diğer çalışmalarda da kadınlarda menarşın 15 yaşından sonra başlaması gecikmiş ergenlik kriteri olarak kabul etmiş olmamız ve Türkiye’de yaşayan kızların Avrupa’daki hemcinslerine oranla daha erken menarş oluyor olması literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha az oranda aile öyküsü bildiriminin bir diğer nedeni olabilir.

Literatür incelendiğinde bugüne kadar yapılan çalışmalarda VKİ’nin gecikmiş puberte ve erişkin nihai boy üzerine etkilerini hep merak unsuru olduğu görülmektedir. Elde edilen veriler hastaların VKİ’lerinin normal dağılım göstermediğini, VKİ SDS’sinin her iki ucunda yer alan bireylerin de topluma kıyasla daha fazla gecikmiş puberte geliştirme riski taşıdığını düşündürmektedir. Sedlmeyer ve ark. 2002 yılında yaptığı çalışmada gecikmiş puberte tanısına sahip hastaların %22’sinin fazla kilolu olarak tespit edilmiştir (5). Çalışmamızda da benzer şekilde %23’ü (44 hasta) fazla kilolu, %5,8’i (11 hasta) obezdir (Tablo 4.8). Genel popülasyonda artan obezite oranları ve malnütrisyonu olan hastaların çalışmanın örneklem grubundan dışlanmış olması da göz önüne alındığında, hasta popülasyonumuz içinde fazla kilolu ve obez deneklerin bulunması şaşırtıcı bulunmayabilir (106). Öte yandan, eğer zayıflık, gecikmiş puberte etyolojisinin bir bileşeni olarak kabul ediliyorsa bizim ve diğer çalışmaların, gecikmiş puberte hastalarının alt gruplarının obez olduğunu gözlemlemiş olmamız şaşırtıcıdır (60,72,107). Nathan ve ark 2006 yılında yaptıkları çalışmada tanı anında obez hastaların, kilolu olmayan gruba göre önemli ölçüde daha az gecikmeli kemik yaşına; daha uzun hedef boy ve nihai boya sahip oldukları tespit edilmiştir (72). Bu çalışmada elde edilen verilerde de literatürü destekler niteliktedir. VKİ>2 SDS olan obez hastaların ilk değerlendirme boyları obez olmayanlara göre önemli ölçüde daha uzundur (obezlerin ilk değerlendirme boy ortalaması 165,54; diğerlerinininki 153,38 p=0,028). Erişkin nihai boy ise obezlerde  $179\pm 7.9$  cm iken, geri kalan grupta  $171,6\pm 6,9$  cm olarak hesaplandı (p=0,012). Artan VKİ'nin boyu etkilemeye başladığı bir eşik olup olmadığı veya etkinin VKİ değerleri boyunca sürekli olup olmadığı ise belirlenemedi. Fazla kilolu ve fazla kilolu olmayan erkekler arasındaki büyüme farklılıklarının etiyolojisi belirsizliğini korumakla beraber daha önce yapılan çalışmalarda ortaya atılan fazla kilolu olmanın geçici olarak lineer büyümeyi arttırdığı hipotezi çalışma sonuçlarımızla da desteklenmektedir (106). Gecikmiş puberte VKİ ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen verilerin, toplumda artan obezite

sıklığının gecikmiş pubertesi olan popülasyona basitçe yansımalarının bir sonucu mu olduğu; yoksa artan vücut ağırlığı ve VKİ'nin farklı mekanizmalarla mı gecikmiş puberte gelişiminde etkili olduğu hala cevaplanamamaktadır.

Çalışmalarda testis hacmi ölçüm yöntemleri ve bu yöntemlerin birbirlerine üstünlükleri tartışma konusu olmuştur. Bu konuda Taskinen ve ark 1996 yılında yaptığı çalışmada testis boyutunun ultrason, orşidometre veya cetvelle değerlendirilmesinin hepsinin karşılaştırılabilir sonuçlar verdiğini ve hiçbir yöntemin diğerinden üstün olmadığını gösterilmiştir (108). Çalışmamızda tüm hastaların testis hacmi ölçümleri Prader orşidometresi ile yapılmıştı. YBPG hastaları HH hastalarına göre daha büyük ortanca testis hacmine sahipti ( $p<0,001$ ). Kriptorşidizm ve/veya asimetric testis hacimlerine sahip 19 hastaya gonadal ultrason (USG) ile değerlendirme yapılmıştı. On dört (%73,7) hastada patolojik bulgu doğrulanırken 5 hastanın gonadal USG'sinin normal olduğu görüldü. Bu sonuçlar Diamond ve ark 2000 yılında yaptığı çalışmada ileri sürdükleri USG'nin patolojik testis varlığında klinik değerlendirmeye göre daha doğru sonuçlar ortaya koyduğu hipotezini desteklemektedir (109).

Gecikmiş puberteli erkek hastalarda HH ve YBPG ayırıcı tanısı son derece zordur (3). FSH, LH, testosteron, prolaktin, AMH gibi serum belirteçleri ile GnRH ve hCG stimülasyon testlerinin ve bunların kombinasyonlarının gecikmiş puberte ayırıcı tanısındaki etkinliği daha önce araştırılmış, ancak testlerin hiçbiri tam bir tanısal doğruluk göstermemiştir (2,13,45,64). Ayırıcı tanıya katkı sağlama amacıyla yapılan çalışmalardan en heyecan vericisi ise Coutrant ve ark 2010 yılında İnhibin B ve AMH üzerine yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada 35 pg/ml'lik İnhibin B konsantrasyonunda %100 özgüllükle komplet HH'yi YBPG'den ayırdığı gösterilmiştir (13). Çalışmamızda YBPG ve HH hastaları tanısal bulguları istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldığında FSH, LH, testosteron, prolaktin, ACTH, kortizol, IGF 1, IGFBP-3, TSH ve sT4 düzeyleri gruplar arasında farklılık yoktu. Çalışmamız retrospektif olduğundan bu kapsamda İnhibin B ve AMH düzeylerini değerlendirme olanağı olmamıştır.

Grinson ve arkadaşları HH ve YBPG ayırımı yaparken FSH değerinin 1,2 IU/l'nin altında olmasının HH için tanı koydurucu olduğunu ileri sürmüşlerdir (110).



Çalışmamızda YBPG'li hastaların FSH değerleri ortalama  $2,17 \pm 0,95$  IU/L iken HH grubunda ortalama  $1,14 \pm 0,83$  IU/l olması bu gözlemi desteklemektedir (Tablo 4.9).

Son yıllarda genetik alanındaki gelişmelere rağmen, genetik değerlendirmeleri günlük klinik uygulamaya entegre etme olanağı hala sınırlıdır. Genetik değerlendirmeye ulaşım imkanlarının kısıtlılığı, maliyet sorunları ve tetkiklerin sonuçlanma süreçlerinin uzunluğu bu sınırlılıklardan ilk akla gelenlerdir. Bunların yanı sıra gecikmiş puberte vakaları özelinde YBPG ve HH popülasyonlarında tespit edilen genetik mutasyonların büyük oranda örtüşme göstermesi de bu analizlerin ayırıcı tanı kullanımını kısıtlamaktadır (85). Hastalardan 21'ine kromozom analizi yapılmıştı ve hepsi normal (46, XY) olarak sonuçlanmıştı. 13 HH tanılı hastaya ise ileri genetik analiz tetkikleri yapıldı. 3 tanesinin genetik analiz süreci devam ederken, 5 tanesi anormal olarak sonuçlandı (Tablo 4.11).

Tüm bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda YBPG ile HH'yi birbirinden kesin ayırt ettirecek bir marker, test ya da yöntem henüz bulunmamaktadır (64). Gecikmiş pubertede tanı, diğer pek çok hastalıkta olduğu gibi ayrıntılı tıbbi öykü ve tehlike işaretlerinin sorgulanmasıyla başlar. Yapılan laboratuvar tetkikleri, testler ve görüntüleme yöntemleriyle tanı desteklenmeye çalışılır (69).

Mini pubertesi, yaşamın ilk aylarında HHG ekseninin geçici aktivasyonunun bir göstergesidir (20). Erkek fetal gelişim sırasında testislerin inmesi ve penisin büyümesi için testosteron gerekli olduğu için hipogonadizm fetal dönemde kriptorşidizm ve mikropenise neden olur (87). Bu durumun aynı zamanda ciddi GnRH eksikliğinin göstergesi ve HH'nin erken teşhisi için bir fırsat olduğunu öne süren yayınlar da bulunmaktadır (69).

Pitteloud ve ark 2002 yılında yaptıkları çalışmada HH hasta grubunda %16 mikropenis varlığı tespit edilmiştir (92). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HH hasta grubunun %19'unda mikropenis olduğunu saptadık. Varimo ve ark 2017 yılında yaptıkları çalışmada da kriptorşidizm öyküsünün, kalıcı hipogonadizm (yani, Hiper H veya HH) için artan risk ile ilişkili olduğu ve dolayısıyla bu hasta gruplarında kriptorşidizmin FHH veya YBPG'li hastalara göre daha sık olduğu sonucu yer almaktadır (56). Bu bulguyu destekler nitelikte olan çalışmamızda da kriptorşidizm YBPG grubunda 10 (%6,7), HH grubunda 18 (%42,8) hastada bulundu ( $p < 0,001$ ). Yapılan çalışmalarda kriptorşidizm öyküsü, kalıcı hipogonadizm riskinde artış ile

ilişkilendirilmiştir (OR 17.2, CI %95 GA: 3.4–85.4,  $P < 0.001$ ) (56). Yaptığımız analizler sonucunda, kriptorşidizmin HH riskini 12,44 kat arttırdığını saptadık (OR:12,44, CI %95,  $p < 0,001$ ). Bu durum gecikmiş puberte ve kriptorşidizm öyküsü birlikteliğinin kalıcı hipogonadizm açısından yüksek risk faktörü olduğu görüşü ile örtüşmektedir.

YBPG’nde indüksiyon tedavisinin başlanıp başlanmayacağı tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Ancak komplet hipogonadizmde "tehlike işaretleri" varsa tedaviyi ertelemek için bir neden yoktur. Bu tedavinin amacı, büyümeyi ve sekonder seks karakteri gelişimini hızlandırmanın yanı sıra olası psikososyal problemleri hafifletmektir. HH’li erkek ve kızlarda, başlangıçtaki seks steroid tedavisi YBPG ile aynıdır, ancak dozlar kademeli olarak yükseltilerek sonuçta erişkin doza ulaşılır (64). Bizim çalışmamızda da 30’u komplet HH 12’si parsiyel HH olmak üzere toplam 42 tane HH tanısı ile takip edilen hasta bulunmaktadır. Bu hastaların tamamı testosteron replasman tedavisi almaktadır.

Eksojen testosteron, hipogonadotropik hipogonadizmi olan erkeklerde testis büyümesine kısmi fayda sağlarken; spermatogenezi ise indüklemez (85). Adölesan erkeklerde hCG monoterapisi veya hCG rekombinant FSH (rFSH) kombinasyon tedavisi ile pubertenin indüksiyonu, testosteron tedavisi ile tedaviye kıyasla daha iyi testiküler büyüme ve potansiyel fertilitede iyileşme ile sonuçlanabilir (111). Bizim çalışmamızda HH grubunda özellikle kriptorşidizmi bulunan hastaların küçük bir bölümünde (18 hastanın 5’inde) başlangıç rejimi olarak hCG monoterapisinin uygulandığı ancak sonraki dönemlerde izlemin testosteron monoterapisi ile sürdürüldüğü görüldü. HH hastalarında cinsel işlev endişelerinin de titizlikle ele alınması gerekmektedir. Erkeklerde, Sertoli hücrelerinin sayısını artırmayı ve böylece gelecekteki sperm üretme kapasitesini geliştirmeyi amaçlayan rekombinant FSH tedavisi bugüne kadar pek çok çalışmanın konusu olmuştur (83,112,113). Kohva ve ark. bebeklik dönemindeki gonodotropin eksikliği tespit edilen 5 erkek çocukla bu konuda yaptıkları çalışmada rekombinant FSH ve testosteron tedavisinin İnhibin B’de kalıcı bir artış sağlamadığını göstermişlerdir (114). Çalışmamıza dahil olan hastaların hiçbirinde yetişkin cinsel işlevin ve fertilitenin objektif değerlendirmesi yapılamadı. Bu konuda daha fazla gözlemsel ve randomize kontrollü çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

HH'de geri dönüşün (yani genellikle seks steroidlerine maruz kalmanın ardından gonadotropin sekresyonunun geri kazanılması) erkek hastaların %10-15'inde meydana geldiğine ve tahmini yaşam boyu insidansın %22'ye kadar çıkabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (115). Bu yüzden HH hastalarının ömür boyu izlenmesi gerekir. Sidhoum ve ark 2013 yılında yaptıkları çalışmada erkekler için, geri dönüşün meydana gelebileceği en erken ortalama yaş 23,8 (medyan 21,5 yaş, aralık 18-41,5 yaş); kadınlar için bu 24,0 yaş (medyan 20,5 yaş, aralık 18-35 yaş) olarak tespit edilmiştir. Klinisyenlerde Kallmann sendromunun daha ciddi gonadotropin eksikliği ile ilişkili olup geri dönüşün olmayacağı yönündeki önyargılarının aksine geri dönüş gösteren hastaların %13'ünün Kallmann sendromu ile izlendiği vurgulanmaktadır. Geri dönüş gösteren hastaların %13'ü ise bu geri dönüşü kalıcı hale getiremeyip tekrar tedavi ihtiyacı göstermiştir (87). Bizim çalışmamızda şu anda 18 yaşından büyük olup Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından takip edilmekte olan 25 HH hastası (4'ü Kallmann sendromlu) bulunmaktadır. Bunların hepsi testosteron replasmanı tedavisine devam etmekte olup, hiçbirinde geri dönüş değerlendirmesi yapılmamıştır. Yapılan çalışmalarla gösterilen geri dönüş insidansları üreme endokrin sisteminin dinamik doğasını ve bizim hastalarımızın da bu yönden değerlendirilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Ergenlik, büyümenin hızlanarak doruğa çıktığı bir dönemdir. YBPG olan kişilerde bu büyüme sıçraması geciktiğinden, bu bireyler ergenlik yıllarında normal ergenlik zamanlamasına sahip akranlarına göre tipik olarak daha kısadırlar (77,116). Ayrıca bu hastalar ergenlikten önce yavaş bir büyüme hızına sahiptirler (5). YBPG'li bireylerin yaklaşık yarısında, doğrusal büyüme, pubertenin beklenen başlangıcından önceki yıllarda zaten duraksamaya başlamıştır ve genellikle genetik potansiyellerine göre daha düşük büyüme çizgisinde uzarlar (85). Buna karşılık, HH'li hastalar çocukluk döneminde istikrarlı bir doğrusal büyümeye sahiptir ve pubertal büyüme atağı olmadığında sadece yaşlarına göre kısa olurlar. Bizim çalışmamız da bu hipotezleri destekler niteliktedir. HH tanılı hastaların ilk değerlendirmedeki antropometrik ölçümleri, YBPG tanılı hastalarınkiyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir farkla daha uzun ve kilolu oldukları görüldü (160,2 ve 152,7 cm,  $p<0,001$ ; 58,4 ve 49 kg,  $p=0,003$ ; Tablo 4.7).

Büyüme hızının gecikmiş pubertenin ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği Herman-Giddens ve ark. 1997 yılında yaptıkları çalışma sonucunda öne sürülmüştür (53). Fonksiyonel hipogonadotropik hipogonadizimli (FHH) ( $3,2 \pm 1,3$  cm/yıl) erkek çocuklarının yıllık büyüme hızı KHH veya YBPG'li erkek çocuklara göre ( $4,1 \pm 1,7$  cm/yıl) daha düşük olarak bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). Palmert ve ark 2012 yılında yaptıkları çalışmada büyüme hızı kesim noktası 3 cm/yıl olarak belirlendiğinde FHH'li hastaların KHH ve YBPG olanlardan %50 duyarlılık ve %80 özgüllükle ayırabildiği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaların hiçbirinde KHH ve YBPG'li erkek çocukları birbirinden ayırabilecek büyüme hızı değeri bulunamamıştır (69). Çalışmamızda ise YBPG hastalarında 6. ay, 1. yıl ve tüm izlemleri boyunca büyüme hızları sırasıyla 6,8 cm/yıl, 7,4 cm/yıl, 5,2cm/yıl olurken; HH hastalarında hastalarında 6. ay, 1. yıl ve tüm izlemleri boyunca büyüme hızları sırasıyla 6,0 cm/yıl 6,3 cm/yıl ve 4,8cm/yıl olarak sonuçlandı (Grafik 4.11). HH hastalarında 6. ayda ( $p<0,001$ ) ve 1. yılda ( $p=0,002$ ) boy ortalaması YBPG hastalarına göre daha yüksek iken, 6. ayda ( $p=0,035$ ) ve 1. yılda ( $p=0,018$ ) büyüme hızı YBPG hastalarına göre daha düşüktü ( $p$  değerleri sırasıyla 0,035 ve 0,018). Tüm izlem süresince ortalama boy uzama miktarı YBPG hastalarında  $17,1 \pm 7,32$  cm, HH hastalarında ise  $13,9 \pm 7,34$  cm olarak bulundu ( $p=0,021$ ). Nihai boya göre karşılaştırıldığında ise HH hastalarının boy ortalaması YBPG hastalarına göre daha yüksekti ( $174,9$  ve  $171,4$ ,  $p=0,012$ , Grafik 4.8-9, Tablo 4.12). Bu durum HH hastalarının ilk değerlendirme boylarının YBPG hastalarına kıyasla daha uzun olması ve doğrusal büyümelerinin YBPG hastalarındaki gibi ergenlik sürecinde duraksamaya uğramaması ile açıklanabilir. HH tanısı ile izlenen hastaların hepsinin seks steroidi tedavisi almakta olduğu ve hedef boy SDS'lerinin YBPG'li hastalara göre daha yüksek olduğu (YBPG için  $-0,52 \pm 0,74$ ; HH için  $-0,09 \pm 0,62$ ,  $p=0,002$ ) da göz önüne alınırsa nihai boylarının YBPG hastalarına göre daha uzun olması şaşırtıcı değildir. Yaptığımız analizlerde YBPG ve HH hastalarını birbirinden yüksek duyarlılık ve özgüllükle ayırt edebilecek büyüme hızı kesim noktası belirleyemedik. Bu durum bu konu üzerinde çalışma yapan az sayıdaki çalışma ile benzerdir (3,5,56,60).

Genel yaklaşım YBPG'li bireylerin gecikmiş ancak hızlı bir büyüme döneminin ardından ergenliğin sonunda, sahip oldukları genetik boy potansiyellerine ulaşacakları yönündedir (117). Bu öğretille tutarlı olarak, yapılan birkaç gözlemsel çalışma, YBPG'ne tanısına sahip çocukların, nihai boyu ile hedef boyu arasında

anlamli bir fark olmaksizın, sonunda genetik boy potansiyellerine ulaştıklarını bildirmektedir (15,118–120). Ancak bu hastaların hedef boylarının 0,6 ila 1,5 SD, ~4 ila 11 cm altında kaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (77,100,121). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre de hedef boy SDS ile nihai boy SDS arasında pozitif yönlü güçlü kolerasyon gösterdi ( $r= 0,644$ ,  $p<0,001$ , Grafik 4.6-7). Ayrıca gruplar arasında ilk değerlendirme delta ( $\Delta$ ) boy SDS ve nihai delta ( $\Delta$ ) boy SDS’de istatistiksel anlamli fark olduğu ortaya koyuldu (Grafik 4.10, Tablo 4.12). Bu durumun nedeni, çalışmada ailesel boy kısalığı ve sendromik boy kısalığı vakalarını dahil etmememiz olabilir. Çünkü bireylerde hedef boya ulaşılıp ulaşılmayacağını etkileyen faktörlerden biri de hedef boyun kendisidir. Nihai boyun hedef boya göre kısa kaldığını belirtilen çalışmaların çoğunda YBPG hastaları içinde ailesel boy kısalığı olanların da olduğu görülmektedir. En az 1 uzun boylu ebeveyne (+2 SDS’den daha uzun boy olarak tanımlanır) sahip kişilerin hedef boylarına ulaştığı veya açtığı Zhu ve ark. 2017 yılında yaptığı çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışma, puberte gecikmesi ile birlikte ailesel boy kısalığı olan bireylerin hedef boylarının gerisinde kalma ihtimalinin özellikle yüksek olduğunu göstermektedir (96). Poyrazoğlu ve ark 2005 yılında YBPG’li hastalarla yaptıkları çalışmada da hastaların %23,8’inde ailesel boy kısalığının olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada nihai boy değerlendirmesi yapılabilen sınırlı sayıdaki (30 erkek 11 kız) hastanın %46,3’ü genetik potansiyeline uygun nihai hedef boyuna ulaşamadığı gösterilmiştir (102). Ailesel ve sendromik boy kısalığı olan hastaların dışlandığı çalışmamızda hastaların ortalama nihai boyu  $172,1\pm 7,2$  cm ( $-0,53\pm 0,97$  SDS) idi (Grafik 4.1-2, Tablo 4.5). Ayrıca nihai boy SDS ve hedef boy SDS farkı ile ilk değerlendirmedeki boy SDS ve hedef boy SDS farkı arasında istatistiksel olarak anlamli pozitif kolerasyon saptandı ( $r=0,644$ ,  $p<0,001$ , Grafik 4.6). Nihai boy değerlendirmesi 167 hastada yapılabildi. Değerlendirilme yapılan hastalardan 128’i (%76,6) YBPG’li 39’u (%23,4) HH’li idi. YBPG grubundan 115 (%89,9) hastanın, HH grubundan ise 32 (%82) hastanın hedef boya uygun nihai boya ulaştığı görüldü ( $p=0,269$ ). YBPG grubundan 10 (%7,8) hasta kısa, 3 (%2,3) hasta uzun olarak değerlendirilirken; HH grubundan sadece 3 (%7,7) hasta kısa, 4 (%10,3) hasta uzundu (Tablo 4.13). Bu sonuçlar genel öğretiler kapsamında olan YBPG’li ve HH’li hastaların gecikmeli olarak genetik boy potansiyellerini yakalayacağı hipotezini desteklemektedir.

Gecikmiş puberte, idiyopatik boy kısalığı ile örtüşen bir durumdur ve hastaların bir bölümünde boy kısalığı, ergenliğin gecikmesinden daha endişe verici olabilir. ABD FDA, idiyopatik boy kısalığı tedavisi için büyüme hormonunu yaşa göre boy SDS - 2,25'ten küçükse onaylamasına rağmen, yapılan çalışmalar bu tedavinin YBPG ve HH'li hastalarda nihai boyda kayda değer değişikliklere neden olmadığından, kullanımı önerilmemektedir (85). Bizim hasta grubumuzda da 73 hastaya en az 1 büyüme hormonu uyarı testi yapılarak büyüme hormonu eksikliği olmadığı gösterilmişti.

YBPG'li ve HH'li kısa erkek çocuklarda, başka bir potansiyel tedavi yaklaşımı ise, östrojen biyosentezinin aromataz inhibitörleri (AI'ler) ile inhibisyonudur (79,122). AI'ler androjenlerin östrojenlere dönüşümünü engeller ve östrojen epifiz kapanması için gereken baskın hormon olduğundan, AI'ler boydaki uzama süresini uzatabilir ve böylece nihai boyu potansiyel olarak artırabilir. Kısa boylu ve/veya gecikmiş puberte olan erkek çocuklarda, kontrollü çalışmalarda AI'lerin kemik olgunlaşmasını geciktirdiği ve nihai boyu arttırdığını bildiren, aynı zamanda testis hacimlerini testosteron indüksiyonuna göre daha fazla arttırdığını gösteren yayınlar olmasına rağmen (56,79,122), Hero ve ark 2010 yılında yaptıkları çalışmada letrozol ile tedavi edilmiş hastalarda trabeküler kemik gelişiminde bozulmalar ve vertebra gövdesinde deformite gelişimi gibi potansiyel yan etkilerin geliştiğini göstermiş olmaları bu tedavinin güvenilirliğinin sorgulanmasına neden olmuştur (81). Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında, tedavinin etkinliği, optimal doz, tedavinin zamanlaması, süresi ve yan etkiler ile ilgili daha fazla randomize kontrollü çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Merkezimizde güvenilirliği ve etkinliği tartışmalı olan AI tedavisi YBPG'li ve HH'li hastaların hiçbirine verilmeyip literatürün de önerdiği şekilde pubertal indüksiyon sadece 50 mg testosteron esterinin intra musküler enjeksiyonun 3-9 ay boyunca ayda 1 kez tekrarlanması yoluyla yapılmıştı. Tedavinin 1 yıl düzenli uygulanmasına rağmen ergenliğin başlamadığı durumlarda hastalar, kalıcı hipogonadotropik hipogonadizm ve diğer teşhisler yeniden gözden geçirilmelidir (85). Bizim çalışmamızda YBPG grubunda aylık 50 mg testosteron esterini 9 aydan daha uzun süre ile kullanması gereken ya da indüksiyonun başarısızlıkla sonuçlanan hasta yoktur.

Gecikmiş puberte konusunda geçmişten bugüne tartışılan bir diğer konu da YBPG'li hastaların testosteron ile indüksiyon tedavisine uygun olup olmadığıdır.

Hastada boy önemli bir sorun değilse, özellikle ergenlik belirtiler, görülmeye başlamışsa, hedef boy tahmini ile güvence vermek genellikle yeterlidir. Ancak, özellikle benlik saygısı düşük olan kişilerde, büyüme hızı ve/veya gecikmiş ergenlik özellikleri ile ilgili belirgin kaygılar; akranlarla olumsuz etkileşimlerden kaynaklanabilecek psikososyal güçlükler varsa testosteron indüksiyonu yararlı olabilir (14,76,85). Bazı yazarlara göre YBPG'li tedavi almış hastalarda nihai boy, testosteron kemik gelişimini aşırı hızlandırdığı için hedef boydan daha düşük olurken (14,77), çalışmaların büyük bir kısmında YBPG tanısı ile izlenirken testosteronla indüksiyon tedavisi gören erkeklerde nihai boy ile hedef boy arasında fark bulunamamıştır (15,60,102,120,123). Arrigo ve ark 1996 yılında yaptıkları çalışmada testosteron indüksiyon tedavisi verilen YBPG hastalarının %95'inin hedeflenen erişkin nihai boya ulaştıklarını göstermiştir (15). Lawaetz ve ark 2015 yılında yaptıkları çalışmada testosteron indüksiyon tedavisi alan YBPG'li hastaların nihai boyları olumsuz etkilenmemiştir (60). Çalışmamızın verileri de bu gözlemleri desteklemektedir. Tetosteron ile puberte indüksiyon tedavisi alan 52 YBPG'li hastadan 47'sinin erişkin nihai boy değerlendirmesi yapıldı. Bu hastalardan 43 'ü (% 91,5) hedef boya göre uygun erişkin nihai boya ulaştı. Hastaların 2'si (%4,25) hedef boya göre kısa; 2'si (%4,25) hedef boya göre uzun olarak değerlendirildi (Tablo 4.15). Bir bütün olarak bu sonuçların, YBPG'de kısa süreli düşük dozlu testosteronla puberte indüksiyon tedavisinin, nihai boyu olumsuz etkilemediğini söylemek mümkündür.

Lawaetz ve ark 2015 yılında yaptıkları çalışmada pubertesi testosteron ile indüklenmeyen YBPG'li erkek çocukların da puberte evrelerinin ilerlediğini, ancak bu çocukların bir kısmının tedavi görenlere kıyasla pubertelerinin daha geç yaşlarda başlayıp tamamladığını göstermiştir (60). Bizim çalışmamızda ise tam tersi olarak puberte tamamlanma yaşı tedavi alan ve almayan hastalarda farklılık göstermiyordu ( $p=0,703$ ). Ancak puberte başlama yaşı tedavi alanlarda, tedavi almayanlara göre anlamlı derecede daha geçti ( $15,50\pm0,69$  ve  $15,09\pm0,46$  yaş,  $p=0,007$ ). Bu farklılığın nedeni merkezimizde, hastalara izlemde puberte gecikmesinde genel popülasyona göre 2 SDS'lik bir gecikme olduğunda tedavi başlanıyor olması olabilir. Ayrıca başvuru sonrası izlemde etiyolojik incelemeler devam ederken puberte bulguları görülmeye başlayan hastalara indüksiyon verilmemiş olması da başka bir olasılıktır.

Literatürdeki yaygın kanı YBPG’nde nihai boyun, testosteron uygulanıp uygulanmadığına bakılmaksızın genetik etkilerin korunduğu yönündedir. Çalışmalarda hem tedavi görmüş hem de tedavi görmemiş YBPG’li erkeklerde ölçülen nihai boy ile hedef boyun önemli ölçüde farklı olmadığı gösterilmiştir (15,60,102). Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar bu görüşleri destekler niteliktedir. YBPG olan hastalardan indüksiyon tedavisi alanların ortalama nihai boyu  $172,9 \pm 7$  cm, tedavi almayanların ise  $170,6 \pm 6,45$  cm idi ( $p=0,057$ , Tablo 4.15, Grafik 4.12). Altıncı ay, 1. yıl veya tüm izlem süresinde büyüme hızı tedavi alan ve almayan hastalarda benzerdi (Grafik 4.13). Bu, indüksiyon uygulanıp uygulanmadığına bakılmaksızın YBPG’nde önemli bir pubertal büyüme atağının meydana geldiğini, yani gecikmeli ancak tam pubertal büyüme atağıyla genetik faktörlerle belirlenen erişkin nihai boya ulaşılacağı görüşünü doğruluyor gibi görünmektedir.

Puberte gecikmesinde YBPG ve HH tanılı hastaların puberte ve boy prognozlarının değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça azdır. Bu tez çalışması ile hastanemiz hastalarının 20 yıllık verileri ile literature katkı sağlamayı amaçladık. Çalışmamız bu konuda yapılan diğer pek çok çalışmadan farklı olarak sadece erkek 14 yaşından büyük YBPG ve HH’li tanılı hastalar çalışmaya dahil edilirken; FHH, malnütrisyon, altta yatan kronik hastalık gibi karıştııcı faktöre sahip hastaların örneklem gruundan dışlanmış olması diğer bir güçlü yönümüzdür.

Çalışmanın retrospektif olması, bazı hastaların verilerine ulaşamamış olması, hastaların ve anne-babalarının antropometrik ölçümlerinin tek bir cihazla yapılmaması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Bu çalışmada hiçbir hastanın erişkin cinsel işlevi ve fertilitate durumu objektif olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca erişkin döneme gelmiş hiçbir HH hastasına “geri dönüş” değerlendirmesi yapılmaması ve spermatogenezini indüklemek için farklı tedavi yöntemlerinin uygulanmıyor olması da diğer kısıtlılıklardır. Kısıtlı sayıdaki hastaya ileri genetik inceleme yapılabilir. Bu konularda geniş kapsamlı çalışmaların planlanması gerekmektedir.

Sonuç olarak birbirinden ayırt edilmesi oldukça zor iki grup olan HH ve YBPG’li hastaların boy prognozu açısından benzer özelliklere sahip olduğu; her iki grubun da hedef boylarına büyük oranda ulaştığı saptandı. HH grubundaki hastaların YBPG’li gruba göre ilk değerlendirme, hedef ve nihai erişkin boylarının daha uzun ancak tüm izlemdeki uzama hızının daha az olduğu görüldü. Ön görüldüğü üzere HH



grubunun puberte başlama ve ilerleme bulguları YBPG grubuna göre anlamlı derecede hem daha az hem de daha geçti. YBPG grubunda testosteron ile puberte indüksiyonun boy ve puberte prognozu üzerinde etkisi olmadığı; YBPG'li hastaların gecikmiş ancak hızlı bir büyüme atağı döneminin ardından sahip oldukları genetik potansiyele ulaştığı görüşünü desteklenmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmaya dahil edilen toplam 191 erkek hastanın ortalama ilk değerlendirme yaşı  $14,59 \pm 0,92$  idi. Çalışmaya dahil edilen 191 hastadan 149'u (%78) YBPG, 42'si (%22) hipogonadotropik hipogonadizm tanısına sahiptir. Merkezimizin 3. basamak referans merkezi olması hipogonadotropik hipogonadizm hasta sayımızın literatürdeki diğer çalışmalara nazaran daha fazla olmasını açıklayan önemli bir faktör olabilir.
- Çalışmada toplam 57 (%29,8) hastanın ailesinde gecikmiş puberte öyküsü vardır. Bu hastalardan 46 tanesi YBPG (%30,8) ve 11 tanesi HH (%33,3) tanısı ile takip edilmektedir. Gruplar arasında benzer oranda ailede puberte gecikmesi öyküsü vardır. Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir.
- Çalışmada YBPG ve HH hastaları tanısal bulgularına göre istatistiksel yöntemlerle karşılaştırdığımızda FSH, LH, testosteron, prolaktin, ACTH, kortizol, IGF 1, IGFBP-3, TSH ve sT4 düzeyleri gruplar arasında farklılık yoktu. Bu nedenle YBPG ve HH hastalarının erken dönemde ayırıcı tanısına yardımcı olacak yöntemlere halen ihtiyaç vardır. Artan genetik analiz olanakları bu konuda önemli bir açığın kapanmasını sağlayabilir.
- Çalışmamızda HH hasta grubunun %19'unda mikropenis olduğunu saptadık. Kriptorşidizm ise YBPG grubunda 10 (%6,7), HH grubunda 18 (%42,8) hastada bulundu ( $p < 0,001$ ). Kriptorşidizmin HH riskini 12,44 kat arttırdığını yaptığımız analizler sonucunda saptadık (OR:12,44, CI %95,  $p < 0,001$ ). Bu durum gecikmiş puberte ve kriptorşidizm öyküsü birlikteliğinin kalıcı hipogonadizm açısından yüksek risk faktörü olduğu görüşü ile örtüşmekte olup ayırıcı tanı yapılırken gözönünde bulundurulmalıdır.
- Çalışmamıza dahil olan hastaların hiçbirinde objektif yetişkin cinsel işlevin ve fertilitenin değerlendirmesi yapılamadı. İlerde bu konuda daha fazla gözlemsel ve randomize kontrollü çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.
- Çalışmamızda şu anda 18 yaşından büyük olup Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından takip edilmekte olan 25 HH hastası (4'ü Kallmann sendromlu) bulunmaktadır. Bunların hepsi testosteron replasmanı tedavisine devam

etmekte olup, hiçbirinde geri dönüş değerlendirmesi yapılmamıştır. Yapılan çalışmalarla gösterilen geri dönüş insidansları üreme endokrin sisteminin dinamik doğasını ve bizim hastalarımızın da bu yönden değerlendirilmesinin ve bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

- HH tanılı hastaların ilk değerlendirmede ve nihai boyları, YBPG tanılı hastalarinkine karşılaştırıldığında HH hastalarının istatistiksel anlamlı bir farkla daha uzundu (160,2 ve 152,7 cm,  $p < 0,001$ ; 58,4 ve 49 kg,  $p = 0,003$ ). Bu durum YBPG’nde puberte öncesi dönemde doğrusal büyümenin yavaşladığı, HH hastalarının ise doğrusal büyümesinde herhangi bir duraklama olmadığı hipotezini desteklemektedir.
- Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre hedef boy SDS ile final boy SDS arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon bulunmaktadır ( $r = 0,644$ ,  $p < 0,001$ ). Bu durum YBPG ve HH’li çocukların, nihai boyu ile hedef boyu arasında anlamlı bir fark olmaksızın, sonunda genetik boy potansiyellerine ulaşacakları görüşünü desteklemektedir.
- Çalışmamızda ise YBPG hastalarında 6. Ay, 1. Yıl ve tüm izlemleri boyunca büyüme hızları sırasıyla 6,8 cm/yıl, 7,4 cm/yıl, 5,2cm/yıl olurken; HH hastalarında hastalarında 6. Ay, 1. Yıl ve tüm izlemleri boyunca büyüme hızları sırasıyla 6,0 cm/yıl 6,3 cm/yıl ve 4,8cm/yıl olarak sonuçlandı. Yapılan analizlerde YBPG ve HH hastalarını birbirinden yüksek duyarlılık ve özgüllükle ayırt edebilecek kesim noktası belirlenemedi. Bu konu üzerinde gelecekte daha fazla kapsamlı çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.
- Testosteron tedavisi verdiğimiz 52 YBPG’li hastadan 47’sinin erişkin nihai boy değerlendirmesi yapıldı. Bu hastalardan %93,6’si (44 hasta) hedef boya göre “uygun” erişkin nihai boya ulaştı. Hastaların %4,3’ü (2 hasta) hedef boya göre “kısa” olarak tanımlanırken sadece %2,1’i (1 hasta) hedef göre “uzun” olarak tanımlandı. Bir bütün olarak bu sonuçlar, YBPG’de kısa süreli düşük doz testosteron tedavisinin, nihai boyu olumsuz etkilemediği görüşünü desteklemektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed puberty. *Pediatr Ann.* 2018;47(1):e16–22.
2. Abitbol L, Zborovski S, Palmert MR. Evaluation of delayed puberty: What diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent? *Arch Dis Child.* 2016;101(8):767–71.
3. Harrington J, Palmert MR. Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: Critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3056–67.
4. PA L, CP H. Puberty and its disorder. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology.* 5th ed. London, United Kingdom: Informa Healthcare USA. 2009. 273–303 p.
5. Sedlmeyer IL, Palmert MR, Hospital CNS. Delayed puberty: Analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1613–20.
6. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes VA, et al. Reversal of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *N Engl J Med.* 2007;357(9):863–73.
7. Zhu J, Choa REY, Guo MH, Plummer L, Buck C, Palmert MR, et al. A shared genetic basis for self-limited delayed puberty and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):E646–54.
8. Giwercman A, Giwercman YL. Hypogonadism in young men treated for cancer. *Hormones.* 2015;14(4):590–7.
9. Rosenfield RL. Diagnosis and management of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(3):559–62.
10. Kaplowitz PB. Delayed puberty. *Pediatr Rev.* 2010;31(5):189–95.
11. Harman SM, Tsitouras PD, Costa PT, Loriaux DL, Sherins RJ. Evaluation of pituitary gonadotropic function in men: Value of luteinizing hormone-releasing hormone response versus basal luteinizing hormone level for discrimination of diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(1):173–6.
12. Chan YM, MF L, P sales B, Al. E. Using Kisspeptin to Predict Pubertal Outcomes for Youth With Pubertal Delay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105.
13. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C, Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Dufresne S, et al. Baseline inhibin B and anti-Mullerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5225–32.
14. RA R, LR K. Testosterone treatment in adolescent boys with consitutioonal delay in growth and development. *N Eng J Me.* 1988;319:1563.
15. Arrigo T, Cisternino M, De Luca F, Saggese G, Messina MF, Pasquino AM, et al. Final height outcome in both untreated and testosterone-treated boys with

- constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996;9(5):511–7.
16. Francou B, Paul C, Amazit L, Cartes A, Bouvattier C, Albarel F, et al. Prevalence of KISS1 Receptor mutations in a series of 603 patients with normosmic congenital hypogonadotrophic hypogonadism and characterization of novel mutations: A single-centre study. *Hum Reprod.* 2016;31(6):1363–74.
  17. Manfredi-Lozano M, Roa J, Ruiz-Pino F, Piet R, Garcia-Galiano D, Pineda R, et al. Defining a novel leptin–melanocortin–kisspeptin pathway involved in the metabolic control of puberty. *Mol Metab.* 2016;5(10):844–57.
  18. Goldsweig B, Kaminski B, Sidhaye A, Blackman SM, Kelly A. Puberty in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18:S88–94.
  19. Chellakooty M, Schmidt IM, Haavisto AM, Boisen KA, Damgaard IN, Mau C, et al. Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3515–20.
  20. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):101265.
  21. Zivkovic D, Hadziselimovic F. Development of sertoli cells during mini-puberty in normal and cryptorchid testes. *Urol Int.* 2009;82(1):89–91.
  22. Gianetti E, Tusset C, Noel SD, Au MG, Dwyer AA, Hughes VA, et al. TAC3/TACR3 mutations reveal preferential activation of gonadotropin-releasing hormone release by neurokinin B in neonatal life followed by reversal in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2857–67.
  23. Kelly Y, Zilanawala A, Sacker A, Hiatt R, Viner R. Early puberty in 11-year-old girls: Millennium Cohort Study findings. *Arch Dis Child.* 2017;102(3):232–7.
  24. Tahirović HF. Menarchal age and the stress of war: An example from Bosnia. *Eur J Pediatr.* 1998;157(12):978–80.
  25. Pop RM, Tenenboum A, Pop M. Secular trends in height, body mass and mean menarche age in Romanian children and adolescents, 1936-2016. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(2):1–11.
  26. Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci.* 2004;7(10):1040–7.
  27. Nebesio TD, Eugster EA. Current Concepts in Normal and Abnormal Puberty. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2007;37(2):50–72.
  28. Biro FM, Pinney SM, Huang B, Baker ER, Chandler DW, Dorn LD. Hormone changes in peripubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3829–35.
  29. Kim SH, Moon JY, Sasano H, Choi MH, Park MJ. Body fat mass is associated with ratio of steroid metabolites reflecting 17,20-lyase activity in prepubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4653–60.
  30. Marshall, W. A; Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls : A survey of middle-class children. *Arch Dis Child.* 1969;44(44):291–303.

31. Marshall, W. A; Tanner JM. Variations in the pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13.
32. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: Implications for evaluation and treatment. *Pediatrics*. 1999;104(4 I):936–41.
33. Anderson SE, Must A. Interpreting the continued decline in the average age at menarche: Results from two nationally representative surveys of U.S. girls studied 10 years apart. *J Pediatr*. 2005;147(6):753–60.
34. Grace WYSHAK, Rose E. FRISCH. Evidence for a secular trend in age of menarche. *New Engl Mournal Med*. 1951;244(6):209–13.
35. Midyett LK, Moore W V., Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics*. 2003;111(1):47–51.
36. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, Sevinç Ö. Pubertal development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(10):951–61.
37. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. Puberty and influencing factors in schoolgirls living in Istanbul: End of the secular trend? *Pediatrics*. 2011;128(1):4–11.
38. Martha M, Rogol D, Gorman M, Veldhuis D, Blizzard M. Paul alan m. martha., 1992;(November):336–44.
39. Nilsson O, Marino R, De Luca F, Phillip M, Baron J. Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res*. 2005;64(4):157–65.
40. Shim KS. Pubertal growth and epiphyseal fusion. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;20(1):8.
41. Zachmann M, Prader A, Sobel EH, Crigler JF, Ritzén EM, Atarés M, et al. Pubertal growth in patients with androgen insensitivity: Indirect evidence for the importance of estrogens in pubertal growth of girls. *Obstet Gynecol Surv*. 1987;42(7):455–6.
42. Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Græm N, Müller J, Cate RL, Skakkebak NE. Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: Association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3836–44.
43. Aksglaede L, Sørensen K, Boas M, Mouritsen A, Hagen CP, Jensen RB, et al. Changes in Anti-Müllerian Hormone (AMH) throughout the life span: A population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5357–64.
44. Grinspon RP, Andreone L, Bedecarrás P, Ropelato MG, Rey RA, Campo SM, et al. Male central precocious puberty: Serum profile of anti-müllerian hormone and inhibin B before, during, and after treatment with GnRH analogue. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:1–7.
45. Grinspon RP, Urrutia M, Rey RA. Male central hypogonadism in paediatrics - The relevance of follicle-stimulating hormone and sertoli cell markers. *Eur Endocrinol*. 2018;14(2):67–71.

46. Chen T, Wu H, Xie R, Wang F, Chen X, Sun H, et al. Serum Anti-Müllerian Hormone and Inhibin B as Potential Markers for Progressive Central Precocious Puberty in Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(3):362–6.
47. Weinbauer GF, Bartlett JMS, Fingscheidt U, Tsonis CG, De Kretser DM, Nieschlag E. Evidence for a major role of inhibin in the feedback control of FSH in the male rat. *J Reprod Fertil*. 1989;85(2):355–62.
48. Andersson AM, Juul A, Petersen JH, Müller J, Groome NP, Skakkebak NE. Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: Relation to age, stage of puberty, and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):3976–81.
49. Binder G, Schweizer R, Haber P, Blumenstock G, Braun R. Accuracy of Endocrine Tests for Detecting Hypogonadotropic Hypogonadism in Girls. *J Pediatr*. 2015;167(3):674–678.e1.
50. Ivell R, Heng K, Anand-Ivell R. Insulin-like factor 3 and the HPG axis in the male. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5(JAN):1–8.
51. Colver A, Longwell S. New understanding of adolescent brain development: Relevance to transitional healthcare for young people with long term conditions. *Arch Dis Child*. 2013;98(11):902–7.
52. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3644–50.
53. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar M V., Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics*. 1997;99(4):505–12.
54. Argente J. Diagnosis of late puberty. *Horm Res*. 1999;51(SUPPL. 3):95–100.
55. Topaloğlu AK. Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):113–22.
56. Varimo T, Miettinen PJ, Käsäkoski J, Raivio T, Hero M. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *Hum Reprod*. 2017;32(1):147–53.
57. Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Mol Brain Res*. 1989;6(4):311–26.
58. Demirbilek H, Ozbek MN, Demir K, Kotan LD, Cesur Y, Dogan M, et al. Normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism due to a novel homozygous nonsense c.C969A (p.Y323X) mutation in the KISS1R gene in three unrelated families. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(3):429–38.
59. Pitteloud N, Hayes FJ, Boepple PA, Decruz S, Seminara SB, MacLaughlin DT, et al. The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):152–60.

60. Lawaetz JG, Hagen CP, Mieritz MG, Jensen MB, Petersen JH, Juul A. Evaluation of 451 Danish boys with delayed puberty: diagnostic use of a new puberty nomogram and effects of oral testosterone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1376–85.
61. Dwyer AA, Quinton R, Morin D, Pitteloud N. Identifying the unmet health needs of patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism using a web-based needs assessment: Implications for online interventions and peer-to-peer support. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):1–11.
62. Villanueva C, Argente J. Pathology or normal variant: What constitutes a delay in puberty? *Horm Res Paediatr.* 2014;82(4):213–21.
63. Laitinen EM, Vaaralahti K, Tommiska J, Eklund E, Tervaniemi M, Valanne L, et al. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):1–10.
64. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, De Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):547–64.
65. Bianco SDC, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(10):569–76.
66. Turkyilmaz A, Cayir A, Yarali O, Kurnaz E, Baykan EK, Ates EA, et al. Clinical characteristics and molecular genetic analysis of a cohort with idiopathic congenital hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(6):771–80.
67. Watson SE, Lee PA, Houk CP. Delayed Puberty. *Pract Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;91–6.
68. Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: Determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5581–6.
69. Raivio T, Miettinen PJ. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3).
70. William F Crowley, Jr, MDNelly Pitteloud M. Approach to the patient with delayed puberty [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-delayed-puberty>
71. Pugliese MT, Lifshitz F, Grad G, Fort P, Marks-Katz M. Fear of obesity. A cause of short stature and delayed puberty. *N Engl J Med.* 1983;309(9):513–8.
72. Nathan BM, Sedlmeyer IL, Palmert MR. Impact of body mass index on growth in boys with delayed puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(8):971–7.
73. Pitteloud N, Acierno JS, Meysing AU, Dwyer AA, Hayes FJ, Crowley WF. Reversible kallmann syndrome, delayed puberty, and isolated anosmia occurring in a single family with a mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1317–22.



74. 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.* 2007;92(4):1424–9.
75. Brook CG. Management of delayed puberty. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;290:657–8.
76. Soliman AT, Khadir MM. Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay of growth and development. *Minerva Pediatr.* 2002;54(6):709.
77. Albanese A, Stanhope R. Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr.* 1995;126(4):545–50.
78. A Büyükgebiz. Treatment of constitutional delayed puberty with a combination of testosterone esters. *Horm Res.* 1995;44:3:32-4.
79. Wickman S, Sipilä I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9270):1743–8.
80. Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, Eugster EA. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics.* 2008;121(4).
81. Hero M, Toiviainen-Salo S, Wickman S, Mäkitie O, Dunkel L. Vertebral morphology in aromatase inhibitor-treated males with idiopathic short stature or constitutional delay of puberty. *J Bone Miner Res.* 2010;25(7):1536–43.
82. EVAIN-BRION, D., GENDREL, D., BOZZOLA, M., CHAUSSAIN, J. L., & JOB JC. DIAGNOSIS OF KALLMANN'S SYNDROME IN EARLY INFANCY. *Acta Pediatr.* 1982;71(6):937–40.
83. Kohva E, Huopio H, Hietamaki J, Hero M, Miettinen PJ, Raivio T. Treatment of gonadotropin deficiency during the first year of life: long-term observation and outcome in five boys. *Hum Reprod.* 2019;34(5):863–71.
84. Andrew A Dwyer , Franziska Phan-Hug , Michael Hauschild , Eglantine Elowe-Gruau NP. TRANSITION IN ENDOCRINOLOGY: Hypogonadism in adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2015;173 (1):15–24.
85. Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: Induction of puberty. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):229–39.
86. Han TS, Bouloux PMG. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(6):731–7.
87. Sidhoum VF, Chan YM, Lippincott MF, Balasubramanian R, Quinton R, Plummer L, et al. Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: Resilience and fragility of the reproductive neuroendocrine system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):861–70.
88. Quinton R, Cheow HK, Tymms DJ, Bouloux PMG, Wu FCW, Jacobs HS.

- Kallmann's syndrome: Is it always for life? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(4):481–5.
89. Gong C, Liu Y, Qin M, Wu D, Wang X. Pulsatile GnRH is superior to HCG in therapeutic efficacy in adolescent boys with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):2793–9.
  90. Liu PY, Baker HWG, Jayadev V, Zacharin M, Conway AJ, Handelsman DJ. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of Gonadotropin-Deficient infertile men: Predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):801–8.
  91. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(1):91–103.
  92. Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, Boepple PA, Lee H, Crowley WF. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4128–36.
  93. Warne DW, Decosterd G, Okada H, Yano Y, Koide N, Howles CM. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 2009;92(2):594–604.
  94. Deubzer B, Weber K, Lawrenz B, Schweizer R, Binder G. Anti-mullerian hormone deficiency in girls with congenital multiple pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):10–4.
  95. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol*. 2011;40(1):189–207.
  96. Zhu J, Chan YM. Adult consequences of self-limited delayed puberty. *Pediatrics*. 2017;139(6).
  97. Crouch NS, Creighton SM. Transition of care for adolescents with disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(7):436–42.
  98. Klein KO, Barnes KM, Jones J V., Feuillan PP, Cutler GB. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: The national institutes of health experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4711–6.
  99. Gaskin Cree M., Kahn S. Lowell, Bertozzi J. Christopher BPM. *Skeletal Development of the Hand and Wrist*. 2011.
  100. Sperlich M, Butenandt O, Schwarz HP. Final height and predicted height in boys with untreated constitutional growth delay. *Eur J Pediatr*. 1995;154(8):627–32.
  101. Toublanc J.E. · Roger M. · Chaussain J.L. Etiologies of Late Puberty. *Horm Res*. 1991;36:136–40.

102. Poyrazoğlu Ş, Günöz H, Darendeliler F, Saka N, Bundak R, Baş F. Constitutional delay of growth and puberty: From presentation to final height. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(2):171–9.
103. Damon A, Carl J. Bajema. Age at Menarche: Accuracy of Recall After Thirty-Nine Years. *Hum Reprod.* 1974;46:381–4.
104. Bean JA, Leeper JD, Wallace RB, Sherman BM, Jagger H. Variations in the reporting of menstrual histories. *Am J Epidemiol.* 1979;109(2):181–5.
105. Juul A, Magnusdottir S, Scheike T, Prytz S, Skakkebak NE. Age at voice break in Danish boys: Effects of pre-pubertal body mass index and secular trend. *Int J Androl.* 2007;30(6):537–42.
106. He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res.* 2001;49(2):244–51.
107. Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: Comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr.* 1998;133(6):745–9.
108. S Taskinen , M Taavitsainen SW. Measurement of testicular volume: comparison of 3 different methods. *J Urol.* 155 (3):930–3.
109. D A Diamond , H J Paltiel, J DiCanzio, D Zurakowski, S B Bauer, A Atala, P L Ephraim, R Grant ABR. Comparative assessment of pediatric testicular volume: orchidometer versus ultrasound. *J Urol.* 164 (3 Pt:1)111–4.
110. Grinspon RP, Ropelato MG, Gottlieb S, Keselman A, Martínez A, Ballerini MG, et al. Basal follicle-stimulating hormone and peak gonadotropin levels after gonadotropin-releasing hormone infusion show high diagnostic accuracy in boys with suspicion of hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2811–8.
111. Zacharin M, Sabin MA, Nair V V., Dagabdhao P. Addition of recombinant follicle-stimulating hormone to human chorionic gonadotropin treatment in adolescents and young adults with hypogonadotropic hypogonadism promotes normal testicular growth and may promote early spermatogenesis. *Fertil Steril.* 2012;98(4):836–42.
112. Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, Boepple PA, Lee H, Loughlin KR, et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):1790–5.
113. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, et al. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev.* 2019;40(2):669–710.
114. Kohva E, Huopio H, Hero M et al. Recombinant human FSH treatment outcomes in five boys with severe congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocr Soc.* 2018;2:1345–56.
115. Dwyer1 AA, Raivio2 T, , Nelly Pitteloud1 3. Reversible hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol.* 2016;(174 (6)):R267–74.

116. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976;51(3):170–9.
117. Prader A. 6 Delayed adolescence. *Clin Endocrinol Metab.* 1975;4(1):143–55.
118. G von Kalckreuth I, F Haverkamp, M Kessler RHR. Constitutional delay of growth and puberty: do they really reach their target height? *Horm Res.* 1991;35(6):222–5.
119. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Vermes I. Comment on normal volumetric bone mineral density and bone turnover in young men with histories of constitutional delay of puberty [3]. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3400–1.
120. Rensonnet C, Kanen F, Coremans C, Ernould C, Albert A, Bourguignon JP. Pubertal growth as a determinant of adult height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Horm Res.* 1999;51(5):223–9.
121. E C Crowne I, S M Shalet, W H Wallace, D M Eminson DAP. Final height in girls with untreated constitutional delay in growth and puberty. *Eur J Endocrinol.* 1991;150 (10):708–12.
122. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6396–402.
123. Kelly BP, Paterson WF, Donaldson MDC. Final height outcome and value of height prediction in boys with constitutional delay in growth and adolescence treated with intramuscular testosterone 125 mg per month for 3 months. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(3):267–72.

## 8. EKLER

### EK 1. Veri Toplama Formu

Hastanın Adı-Soyadı:	
Başvuru yaşı:	
Boy(SDS): (SDS)	Kilo: (SDS)
BMI (SDS): (SDS)	Kemik Yaşı:
Ailede; Anne boyu: Baba boyu: MPH: Aile öyküsü:	
	Başvuruda Puberte evrelemesi: Erkek için; AK: (+)/(-) TS: PS: PK:
	Erkek için; Ses kalınlaşması: Gonadaş yaşı: Ak başlama yaşı PK başlama yaşı: İnmemiş testis öyküsü: Hipospadias öyküsü:
Hormonlar; FSH: mIU/mL LH: mIU/mL Testeron: ng/dl AMH: ng/L HCG: mIU/mL Prolaktin: ng/mL	ACTH: pg/mL Kortizol: ug/dl IGF-1: ng/mL IGFBP-3: ng/mL TSH: uIU/mL sT4: pmol/L Anti-TPO: IU/mL Anti-TG: IU/mL Doku Transglutaminaz IgA: -
Endokrin Testler; HCG testi: BH uyarı testi: Düşük doz ACTH testi:	
Görüntülemeler; Gonad veya pelvik görüntüleme: Kraniyal görüntüleme:	
Genetik değerlendirme;	

<p>Kromozom analizi:  FISH:  Microarray:  WES:</p>
<p>İzlem;  6. ay boy cm/ SDS:  1.yıl boy cm/ SDS:  İzlemde puberte başlama yaşı:  Puberte tamamlanma yaşı:</p>
<p>Final Tanı:</p>
<p>Tedavi:</p>
<p>İzlem-Prognoz:  a. Konstitüsyonel BPG  b. Geçici hipoGhipoG  c. Kalıcı HipoGhipoG:</p>
<p>Fertilite prognozu;  a. Değerlendirilemedi:  b. İnfertilite var  c. İnfertilite yok</p>
<p>Boy prognozu:  Final boy (SDS):  a. Genetik potansiyeline göre kısa  b. Genetik potansiyeline uygun  c. Genetik potansiyele göre uzun</p>