



Özgün Araştırma/Research Article

Erken puberte ayırıcı tanısında kullanılan gonadotropin salgılatıcı hormon uyarı test sonuçlarının değerlendirilmesi

Evaluation of gonadotropin-releasing hormone stimulation test results used in the differential diagnosis of precocious puberty

Semih BOLU¹, Abdulvahit AŞIK²

¹Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, 02040, Adıyaman-Türkiye

²Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, 02040, Adıyaman-Türkiye

Atıf gösterme/Cite this article as: Bolu S, Aşık A. Erken puberte ayırıcı tanısında kullanılan gonadotropin salgılatıcı hormon uyarı test sonuçlarının değerlendirilmesi. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* 2021;7(1):26-31. doi:10.30569.adiyamansaglik.862593

Öz

Amaç: Bu çalışmada 8 yaşından önce meme gelişimi ile çocuk endokrin polikliniğine başvuran kız çocuklarına uygulanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) uyarı test sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hasta verileri dosya kayıtlarının geriye yönelik incelenmesi sonucu elde edilen bu çalışmada meme gelişimi nedeniyle GnRH uyarı testi yapılmış 49 kız olgu (19 gerçek erken puberte, 30 prematür telarş) alındı. Olguların tanı yaşı, antropometrik ölçümleri, kemik yaşı (KY), bazal ve uyarılmış gonadotropin düzeyleri kaydedildi.

Bulgular: İki grubu ayırt etmek için zirve luteinizan hormon (LH) sınır değeri 4,58 IU/L alındığında duyarlılık %84 ve özgüllük %90, zirve LH/folikül stimüle edici hormon (FSH) sınır değeri >0,27 alındığında duyarlılık %74 ve özgüllük %80, KY-takvim yaşı farkı 1,13 alındığında duyarlılık %63 ve özgüllük %80 saptandı.

Sonuç: Erken meme gelişimi ile başvuran kız çocuklarında zirve LH \geq 4,58 IU/L ve zirve LH/FSH \geq 0,27 sınır değerleri gerçek erken puberteyi prematür telarştan ayırt edebilir.

Anahtar Kelimeler: Gerçek erken puberte; GnRH uyarı testi; Prematür telarş; Zirve LH/FSH; Zirve LH.

Abstract

Aim: The purpose of this study was to evaluate the results of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation tests administered to girls presenting with breast development before the age of eight.

Materials and Methods: Forty-nine cases (19 true precocious puberty and 30 premature thelarche) administered GnRH tests due to breast development were included in the study. Patient data were obtained through a retrospective examination of file records. Cases' age at diagnosis, bone age (BA), and basal and gonadotropin levels hormone levels were recorded.

Results: A peak luteinizing hormone (LH) threshold of 4.58 IU/L was 84% sensitive and 90% specific in differentiating of two groups, while a peak LH/follicle-stimulating hormone (FSH) threshold >0.27 exhibited 74% sensitivity and 80% specificity, and a BA- calendar age difference of 1.13 exhibited 63% sensitivity and 80% specificity.

Conclusion: Peak LH \geq 4.58 IU/L and peak LH/FSH \geq 0.27 threshold values can differentiate true precocious puberty and premature thelarche in girls presenting with early breast development.

Keywords: GnRH stimulation test; Peak LH/FSH; Peak LH; Premature thelarche; True precocious puberty.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Semih BOLU, Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, 02040, Adıyaman-Türkiye, E-mail: drsmhbl@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received:16.01.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:**01.04.2021

Yayım Tarihi/Published online:23.04.2021



Bu eser, Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
Telif Hakkı © 2021 Adıyaman Üniversitesi Rektörlüğü



Bu makale araştırma ve yayın etiğine uygun hazırlanmıştır.



intihal incelemesinden geçirilmiştir.



Giriş

Hipotaloma-hipofizer gonadal eksenin etkin duruma gelmesi ile başlayan, ikincil cinsiyet karakterlerinin geliştiği, cinsel olgunlaşma ve üreme yeteneğinin kazanıldığı dönem puberte olarak bilinmektedir.¹ Kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi gerçek erken puberte olarak tanımlanmaktadır.² Gerçek erken puberte (GEP) yaklaşık 1:5000-10000 sıklıkta görülmektedir.³ Kızlarda, erkeklere göre daha sıktır (3/1- 23/1).⁴ Prematür telarş (PT) tipik olarak 2 yaşından önce başlayan izole meme gelişimi ile karakterizedir.⁵ Bu olgularda büyüme hızı normaldir. Kemik yaşı (KY) takvim yaşına (TY) göre ileri değerlerdir. Olguların %60'ında klinik bulgularda gerileme gözlenirken, %14-19'ü GEP'ye ilerleme gösterebilir.^{6,7} Gerçek erken puberteyi PT'tan ayırt etmek için büyüme hızı, KY ölçümü, pelvik ultrason bulguları, bazal ve uyarılmış gonadotropin seviyeleri birlikte değerlendirilmelidir. GEP'yi PT'tan ayırt etmede kullanılan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) uyarı testi altın standart bir yöntem olarak bilinmektedir.⁸ Çeşitli çalışmalar ile bazal ve uyarılmış luteinizan hormon (LH) düzeyleri değerlendirilmiş ve bu çalışmalarda yüksek duyarlılık ve özgüllükte eşik değerleri bildirilmiştir.⁹⁻¹¹

Bu çalışma sekiz yaşından önce meme gelişimi ile başvuran kız çocuklarında GEP ve PT ayırımında kullanılan GnRH uyarı test sonuçlarının karşılaştırılması amacı ile yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın tipi

Bu çalışmada hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Araştırmanın evreni ve örneklemi

Çalışmanın evreni 2016-2020 yılları arasında Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniği'ne meme gelişimi ile başvuran, klinik muayene ve bazal hormonal değerlendirme sonrasında GEP ve PT tanıları tam olarak ayıramayan ve

bu nedenle GnRH uyarı testi yapılan 8 yaş altındaki kız olgulardan oluşturuldu.

Veri toplama araçları

Çalışmanın verileri hastaların başvuru yaşı, şikayetlerin başlama yaşı, puberte evresi, boy (cm), vücut ağırlığı (kg) ve vücut kitle indeksini (VKİ) içeren antropometrik ölçümleri, bazal ve uyarılmış gonadotropin ölçümleri, uterus uzun çapı ve ortalama over çapını içeren pelvik ultrason bulgularından oluşmaktadır.

Hastanemizde gonadotropin salgılatıcı hormon uyarı testi luteinize edici hormonu salgılatıcı hormonun (LHRH) intravenöz olarak 100 mcg/m² dozunda verilmesi sonrası 20. ve 60. dakikalarda folikül stimüle edici hormon (FSH), LH ve estradiol ölçülmesi ile yapılmaktadır. FSH ve LH ölçümünde immünokemilüminesans (İCMA) yöntemi, KY değerlendirmesinde Greulich ve Pyle atlası kullanıldığı, puberte evrelemesi Marshall ve Tanner kriterlerine göre yapıldığı bilgisi dosya kayıtlarından elde edildi.^{12,13} Hastaların boy ve kilo ölçümleri dijital tartı ve duvara monte olan Harpender stadyometre kullanılarak ölçüldüğü saptandı. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden yüksekliğin karesine (kg/m²) bölünmesiyle hesaplandı.

Sekiz yaşından önce meme gelişimi başlaması yanı sıra KY/TY >1 ve GnRH testi yapıldığında zirve LH'ın >5 IU/L olması GEP olarak tanımlandı.¹⁴ Tek başına meme gelişimi olan, KY=TY veya KY<TY olan ve en az bir yıllık takip sonucunda pubertede ilerleme olmayan olgular PT olarak kabul edildi.

Verileri eksik olan, periferik erken puberteye sahip ve eşlik eden hormonal bozuklukları olan olgular ile santral sinir sistemi görüntülemesinde organik bozukluk saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin analizi

İstatistiksel analiz için SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma ve yüzdeler hesaplandı. Anlamlılık düzeyi olarak

$p < 0,05$ kabul edildi. Sayısal değişkenlerin normallikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U ve Student t testi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi uygulandı. Gerçek erken puberte ve prematüre telarş tanılı olguları ayırt etmede kullanılacak değişkenleri belirlemek için univariate lojistik regresyon analizleri yapıldı.

Tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı gelen etmenler ROC analizi ile saptanan eşik değerlere göre gruplandırıldı. Univariate lojistik regresyon analizi sonucunda GEP ve PT tanılı olguları ayırt etmede kullanılacak değişkenleri bir arada değerlendirmek için multivariate lojistik regresyon analizi yapıldı.

Araştırmanın etik boyutu

Bu çalışma için ilgili Üniversitenin Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik

Tablo 1. Santral erken puberte ve prematür telarş tanılı olguların klinik, antropometrik ve laboratuvar bulgularına ilişkin sonuçların karşılaştırılması.

	Gerçek Erken Puberte (n= 19)	Prematür Telarş (n=30)	p
Takvim yaşı (yıl)	6,73±1,10	6,45±1,53	,501 ^a
Kemik yaşı (yıl)	8,00±1,53	7,17±1,73	,093 ^a
Semptom başlama yaşı (yıl)	6,20±1,27	5,56±2,07	,232 ^a
KY-TY (yıl)	1,27±0,82	0,71±0,55	,006 ^a
VKİ-SSS	0,22±1,11	0,30±0,82	,781 ^a
Boy-SSS	0,45±1,12	0,44±,76	,961 ^a
TEB-SSS	-0,35±0,84	0,29±1,30	,044 ^b
Ergenlik Evresi			,489 ^c
Tanner 2	15 (% 78.9)	21(% 70)	
Tanner 3	4 (% 21.1)	9 (% 20)	
Ortalama over hacmi	1,84±1,29	1,72±1,36	,774 ^a
Uterus çapı	32,42±6,33	31,37±7,10	,608 ^a
Bazal FSH	2,80±1,74	2,65±1,50	,742 ^a
Bazal LH	0,27±0,25	0,21±0,20	,351 ^b
Bazal LH/FSH	0,11±0,07	0,09±0,10	,674 ^b
Zirve FSH	16,59±6,44	16,25±6,61	,859 ^a
Zirve LH	9,48±8,19	3,02±1,28	,003 ^a
Zirve LH/FSH	0,66±0,62	0,20±0,09	,005 ^a

KY-TY: Kemik yaşı-Takvim yaşı VKİ-SSS: Vücut kitle indeksi-Standart sapma skoru TEB: Tahmini erişkin boy ^aStudent t testi ^bMann-Whitney U testi ^cki-kare testi

Gerçek erken puberte ve prematür telarş tanılı olguları ayırt etmede kullanılacak değişkenler için univariate lojistik regresyon analizleri yürütüldü. Elde edilen sonuçlar KY-TY farkı, zirve LH değeri ve zirve LH/FSH oranının iki grup arasındaki farklılaşmaları ayırt etmede kullanılabileceğini göstermiştir (Tablo 2). Bu çalışmada KY-TY farkı, zirve LH değeri ve zirve LH/FSH oranının duyarlılık ve özgüllük değerleri ve bu

Kurulu'ndan 2020/5-16 karar sayısı ile etik kurul izni alınmıştır.

Bulgular

Bu çalışmaya yaşları 1,8 ile 7,9 yıl (ortalama 6,5±1,3) arasında değişen, 19'u (%38,8) erken puberte ve 30'u (%61,2) prematür telarş tanısı alan toplam 49 kız olgu alındı. Gerçek erken puberte ve prematür telarş gruplarında yakınmaların başlama yaşları ve tanı alma yaşları benzerdi. GEP'li grubun tanıda KY-TY farkı PT'lı gruba göre anlamlı derecede yüksek iken kemik yaşına göre düzeltilmiş boy-standart sapma skoru (SSS) PT'lı gruba göre daha düşük bulundu. GEP ve PT'lı gruplar arasında bazal LH ve FSH düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmazken, GEP'li grubun zirve LH ve zirve LH/FSH oranı PT'lı gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 1).

değerlere ilişkin uygun kesme noktaları da incelendi (Tablo 3). İki grubu ayırt etmek için zirve LH sınır değeri 4,58 IU/L alındığında duyarlılık %84 ve özgüllük %90, zirve LH/FSH sınır değeri >0,27 alındığında duyarlılık %74 ve özgüllük %80 ve KY-TY farkı 1,13 alındığında duyarlılık %63 ve özgüllük %80 olarak saptandı. Univariate lojistik regresyon analizi sonucunda erken puberte ve prematür telarş tanılı olguları ayırt

etmede kullanılacak değişkenleri bir arada değerlendirmek için multivariate lojistik regresyon analizi yapıldı. Ancak bir önceki basamakta anlamlı bulunan zirve LH ve zirve LH/FSH arasında yüksek düzeyde korelasyon olması sebebiyle iki ayrı multivariate lojistik

regresyon analizi uygulandı. Elde edilen sonuçlar zirve LH, zirve LH/FSH oranı ve KY-TY farkının iki grubu ayırmada anlamlı katkısının olduğunu göstermiştir (Tablo 4 ve Tablo 5).

Tablo 2. Puberte prekoks ve prematür telarş tanılı olguları ayırt etmede kullanılacak değişkenler için univariate lojistik regresyon analizi sonuçları.

	Odds oranı	%95 Güven Aralığı		p*
		Alt sınır	Üst sınır	
KY-TY	0,292	0,112	0,761	0,012
VKİ-SSS	1,095	0,586	2,048	0,155
Kemik yaşına göre boy-SSS	1,73	0,946	3,167	0,075
Ergenlik Evresi	0,662	0,161	2,403	0,491
Ortalama over hacmi (mL)	0,933	0,586	2,483	0,768
Uterus uzun çapı(mm)	0,977	0,894	1,067	0,600
Bazal FSH	0,940	0,654	1,351	0,736
Bazal LH	0,285	0,021	3,908	0,347
Bazal LH/FSH	0,243	0,000	154,588	0,667
Zirve FSH	0,992	0,907	1,085	0,855
Zirve LH	0,340	0,180	0,642	0,001
Zirve LH/FSH	0,000	0,000	0,026	0,003

KY-TY: Kemik yaşı-Takvim yaşı VKİ-SSS: Vücut kitle indeksi-Standart sapma skoru *Univariate Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 3. Değişkenlere ilişkin özgüllük ve duyarlılık değerleri.

Değişkenler	Duyarlılık	Özgüllük	Eşik değer	AUC	p*
KY-TY	63	80	1,13	0,715	0,012
Zirve LH	84	90	4,58	0,903	0,000
Zirve LH/FSH	74	80	0,27	0,861	0,000

KY-TY: Kemik yaşı-Takvim yaşı *ROC Analizi

Tablo 4. Puberte prekoks ve prematür telarş tanılı vakaları ayırt etmede kullanılacak değişkenler için multivariate lojistik regresyon analizi sonuçları (Birincil model).

Değişkenler	Odds oranı	%95 Güven Aralığı		p*
		Alt sınır	Üst sınır	
KY-TY	0,105	0,019	0,584	0,002
Zirve LH	0,206	0,076	0,559	0,010

KY-TY: Kemik yaşı-Takvim yaşı *Multivariate Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 5. Puberte prekoks ve prematür telarş tanılı olguları ayırt etmede kullanılacak değişkenler için multivariate lojistik regresyon analizi sonuçları (İkincil model)

Değişkenler	Odds oranı	%95 Güven Aralığı		p*
		Alt sınır	Üst sınır	
KY-TY	0,198	0,045	0,871	0,032
Zirve LH/FSH	0,000	0,000	0,022	0,001

KY-TY: Kemik yaşı-Takvim yaşı *Multivariate Lojistik Regresyon Analizi

Tartışma

Gerçek erken puberteye sahip olgularda hızlı kemik olgunlaşması nedeniyle epifiz hatlarının erken kapanması erişkin dönemde boy kısalığına yol açabilir. Bu olgulara erken dönemde tanı konulup tedavi başlanması erişkin dönem boy kaybını önleyebilir.⁴ Bu nedenle GEP'nin izole meme gelişimi ile giden PT'tan ayırt edilmesi önemlidir. Gerçek erken puberteyi PT'tan ayırt etmek için ileri kemik yaşı ve artmış büyüme hızı gibi klinik

bulgular yanında görüntüleme yöntemleri, bazal ve uyarılmış gonadotropin ölçümleri kullanılmaktadır.¹⁵ GEP'li olgularda uterus uzun çapı ve over volümlerinin artmış olduğu bildirilmiştir.¹⁶ Çalışmamızda hem uterus uzun çapı hem de over volümü GEP'li olgularda PT'lı olgulardan daha fazla olsa da, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürden farklı olan bu durum ultrasonografi ölçümlerinin farklı hekimler tarafından yapılmış olmasına bağlı olabilir. Ergenlik başlangıcında LH salınımı nokturnal

ve pulsatil olduğundan GEP’de ergenlik evresi ile ilişkili olarak bazal LH seviyeleri bilgi verici olmayabilir. Bununla birlikte ICMA ve IFMA gibi üçüncü kuşak ölçüm yöntemlerinin kullanılması erken puberte tanısında bazal değerlerin tanısal değerini artırmıştır. Vurallı ve ark. $\geq 0,65$ IU/L bazal LH düzeyinin GEP’yi göstermede bir tarama testi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.¹⁷ Benzer şekilde Kandemir ve ark. bazal LH düzeyinin $>0,3$, Neely ve ark. ise $>0,1$ ’in olmasının erken puberteyi göstermede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermişlerdir.^{8,18} Bununla birlikte Lee ve ark. erken ergenlik şüphesi ile başvuran ve bazal LH düzeyleri $<0,1$ U/L saptanan olgulara GnRH uyarı testi yaptıklarında bu olguların önemli bir kısmında (%55,6) pubertal yanıt elde etmişlerdir.¹¹ Yapılan çalışmalar bazal ve zirve FSH düzeylerinin GEP’de zayıf bir tanısal değere sahip olduğunu ve uygulamada güvenilir bir değişken olarak kullanılamayacağını göstermiştir.^{19,20} Çalışmamızda GEP ve PT olguları arasında bazal LH, bazal FSH ve zirve FSH düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmamış ve elde ettiğimiz sonuçlar bu parametrelerin GEP’yi PT’tan ayırt etmede duyarlı bir değişken olarak kullanılamayacağını düşündürmüştür.

Gonadotropin salgılatıcı hormon uyarı testi, erken ergenliğin klinik belirtileri olan olgularda hipotalamus-hipofiz-gonadal eksenin etkin duruma geldiğini göstermede kullanılan altın standart bir yöntemdir. GnRH’a zirve LH yanıtlarının ölçüm yöntemlerine göre değişiklik gösterdiği ve farklı çalışmalarda 3,3 IU/L ve 5 IU/L’nin üzerindeki değerlerin erken ergenliği göstermede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Çalışmamızda erken meme gelişimi ile gelen kız olgularda GnRH’a LH yanıtları değerlendirildiğinde, zirve LH değerinin GEP’yi PT’tan ayırt ettiren önemli bir parametre olduğu ve GEP için zirve LH sınır değeri 4,58 IU/L alındığında duyarlılığın %84 ve özgüllüğün %90 olduğu bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar zirve LH/FSH oranının GEP tanısında değerli bir gösterge olabileceğini göstermiştir. Mogensen ve ark.

zirve LH/FSH değerinin 0,66’nın üzerinde olmasını pubertal yanıt olarak kabul etmişlerdir.²¹ Çatlı ve ark. GEP tanısında zirve LH/FSH oranının en iyi duyarlılık ve özgüllüğe sahip değişken olduğunu, zirve LH/FSH oranı $>0,24$ alındığında GEP için duyarlılığın %100 ve özgüllüğün %84 olduğunu bildirmişlerdir.²⁰ Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda zirve LH/FSH oranının GEP’li olguları PT’tan ayırmada önemli bir değişken olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada zirve LH/FSH sınır değeri $>0,27$ alındığında duyarlılığın %74 ve özgüllüğün %80 olduğu bulunmuştur.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda GEP ve PT ayırımında zirve LH ve zirve LH/FSH oranının önemli bir değişken olduğu ve GEP için zirve LH sınır değeri 4,58 IU/L alındığında duyarlılığın %84 ve özgüllüğün %90, zirve LH/FSH sınır değeri $>0,27$ alındığında duyarlılığın %74 ve özgüllüğün %80 olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte GEP ve PT ayırımında laboratuvar veriler tek başına kullanılmamalı, klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.

Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmanın yapılabilmesi için ilgili Üniversitenin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan etik kurul onayı alınmıştır (2020/5-16).

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışma retrospektif olarak yapıldığından verilerin toplandığı hastaneden yazılı izin alınmıştır.

Yazar Katkıları

Çalışma konsepti/Tasarımı: SB, AA; Veri toplama: SB; Veri analizi ve yorumlama: AA, SB; Literatür taraması: SB, AA; Yazan: SB

Teşekkürler

Araştırmada verileri kullanılarak bilimsel katkı sağlayan hasta ve hasta yakınlarına teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırma Desteği

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Beyanlar

Çalışmamız 18-20 Aralık 2020 tarihinde çevrimiçi yapılan Sağlıklı Büyüyen Çocuk Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Kaynaklar

1. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(2):163-72.
2. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003; 24(5):668-93.
3. Partsch CJ, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16(1):165-89.
4. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs.* 2004;6(4):211-31.
5. Chiabotto P, Costante L, de Sanctis C. Premature thelarche and environmental pollutants. *Minerva Med.* 2006;97(3):277-85.
6. Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, et al. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest.* 1998;21(3):180-83.
7. Lee CT, Tung YC, Tsai WY. Premature thelarche in Taiwanese girls. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(9):879-84.
8. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr.* 1995;127(1):47-52.
9. Lee HS, Park HK, Ko JH, Kim YJ, Hwang JS. Utility of Basal luteinizing hormone levels for detecting central precocious puberty in girls. *Horm Metab Res.* 2012;44(11):851-54.
10. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, Hershkovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):295-99.
11. Lee DS, Ryoo NY, Lee SH, Kim S, Kim JH. Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone: is it sufficient for the diagnosis of precocious puberty in girls? *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18(4):196-201.
12. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd ed. California:Stanford University Press;1959.
13. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44(235):291-303.
14. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123(4):e752-e762.
15. Della Manna T, Setian N, Damiani D, Kuperman H, Dichtchekenian V. Premature thelarche: identification of clinical and laboratory data for the diagnosis of precocious puberty. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2002;57(2):49-54.
16. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(3):277-83.
17. Vuralı D, Gönç EN, Özön ZA, Alikışıfoğlu A. Adequacy of basal luteinizing hormone levels in the diagnosis of central precocious puberty. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(2):131-38.
18. Kandemir N, Demirbilek H, Özön ZA, Gönç N, Alikışıfoğlu A. GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is

adequate for diagnosis and dose adjustment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(1):12-7.

19. Yazdani P, Lin Y, Raman V, Haymond M. A single sample GnRHa stimulation test in the diagnosis of precocious puberty. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012;2012(1):23.
20. Çatlı G, Erdem P, Anık A, Abacı A, Böber E. Clinical and laboratory findings in the differential diagnosis of central precocious puberty and premature thelarche. *Turk Pediatri Ars.* 2015;50(1):20-6.
21. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1393-401.