

# Santral Puberte Prekoks Tanısı Konulan Kız Çocuklarında GnRH Analogları Kilo Artışı Yapar mı?

## Do GnRH Analogues Cause Weight Gain in Girls Diagnosed with Central Precocious Puberty?

Ruken YILDIRIM<sup>1</sup> , Edip ÜNAL<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Diyarbakır Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Diyarbakır, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Diyarbakır, TÜRKİYE

### Öz

**Amaç:** Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogları, uzun yıllardır santral puberte prekoks (SPP) hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Önceki çalışmalarda GnRH analog tedavisinin vücut kitle indeksi (VKİ) üzerindeki etkileri ile ilişkili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmada SPP tanısı konulan kız çocuklarında GnRH analog tedavisinin VKİ üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya Eylül 2016 – Haziran 2021 tarihleri arasında SPP nedeniyle izlenen ve tedavi edilen toplam 145 kız hasta alındı. Olguların geriye dönük dosya kayıtlarında; başvuru anındaki yaşı, başlangıç ve tedavinin birinci yılındaki boy, kilo, VKİ ve standart deviasyon skorları (SDS), kemik yaşı, Tanner evresi, serum folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östradiol (E2) seviyeleri ve GnRH stimülasyon testi sırasındaki pik LH seviyesi değerlendirildi.

**Bulgular:** SPP saptanan 145 hastanın tedavi başlangıcındaki yaş ortalaması 7.27±0.97 yıl, ortalama kemik yaşı 9.12±1.10 yıl idi. Tedavi başlangıcında 118 (% 81.38) hasta normal veya düşük kilolu, 27 (% 18.62) hasta ise kilolu ya da obezdi. 109 (%75.17) olgu tanner evre 2, 30 olgu (% 20.69) tanner evre 3 ve 6 olgu (% 4.14) ise tanner evre 4'te idi. Tüm hastaların tedavi öncesi ortalama VKİ-SDS'si 0,11±0,99 iken, tedavinin birinci yılında 0,35 ± 0,95 olarak bulundu ve anlamlı ölçüde artış saptandı (p<0.001). Normal veya düşük kilolu hastaların tedavi öncesi ortalama VKİ-SDS'si -0,21± 0,78 iken, tedavi sonrası 0,09±0,84 saptandı (p < 0,001). Kilolu veya obez hastaların başlangıç VKİ-SDS'si 1,53±0,40 iken, tedavi sonrası 1,48±0,49 saptandı (p=0,412).

**Sonuç:** Çalışmamızda santral puberte prekoks tedavisinde kullanılan GnRH analog tedavisinin zayıf ve normal kilolu olguların VKİ-SDS'sini artırdığı, fazla kilolu veya obez olgularda ise değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Santral puberte prekoks, Vücut kitle indeksi, Gonadotropin salgılatıcı hormon

### Abstract

**Background:** Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues have been widely used in the treatment of patients with central precocious puberty (CPP) for many years. In previous studies regarding the effects of GnRH analogues therapy on body mass index (BMI), conflicting results have been obtained. In this study, it was aimed to evaluate the effects of GnRH analogues therapy on BMI in girls diagnosed with CPP.

**Materials and Methods:** In the study, a total of 145 female patients, who were treated and followed up due to CPP between September 2016 and June 2021, were included. In the retrospective review of medical records of the patients, age at admission, height, weight, BMI and standard deviation scores (SDS), bone age, Tanner stage, serum follicle-stimulating hormone (FSH) levels, luteinizing hormone (LH) levels, estradiol (E2) levels and the peak LH level in the GnRH stimulation test in the beginning and after the first year of treatment were evaluated.

**Results:** The mean age of 145 patients with central precocious puberty in the beginning of treatment was 7.27±0.97 years, and the mean bone age was 9.12±1.10 years. At the beginning of treatment, 118 (81.38%) of the patients were at a normal weight or underweight, and 27 (18.62%) patients were overweight or obese. In terms of stages of puberty, 109 (75.17%) of the patients were Tanner stage 2, 30 (20.69%) patients were Tanner stage 3, and 6 (4.14%) patients were Tanner stage 4. While the mean BMI-SDS of all patients was 0.11±0.99 before the treatment, it increased significantly (p<0.001) by the end of the first year of treatment and was found as 0.35 ± 0.95. While the mean BMI-SDS of patients who were at a normal weight or underweight was -0.21± 0.78 before the treatment, it was found as 0.09±0.84 after the treatment (p < 0.001). The initial BMI-SDS of overweight or obese patients was 1.53±0.40, and it was found as 1.48±0.49 after the treatment (p=0.412).

**Conclusions:** cious puberty increased the BMI-SDS in patients who were at a normal weight or underweight, but it did not cause any change in patients who were overweight or obese.

**Key Words:** Central Precocious Puberty, Body Mass Index, Gonadotropin-Releasing Hormone

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author

**Dr. Ruken YILDIRIM**

Diyarbakır Çocuk Hastanesi  
Çocuk Endokrinoloji Bölümü,  
Diyarbakır, TÜRKİYE

E-mail: rukmay21@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 17.10.2022

Kabul tarihi / Accepted: 27.02.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1190733

## Giriş

Puberte prekoks kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce sekonder seks karakterlerinin görülmesidir (1). Santral ve periferik olarak ikiye ayrılmaktadır. Hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksının organik bir nedene bağlı ya da fonksiyonel olarak (idiopatik) erken olgunlaşması sonucu santral puberte prekoks (SPP) gelişmektedir. SPP daha çok kızlarda görülür ve genellikle idiopatik kökenlidir. SPP’da tedavinin esas amacı seks steroidlerinin etkisi ile epifizlerin erken kapanmasını önlemek ve erişkin final boyun kısa kalmasını engellemektir. Ayrıca erken puberte nedeniyle oluşabilecek psikososyal problemlerin önlenmesi amaçlanmaktadır. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları SPP tedavisinde uzun süreden beri kullanılmaktadır (2). Tedavide kullanılan GnRH analoglarının vücut kitle indeksini (VKİ) artırdığına dair endişeler mevcuttur. Çocukluk ve adölesan dönemdeki VKİ artışının erişkinlerde kardiyometabolik hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir (3,4). Literatürde daha önce yapılan bazı çalışmalarda GnRH analoglarının VKİ’ni artırmadığı (5-7), bazı çalışmalarda ise VKİ’yi artırdığı rapor edilmiştir (8,9). Bizim bu çalışmadaki amacımız en az 1 yıldır SPP nedeniyle GnRH analog tedavisi alan hastalarda VKİ’de değişiklik olup olmadığını araştırmaktır.

## Materyal ve Metod

Çalışmaya hastanemiz Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği’ne 2016 ve 2021 tarihleri arasında başvuran, 8 yaşından önce SPP tanısı konulan 145 kız olgu alındı. Başvuruda periferik puberte prekoks tanısı konulan veya altta yatan başka hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma grupları, tedavi öncesi kilo durumuna göre normal veya düşük kiloya sahip olgular ile kilolu veya obez olgular olarak sınıflandırıldı. VKİ <5% zayıf olarak kabul edildi. VKİ %85-95 persentil arası fazla kilolu, >95 persentil olması obez olarak tanımlandı (10). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavinin birinci yılındaki VKİ-SDS değerleri açısından kıyaslama yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların verileri geriye dönük dosya kayıtlarından elde edildi. Başvuru yaşı, antropometrik ölçümleri, kemik yaşı, Tanner evreleri, serum folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östradiol (E2) seviyeleri ve yapılmış ise Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) stimülasyon testi sırasındaki pik LH seviyesi kaydedildi. Olguların boyları seca 274 Stadiometresi (Hammer steindamm 3-25 22089 Hamburg/Germany) ile, vücut ağırlığı ölçümleri ise hassasiyeti  $\pm 0.1$  kg olan elektronik tartı ile yapıldı. Vücut kitle indeksi;  $\text{kilo(kg)} / [\text{boy (m)}]^2$  formülü ile hesaplandı. Boy, kilo, VKİ standart deviasyon skorları (SDS), Türk çocuklarının normal verileriyle kıyaslandı (11) ve Child metric programı kullanılarak hesaplandı (12). Tüm olguların puberte muayeneleri tanner evreleme sistemine göre yapıldı (13). Hastaların kemik yaşları için sol el bilek grafisi çekildi ve Greulich-Pyle atlasına göre değerlendirildi (14). Sabah alınan venöz kan örnekleri ile FSH, LH ve E2 düzeyleri bakıldı. FSH, LH ve E2 (ARCHITECT System, Abbott Laboratory Diagnostics, ABD) seviyelerini ölçmek için ticari Elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) kitleri kullanıldı.

GnRH uyarı testi için 2,5  $\mu\text{g/kg}$  (max 0,1 mg) GnRH (Gonadorelin acetate, Ferring®) intravenöz yolla verildikten sonra 0, 30, 45 ve 60. dakikalarda kan örnekleri alınarak LH ve FSH düzeyi ölçüldü. SPP tanısı GnRH uyarı testinde LH piki  $\geq 5$  mIU/mL veya LH / FSH oranının  $> 0.66$  olmasına göre konuldu. Ayrıca memede büyüme şikayeti ile başvuran ve bazal LH değeri  $>1,1$  IU/L olan olgulara GnRH uyarı testi yapılmadan SPP tanısı konuldu (15,16).

Çalışma için Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı (onay numarası: 9/9/2022 sayı:120)

## İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi yapıldı. Her iki grup arasında normal dağılım gösteren veriler karşılaştırılırken independent sample t-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise non-parametrik test (Mann Whitney U test) kullanıldı. Normallik test sonuçlarına göre sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) veya medyan (25-75 persentil), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) ile belirtildi. Olguların tedavi başlangıcı ve tedaviden bir yıl sonraki oksolojik verileri eşleştirilmiş t-test (paired t-testi) ile karşılaştırıldı. Tüm testlerde p değeri  $< 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya ortalama tanı yaşı  $7,2 \pm 0,97$  (range: min-max 1,75-8 yıl) olan 145 kız olgu dahil edildi. SPP saptanan olguların 118’i (% 81.38) normal veya düşük kiloya sahip iken, 27’si (% 18.62) kilolu veya obez idi. Tedavinin 1.yılında mevcut olguların 107’si (% 73.79) normal veya düşük kiloya sahip, 38’i (% 26.21) kilolu veya obez idi. Başlangıçta normal veya düşük kiloya sahip olan 118 olgudan 110’u (% 9,3) GnRH analog tedavisinin 1. yılında kilolu veya obez grubuna girdiği saptandı. Başvuru esnasında hastaların puberte evreleri değerlendirildiğinde; 109’u (% 75,17) Tanner evre 2, 30’u (% 20,69) Tanner evre 3 ve 6’sı (% 4.14) Tanner evre 4 idi. Hastaların hiçbirinde menarş yoktu (Tablo 1). Tüm hastaların GnRH analog tedavi öncesi ortalama VKİ-SDS’si  $0.11 \pm 0.99$  iken, tedavinin sonunda  $0,34 \pm 0,95$  olarak saptandı. Tüm hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası VKİ-SDS değerleri açısından aradaki fark anlamlı idi ( $p < 0.001$ ). Normal veya düşük kilodaki olguların tedavi öncesi ortalama VKİ-SDS değeri  $-0,21 \pm 0,77$  iken, tedavi sonunda  $0,09 \pm 0,84$  olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).

Öte yandan, kilolu veya obez hastaların tedavi öncesi ortalama VKİ-SDS değeri  $1,53 \pm 0,40$  iken, tedavi sonundaki değer  $1,47 \pm 0,49$  olarak hesaplandı. Bu gruptaki hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası VKİ-SDS değerleri açısından aradaki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,071$ ).

Çalışmamızda, normal veya düşük kilolu hastaların tedavi

öncesi ile tedavi sonrası ortalama boy SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmaz iken, kilolu veya obez hasta-

ların tedavi öncesine göre ortalama boy SDS değerinin anlamlı ölçüde arttığı tespit edildi ( Tablo 2).

**Tablo 1.** GnRH agonist tedavisi öncesi hastaların oksolojik ve hormonal verileri

	Total (n:145)	Normal veya zayıf (n:118)	Fazla kilolu veya obez (n:27)	P değeri *
Yaş	7,66 (7,08-7,83)	7,62 (7,02-7,83)	7,66 ( 7,08-7,75)	0,677
Boy (SDS)	0,48 (-0,34-1,34)	0,29 (-0,35-1,20)	1,19 ( 0,45-1,54)	0,013
Kilo (SDS)	0,35 (-0,50-1,01)	0,14 (-0,64-0,61)	1,48 ( 1,17-2,10)	0,001
VKİ (SDS)	0,15 (-0,53-0,71)	-0,03 (-0,65-0,38)	1,50 (1,20-1,85)	0,001
KY/TY	1,24 (1,19-1,29)	1,23 (1,18-1,28)	1,26 (1,21-1,32)	0,059
Bazal LH	0,49 (0,16-1,20)	0,38 (0,16-1)	0,80 (0,34-1,84)	0,038
Bazal FSH	3,15 (2,1-4,5)	3,14 ( 2,1-4,5)	3,17 ( 2,35-4,25)	0,988
Pik LH	10,4 (6,36-17,02)	9,5 (6,16-15,6)	13,0 ( 7,59-22,86)	0,151

\*Mann-Whitney U testi, Parametreler medyan (25-75. persantil) olarak verilmiştir. SDS: standart sapma skoru, VKİ: vücut kitle indeksi, KY: kemik yaşı, TY: takvim yaşı, LH: lüteinizan hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon.

**Tablo 2.** GnRH agonist tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılındaki oksolojik verileri

	Tedavi Öncesi	Tedavinin 1. yılı	p *
<b>Tüm hastalar (n:145)</b>			
VKİ-SDS	0,11±0,99	0,35±0,95	<0,001
VA-SDS	0,28±1,04	0,62±1,14	<0,001
Boy-SDS	0,40±1,18	0,54±1,04	<0,001
<b>Zayıf veya normal (n:118)</b>			
VKİ-SDS	-0,21±0,78	0,09±0,84	<0,001
VA-SDS	-0,01±0,87	0,50±1,07	<0,001
Boy-SDS	0,32±1,12	0,28±0,92	0,601
<b>Fazla kilolu veya obez (n:27)</b>			
VKİ-SDS	1,54±0,4	1,48±0,49	0,412
VA-SDS	1,57±0,67	1,11±1,3	0,071
Boy-SDS	0,77±1,37	1,65±0,75	<0,001

\*Paired t-testi, Parametreler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir. VKİ: vücut kitle indeksi, SDS: standart sapma skoru; VA:vücut ağırlığı

## Tartışma

SPP tedavisinde uzun yıllardır GnRH analog tedavisi kullanılmaktadır. Özellikle 6 yaşından önce SPP tanısı konulan hastalarda GnRH analog tedavisi ile final boyda artış olduğu gösterilmiştir. SPP'de kullanılan GnRH analoglarının uzun dönem yan etkileri ile ilgili yakın zamanda yayınlanmış bir meta analizde over fonksiyonları ve fertilité açısından zararlı etkileri olmadığı, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hiperandrojenizm veya polikistik over sendromu sıklığında artışa yol açmadığı rapor edilmiştir. Ancak GnRH analog tedavisinin VKİ-SDS'sinde artışa yol açıp açmadığı net değildir (17). Bu nedenle çalışmamızda SPP'li kız olgulara başlanan GnRH analog tedavisinin birinci yılındaki VKİ-SDS değerleri incelenmiştir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda SPP'li kız olgularda GnRH analog tedavisi altında iken obezite riskinin arttığı gösterilmiştir (18-21). Lee ve arkadaşlarının 383 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada normal kiloya sahip hastaların VKİ-SDS'leri tedavinin 2. yılında ve tedavi bitiminde arttığı, kilolu veya obez grupta yer alan hastalarda ise anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı rapor edilmiştir (22). Benzer şekilde Wolters ve arkadaşlarının 92 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada da, kilolu veya obez grupta GnRH analog tedavisi kullanan olgularda tedavinin 1. yılında VKİ-SDS'leri arasında anlamlı bir fark bulunmazken, normal kilolu hastalarda VKİ-SDS'lerinin anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca GnRH analog tedavisi bittikten iki yıl sonra

VKİ-SDS'lerinin tamamen başlangıçta ki değerlere döndüğü de gösterilmiştir (23). Öte yandan, GnRH analog tedavisi esnasında, sonunda veya sonrasında VKİ-SDS skorunda anlamlı bir değişiklik olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (5,6,9,24). Hatta GnRH analog tedavisi altında VKİ'de azalma olduğunu bildiren çalışma bile mevcuttur (25). GnRH analog tedavisi bittikten sonra SPP'li hastalarda VKİ'yi değerlendiren çalışmaların birinde tedavi sonrası VKİ değerlerinin başlangıç değerlerine geri döndüğü (26) veya tedavi edilmeyen kontrol grubu ile kıyaslandığında VKİ'de hiçbir fark gözlenmediği rapor edilmiştir (27,28). Lazar ve arkadaşları SPP tanısı konulup GnRH analogları ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyen (kontrol grubu) hasta gruplarının VKİ-SDS değerlerini hayatın üçüncü ve beşinci dekadında tekrar değerlendirmişler. Bu çalışma, literatürde SPP'li kızlarda GnRH analog tedavisinin kesilmesinden sonra VKİ değişikliklerinin değerlendirildiği en uzun süreli çalışmadır. Bu çalışmada hayatın üçüncü ve beşinci dekadında GnRH analog tedavisi alanlar ile almayanların VKİ değerlerinin normal popülasyonla benzer olduğu tespit edilmiştir (29). Magiakou ve ark. GnRH analogları ile tedavi edilen SPP'li kızların VKİ-SDS'lerinin tedavi edilmeyen kontrol grubundan farklı olmadığını göstermiştir (30). Aynı şekilde Klein ve ark. tarafından yapılan çalışmada da tedavinin başlangıcı ile tedavi

sonrası VKİ-SDS değerleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (31). Bizim çalışmamızda normal veya zayıf olan SPP'li kız olgularda, GnRH analog tedavisinden 1 yıl sonra VKİ-SDS'lerinde anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Ancak kilolu veya obez olan SPP'li olgularda tedavinin birinci yılının sonunda VKİ-SDS'de belirgin farklılık saptanmamıştır. Bu durumun SPP'li olgulara ilaç başlanırken ailelere GnRH analog tedavisinin kilo artışına yol açabileceğinin anlatılması ile ilişkili olabileceğini düşündük. Bir başka deyişle GnRH analog tedavisi başlanan kilolu veya obez çocukların, zayıf veya normal kilolu çocuklara göre diyetlerine daha çok dikkat ettikleri düşünülmüştür. Nitekim Pich ve ark. da obez veya kilolu ergen kızların vücut şekli ve kilo alımı konusunda normal kilolu kızlardan daha fazla endişe duyduklarını bildirmiştir. Bu nedenle, obez veya kilolu kızların kilolarını kontrol altında tutmak için normal kilolu akranlarına göre daha fazla fiziksel aktivite yaptıkları belirtilmiştir. Aynı çalışmada bazı alışkanlıkların değiştirilmesi ve zaman içinde fiziksel aktivitenin sürdürülebilir olmasının zorluğundan da bahsedilmiştir. Bu nedenle, mevcut çalışmada obez veya kilolu kızların, GnRH analog tedavisinin ilk yılında VKİ-SDS'sinde bir azalma olduğu, ancak tedavinin ikinci yılında ise bir artış olduğu görülmüştür (32). Bizim çalışmamızda obez veya kilolu olguların tedavinin birinci yılında VKİ-SDS'lerinde belirgin farklılık saptanmadı. Ancak çalışmamızda tedavinin birinci yılından sonraki dönemde VKİ-SDS'lerinde değişiklik olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Ülkemizde daha önce Vurallı ve ark. tarafından 2020 yılında 138 kız hastada yapılan çalışmada; tedavi öncesi normal kiloda olan olguların tedavi sonrası VKİ-SDS'lerinde anlamlı bir artış saptanırken, boy SDS'lerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Aynı çalışmada tedavi öncesi kilolu veya obez olan olguların ise tedavi sonrası VKİ-SDS'sinde bir değişiklik saptanmadığı, ancak boy SDS'lerinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Bu çalışmada GnRH analog tedavisi kesildikten 2 yıl sonra VKİ-SDS değerlerine bakıldığında her iki grubun da başlangıç değerlerine geri döndüğü gösterilmiştir. Bu nedenle yazarlar GnRH analoglarının VKİ-SDS üzerindeki etkisinin geçici olduğunu vurgulamışlardır (33). Bizim çalışmamızda ayrıca Vurallı ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi normal veya düşük kilolu olgularda GnRH analog tedavisi altında iken ortalama boy SDS'lerinin anlamlı ölçüde azaldığı, obez veya kilolu olgularda ise ortalama boy SDS skorunun anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir (33). Normal koşullarda puberte prekokslu olgularda tedavi öncesi dönemde pubertedeki seks steroidlerin artmasına bağlı olarak büyüme hızının artması, GnRH analog tedavisi altında iken büyümede yavaşlama olması (prepubertal dönemdeki gibi) ve tedavi kesildikten sonra tekrar büyüme hızında artış beklenmektedir. Ancak hem bizim çalışmamızda hem de Vurallı ve arkadaşlarının çalışmasında obez veya kilolu hastalarda ortalama boy SDS'lerinin tedavi öncesine göre arttığı görülmüştür. Obezite ile ilişkili büyümede hızlanmanın altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılammıştır. Ancak bu durumun adipositler tarafından salgılanan çe-

şitli faktörlerle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (34). Obezitede artan insülinin IGF-1 düzeyini artırdığı, bu şekilde kondrositlerin proliferasyon ve farklılaşmasını artırarak lineer büyümeye yol açtığı gösterilmiştir (34-37). Ayrıca obez çocuklarda artan leptin düzeyinin de büyüme hormon sekresyonunu artırarak kemik matürasyonuna yol açtığı rapor edilmiştir (38). İnsülin ve leptin dışında obez çocuklarda aromatisasyonun arttığı ve bu nedenle androjenlerin östrojene dönüşerek epifiz proliferasyonuna sebep olduğu bildirilmiştir. Bu da lineer büyümede hızlanmaya yol açmaktadır (34) Çalışmamızda insülin, leptin ve IGF-1 düzeylerinin ölçümü yapılmamıştır. Ancak obez veya kilolu olgularımızda GnRH analog tedavisine rağmen boy SDS artışının insülin, IGF-1 ve leptin ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Bunlardan bazıları çalışmanın retrospektif olarak dizayn edilmesi ve kontrol grubundan yoksun olmasıydı. Ek olarak, hastaların fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıkları gibi yaşam tarzlarını araştırmadık. İnsülin ve IGF-1 düzeyleri gibi obezite ile ilgili hormonal parametreler bakılmadı. Bu nedenle, obez veya kilolu grupta GnRH analog tedavisi altında iken artan boy SDS'nin nedeni net değildir.

Sonuç olarak, SPP'li kız çocuklarında bir yıllık GnRH analog tedavisinin, başlangıçta zayıf veya normal kilolu olanlarda kilo artışı riski ile ilişkili olduğunu, başlangıçta kilolu veya obez olan hastalarda ise kilo üzerinde anlamlı bir etki göstermediğini bulduk. Tedavi başlangıcında kilolu veya obez olanlarda kilonun korunmuş olması, bu hastalara önerilen diyet ve egzersiz programları ve bu programlara uyum ile ilişkili olabilir. GnRH analoglarının kullanıldığı tedavi süreçlerinde, meydana gelebilecek olası kilo artışları açısından aileler bilgilendirilmeli ve gereklilik halinde diyet ve egzersiz programlarının yapılması sağlanmalıdır.

**Etik onam:** Çalışma için Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı (onay numarası: 9/9/2022 sayı:120)

**Yazar Katkıları:**

**Konsept:** R.Y., E.Ü.

**Literatür Tarama:** R.Y., E.Ü.

**Tasarım:** R.Y.

**Veri toplama:** R.Y., E.Ü.

**Analiz ve yorum:** R.Y., E.Ü.

**Makale yazımı:** R.Y., E.Ü.

**Eleştirel incelenmesi:** R.Y., E.Ü.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışma için herhangi bir kurum veya kuruluştan kaynak alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Carel JC, Leger J, Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med 2008; 358(22):2366-77.
2. Carel JC, Eugster EA, A. Rogol, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics 2009; 123(4):e752-62.

3. De Kroon MLA, Reders CM, van Wouwe JP, van Buuren V, Hirasig RA. The Terneuzen Birth Cohort: BMI change between 2 and 6 years is most predictive of adult cardiometabolic risk. *PLoS One* 2010; 5 (11); e13966.
4. Barker DJP, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005; 353(17):1802-9.
5. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1):190-5.
6. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4583-90.
7. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwe C, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Arch. Dis. Child* 1996; 75(4):292-7.
8. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MDC. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin. Endocrinol* 2004; 61(5):626-34.
9. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley Jr WF, Crigler Jr JF, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4480-8.
10. Nazlı EG. Obezitede beslenme. Özen H (Eds.) Soru ve cevaplarla çocuk beslenmesi. 1. Baskı. Akademi Yayınevi. 2015;374-85.
11. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7:280-293.
12. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9:182-184.
13. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44:291-303.
14. Milner GR, Levick RK, Kay R. Assessment of bone age: a comparison of the Greulich and Pyle, and the Tanner and Whitehouse methods. *Clin Radiol* 1986; 37: 119-21.
15. Resende EAMR, Lara BHH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1424-9.
16. Lee HS, Park HK, Ko JH, Kim YJ, Hwang JS. Utility of Basal luteinizing hormone levels for detecting central precocious puberty in girls. *Horm Metab Res* 2012; 44: 851-4.
17. Xiaoping L, Yan L, Ling H, Wei W, Yanqin Y, Feng Y. Long-term efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2021; 94(5): 786-796.
18. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler Jr GB. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1):44-9.
19. Chiumello G, Brambilla P, Guarneri MP, Russo G, Manzoni P, Sgarbella P. Precocious puberty and body composition: effects of GnRH analog treatment. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2000;13 Suppl 1:791-4.
20. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol* 2004; 61(5):626-34.
21. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg J, et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6):1973-8.
22. Lee SJ, Yang EM, Seo JY, Kim CJ. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. *Chonnam Med J* 2012; 48:27-31.
23. Wolters B, Lass N, Reinehr T. Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues: Different Impact on Body Weight in Normal-Weight and Overweight Children. *Horm Res Paediatr* 2012; 78:304-311
24. Messaoui A, Massa G, Tenoutasse S, Heinrichs C. [Treatment of central precocious puberty with Gonadotropin-Releasing Hormone agonist (triptorelin) in girls: breast development, skeletal maturation, height and weight evolution during and after treatment]. *Rev Med Brux* 2005; 26(1):27-32.
25. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropinsuppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(4):533-7.
26. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MDC. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol* 2004; 61(5):626-34.
27. Alessandri SB, Pereira Fde A, Villela RA, Antonini SR, Elias PC, Martinelli Jr CE, et al. Bone mineral density and body composition in girls with idiopathic central precocious puberty before and after treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67(6):591-6.
28. Cassio A, Bal MO, Orsini LF, Balsamo A, Sansavini S, Gennari M, et al. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr* 2006; 149:532-6.
29. Lazar L, Lebenthal Y, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, de Vries L, Phillip M, et al. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: BMI evolution, metabolic outcome, and general health between third and fifth decades. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4):1445-51.
30. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakisi D, Levidou G, Vakaki M, et al. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2010; 95(1):109-17.
31. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler Jr 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, 4711–4716.
32. Pich J, Bibiloni MDM, Pons A, Tur JA. Weight self-regulation process in adolescence: the relationship between control weight attitudes, behaviors, and body weight status. *Front. Nutr* 2015; 2:14.
  33. Vuralli D, Ozon A, Gonc EN, Alikasifoglu A, Kandemir N. Long-term effects of GnRH agonist treatment on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Pediatr Endokrinol Metab* 2020 Ocak 28;33(1):99-105.
  34. Shalitin S, Gat-Yablonski G. Associations of Obesity with Linear Growth and Puberty. *Horm Res Paediatr* 2022;95(2):120-136.
  35. Wu S, Aguilar AL, Ostrow V, De Luca F. Insulin resistance secondary to a high-fat diet stimulates longitudinal bone growth and growth plate chondrogenesis in mice. *Endocrinology*. 2011;152(2):468–75.
  36. Maor G, Silbermann M, von der Mark K, Heingard D, Laron Z. Insulin enhances the growth of cartilage in organ and tissue cultures of mouse neonatal mandibular condyle. *Calcif Tissue Int.* 1993;52(4):291–9
  37. Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci.* 1998;18(1): 559–72.
  38. Phornphutkul C, Wu KY, Gruppuso PA. The role of insulin in chondrogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;249(1–2):107–15.