

**Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği
Olgu Sunumu**

Dr. Fatih Kilci

26.01.2018



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Polikliniği
Olgu Sunumu

26 Ocak 2018 Cuma

Dr. Fatih Kilci



OLGU

- **7,5 yaşında kız hasta**
- **Şikayet:** Pubik bölgede tüylenme
- **Hikaye:** Bilinen herhangi bir rahatsızlığı olmayan hasta yaklaşık 20 gün önce pubis bölgesinde farkedilen tüylenme şikayeti ile polikliniğimize başvurdu.

- **Özgeçmiş:** Özellik yok.

- **Soy-geçmiş:**

Anne: 32 yaşında, ev hanımı, sağ-sağlıklı (Kastamonu)

Baba: 36 yaşında , işçi, sağ-sağlıklı (Sivas)

Anne baba arasında akrabalık yok.

Antropometrik ölçümler

- Ağırlık :34,0 kg (> 97persantil) (1,96 SDS)
- Boy : 131,5 cm (93 persantil) (1,50 SDS)
- BMI :19,7 kg/m² (95 persantil) (1,59 SDS)
- Hedef boyu: 156 cm (50p)

Öyküyü nasıl derinleştirelim?

Ne düşünmeli ne sormalıyız ?

- Meme gelişimi eşlik ediyor mu?
- Vücut kokusunda değişiklik var mı?
- Hızlı boy uzaması ?
- Anne menarş yaşı?

- **Meme gelişimi eşlik ediyor mu?**

- Şişman bir çocuk olduğu için ailesi, çocuğun memelerindeki büyümeyi kilosuna bağlamış ve endişelenmemiş.

- **Vücut kokusunda değişiklik var mı?**

- Son bir-iki aylık dönemde erişkin ter kokusunun geliştiği öğrenildi.

- **Hızlı büyüme?**

- Son 6 aylık dönemde boyunun uzadığı söylendi.

- **Anne menarş yaşı? Ailede erken puberte öyküsü?**

- 13 yaş.

FİZİK MUAYENE

- **Puberte muayenesi:** B2-2 P:2-2 A:1-1 (Tanner evre-2)
- **Genital muayene:** Dış genital normal, female.
- Diğer sistem muayenelerinde özellik yok.

ÖN TANI?

Ayırıcı tanı

- Puberte prekoks (Erken puberte)
- Late onset KAH (Geç başlangıçlı non-klasik KAH)

LABORATUAR

- FSH: 2.51 mIU/ml
- LH: 0.32 IU/L
- E2 < 10 pg/ml
- 17 OHP: 0.53 mg/ml

TSH: 3.09 mIU/ml

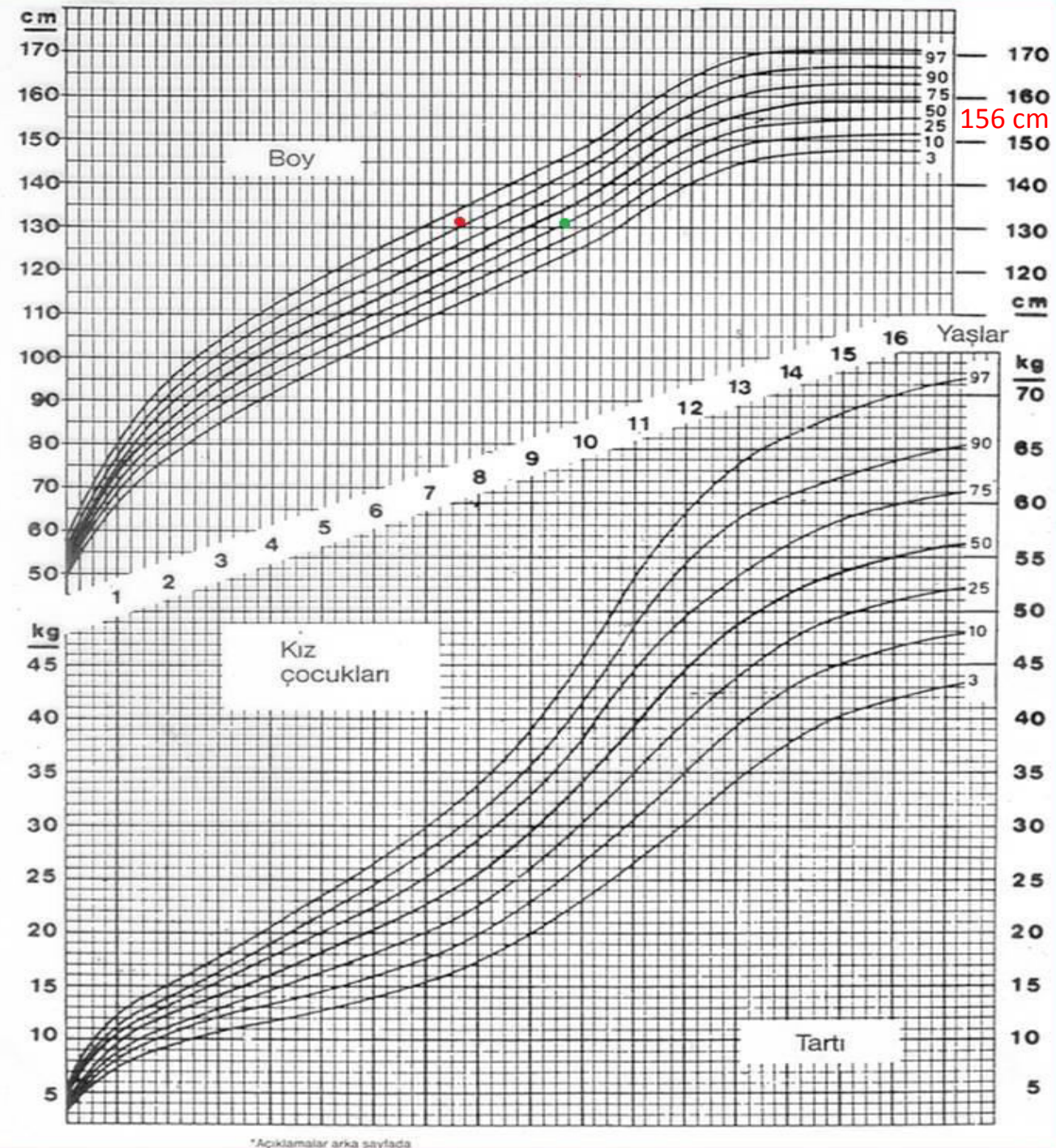
sT3: 4.26 pg/ml

sT4: 1.00 ng/dl

Görüntüleme

- **Kemik yaşı:** 9 yaş ile uyumlu (Takvim yaşı:7.5 yaş) KY/TY:1.2
- **Pelvik USG:** Uterus boyutları 27*22*16 mm, myometrium homojen.
Sağ over boyutları: 10*10*16 mm
Sol over boyutları: 12*14*16 mm. Parankimde patoloji izlenmedi.
Bilateral surrenal lojunda patolojik eko, solid-kistik kitle lezyon saptanmamıştır. (**pre-pubertal dönemle uyumlu**)

Boy: 131,5cm (93 persentil)
Kilo: 34kg (97 persentil)
BMI: 19,7 (95 persentil)
Hedef Boy: 156cm (50p)
Puberte: Tanner Evre 2
(Ax 1, Pb2, Br 2/2)
Kemik yaşı: 9 yaş, 6 aylık



Klinik izlem

- Erken puberte düşünülen olguya LHRH testi uygulandı.

	FSH	LH	E2
0.dk	2,63 Miu/ml	<0,2 IU/L	27 pg/ml
40.dk	15,67	2,62 IU/L	11 pg/ml

Klinik izlem

- LHRH testinde pre-pubertal yanıt alınan hasta, **erkene kaymış puberte** (gri bölge) kabul edilip, puberte progresyonunun izlenmesi amacı ile yakın izleme alındı.
- -3 aylık aralıklarla muayene
 - 6 aylık aralıklarla kemik yaşı izlemi yapılmasına karar verildi.

PUBERTE

- İkincil cinsiyet karakterlerinin geliştiği, cinsel olgunlaşma ve üreme yeteneğinin kazanıldığı çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemidir.
- Pubertal dönemde, birincil (gonad ve genital yapılar) ve ikincil (meme gelişimi, pubik kıllanma, ses değişikliği) cinsiyet özellikleri belirginleşir ve gelişir.
- Pubertenin normal başlama yaşı erkeklerde 9-14 yaş, kızlarda 8-13 yaş aralığındadır.
- Pubertal gelişim süreci ortalama 4,5 yıl (1,5-6 yıl) sürmektedir.
- Kızlarda pubertal bulgular erkeklere göre iki yıl daha erken başlar.

Pubertenin Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler

- Pubertal gelişim, hipotalamo-hipofizer gonadal eksenin aktivasyon kazanması ile başlar.
- Pubertenin başlamasındaki bireysel farklılıkların temel kaynağını çevresel ve genetik faktörler oluşturmaktadır.
- Karmaşık ve koordineli nöroendokrin mekanizmalar hipotalamushipofiz-gonad ekseninin aktivasyonunu ve olgunlaşmasını sağlar. Bu eksenin tam olgunlaşması ile birlikte, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) *pulsatil* olarak salgılanmaya başlar.

Pubertenin Evrelendirilmesi

- Pubertal gelişimi değerlendirmede, Tanner-Marshall tarafından geliştirilen tanımlayıcı standartlar kullanılmaktadır.
- Tanner'e göre evre 1 prepubertal olarak nitelendirilirken, evre 5 pubertenin son evresidir.

Kızlarda Pubertenin Gelişim Basamakları

- Kızlarda, pubertal gelişimin ilk bulgusu meme gelişimidir. Başlangıç aşamasında meme gelişimi asimetrik olabilir.
- Sağlıklı kızlarda meme gelişiminin (Evre 2) ve pubik kıllanmanın ortalama başlama yaşı sırasıyla $11,15 \pm 1,10$ ve $11,69 \pm 1,21$ yıldır.
- Kızlarda cinsel olgunlaşmanın en dramatik bulgusu menstrüasyondur ve 12,2-13,3 yıl arasında başlamaktadır.
- Meme gelişimi ortalama 3-4 yılda, genellikle de 14 yaş civarında tamamlanmaktadır.
- Türk toplumu için, puberte başlama yaşı kızlarda $10,1 \pm 1,0$ yıl, pubik kıllanma yaşı $11,0 \pm 1,0$ yıl, aksiller kıllanma yaşı $11,6 \pm 1,0$ yıl olarak saptanmıştır. Menarş yaşı ortalaması da $12,2 \pm 0,9$ yıl olarak saptanmıştır.

Kızlarda Pubertenin Gelişim Basamakları

- Pubertal dönemde artan cinsiyet hormonlarının etkisi ile büyüme hızlanmaktadır.
- Kızlarda zirve büyüme hızında artış pubertenin erken evresinde (ortalama 11-12 yaşlarında), Tanner sınıflamasına göre Evre 2-3'de ve menarştan bir yıl öncesinde gözlenmektedir. Bu süreç ortalama 2-3 yıl sürmektedir ki, bu süreçte (Evre 3) uzama hızları ortalama 8,25 cm/yıl'dır.
- Kız çocuklarında puberte döneminde ortalama 27,5- 29 cm boy artışı gözlenir. Menarş sonrası boy uzaması azalır ve ortalama boy kazancı 7 cm'dir.
- Kızlarda kemik yaşı 15 yaşa ulaştığında büyüme %99 tamamlanmıştır.

Kızlarda Tanner'e göre meme gelişim evreleri

Evre 1: Puberte öncesidir. Sadece meme başı (papilla) gözlenir. Subareolar disk (meme dokusu) palpe edilmez.

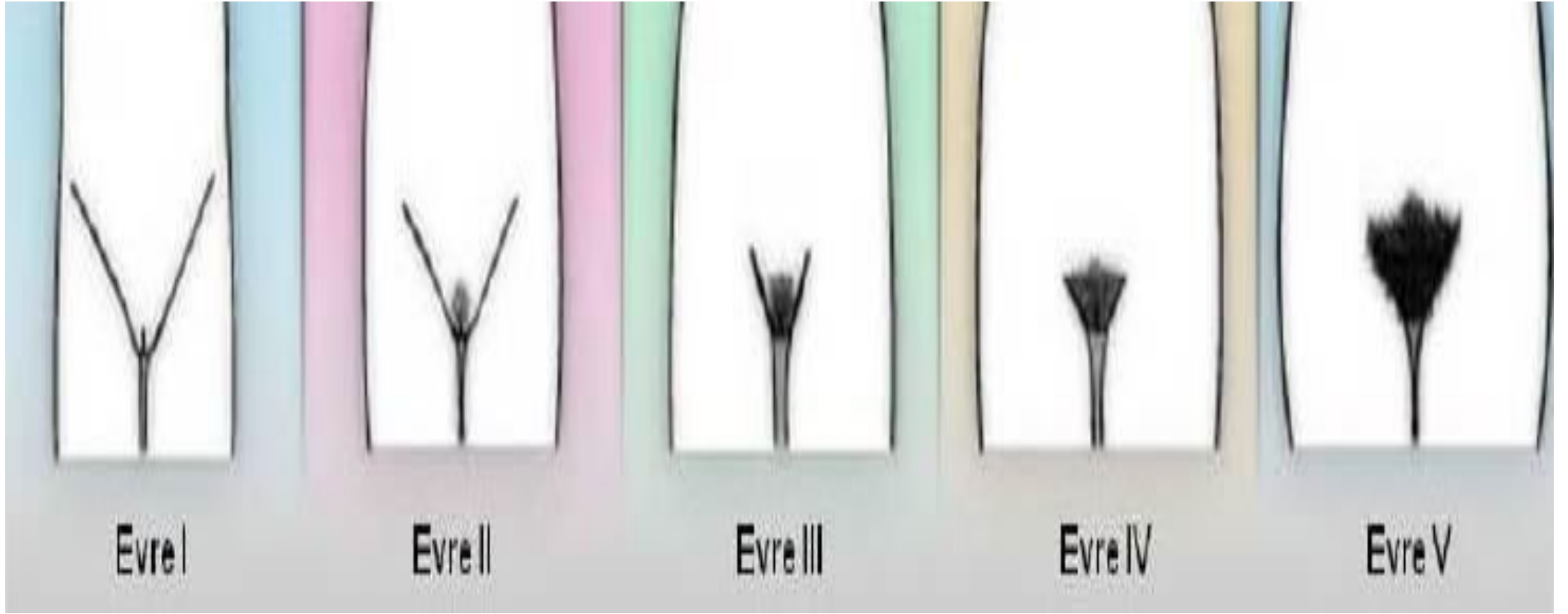
Evre 2: Memelerde tomurcuklanma başlar. Meme başı altında bozuk para şeklinde subareolar disk palpe edilir. Areola (meme başı) halkası hafif genişler.

Evre 3: Meme dokusu ve areola genişler, ancak konturları pek belirgin değildir ve birbirinden ayrılmaz.

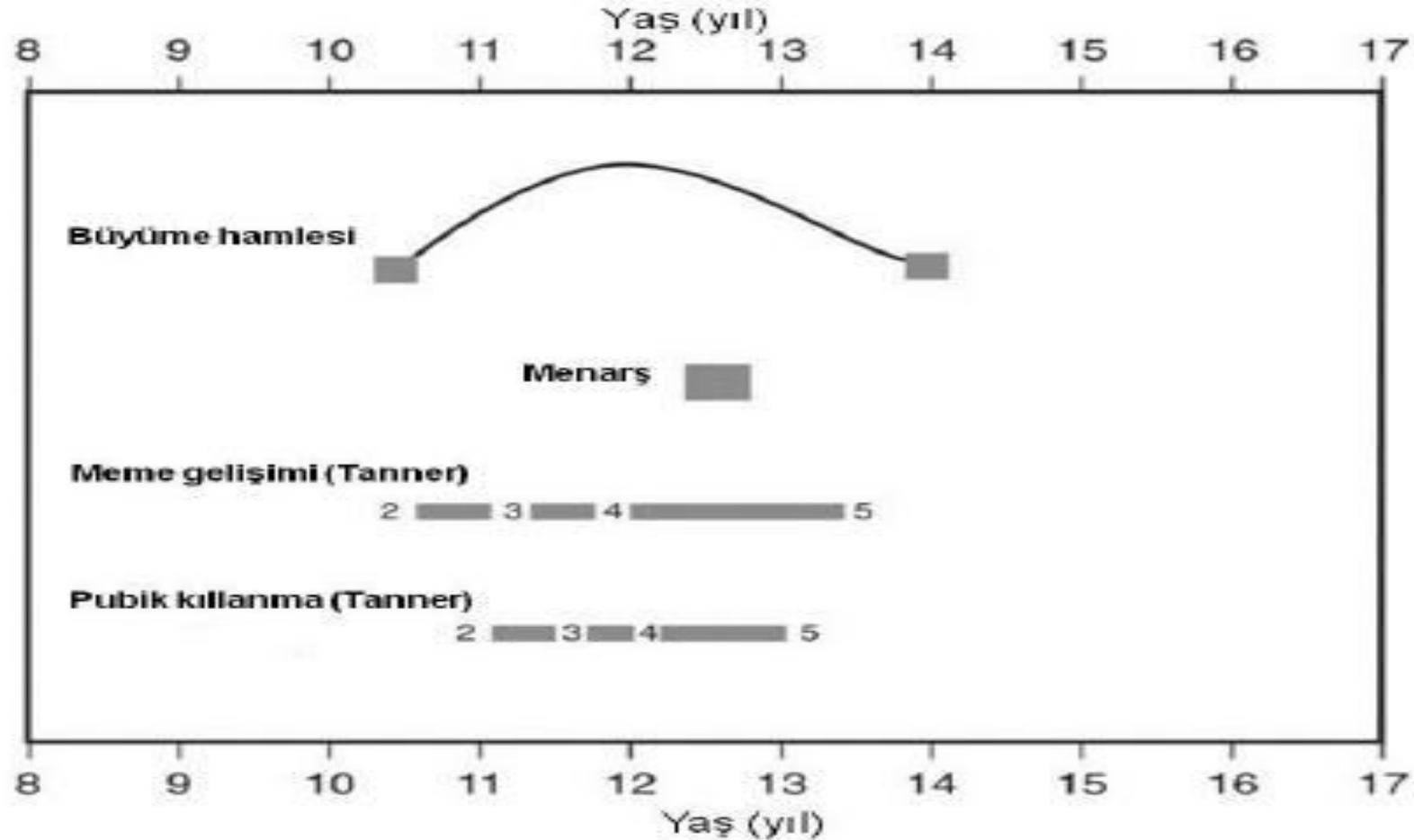
Evre 4: Memeler daha da büyür; areola, meme seviyesinin üstünde ikinci bir çıkıntı meydana getirir.

Evre 5: Memeler erişkin halini alır. Oluşan ikinci areola çıkıntı meme seviyesine geriler, sadece papilla çıkıntılı bir şekilde görülür.

Kızlarda Tanner'e göre pubik kıllanma gelişim evreleri

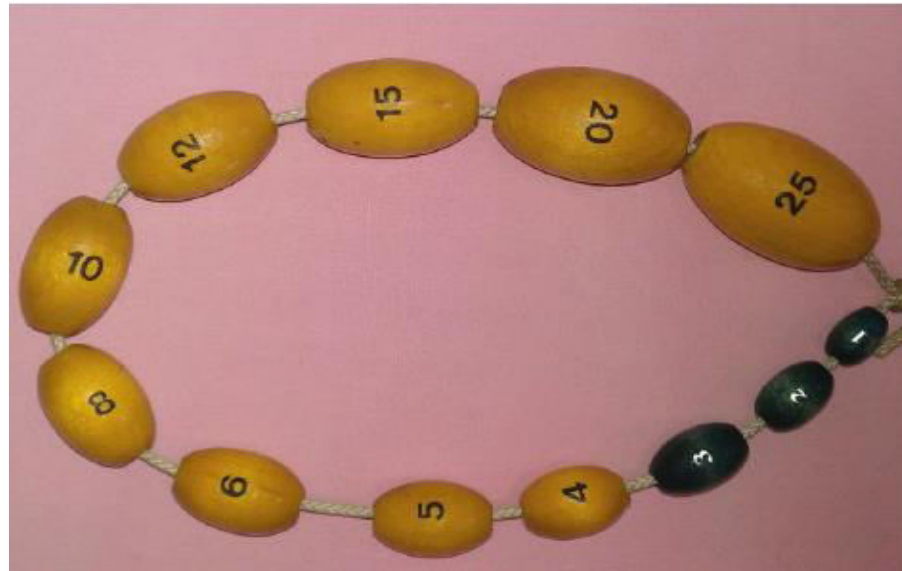


Kızlarda pubertal gelişim basamakları



Sağlıklı Erkeklerde Pubertal Gelişim Basamakları

- Erkeklerde, pubertenin ilk bulgusu testisin uzun çapının $\geq 2,5$ cm ya da testis hacminin ≥ 4 ml ulaşmasıdır. Pubertenin başlangıç aşamasında testis büyümesi asimetrik olabilir.
- Testis boyutlarını değerlendirmede en yaygın kullanılan yöntem Prader orşidometresidir.



Erkeklerde Pubertal Gelişim Basamakları

- Erkeklerde testis volümündeki artış ortalama 9,5-13,5 yaş aralığında, ortalama 12 yaş civarında başlamaktadır.
- Pubik kıllanma ise testis hacmindeki artıştan ortalama 18-24 ay sonra, penis gergin boyundaki artış ise 12-18 ay sonra gözlenmektedir.
- Aksiller kıllanma pubertenin ortalarında gözlenir.
- Bu süreç ortalama 3,5 yıl sürmektedir.

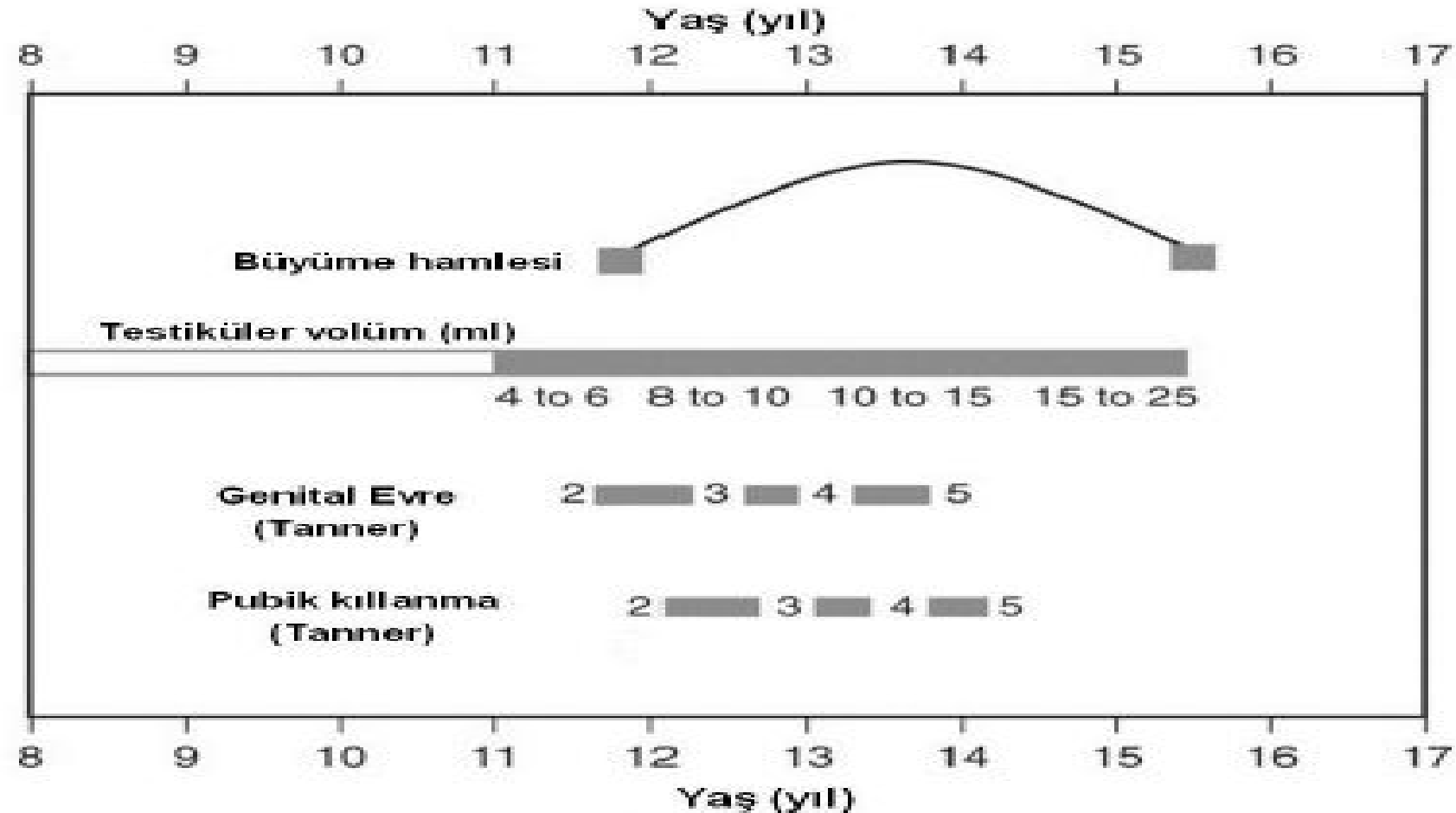
Erkeklerde Pubertal Gelişim Basamakları

- Türk erkek çocuklarında ortalama puberte başlama yaşı $11,6 \pm 1,2$ yıl, pubik kıllanma yaşı $12,3 \pm 0,9$ yıl, aksiller kıllanma yaşı $13,1 \pm 1,0$ yıl olarak saptanırken, puberte süresi $4,9 \pm 0,6$ yıl olarak saptanmıştır.
- Penis boyu, penisin uzatılarak dorsal kısımdan rijid bir cetvel yardımıyla ölçülmesi ile değerlendirilir.
- Penis gergin boyu prepubertal dönemde ortalama 6,2 cm iken erişkinde ortalama 13,2 cm'e ulaşır.

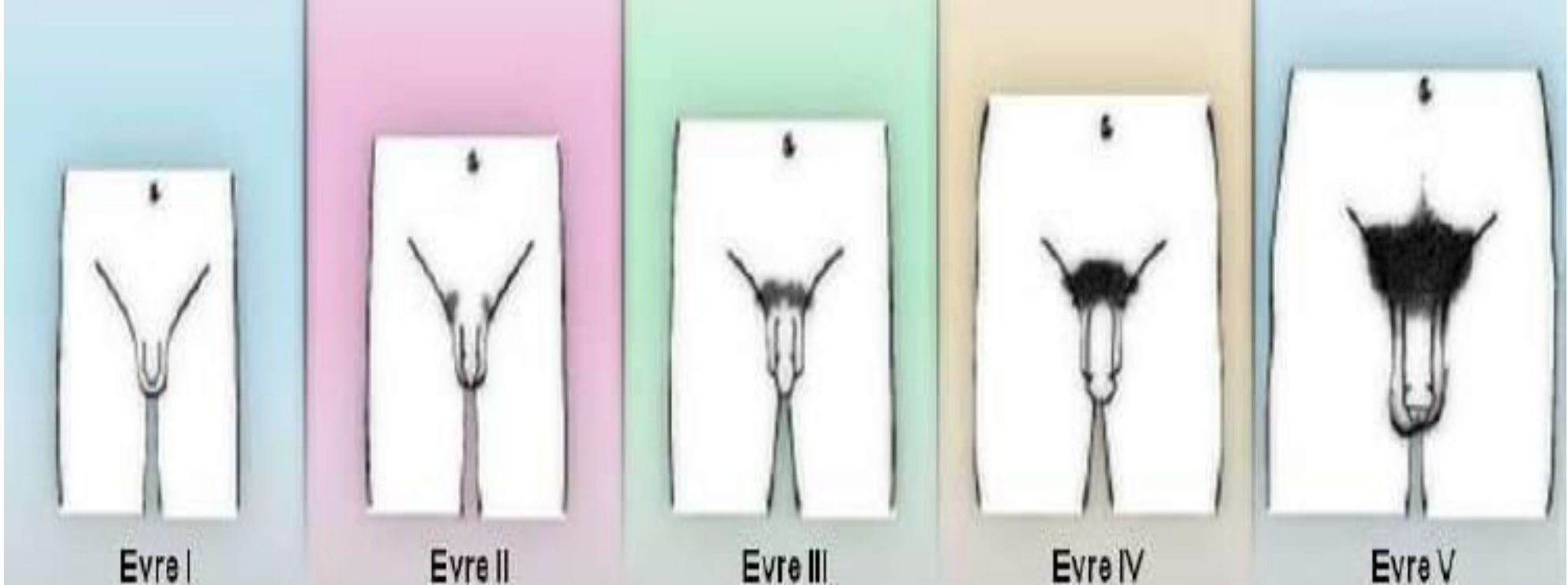
Erkeklerde Pubertal Gelişim Basamakları

- Erkeklerde pubertal büyüme hamlesi 13-15 yaşları arasında, Tanner'e göre Evre III-V'de gözlenir. Bu dönemde yıllık ortalama boy kazancı 9,5 cm/yıldır.
- Pubertal büyüme hamlesi sürecinde 28-31 cm boy kazancı sağlanmaktadır.
- Erkeklerde büyüme hamlesi kızlara göre 2 yıl daha geç olur ve 18 yaşına kadar devam eder.
- Kemik yaşı erkeklerde 17 yaşa ulaştığında büyüme %99 tamamlanmıştır.

Erkeklerde pubertal gelişim evreleri



Erkeklerde Tanner'e göre pubertal gelişim evreleri



Erkeklerde pubertal gelişim evreleri

Evre 1: Puberte öncesi dönemdir. Testisler, skrotum ve penis erken çocukluk dönemindeki gibi aynı boyut ve orandadır.

Evre 2: Skrotum ve testisler büyümeye başlar, skrotum derisinde koyulaşma vardır.

Evre 3: Penis de büyümeye başlar. Hem boyu, hem de eninde artış vardır. Skrotum ve testislerdeki büyüme ilerler.

Evre 4: Penis ve glans iyice büyür, glans belirginleşir. Testisler ve skrotum da iyice büyür. Skrotum derisi iyice koyulaşır.

Evre 5: Genital bölge erişkin boyut ve şeklini almıştır, daha fazla büyüme olmaz.

Erkte pubik kıllanma evresi

Evre 1: Puberte öncesi dönemdir. Pubik kıl yoktur. Pubis üzerinde birkaç ince tüy (vellus) olabilir.

Evre 2: Penis kökünde tek tük koyu renkli kıllar belirmeye başlar.

Evre 3: Kıllar sıklaşır, koyulaşır, pubis üzerine yayılmaya başlar.

Evre 4: Kıllar sık, koyu renkli, kıvrık ve iyice yaygındır. Ancak yine de erişkindeki kadar yaygın değildir.

Evre 5: Kıllar, erişkin şeklinde ve miktarında tüm pubik bölgeyi kaplar. Erişkin erkeklerin çoğunda kıllar uyluk ve göbeğe doğru yayılım gösterir. Yüz ve göğüs kılları da çıkar. Bu evre ırk, etnik ve yapısal özelliklere göre çok farklılık gösterir.

Sonuç ve Özet

1. Pubertal bulguların erkeklerde 9 yaş, kızlarda ise 8 yaşından sonra başlaması normal olarak kabul edilmektedir. Bu yaştan önce başlaması erken puberte olarak değerlendirilmelidir.
2. Pubertenin ilk bulgusu, kızlarda meme gelişimi, erkeklerde testis volümünün prader orşiodometresi ile >4mL çıkmasıdır.
3. Erkek ve kız olgularda puberte gelişim evreleri Tanner'e göre değerlendirilmektedir.
4. Kızlarda zirve büyüme hızı meme gelişimi Evre 2-3'de, erkeklerde testis volümleri 10- 15 ml (Evre 3) ulaştığında gözlenmektedir.
5. Erkeklerde 14 yaş, kızlarda 13 yaş doldurulmasına rağmen pubertenin başlamaması gecikmiş puberte olarak değerlendirilmelidir.

Erken Puberte (puberte prekoks)

- Kızlarda 8 yaşından önce meme gelişiminin başlaması (>evre 2) veya 10,5 yaşından önce menarş gözlenmesi,
- Erkeklerde ise Prader orşidometresine göre testis hacminin 9 yaşından önce ≥ 4 ml çıkması olarak tanımlanır.
- Son yıllarda pubertal bulgular kızlarda 7 yaşından, erkeklerde 9 yaşından önce başlamışsa erken puberte; kızlarda 7-8 yaş arasında, erkeklerde 9.5-10.5 yaş arasında başlamışsa **erkene kaymış puberte (gri bolge)** olarak adlandırılmaktadır.
- **İnsidans:** Çocukluk döneminde oldukça nadir görülen bir patoloji olup, genel popülasyonda görülme sıklığı 1:5000-10000'dir.
- Kızlarda, erkeklere göre daha siktir (3/1-23/1).

Erken Puberte (puberte prekoks)

- **Etyolojik Nedenler:** Erkek olgularda organik patoloji saptanma olasılığı kız olgulara göre daha yüksektir. Genel olarak kız olguların %74'ü, erkek olguların %60'ı idiyopatiktir.
- Santral sinir sisteminde en sık saptanan lezyon hipotalamik hamartomdur ve sıklıkla asemptomatiktirler.
- Hamartomlu olgularda erken puberte sıklıkla 4 yaşından önce bulgu verir ve tuber cinerium bölgesinde lokalizedir. Kontrastlı (gadolonium) görüntülemelerde kontrast tutmazlar.
- Erken puberte, santral (SEP) ve periferik (PEP) erken puberte olarak iki başlıkta değerlendirilebilir.

Erken Puberte

Puberte prekoks (PP)

- **Gerçek (Santral) PP = Gonadotropin bağımlı**
 - Fizyolojik Hipotalamus Hipofiz Gonad aksının erken aktivasyonu
 - Gonadlarda puberte evresi ile uyumlu büyüme
 - En sık kızlarda, idiopatik santral PP
 - Progresif (hızlı ilerleyen) /nonprogresif (yavaş ilerleyen) santral PP
- **Periferik (Yalancı PP) = Gonadotropin bağımsız**
 - Hipotalamus hipofiz aksı devre dışı
 - Adrenal, over, testis veya başka bir nedenle sex steroidlerinde ↑
 - Gonadlarda puberte evresi ile uyumlu değil
 - En sık neden **Konjenital adrenal hiperplazi**
- **Normal Varyant Puberte**
 - Prematür telarş
 - Prematür pubarş

Santral erken puberte için tanısal kriterler

Klinik

- Erkeklerde 9 yaş, kızlarda 8 yaşından ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi
- Kızlarda meme gelişiminin Tanner'e göre $\geq$ evre 2 ve uterus uzun eksen çapının artmış (≥ 3.6 cm) olması
- Erkeklerde testis volümünün ≥ 4 mL olması
- Kemik yaşının takvim yaşına göre >2 SD ileri olması
- Bazal ve uyarılmış LH düzeylerinin yüksek saptanması (Şekil 1)
- Pelvik ultrasonografide over ve uterus volümleri pubertal boyutlarda olması Kemik yaşı takvim yaşına göre $>2SD$ ileride olması
- İlave bulgular eşlik ediyor olması (menstruasyon, vajinal akıntı, akne, yağlı cilt, erkeklerde noktöernal emisyon)

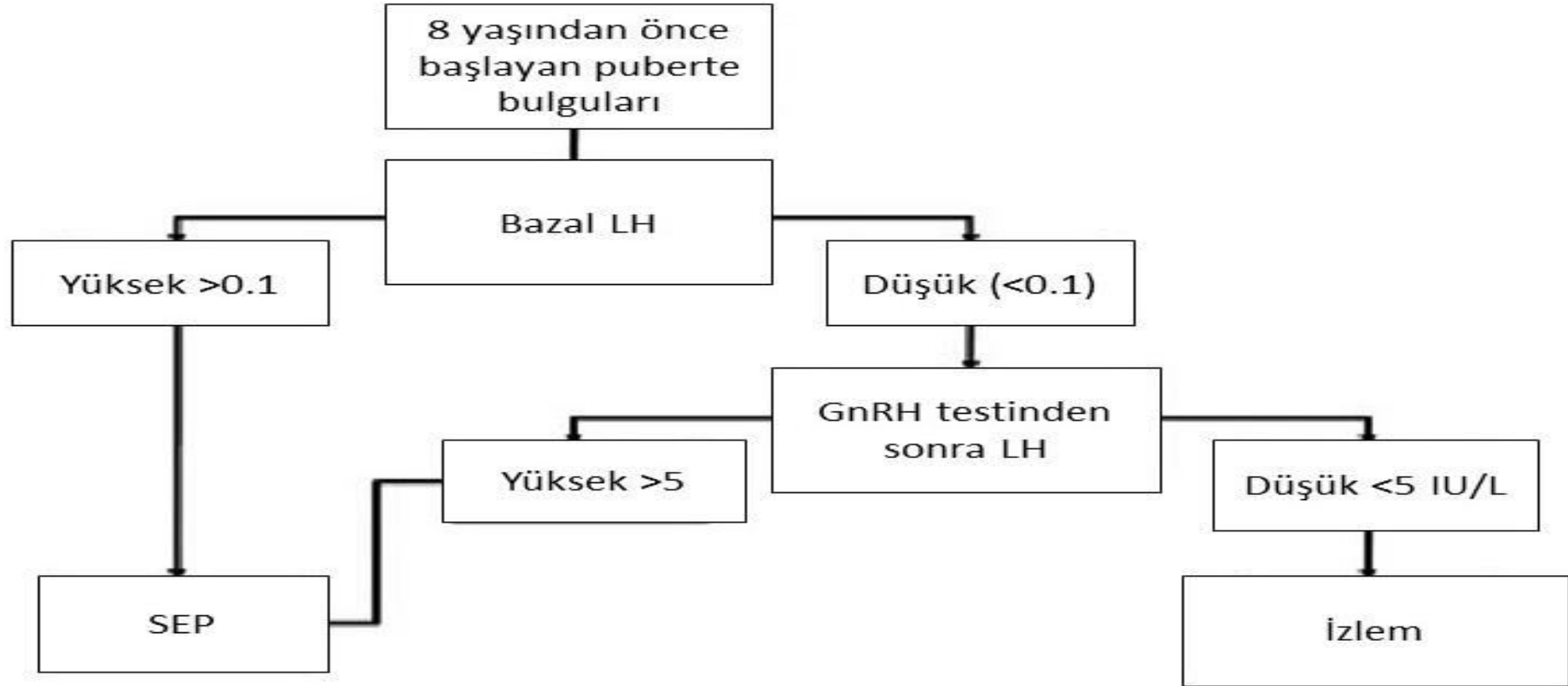
Biyokimyasal

- Bazal ve uyarılmış LH düzeyinin yüksek saptanması

Laboratuvar ve tanısal yöntemler

- Erken puberte tanısı için cinsiyet steroidleri (östrojen, testosteron), LH ve FSH bazal tanısal tetkikler olarak öncelikli olarak istenmelidir.
- Şüpheli olgularda tanıyı doğrulamak için GnRH (gonadotropin uyarıcı hormon) testi ile uyarılmış FSH ve LH düzeylerine bakılmalıdır.
- Puberte gelişimine neden olacak ikincil nedenlerin ekarte edilmesi amacıyla, tiroit fonksiyon testlerine, pubarşı olanlara konjenital adrenal hiperplazinin ekarte edilmesi amacıyla sabah erken saatte 17-OH progesteron düzeyine bakılmalıdır.

SEP tanısında laboratuvar olarak tanısal yaklaşım



Pubertede Kemik Yaşı Deęiřimi

- Kemik yaşı fizyolojik maturasyonun bir göstergesidir.
- Puberte ile birlikte yeni kemikleřme merkezleri (epifizler) olgunlařır, ve metafizle birleřerek füzyon olur.
- El-bilek grafisinde sesamoid kemik görüldüğünde yetişkin boyunun yaklaşık %89'una ulaşılmaktadır.
- Yetiřkin final boy yorumu kemik yaşına ve yıllık uzama hızına göre yapılır.



KY deęerlendirilmesinde

- Greulich-Pyle atlası
- Tanner-Whitehouse atlası

- **Pelvik USG:**

- SEP tanısı için pelvik ve abdominal USG ile over, uterus ve adrenal bezin boyutlarının değerlendirilmesi olası patolojiler (adrenal tümör, over tümörü, over kist v.s) açısından önemlidir.
- Uterus uzun eksen çapının >36 mm ve uterus volümünün >1,8 mL olmasının duyarlılık ve özgünlüğünün SEP tanısında %100 olduğu bildirilirken, over volümleri için ise >1,2 ml değerinin alınmasının SEP tanısı için özgünlüğün %95, duyarlılığın %82 olduğu bildirilmiştir.

Santral erken puberte için GnRH analog tedavi endikasyonları

Tam klinik santral erken puberte (GnRH testine abartılı LH yanıtı)
ve
• Takvim yaşı kızlarda <7 yaş ve erkeklerde <8 yaş
• Kemik yaşı takvim yaşına göre $>2SD$ ileri
• Nihai boyun (kemik yaşına göre) $<2SD$ (10 cm) olması veya hedef boydan çok kısa olması veya <150 cm
• Büyüme potansiyelinin hızla bozulması ve pubertal bulguların hızlı ilerlemesi (ekografik olarak <9 yaşından önce menarş göreceğinin öngörülmesi)
veya
• Ağır psikolojik rahatsızlık veya davranışsal sebepler (mental retardasyon, emosyonel immaturite, davranışsal bozukluk)

Tedavideki temel amaçlar

1. Pubertal gelişimin baskılanması
2. İkincil cinsiyet özelliklerinin durdurulması ve gerilemesinin sağlanması
3. Erken menarşın ve seksüel aktivitenin önlenmesi
4. İskelet maturasyonunun geciktirilmesi
5. Epifizlerin kapanmasının geciktirilmesi ile final (nihai) boyun korunması
6. Psikososyal ve davranışsal problemlerin önüne geçilmesi
7. Biliniyorsa altta yatan nedenin tedavi edilmesi
8. Psikososyal iyilik durumunun sağlanması

GnRH Analog Tedavisi

- SEP temel tedavisi organik patoloji dışında farmakolojik tedavidir. Organik patolojilerde de temel tedavi nedene yönelik yapılmalıdır.
- Tedavi kararı, klinik bulgulara, klinik izleme, görüntüleme ve (kemik yaşı, pelvik ultrasonografi) laboratuvar sonuçlarına göre verilmelidir.
- SEP tedavisinde pubertenin durdurulması amacıyla GnRH analogları kullanılmaktadır (cilt altı, intranazal sprey, kas içi). Günlük veya depo olarak uygulandığı için serumda sabit konsantrasyon oluşturarak, hipofiz bölgesinde GnRH tedavisine bir süre sonra duyarsızlık (hipofizer GnRH reseptörlerinde *downregülasyon*) geliştirmektedir.
- Hipofizer FSH ve LH salınımı baskılanmaktadır.
- Medikal tedavide en sık kullanılan GnRH analogları triptorelin ve leuprolid asetattır. Düzenli kullanmak etkinlik açısından önemlidir. Bunların, uzun etkili depo formları cilt-altı tedavisine göre daha etkindir ve hasta uyumu nedeni ile daha çok tercih edilmektedir.

Tedavi ile beklenen olumlu etkiler

- GnRH analog tedavisi ile hipofiz-gonad eksenindeki baskılayıcı etki ilk 6 ay içinde gözlenmektedir.
- Bu tedavi ile östradiol ve testosteron düzeyleri prepubertal seviyeye inmekte, pubertal gelişim bulguları durmakta veya gerilemekte, büyüme hızının temposu ve kemik maturasyon hızı yavaşlamaktadır.

Tedavinin sonlandırılması

- Tedavinin sonlandırılma zamanı tartışmalıdır. Klinik parametreler, kemik yaşı, takvim yaşı ve hedef boya ulaşma potansiyeli tedavi sonlandırılmasında önemli kriterlerdir.
- Nihai boy kazanımının en iyi olduğu sonlandırma kriteri olarak takvim yaşının kızlarda 11 yıla, kemik yaşının 12-12,5 yıla ulaşmasıdır.
- Erkek SEP olgularında ise kemik yaşının 13 ulaşması tedavi kesilmesi için bir kriterdir.

Tedavi sonrası izlem

- Tedavinin kesilmesi ile hipotalamo-hipofizer eksen kısa sürede normale dönmektedir.
- Tedavinin sonlanmasından birkaç ay sonra GnRH testine pubertal düzeylerde LH yanıtı alınmaktadır. GnRH analog tedavisi kesildikten sonra GnRH testine pubertal yanıt alıncaya kadar 6 ay aralarla GnRH testinin yapılması önerilmektedir.
- Tedavi kesildikten ortalama 12- 15 ay sonra kız olgularda sıklıkla menarş gözlenmektedir.

Sonuç ve Özet

1. Kızlarda 8 yaşından önce ikincil cinsiyet özelliklerinin belirmesi, erkeklerde 9 yaşından önce testis volümünün >4 ml aşması erken puberte olarak tanımlanmaktadır.
2. Erkeklerde SEP'in en sık nedeni organik bir patoloji iken, kızlarda neden sıklıkla idiyopatiktir.
3. Tedavi etyolojik nedene göre yapılmalıdır.
4. İdiyopatik nedenli olgularda temel tedavi GnRH analog tedavisidir.
5. Bu tedavi kızlarda kemik yaşı 12-12,5 yaşa, erkeklerde kemik yaşı 13 yaşa ulaştığında kesilmektedir.

- Kaynaklar :

- TÜRKİYE MİLLİ PEDIATRİ DERNEĞİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ VE DİYABET DERNEĞİ ORTAK KILAVUZU (Aralık 2014)

- TEMEL ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ