

بلوغ زودرس مرکزی به زمانی گفته می شود که صفات ثانویه جنسی در سنی کمتر از ۸ سال در دختران و کمتر از ۹ سال در پسران ظاهر شود.

این علائم شامل رشد جوانه پستانی در دختران و بزرگ شدن بیضه ها در پسران می باشد. علت بروز این علائم فعال شدن زودتر از موعد غدد جنسی (تخمندان در دختران و بیضه ها در پسران) به علت تحریک و فعال شدن مراکز هیپوتالاموس و هیپوفیز می باشد. ترشح ضربانی GnRH از هیپوتالاموس باعث ترشح تولید گنادوتروپینها از هیپوفیز می شود. گنادوتروپینها عامل تحریک و فعال شدن غدد جنسی می باشند.

یکی از تاثیرات ایجاد بلوغ زودرس، افزایش رشد جسمی و پیشرفت سن استخوانی و در نتیجه بسته شدن زودتر صفحات رشدی و احتمال کوتاه شدن قد فرد در بزرگسالی می باشد.

آنالوگهای GnRH با تحریک مداوم رسپوره‌های این هورمون ، در نهایت باعث عدم پاسخ دهی رسپوره‌ها و مهار فعالیت غدد جنسی و کنترل پیشرفت علائم بلوغ زودرس می شوند.

این نوشتار، تحلیلی است از نتایج مطالعات انجام شده در خصوص تاثیر این درمان بر روی قد نهایی کودکانی که به علت بلوغ زودرس مرکزی تحت درمان با این دارو قرار گرفته اند.

تأثیر درمان بلوغ زودرس مرکزی با آنالوگ GnRH بر روی قد نهایی کودکان درمان شده

سیده طاهره موسوی

فوق تخصص غدد کودکان

دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

فهرست مطالب

۱. نتایج قد نهایی کودکان دارای بلوغ زودرس در صورت عدم درمان
۲. تاثیر درمان دارویی با آنالوگ GnRH بر روی قد نهایی
۳. تاثیر سن شروع بلوغ و سن شروع درمان بر قد نهایی
۴. عوامل موثر و پیش بینی کننده قد نهایی
۵. بهترین زمان برای قطع درمان
۶. تاثیرات و نتایج درمان در پسرها

۱- تاثیر بلوغ زودرس مرکزی برقد نهایی در صورت عدم درمان

نتایج مطالعات مختلف در مورد تاثیر بلوغ زودرس مرکزی بر روی قد نهایی کودکان در صورت عدم درمان متفاوت است. از اختلاف قد نهایی ۱.۶ تا ۶.۸ سانتیمتر کمتر نسبت به Target Height (TH) تا قد نهایی مشابه TH در مطالعات دیگر (۱).

در کل بدون درمان ممکن است حدود ۱۰ تا ۱۲ سانتیمتر در موارد بلوغ زودرس زیر ۶ سال و حدود ۶ تا ۷ سانتی متر در موارد شروع بلوغ زیر ۹ سال از قد نهایی کاسته شود (۲).

این اختلاف در قد نهایی بیشتر به علت تفاوت در سیر پیشرفت بلوغ است. چنانچه اکثر موارد بلوغ زودس آهسته پیش رونده، چه با درمان و چه بدون درمان قد در محدوده پتانسیل ژنتیکی باقی می ماند (۳) و حتی ممکن است درمان باعث شود Final Height (FH) از TH کمتر شود (۴).

در موارد بلوغ زودرس سریع پیش رونده، در صورت عدم درمان احتمال کوتاه شدن قد نهایی در مقایسه با TH بیشتر است (۵).

از بین حدود ۹۷ دختر و ۳۸ پسر دارای بلوغ زودرس مرکزی درمان نشده، در ۵ مطالعه مختلف قد نهایی دختران از ۱۴۲.۵ تا ۱۶۴.۹ سانتیمتر و قد پسران از ۱۴۷.۱ تا ۱۶۸.۳ سانتیمتر گزارش شده است (۱).

۲- تاثیر درمان بر روی قد نهایی:

در مورد تاثیر درمان بر روی قد نهایی، نتایج مطالعات مختلف از زمانی که اولین موارد درمان شده به قد نهایی رسیدند تا کنون، متفاوت است و همچنان controversy وجود دارد.

یکی از علل اصلی این اختلاف نظر، تفاوت‌های موجود در اندیکاسیون‌های مختلف درمانی و تفاوت‌های موجود بین موارد درمان شده در مطالعات است.

در حال حاضر مطالعه ای که به صورت Randomized clinical trial انجام شده باشد وجود ندارد. مطالعه ای که در آن کیسها، یکسان سازی شده و بصورت راندوم وبدون تاثیر bias نمونه گیری، با هم مقایسه شوند.

اکثر مطالعات به صورت گذشته نگر هستند و بررسی ها بر روی موارد درمان شده طی سالهای قبلی که اکنون به قد نهایی یا نزدیک به قد نهایی رسیده اند، انجام گرفته است.

یکسری از مطالعات، قد نهایی موارد درمان شده با قد بیمارانی که درمان نشده اند و در گزارشات قبلی (historical cases) موجود هستند، مقایسه شده است. این نتیجه گیری ارزش کمی دارد، چون هم تعداد نمونه ها کم است و هم معمولا نمونه های قبلی شدیدتر هستند و هم اینکه secular trend رشدی طی دهه ها را در نظر نمی گیرد. علاوه بر آن بیماران هتروژن هستند. (از نظر سن تقویمی، سن استخوانی، شروع درمان، انواع ایدیوپاتیک یا ارگانیک بلوغ زودرس و نیز روشهای درمانی) (۶)

در سایر مطالعات، مقایسه با قد نهایی کیسه‌های همزمان درمان نشده که خانواده‌ها تمایلی به شروع درمان نداشته‌اند، صورت گرفته است.

در همه این مطالعات کیسه‌های مورد بررسی کاملاً یکسان سازی نشده‌اند و این دقت نتیجه‌گیری را کاهش می‌دهد.

معیار تعیین تغییرات قدی پس از درمان در مطالعات مختلف متفاوت است. تعدادی مطالعات، قد نهایی (FH) یا near FH را با Predicted adult height (PAH) در ابتدای درمان مقایسه کرده‌اند.

احتمال خطا در خواندن سن استخوانی و احتمال تخمین غیر دقیق قد نهایی، دقت و صحت نتیجه‌گیری را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

دراکثر موارد تخمین قد نهایی به روش Bayley-Pinneau انجام شده است، که بعضی با معیار average و بعضی با معیار advanced محاسبه شده است.

معیار average کمتر منطقی به نظر می‌رسد چون سن استخوانی در موارد بلوغ زودرس نسبت به سن تقویمی جلوتر است، ولی بعضی مطالعات عدد حاصله را دقیقتر و منطقی‌تر گزارش کرده‌اند. (۸-۷-۵)

هرچند معیار advanced به قد نهایی نزدیکتر است تا معیار average و به نظر منطقی‌تر می‌رسد (۱) تخمین با معیار advanced نیز ممکن است حدود ۳.۷-۵.۷ سانتیمتر و حتی به میزان بیشتری در پسرها، قد را بیشتر تخمین بزند. (۵-۹)

علاوه بر آن در موارد مقایسه با PAH ممکن است پتانسیل ژنتیکی قد فرد در نظر گرفته نشود.

در مواردی که معیار مقایسه، Mean parental height (MPH) یا Target height (TH) است، در واقع براساس میانگین قد هر دو والد است و مواردی که اختلاف قد دو والد زیاد باشد تاثیر ژنتیکی هر کدام از والدین به تنهایی در نظر گرفته نمی‌شود.

میزان افزایش قد که بر اساس اختلاف FH با PAH ابتدای درمان مشخص می‌شود، نیز، در مطالعات مختلف متفاوت است.

در بعضی مطالعات میزان آن در هر دو جنس یکسان است. (۲.۴±۶.۴ در دختران و ۱±۷.۶ سانتی متر در پسرها) و در بعضی مطالعات میزان افزایش قد در پسرها بیشتر از دختران گزارش شده است. (۳.۸±۷.۳ در پسرها و ۳.۳±۳cm در دخترها) (۶)

علت این اختلاف در میزان افزایش قد در مطالعات می‌تواند به علت تفاوت در سیر پیشرفت بلوغ باشد. (slowly progressive- rapidly progressive)

اکثر مطالعات دنبال درمان درجاتی از بهتر شدن قد نهایی را گزارش کرده‌اند. و تاثیر درمان از طریق مقایسه با PAH ابتدای درمان یا مقایسه با قد نهایی افراد درمان نشده ارزیابی شده است.

اختلاف قد نهایی گروه درمان شده در مقایسه با قدنهایی historical cases معادل ۸.۳cm در دختران و ۱۳.۷cm در پسران گزارش شده است. (۶)

تاثیر درمان بر قد نهایی:

بدنبال شروع درمان و کاهش میزان گنادوتروپین ها و استرادیول ، سرعت رشد قدی و سرعت رشد اسکلتی کم می شود. و طی سالهای اول یا دوم به حد ۵cm/yr (معادل دوره قبل از بلوغ) می رسد. حتی در سالهای بعدی، سرعت رشد کمتر هم می شود.

سرعت پیشرفت سن استخوانی بعد از ۶ ماه شروع به کم شدن می کند و بنابراین علیرغم کاهش سرعت رشد قدی بتدریج میزان PAH بیشتر می شود چون میزان نسبت Bone Age(BA) به سن بیمار کمتر می شود.

از بین مطالعات انجام شده، بیماران مورد بررسی در مطالعات قدیمی تر، سن کمتر و مراحل پیشرفته تر بلوغ را دارند و در مطالعات جدیدتر سن بالاتر و موارد خفیفتر بلوغ را دارا می باشند. ولی با اینحال اغلب موارد شدیدتر هم سن شروع درمان همان حدود ۷ سالگی بوده است. (۵.۴-۸.۷ سال) و در مطالعات جدید حدود یک سال جلوتر (۷.۵-۸ سال) (۱)

تقریباً در همه مطالعات مقدار قد نهایی در مقایسه با PAH ابتدای درمان بهتر شده است. به میزان ۲ تا ۱۰.۵ سانتی متر و میانگین ۴ سانتیمتر (۱)

در موارد مقایسه FH (قد نهایی) با TH (target height) در اکثر مطالعات، گفته شده که FH بلندتر نشده و به اندازه TH می باشد و در همان محدوده ژنتیکی باقی میماند. (۱۰-۱۱-۱۲-۱۳-۱۴-۱۵-۱۶-۱۷-۱۸-۱۹-۲۰-۲۱)

یکسری از مطالعات هم گزارش کرده اند که میزان FH از TH بیشتر می شود. (۱۵-۲۲-۲۳-۲۴-۲۵-۲۶)

در تعدادی از مطالعات هم مقدار قد نهایی از TH کمتر شده است. (۲۷-۲۸-۲۹-۳۰-۳۱)

بصورت میانگین در کل FH حدود یک سانتیمتر کمتر از TH می شود. (میانگین موارد افزایش و کاهش قد نسبت به TH) (۱)

در کل نتیجه اکثر مطالعات در دسترس به این صورت است که در صورت درمان قد نهایی در محدوده پتانسیل ژنتیکی باقی می ماند.

و تقریباً همه مطالعات اتفاق نظر دارند که هر چه سن شروع بلوغ و سن شروع درمان زودتر باشد میزان افزایش قد و در اکثر موارد قد نهایی در صورت درمان بیشتر می شود.

اکثراً اگر درمان در سن زیر ۶ سال شروع شود قد نهایی نسبت به سن بالاتر بیشتر است. (۹-۱۵)

در بعضی مطالعات میزان افزایش قد نهایی نسبت به TH، در موارد درمان در سنین ۶ تا ۸ سال را فقط ۰.۱cm گزارش کرده اند (۱۵) بر خلاف سن زیر ۶ سال .

در بعضی مطالعات هم گفته شده که در صورت درمان در سن بالای ۸ سال میزان FH کمتر از TH می شود و در واقع درمان باعث اضافه شدن قد نهایی نمی شود. (۳-۳۱)

ولی مطالعاتی هم هستند که عنوان کرده اند درمان در سنین زیر ۸ سال با سنین ۸-۹ سال و سن ۹-۱۰ سال تفاوتی ندارد و در همه این موارد باعث می شود که قد نهایی در محدوده TH باقی بماند. (۱۴)

وحتی گفته شده ممکن است در صورت شروع درمان در سن بالای ۸ سال ممکن است تا حدی به قد بیمار اضافه هم شود. (۲۹)

از بین مطالعاتی که نتیجه قد نهایی کمتر از TH شده است در مواردی از آنها درمان در سن بیشتر یا حدود ۸ سال شروع شده است. (۱۵-۳۱) و در یک مطالعه دیگر، مواردی از بیماران که تاخیر در شروع درمان (فاصله زمانی بین شروع بلوغ زودرس و شروع درمان) کمتر از ۲ سال بود، قد نهایی بلندتر یا در محدوده MPH قرار گرفت (از ۹۸ نفر درمان شده، ۲۱ نفر بلندتر از MPH و ۵۴ نفر در محدوده MPH قرار گرفتند). (۳۰)

نقش سن کودک در زمان شروع بلوغ یا شروع درمان بر قد نهایی:

در اندک مطالعاتی وجود این ارتباط تایید نشده است. (۱۴-۱۰)

در اکثر مطالعات هر چه سن شروع درمان و شروع بلوغ کمتر باشد، میزان افزایش قد و قد نهایی بیشتر است.

تعدادی از مطالعات هم ارتباطی بین میزان افزایش قد و سن کودک گزارش نکرده اند. (۵-۱۰-۱۴-۳۲)

در یکی از مطالعه ها (۱۴) هر چند اختلاف بین میزان افزایش قد و قد نهایی از نظر آماری قابل توجه نبوده ولی باز هم میزان افزایش قد در سن زیر ۸ سال بیشتر بوده است. (میزان افزایش قد در سن زیر ۸ سال $5.9 \pm 3.7 \text{ cm}$ در سن بین ۸-۹ سال $4.8 \pm 2.9 \text{ cm}$ و در سن ۹-۱۰ سال معادل $3.8 \pm 2.3 \text{ cm}$) (۱۴)

در کل سن شروع بلوغ زیر ۵ سال و شروع درمان زیر ۶ سال با قد نهایی بیشتری نسبت به سن بالاتر همراه است. (۶-۱۵-۹)

در مورد سن بین ۶ تا ۸ سال در بعضی مطالعات میزان افزایش قد فقط کمی کمتر از سن زیر ۶ سال (۲۷-۳۲-۳۳) ولی غیرقابل توجه از نظر آماری گزارش کرده اند. (۶.۹ cm در برابر ۱۱.۷cm) ولی مطالعاتی هم فقط ۰.۱cm افزایش قد ذکر کرده اند. (۱۵) و اینکه قد نهایی این گروه در صورت درمان بهبودی نداشته است. (۳۴)

در بعضی مطالعات نیز علیرغم افزایش قد بیشتر در موارد درمان در سنین کمتر، قد نهایی با سنین بالاتر تفاوتی نداشته است. (۱۲)

در موارد درمان در سن بالای ۸ سال در بعضی مطالعات هیچ افزایش قدی گزارش نشده است. (۳۱-۳۵-۳۶) ولی در مطالعات دیگری تا حدی افزایش قد گزارش کرده اند (۳۷) هر چند نسبت به سن زیر ۸ سال واضحا کمتر بوده است. (۶.۱cm) در برابر ۷.۹ و (۱۱.۷cm)(۲۷)

در مطالعه دیگری، افزایش قد از ۰.۵ تا ۸.۶ cm در موارد شروع درمان بلوغ زودرس مرکزی در سن بالای ۸ سال، ذکر شده که واضحا نسبت به سن کمتر از ۸ سال کمتر بوده است. (در مقایسه با افزایش قد ۳ تا ۱۶ سانتیمتر در سن زیر ۸ سال) (۱۵)

در کل طبق نتایج حاصله از اکثر مطالعات در دسترس، در صورت درمان، قد کودکان دارای بلوغ زودرس مرکزی در اغلب موارد در محدوده پتانسیل ژنتیکی حفظ می شود، بخصوص اگر درمان در سن زیر ۸ سال و بخصوص در سن زیر ۶ سال شروع شود. اما در صورت شروع درمان در سن بالای ۸ سال نیز ممکن است مقداری به قد نهایی کودک اضافه شود. هر چند بهتر است در موارد شروع درمان در سن بالای ۶ سال، هدف از درمان افزایش قد نهایی نباشد. (۱۵)

و به هر حال در صدی از بیماران حتی در صورت درمان هم کوتاه خواهند ماند (۲) هر چند درمان باعث می شود درصد بیشتری از کودکان (در مقایسه با موارد درمان نشده) در نهایت به قد طبیعی می رسند. (۱۱-۱۰)

عوامل موثر و پیش بینی کننده قد نهایی در کودکان درمان شده:

سن زیر ۶ سال و شروع هر چه زودتر درمان در دختران با بلوغ زودرس مرکزی، بیشترین تاثیر مثبت در نتیجه نهایی دارد.

سایر موارد شامل سن استخوانی ابتدای تشخیص، طول دوره درمانی، میانگین قد والدین (MPH)، قد کودک در زمان شروع درمان، قد کودک در زمان قطع درمان، سن استخوانی در زمان قطع درمان نیز به عنوان عوامل موثر در نظر گرفته می شوند ولی هنوز قطعیت تاثیر آن جای بحث دارد و نتایج آن در مطالعات مختلف متفاوت است.

هرچه سن استخوانی ابتدای درمان بیشتر باشد احتمال کمتر شدن قد نهایی وجود دارد. یعنی درمان نمی تواند پتانسیل قدی را بصورت کامل برگرداند. و به هر حال اگر سن استخوانی (BA) پیشرفته است، تا حدی قد نهایی کمتر می شود و با درمان هم به صورت کامل بر نمی گردد. (۱)

یک مطالعه، BA معادل ۱۲ سال را ذکر کرده است که اگر با سن کمتر از آن درمان شروع شود تاثیر بیشتری بر روی قد نهایی دارد تا زمانی که با BA بیشتر از ۱۲ سال درمان شروع شود. (۵)

سن استخوانی در زمان قطع درمان هم چون نشانه پتانسیل قدی باقیمانده است، در قد نهایی موثر است ولی هنوز اطلاعات در این زمینه ضعیف است. BA حدود ۱۲-۱۲.۵ سال وحتى کمتر از ۱۱ سال در زمان قطع درمان با نتیجه نهایی بهتری همراه است (۱) و حتی در بعضی مطالعات BA بالای ۱۳ سال را با اثر منفی بر قد نهایی گزارش کرده اند.

در کل قد کودک در زمان ابتدای درمان و TH از عوامل ژنتیکی با تاثیر مثبت و BA پیشرفته و تاخیر در شروع درمان از عوامل با تاثیر منفی بر قد نهایی هستند. (۱)

بنابراین باید بلوغ زودرس مرکزی را سریعتر تشخیص داد و بررسی کرد و درمان را شروع کرد، البته نباید پیگیری دخترانی که نیاز به درمان ندارند و از دسته Slowly progressive هستند را فراموش کرد. (۱)

بهترین زمان برای قطع درمان:

میانگین سن قطع درمان در مطالعات مختلف، بین ۹.۴ تا ۱۲.۷ سال می باشد. (متوسط سن تقویمی ۱۱ سال و سن استخوانی ۱۱.۹-۱۳.۹ سال).

در مورد بهترین زمان قطع درمان نیز اتفاق نظر وجود ندارد. اکثر مطالعات همان حدود ۱۱ سالگی و یا سن استخوانی ۱۳-۱۲ سال را ذکر کرده اند. و توجیه این است که بعد از این سن قد بهتر نمی شود و حتی کاهش می یابد. (۳۸-۳۹-۴۰) و گفته شده که اگر بعد از سن استخوانی ۱۳ سال درمان ادامه یابد قد کوتاهتر می شود.

اما این امر با افزایش قد در موارد تاخیر بلوغ، کمبود آروماتاز و مقاومت به استرادیول، تناقض دارد.

در یک مطالعه ۹ دختر، که با سن استخوانی ۱۳ سال در مان شروع کرده بودند، در نهایت هر چند میزان قد نهاییشان کوتاهتر از سایرین بود ولی میزان افزایش قدشان نسبت به PAH ابتدای درمان با سایر بیماران تفاوتی نداشت. علاوه بر آن در همین مطالعه، ادامه درمان بعد از سن یازده سالگی در دخترها و بعد از ۱۲ سالگی در پسرها باعث کوتاه شدن قدشان (نسبت به پتانسیل ژنتیکی) نشده است و تاثیر منفی بر قد نهایی نداشته است. (۲۹)

از طرفی گفته شده اگر درمان یک دختر ۱۱ ساله یک سال دیرتر قطع شود می تواند معادل ۲.۶ cm از قد نهایی وی کم کند. (۴۱)

در کل این اختلاف نظر را می توان با یک مطالعه RCT حل کرد و به نتیجه رساند. ولی اغلب والدین ترجیح می دهند در سنی حدود ۱۱ سال و مشابه سایر همسالانشان درمان قطع شود تا علایم بلوغ ظاهر شود. (۱)

بنابراین با توجه به عدم وجود کرایتریای ثابت شده برای قطع درمان باید قد مورد نظر، Compliance درمانی و کیفیت زندگی را در مورد هر بیمار در نظر داشت و تصمیم به قطع درمان گرفت. (۲)

تاثیر بر قد نهایی در پسرها:

مطالعاتی که اثربخشی و نتایج درمان بلوغ زودرس در پسران را مورد بررسی قرار داده اند، به تعداد کمتر موجود است.

هر چند اندکی تفاوت در نتایج وجود دارد ولی اغلب مطالعات نشان داده اند که در موارد درمان شده نسبت به موارد درمان نشده، قد نهایی بهبود یافته است.

در صورت عدم درمان در پسرها نسبت به دخترها احتمال تاثیر منفی و کوتاه شدن قد نهایی بیشتر است. (قد نهایی معدل ۱-SDS - کمتر از قد نهایی دختران) (۴۲)

در مورد پسرها در صورت عدم درمان بلوغ زودرس، نگرانی بابت تغییر در تناسب اندام و تنه در بزرگسالی وجود دارد. (۴۲)

به علت تعداد اندک کیسهای مورد مطالعه، تفاوت در سن شروع درمان، تفاوت در ویژگیهای بیماران، اختلاف تعداد موارد ایدیوپاتیک و ارگانیک و استفاده از دوزهای متفاوت و داروهای مختلف، نتایج مطالعات نیز متفاوت است.

نتایج بعضی مطالعات به صورت قد نهایی کمتر از TH (به میزان ۸.۵CM) علیرغم افزایش قد نسبت به PAH ابتدای درمان می باشد. (۸)

ولی در اکثر مطالعات انجام شده میزان FH نسبت به PAH افزایش داشته است.

در یک مطالعه مولتی سنتریک در اروپا در سال ۲۰۰۲، نتایج به این صورت بود: (۱۵-۲)

قد نهایی با درمان به اندازه TH می رسد.

پسرهایی که در سن زیر ۶ سال درمان شروع کرده اند میزان افزایش قدشان بیشتر است نسبت به پسرهایی که درمان آنها بعد از ۶ سالگی شروع شده است. ولی میزان قد نهایی در سن زیر ۶ سال و بالای ۶ سال تفاوت قابل توجهی نداشته است. و هر دو گروه سنی نهایتاً به محدوده قد ژنتیکیشان رسیدند.

موارد بلوغ زودرس با علل ارگانیک قد نهایی کمتری نسبت به موارد ایدیوپاتیک دارند.

بنابراین در مورد پسرها باید علت بلوغ زودرس هم در نتیجه گیری قد نهایی مدنظر قرار بگیرد.

بهترین زمان قطع درمان در پسران، سن استخوانی ۱۴-۱۳.۵ سال که با اوج سرعت رشدی همراه است، می باشد.

در مورد پسرها نیز به مطالعات بیشتر برای تعیین اندیکاسیون شروع درمان و اندیکاسیون قطع درمان در پسرها مورد نیاز است. (۴۲)

- ١-Abdullah Bereket, A Critical Appraisal of the Effect of Gonadotropin-Releasing Hormon Analog Treatment on Adult Height of Girls with Central Precocious Puberty, J Clin Res Pediatr Endocrinol ٢٠١٧;٩(Suppl ٢):٣٣-٤٨
- ٢-C.Chao,S.Christin-Maitre. Midterm and Long-term Impacts of GnRH Agonists Treatments.Claire Bouvattier,Catherine Pienkowski .EARLY PUBERTY ,latest findings,diagnosis,treatment,long-term outcome. Springer international publishing Switzerland ٢٠١٦.
- ٣- Adult height after spontaneous pubertal growth or GnRH analog treatment in girls with early puberty: a meta-analysis, Bertelloni S, et al. Eur J Pediatr. ٢٠١٧
- ٤- . Massart F, Federico G, Harrell JC, Saggese G. Growth outcome during GnRH agonist treatments for slowly progressive central precocious puberty. Neuroendocrinology ٢٠٠٩;٩٠:٣٠٧-٣١٤. Epub ٢٠٠٩ Jul ٣٠
- ٥- Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. Horm Res ١٩٩٧;٤٧:٥٤-٦١
- ٦-٣٨- Federica Guaraldi١, Guglielmo Beccuti١, Davide Gori٢, Lucia Ghizzoni, Long term outcomes of the treatment of central precocious puberty, ٢٠١٥ European Society of Endocrinology
- ٧- Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold IJ, Mendonca BB. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. J Clin Endocrinol Metab ٢٠٠٨;٩٣:٢٦٦٢-٢٦٦٩. Epub ٢٠٠٨ May ٦
- ٨- Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, Satoh M & Kugu K. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuporelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP١٤٤-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. J Clin Endocrinol Metab ٢٠٠٥;٩٠:١٣٧١-١٣٧٦. Epub ٢٠٠٤ Dec ١٤
- ٩- Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Borrelli P, Osio D, Mengarda F, De Luca F, Tatò L. End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: the data of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. J Pediatr Endocrinol Metab ٢٠٠٠;١٣:٧٧٣-٧٨٠.
- ١٠-Hala H. Swaiss, MD, Nahla M. Khawaja, MD, FACE, Oraib H. Farahid, MSc, Anwar M. Batieha, Effect of gonadotropin-releasing hormone analogue on final adult height among Jordanian children with precocious puberty, Saudi Med J ٢٠١٧; Vol. ٣٨)١١
- ١١- Yanqin Ying١, Jing Tang٢, Wei Chen٣, Zemin Cai٤ and Wan Ting Niu, GnRH agonist treatment for idiopathic central precocious puberty can improve final adult height in Chinese girls, Oncotarget, ٢٠١٧, Vol. ٨, (No. ٦٥), pp: ١٠٩٠٦١-١٠٩٠٦٧.
- ١٢- SABINE HEGER, CARL-JOACHIM PARTSCH, AND WOLFGANG G. SIPPELL , Long-Term Outcome after Depot GonadotropinReleasing Hormone Agonist Treatment of Central Precocious Puberty: Final Height, Body Proportions,

13-Mo Kyung Jung, MD¹, Kyung Chul Song, MD¹, Ah Reum Kwon, MD¹, Hyun Wook Chae, MD¹, Duk Hee Kim, MD, PhD², Ho-Seong Kim, MD, PhD, Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone agonist with or without growth hormone Ann Pediatr Endocrinol Metab 2014;19:214-219

14-Joon-Woo Baek, MD¹, Hyo-Kyoung Nam, MD, PhD², Dahee Jin, MD², Yeon Joung Oh, MD², Young-Jun Rhie, MD, PhD², Kee-Hyoung Lee, MD, PhD, Age of menarche and near adult height after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with central precocious puberty, Ann Pediatr Endocrinol Metab 2014;19:27-31

15-Liora Lazar, Anna Padoa, and Moshe Phillip, Growth Pattern and Final Height after Cessation of Gonadotropin-Suppressive Therapy in Girls with Central Sexual Precocity, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92(9):3483-3489 Printed in U.S.A. Copyright © 2012 by The Endocrine Society

16- Bertelloni S, Massart F, Einaudi S, Wasniewska M, Miccoli M, Baroncelli GI. Central Precocious Puberty: Adult Height in Girls Treated with Quarterly or Monthly Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Triptorelin. Horm Res Paediatr 2015;84:396-400. Epub 2015 Nov 4

17- Lee PA, Neely EK, Fuqua J, Yang D, Larsen LM, Mattia-Goldberg C, Chwalisz K. Efficacy of Leuprolide Acetate 1-Month Depot for Central Precocious Puberty (CPP): Growth Outcomes During a Prospective, Longitudinal Study. Int J Pediatr Endocrinol 2011;2011:7. Epub 2011 Jul 12

18- Nabhan ZM, Feezle LK, Kunselman AR, Johnson NB, Lee PA. Normal adult height among girls treated for central precocious puberty with gonadotropin-releasing hormone analog therapy. J Pediatr Endocrinol Metab 2009;22:309-316.

19- Tung YC, Lee JS, Tsai WY, Hsiao PH. The effects of gonadotropin releasing hormone analogue therapy on girls with gonadotropin-dependent precocious puberty. J Formos Med Assoc 2007;106:826-831

20-Magiakou M, Nam H-K, Jin D(2010) 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 95:109-117

21- W. F. Paterson, E. McNeill, D. Young and M. D. C. Donaldson, Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty, Clinical Endocrinology (2004) 61, 626-634

22- Atay Z, Abali S, Guran T, Haliloglu B, Baş S, Turan S, Bereket A. Final Height in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty Treated with GnRH Analog: Comparison with Untreated Controls. Horm Res Paediatr 2014;82(Suppl 1):443.

- 23-15- Liang Y, Wei H, Li J, Hou L, Zhang J, Wu W, Ying Y, Luo X. Effect of GnRHa 3.75 mg subcutaneously every 6 weeks on adult height in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28:839-846
- 24-YunHee Gyon1, Yeong Ju Yun1, Yong-Dae Kim2, and Heon-Seok Han, Age at menarche and near final height after treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist alone or combined with growth hormone in Korean girls with central precocious puberty, *Clin Pediatr Endocrinol* 2015; 24(4), 175-182
- 25- Poomthavorn P, Suphasit R, Mahachoklertwattana P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:524-528. Epub 2011 Apr 18
- 26- 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;93:190-195. Epub 2007 Oct 16
- 27-DickMul, WilmaOostdijk, HenriëtteAdelemarre-VandeWaal, S.L.s.Drop, FinalHeightafterGonadotrophinReleasing HormoneAgonistTreatmentforCentral PrecociousPuberty:The...., *Journalofpediatricendocrinology&metabolism:JPEM*·July2000
- 28-Sabine Hegera*, Marina Müller, Michael Ranke, Hans-Peter Schwarz, Franz Waldhauser, Carl-Joachim Partsch, Wolfgang G. Sippell, Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function, *Molecular and Cellular Endocrinology* 254-255 (2006) 217-220
- 29-KAREN OERTER KLEIN*, KEVIN M. BARNES, JANET V. JONES, PENELOPE P. FEUILLAN, AND GORDON B. CUTLER, JR., Increased Final Height in Precocious Puberty after Long-Term Treatment with LHRH Agonists: The National Institutes of Health Experience, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86(10):4711-4716 Printed in U.S.A. Copyright © 2001 by The Endocrine Society
- 30-Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. 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
- 31- Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, Papaefstathiou A, Lalioti N, Kanakantzenbein C, Piaditis G, Chrousos GP, Dacou-Voutetakis C. 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;95:109-117. Epub 2009 Nov 6
32. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J, Chaussain JL. 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;84:1973-1978
- 33-V. CHIRICO1, A. LACQUANITI2,3, V. SALPIETRO1, M. BUEMI2, C. SALPIETRO1 and T. ARRIGO, CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY: FROM PHYSIOPATHOLOGICAL MECHANISMS TO TREATMENT. Vol. 28, no. 3, ... (2014)

- 36- Kletter GB, Kelch RP 1994 Clinical Review 60: effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 79:331-334
- 35- Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D 1999 Randomized trial of LHRH analog treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child* 81:329-332
- 34-- Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, et al. 1999 Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3575-3578
- 37- Micillo M, Salerno M, Officioso A, et al. 2000 Near final height after GnRH agonist treatment in central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13(Suppl 1):787-790
- 38-Carel J-C, Chaussain J-L 1999 Gonadotropin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty. *Horm Res* 51(Suppl 3):64-69
- 39-Ohyama K, Tanaka T, Tachibana K, et al. 1998 Timing for discontinuation of treatment with a long-acting gonadotropin-releasing hormone analog in girls with central precocious puberty. *Endocr J* 45:351-356
- 40-- Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, et al. 2000 When to stop GnRH analog therapy: the experience of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13:759-764
- 41- Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004;10:135-147
- 42-Silvano Bertelloni, Dick Mul, Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men. *Asian J Androl* 2008; 10 (4):525-534
- 42-Silvano Bertelloni, Dick Mul, . Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men, *Asian J Androl* 2008; 10 (4):525-534.