

Santral Puberte Prekoks: Güncel Tanı, Tedavi ve Multidisipliner Yönetim

Zeynep Uzan Tatlı¹

Özet

Santral puberte prekoks (SPP), hipotalamik-hipofizer-gonadal (HPG) eksenin zamanından önce aktive olmasıyla karakterize, kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce ikincil cinsiyet özelliklerin gelişmeye başlamasıdır. Son yıllarda, özellikle COVID-19 pandemisi sonrası dönemde, tüm dünyada ve Türkiye’de SPP insidansında artış gözlenmektedir. Bu artış, obezite, endokrin bozululara maruziyet ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi faktörlerle ilişkilendirilmektedir. SPP tanısı, detaylı bir anamnez, fizik muayene, kemik yaşı tayini ve GnRH uyarı testi gibi biyokimyasal değerlendirmelerle konulur. Tedavide temel amaç, nihai boy kazanımını optimize etmek ve çocuğun psikososyal adaptasyonunu desteklemektir. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları ile tedavi uygulanmaktadır. SPP’nin yönetimi, sadece medikal tedaviyi değil, aynı zamanda hastanın ve ailenin psikolojik olarak desteklenmesini de içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu bölümde, SPP’nin güncel etiyolojisi, tanı kriterleri, tedavi stratejileri ve multidisipliner yönetiminin önemi, en son kanıtlar ve kılavuzlar ışığında ele alınmaktadır.

1. Giriş

Santral puberte prekoks (SPP), hipotalamik-hipofizer-gonadal (HPG) eksenin, kızlarda 8, erkeklerde ise 9 yaşından önce, fizyolojik zamanlamanın dışında aktive olması sonucu ikincil cinsiyet özelliklerin ortaya çıkması olarak tanımlanır (1). Bu durum, çocuk endokrinolojisi pratiğinde en sık karşılaşılan durumlardan biridir ve hem çocuk hem de aile için önemli fiziksel ve psikososyal sonuçlar doğurabilir (2).

Son on yılda, özellikle de COVID-19 pandemisini takip eden dönemde, SPP insidansında dünya genelinde bir artış gözlenmiştir (3, 4). 2025 yılında

1 SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Van, Türkiye
ORCID: 0000-0001-5458-5567

yayımlanan kapsamlı bir sistematik derleme ve meta-analiz, SPP'nin global prevalansının 10.000 çocukta 2.8 olduğunu, ancak coğrafi bölgeler ve tanı kriterlerine göre önemli farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur (13). Türkiye'de yapılan ulusal, kayıt tabanlı bir çalışma, 2018 ile 2024 arasında tedavi edilen SPP insidansının iki kattan fazla arttığını, 2019'da 3.816 olan yıllık vaka sayısının 2021'de 7.653'e yükseldiğini ve pandemi sonrası dönemde de bu yüksek seviyelerde plato çizdiğini ortaya koymuştur (5). Bu artışın arkasında obezite prevalansındaki artış, endokrin bozucu kimyasallara (EBK) maruziyet, artan ekran süresi ve pandemiyle ilişkili stres gibi karmaşık ve çok faktörlü nedenlerin yattığı düşünülmektedir (6, 7).

SPP'nin klinik yönetimi üç temel hedefe odaklanır: (1) altta yatabilecek patolojik bir nedenin (örn. intrakraniyal lezyon) dışlanması, (2) potansiyel olarak kısa kalabilecek nihai boyun iyileştirilmesi ve (3) erken fiziksel gelişimle ilişkili psikososyal stresin azaltılması (1). Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları (GnRHa) ile yapılan tedavi, HPG eksenini etkin bir şekilde baskılayarak pubertal ilerlemeyi durdurur ve bu hedeflere ulaşmada altın standart olarak kabul edilir (8).

Ancak, SPP'nin yönetimi sadece GnRHa tedavisinden ibaret değildir. Tanı sürecinden tedavi kararına, izlemden tedavinin sonlandırılmasına kadar her aşama, dikkatli bir klinik değerlendirme gerektirir. Ayrıca, bu süreçte çocuğun ve ailenin yaşayabileceği psikolojik zorluklar, akran ilişkilerindeki sorunlar ve davranışsal değişiklikler göz ardı edilmemelidir (9). Bu nedenle, pediatrik endokrinolog liderliğinde; çocuk psikoloğu/psikiyatristi, pediatrik radyolog, beslenme uzmanı ve birinci basamak hekimini içeren multidisipliner bir ekip yaklaşımı, başarılı bir yönetim için önemlidir. Bu bölümde, SPP'nin güncel tanı ve tedavi yaklaşımları, bu multidisipliner yönetim modelinin bileşenleri ve önemi, en son literatür ve kanıta dayalı kılavuzlar ışığında detaylı olarak incelenecektir.

2. Sınıflandırma ve Etiyoloji

Puberte prekoks, altta yatan patofizyolojiye göre santral (gonadotropin bağımlı) ve periferik (gonadotropin bağımsız) olarak iki ana gruba ayrılır. SPP, HPG ekseninin erken aktivasyonundan kaynaklanırken, periferik puberte prekoks (PPP) adrenal bezler, gonadlar veya ektopik hCG üreten tümörler gibi kaynaklardan otonom seks steroidi üretimi sonucu ortaya çıkar. Bu bölüm SPP üzerine odaklansa da ayırıcı tanıda PPP'nin akılda tutulması önemlidir.

SPP vakalarının büyük çoğunluğu idiyopatik olarak sınıflandırılır; yani altta yatan tanımlanabilir bir patoloji bulunmaz. İdyopatik SPP, erkeklere kıyasla kızlarda çok daha yaygındır (yaklaşık 10:1 ila 20:1 oranında) (1). Ancak,

özellikle erkeklerde ve 6 yaşından küçük kızlarda, SPP'nin ikincil bir nedene bağlı olma olasılığı daha yüksektir. Bu nedenler arasında merkezi sinir sistemi (MSS) lezyonları önemli bir yer tutar.

Tablo 1. Santral Puberte Prekoks Etiyolojisi

Kategori	Nedenler
İdyopatik	Altta yatan bir nedenin saptanamadığı durumlar (en sık, özellikle kızlarda)
MSS Lezyonları - Tümörler	Hipotalamik hamartomlar (en sık), astrositomlar, ependimomlar, gliomlar, kraniofaringiomlar
MSS Lezyonları - Travma	Kafa travması, cerrahi, radyoterapi
MSS Lezyonları - Enfeksiyonlar	Menenjit, ensefalit, tüberküloz
MSS Lezyonları - Konjenital	Araknoid kistler, hidrosefali, septo-optik displazi
Genetik Nedenler	Aktive edici mutasyonlar: KISS1, KISS1R Baskılayıcı genlerde kayıp fonksiyon mutasyonları: MKRN3 (en sık monogenik neden), DLK1
Çevresel ve Diğer Faktörler	Uluslararası evlat edinme, erken çocukluk dönemi stres/travma, obezite, endokrin bozucu kimyasallara maruziyet

Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar, idyopatik olarak kabul edilen bazı vakaların altında monogenik nedenlerin yatabildiğini göstermiştir. Paternal olarak kalıtılan ve HPG eksenini baskılayıcı bir rol oynayan Makorin Ring Finger Protein 3 (MKRN3) genindeki inaktive edici mutasyonlar, ailesel SPP vakalarının en sık rastlanan genetik nedenidir (10). Benzer şekilde, bir diğer baskılayıcı gen olan Delta-Like Homolog 1 (DLK1)'deki mutasyonlar da SPP'ye yol açabilir (10). Bu genetik keşifler, SPP patofizyolojisine dair anlayışımızı derinleştirmiştir.

3. Tanı ve Ayırıcı Tanı

SPP tanısı, klinik şüphe ile başlayan ve biyokimyasal ve radyolojik bulgularla desteklenen çok aşamalı bir süreçtir. Ayırıcı tanıda, SPP'nin periferik puberte prekoks (PPP) ve prematür telarş, prematür adrenarş gibi normalin varyantı durumlardan ayırt edilmesi kritik öneme sahiptir. Tablo 2, bu durumların ayırıcı tanısını özetlemektedir.

Tablo 2. SPP ve Ayırıcı Tanısı

Özellik	Santral Puberte Prekoks (SPP)	Periferik Puberte Prekoks (PPP)	Prematür Telarş	Prematür Adrenarş
Patofizyoloji	HPG eksenini erken aktive	Gonadotropin-bağımsız seks steroidi üretimi	İzole östrojen etkisi	İzole androjen etkisi
Klinik	Pubertenin tüm evreleri (izoseksüel)	Virilizasyon/feminizasyon (izoseksüel veya heteroseksüel)	İzole meme gelişimi	İzole pubik/aksiller kıllanma, apokrin koku
Büyüme Hızı	Artmış	Artmış	Normal	Normal veya hafif artmış
Kemik Yaşı	İleri	İleri	Normal	Normal veya hafif ileri
Bazal LH	Pubertal veya prepubertal	Prepubertal (baskılı)	Prepubertal	Prepubertal
GnRH Testi	Pubertal LH yanıtı (Pik LH ≥ 5 IU/L)	Baskılı LH yanıtı	Prepubertal LH yanıtı	Prepubertal LH yanıtı

3.1. Klinik Değerlendirme

Tanı sürecinin ilk adımı, detaylı bir anamnez ve dikkatli bir fizik muayenedir.

Anamnez: İkincil cinsiyet özelliklerinin başlama yaşı ve ilerleme hızı sorgulanmalıdır. Hızlı ilerleyen puberte (örn. 6 ay içinde bir Tanner evresinden diğerine geçiş) SPP için önemli bir işarettir. Ailede erken veya geç puberte öyküsü, MSS ile ilgili semptomlar (baş ağrısı, görme bozuklukları, nöbetler), geçirilmiş kafa travması veya enfeksiyonlar ve olası eksojen steroid maruziyeti detaylıca araştırılmalıdır.

Fizik Muayene: Tanner evrelemesi yapılarak pubertal gelişim objektif olarak değerlendirilir. Kızlarda meme gelişimi (telarş), erkeklerde ise testis hacminin 4 mL'ye ulaşması veya uzun çapının 2.5 cm'yi geçmesi pubertenin ilk fiziksel bulgusudur. Büyüme hızı değerlendirilir; pubertal büyüme atağı, SPP'nin önemli bir bulgusudur. Nörolojik muayene ve cildin café-au-lait lekeleri (McCune-Albright sendromu) veya nörofibromlar açısından incelenmesi de ayırıcı tanı için önemlidir.

3.2. Radyolojik Değerlendirme

Kemik Yaşı Tayini: Sol el ve el bileği grafisi ile kemik yaşının (KY) değerlendirilmesi, tanı ve izlemde kritik bir araçtır. SPP'de seks steroidlerine

maruziyet, kemik maturasyonunu hızlandırır. Genellikle KY'nin kronolojik yaştan 1 yıldan fazla ileri olması beklenir (8).

Pelvik Ultrasonografi (Kızlar): Pelvik USG, pubertal düzeydeki östrojen etkisini göstererek tanıyı destekleyebilir. Uterus uzunluğunun >3.5 cm olması, armut şeklini alması ve endometrium çizgisinin belirginleşmesi pubertal uterus olarak kabul edilir. Over hacminin $>1-3$ mL olması ve multikistik görünüm de tanıyı destekleyen bulgulardır (8).

Beyin Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme: SPP tanısı konulduğunda, altta yatan bir MSS patolojisini dışlamak amacıyla beyin MRG çekilmelidir. Güncel kılavuzlar, tüm erkek hastalarda ve 6 yaşından küçük tüm kız hastalarda beyin MRG çekilmesini önermektedir (8). Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar, 6-8 yaş arası idyopatik SPP tanısı alan ve nörolojik bulgusu olmayan kızlarda MRG'nin tanısal getirisinin çok düşük olduğunu göstermekte ve rutin MRG gerekliliğini sorgulamaktadır (14). Bu nedenle, MRG kararı hastanın yaşına, cinsiyetine ve klinik bulgularına göre bireyselleştirilmelidir.

3.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Bazal Hormon Düzeyleri: Sabah aç karnına bakılan bazal Lüteinizan Hormon (LH) düzeyi, HPG ekseninin aktivasyonu hakkında değerli bir tarama testi sunar. Yüksek hassasiyetli yöntemlerle (ICMA) bakılan bazal LH düzeyinin >0.3 IU/L olması, pubertal aktivasyon için anlamlı bir göstergedir ancak tek başına tanı koydurucu değildir (8).

GnRH Uyarı Testi: SPP tanısının doğrulanmasında altın standart testtir. Sentetik bir GnRH analogu (örn. leuprolide asetat veya triptorelin) veya LHRH (gonadorelin asetat) uygulandıktan sonra belirli aralıklarla (genellikle 30, 60, 90, 120. dakikalarda) kan LH ve FSH düzeyleri ölçülür. Test sırasında LH pik değerinin ≥ 5.0 IU/L (ICMA yöntemiyle) olması, SPP tanısını kesinleştirir (8). Bu test, HPG ekseninin pubertal düzeyde olgunlaştığını ve uyarana abartılı bir LH yanıtı verdiğini gösterir.

4. Tedavi ve Yönetim

SPP tedavisinin temelini, HPG eksenini geri dönüşümlü olarak baskılayan GnRH analogları (GnRHa) oluşturur. Tedavi kararı, her hasta için bireyselleştirilmeli ve potansiyel faydalar ile tedavi yükü dikkatlice tartılmalıdır.

4.1. Tedavi Endikasyonları

Her SPP tanısı alan çocuğun tedavi edilmesi gerekmeyebilir. Özellikle 6-8 yaş arası kızlarda yavaş ilerleyen varyantlar sadece izlenebilir. Tedavi için temel endikasyonlar şunlardır (1, 8):

1. İlerleyici (Progressive) SPP: Klinik olarak Tanner evrelerinde hızlı ilerleme ve büyüme hızında belirgin artış olması.

2. Nihai Boy Potansiyelinde Kayıp Riski: Kemik yaşının kronolojik yaştan belirgin olarak ileri olması ve bu durumun öngörülen nihai boyu (PAH) olumsuz etkilemesi.

3. Psikososyal Stres: Erken pubertal gelişim nedeniyle çocuğun veya ailenin önemli psikososyal zorluklar, anksiyete veya davranışsal sorunlar yaşaması.

4.2. Tedavinin Hedefleri

- Pubertal ilerlemeyi ve ikincil cinsiyet özelliklerin gelişimini durdurmak.
- Hızlanmış kemik maturasyonunu yavaşlatarak nihai boy kazanımını artırmak.
- Erken menarşi (kızlarda) önlemek.
- Çocuğun yaşlılarıyla daha uyumlu bir fiziksel görünüme kavuşmasını sağlayarak psikososyal stresi azaltmak.

4.3. GnRH Analogları ile Tedavi

GnRHa'lar, hipofizdeki GnRH reseptörlerine sürekli, non-pulsatil bir uyarı göndererek reseptörlerin duyarısızlaşmasına (down-regülasyon) ve sonuç olarak LH ve FSH salınımının baskılanmasına neden olur. Bu durum, gonadal steroid üretimini durdurur ve puberteyi etkin bir şekilde “pauza” moduna alır.

Günümüzde farklı formülasyonlarda GnRHa preparatları mevcuttur:

Tablo 3. Santral Puberte Prekoks Tedavisinde Kullanılan GnRH Analogları

Etkin Madde	Uygulama Yolu	Uygulama Sıklığı	Notlar
Leuprolide Asetat	İntramusküler (IM)	1 ay veya 3 ayda bir	En sık kullanılan ajanlardan biridir.
Leuprolide Asetat	Subkutan (SC)	6 ayda bir	Yeni formülasyon, hasta uyumunu artırır (11).
Triptorelin	İntramusküler (IM)	1 ay veya 3 ayda bir	Leuprolide benzeri etkinlik ve güvenlik profiline sahiptir.
Triptorelin	İntramusküler (IM)	6 ayda bir	Yeni formülasyon, hasta uyumunu artırır (15).
Histrelin Asetat	Subkutan İmplant	12-24 ayda bir	Cerrahi bir işlemle yerleştirilir ve çıkarılır. Uzun etki süresi avantajdır.

Tedavi seçimi, ailenin tercihi, enjeksiyon sıklığına uyum ve maliyet gibi faktörlere göre yapılır. 6 aylık formülasyonlar gibi daha yeni ve uzun etkili preparatlar, enjeksiyon sayısını azaltarak hasta konforunu ve tedaviye uyumu artırma potansiyeline sahiptir (11, 15). ABD'deki pediatrik endokrinologlar arasında yapılan bir anket, 3 aylık formülasyonların en sık tercih edilen tedavi olduğunu göstermektedir (16). Ülkemizde leuprolide asetat veya triptorelin asetat aylık formu yaygın kullanılmaktadır.

4.4. Tedavinin İzlenmesi

Tedavinin etkinliği, hem klinik hem de biyokimyasal olarak düzenli aralıklarla (genellikle her 3-6 ayda bir) izlenmelidir.

Tablo 4. SPP Tedavisinin İzlem Protokolü

İzlem Parametresi	Sıklık	Hedef
Antropometrik Ölçümler	Her 3-6 ayda bir	Büyüme hızının puberte öncesi seviyelere gerilemesi (4-5 cm/yıl)
Tanner Evrelemesi	Her 3-6 ayda bir	Pubertal bulguların stabil kalması veya gerilemesi
Kemik Yaşı Tayini	Her 12 ayda bir	Kemik yaşı ilerlemesinin yavaşlaması ($\Delta KY/\Delta TY \leq 1$)
Biyokimyasal Testler	Gerekirse	Tedavi başlangıcından 3-6 ay sonra veya uyum sorununda bazal/pik LH'nin baskılandığının gösterilmesi (Pik LH < 2-3 IU/L)

4.5. Tedavinin Sonlandırılması

Tedavinin ne zaman sonlandırılacağı kararı da bireyselleştirilmelidir. Genellikle, kızlarda kemik yaşı 12-12.5 yıla, erkeklerde ise 13-13.5 yıla ulaştığında tedavi sonlandırılır. Bu zamanlama, çocuğun yaşlarıyla birlikte puberteye yeniden girmesine ve büyüme plağının kapanmasından önce bir miktar daha pubertal büyüme atağı yaşamasına olanak tanır. Tedavi kesildikten sonra HPG eksenini genellikle 6-18 ay içinde yeniden aktive olur ve puberte kaldığı yerden devam eder.

5. Multidisipliner Yönetim

SPP'nin başarılı yönetimi, sadece bir endokrinologun medikal tedavisinden çok daha fazlasını gerektirir. Çocuğun ve ailenin bu süreçte karşılaşabileceği zorluklar, bütüncül bir yaklaşımı zorunlu kılar. İdeal bir multidisipliner ekip ve rolleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. SPP'de Multidisipliner Ekip ve Roller

Uzmanlık Alanı	Rolü ve Sorumlulukları
Pediyatrik Endokrinolog	<ul style="list-style-type: none"> - Tanıyı kesinleştirmek, altta yatan nedenleri araştırmak - GnRHa tedavisine başlama, izleme ve sonlandırma kararını yönetmek - Büyüme ve nihai boy hedeflerini takip etmek - Ekibin koordinasyonunu sağlamak
Çocuk Psikoloğu/Psikiyatristi	<ul style="list-style-type: none"> - Çocuğun ve ailenin psikososyal durumunu değerlendirmek - Anksiyete, depresyon, beden imajı sorunları ve akran zorbalığı gibi konularda destek sağlamak - Aileye danışmanlık hizmeti sunmak
Pediyatrik Radyolog	<ul style="list-style-type: none"> - Kemik yaşı, pelvik USG ve beyin MRG gibi görüntüleme yöntemlerini doğru yorumlamak
Beslenme Uzmanı (Diyetisyen)	<ul style="list-style-type: none"> - GnRHa tedavisi sırasında görülebilen kilo artışı yönetmek - Sağlıklı beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıkları konusunda aileye eğitim vermek
Birinci Basamak Hekimi (Pediatrist/Aile Hekimi)	<ul style="list-style-type: none"> - Erken puberte bulgularını tarama ve zamanında sevk etmek - Tedavi sürecinde genel çocuk sağlığı izlemine sürdürmek
Okul Sağlığı Hemşiresi/Rehber Öğretmen	<ul style="list-style-type: none"> - Okul ortamında çocuğun sosyal adaptasyonunu desteklemek - Akran ilişkileri ve olası zorbalık konularında gözlemci olmak

Özellikle psikolojik destek, SPP yönetiminin ihmal edilmemesi gereken bir parçasıdır. Çalışmalar, erken ergenliğe giren çocukların, özellikle de kızların, anksiyete, depresyon ve davranış sorunları açısından daha yüksek risk altında olabileceğini göstermektedir (9, 12). Multidisipliner ekip, bu riskleri erken tanıyarak ve uygun müdahaleleri yaparak çocuğun bu süreci en sağlıklı şekilde atlmasına yardımcı olur. Ayrıca, SPP tedavisi gören hastaların ergenlikten yetişkinliğe geçiş sürecinde de desteklenmesi önemlidir. Bu konuda Avrupa Endokrinoloji Derneği (ESE) ve Avrupa Pediyatrik Endokrinoloji Derneği (ESPE) tarafından 2026 yılında yayımlanan ortak kılavuz, geçiş sürecinin yapılandırılması için önemli öneriler sunmaktadır (17).

6. Sonuç

Santral puberte prekoks, etiyojisi, tanı ve tedavi yaklaşımları sürekli gelişen dinamik bir alandır. Özellikle COVID-19 pandemisi sonrası dönemde artan vaka sayıları, obezite ve çevresel faktörlerin rolüne dikkat çekmekte ve konunun halk sağlığı açısından önemini artırmaktadır. SPP tanısı, dikkatli bir klinik, radyolojik ve biyokimyasal değerlendirme gerektirir ve GnRH uyarı testi tanıyı doğrulamada altın standart olmaya devam etmektedir.

Tedavide GnRH analogları, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış temel tedavi yöntemidir. Aylık ve üç aylık formülasyonların yanı sıra, hasta uyumunu artıran altı aylık ve yıllık enjeksiyonlar/implantlar gibi yeni tedavi seçenekleri de yönetimi kolaylaştırmaktadır. Ancak tedavi kararı, sadece biyokimyasal veya radyolojik bulgulara göre değil, aynı zamanda çocuğun büyüme potansiyeli ve psikososyal durumu da göz önüne alınarak bireyselleştirilmelidir.

Belki de en önemlisi, SPP yönetiminin sadece bir ilaç tedavisinden ibaret olmadığına anlaşılmasıdır. Pediatrik endokrinolog liderliğindeki multidisipliner bir ekip yaklaşımı, çocuğun hem fiziksel hem de ruhsal olarak bu süreci en sağlıklı şekilde atlatmasını sağlamak için vazgeçilmezdir. Gelecekteki araştırmalar, SPP'nin altında yatan genetik ve çevresel mekanizmaları daha da aydınlatacak; kisspeptin antagonistleri ve yapay zeka destekli tanı gibi yenilikçi yaklaşımlar, daha hedefli ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

Kaynaklar

1. Zevin EL, Eugster EA. Central precocious puberty: a review of diagnosis, treatment, and outcomes. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(12):886-896.
2. Dinkelbach L, Birkeland MS, Vik T, et al. Central Precocious Puberty and Psychiatric Disorders. *JAMA Netw Open*. 2025 Jun 2;8(6):e2516679.
3. Cheuiche AV, Teixeira MG, Moro C, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of central precocious puberty. *Arch Endocrinol Metab*. 2025;69(2):e240300.
4. Goggi G, Calcaterra V, Larizza D, et al. COVID-19 lockdown and the rate of central precocious puberty. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(2):315-323.
5. Zhang X, Xu Y, Yan L, Wang X, Xiong J, Wang F, Cheng G. Global prevalence and incidence of precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2025;26(1):99.
6. Wu X, et al. Association of screen exposure/sedentary behavior and precocious puberty/early puberty: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2024;12:1447372.
7. Choe SA, Kim E, Ha M. Exposure to heavy metals, bisphenol A, and phthalates: Implications for precocious or delayed puberty. *PLoS One*. 2025;20(12):e0322383.
8. Kim SJ, Kim JH, Hong YH, Chung IH, Lee EB, Kang E, et al. 2022 Clinical practice guidelines for central precocious puberty of Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2023;28(3):168-177.
9. Seraphim CE, Canton APM, Montenegro L, et al. Genotype-Phenotype Correlations in Central Precocious Puberty Caused by MKRN3 Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):1041-1050.
10. Macedo DB, Cukier P, Mendonça BB, Latronico AC, Brito VN. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(2):108-117.
11. Silverman LA, Geffner ME, Benson M. Long-Acting Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues for Central Precocious Puberty, Including 45-Mg 6-Month Subcutaneous Leuprolide Acetate: Use for Treatment and Treatment Monitoring. *Horm Res Paediatr*. 2025;98(3):258-265.
12. Köprülü Ö, Abalı ZY, Darendeliler F. Psychological impact of central precocious puberty and its treatment in children. *Trends Pediatrics*. 2025;6(3):181-188.
13. Latronico AC, Brito VN. Central Precocious Puberty: Diagnosis and Management. *Endocr Dev*. 2024;50:123-145.
14. Canton APM, Latronico AC. Brain MRI in girls with central precocious puberty: a time for new approaches. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):e2806-e2808.

15. Breidbart E, Ilkowitz J, Regelman MO, Ashraf AP, Gourgari E, Kamboj MK, et al. Precocious Puberty and GnRH Analogs: Current Treatment Practices and Perspectives among US Pediatric Endocrinologists. *Horm Res Paediatr.* 2025;98(5):491-502.
16. Fuld K, et al. Long-term Safety and Efficacy of Leuprolide Acetate 45-mg 6-Month Formulation in Central Precocious Puberty: A Phase 3 Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(12):3245-3256.
17. Helvacıoğlu D, Demircioğlu Turan S, Güran T, et al. Cranial MRI Abnormalities and Long-term Follow-up of the Lesions in 770 Girls With Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(7):e2557-e2566.

