

بررسی سن قدی و سن استخوانی در بلوغ زودرس درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام ۷۹ - ۱۳۷۴

دکتر حشمت مؤیری* (استادیار فوق تخصص غدد اطفال)، دکتر محمدرضا راهوریان* (رزیدنت)

* بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: اولین قدم در ارزیابی کودکان مبتلا به بلوغ زودرس، این است که موارد خوش خیم را از موارد جدی جدا نمائیم. به نظر می‌رسد دو معیار "سن قدی" و "سن استخوانی" جهت این امر مفید باشند.

مواد و روشها: برای بررسی صحت این مطلب، مطالعه‌ای تحلیلی و گذشته‌نگر بر روی ۷۴ کودک مبتلا به بلوغ زودرس (۵۰ دختر و ۲۴ پسر) که در فاصله سالهای ۷۲ تا ۷۹ به درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام خمینی مراجعه کرده‌اند، انجام دادیم. بیماران بر اساس شرح حال و علائم بالینی، و در صورت لزوم برخی آزمایشات، در گروه‌های مختلف بلوغ زودرس تقسیم‌بندی می‌شدند. در تمام بیماران، سن قدی و سن استخوانی تعیین شد. بیمارانی که به هر شکل نیاز به درمان پیدا کردند، نیز مشخص شدند. با آنالیز آماری یافته‌ها این نتایج حاصل شد:

یافته‌ها: در بیماران مذکور: ارتباط واضحی بین سن قدی، سن استخوانی، نوع بلوغ زودرس و نیاز به درمان پیدا نشد و تمام بیماران (۱۰۰ درصد) نیاز به درمان پیدا کردند. در بیماران مؤنث: گروهی که مبتلا به بلوغ زودرس کامل پیشرونده بودند (۱۶ نفر) بطور مشخص سن قدی و سن استخوانی پیشرفته‌تری نسبت به سایر گروه‌ها داشتند. همچنین بین نیاز به درمان و سن قدی پیشرفته (۱۱ بیمار) و سن استخوانی پیشرفته (۱۰ بیمار) ارتباط مستقیمی وجود داشت.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: هر پسر دچار بلوغ زودرس را باید بطور کامل تحت بررسی قرار داد زیرا معمولاً دچار یک بیماری جدی است ولی در دختران می‌توان با استفاده از «سن قدی» و «سن استخوانی» و علائم بالینی، موارد خوش خیم را شناسایی کرده و از انجام آزمایشات یا درمان‌های بی‌مورد اجتناب نمود.

مقدمه

حقیقی خوانده می‌شود و اگر ترشح نابجای گنادوتروپین یا استروئیدهای جنسی وجود داشته باشد، به عنوان بلوغ زودرس ناقص یا کاذب نامیده می‌شود (۲). طیف وسیعی از بیماری‌ها و اختلالات می‌توانند ایجاد بلوغ زودرس نمایند و لذا سیر بیماری و پیش‌آگهی بسیار متغیر است. در یک طرف این طیف حالات خوش‌خیمی چون تلاک زودرس قرار دارند که نیاز به هیچ اقدام

بلوغ زودرس با ظهور صفات ثانویه جنسی در سن قبل از ۸ سالگی در دختران و قبل از ۹ سالگی در پسران مشخص می‌شود (۱). هنگامی که علت بلوغ زودرس فعال شدن زود هنگام محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد باشد، به عنوان بلوغ زودرس کامل یا

برسد می‌توانند هم از انجام آزمایشات و احتمالاً درمان‌های بی‌مورد بکاهند و هم از تأخیر در تشخیص و درمان موارد جدی جلوگیری نمایند.

مواد و روشها

این مطالعه از نوع Case series می‌باشد.

جمعیت مورد مطالعه: تمام بیماران مبتلا به بلوغ زودرس که در فاصله سالهای ۷۲ تا ۷۹ به درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام خمینی مراجعه کرده‌اند که تعداد آنها ۷۴ نفر بود.

روش نمونه‌گیری: غیر احتمالی بوده است. یعنی تمام ۷۴ بیمار مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

جهت جمع‌آوری اطلاعات پرسشنامه تهیه شد و بر اساس اطلاعات موجود در پرونده‌های بیماران تکمیل گردید.

روش اجرا: در مورد هر بیمار، سن، جنس، قد، نوع بلوغ زودرس، سن قدی و سن استخوانی (بر حسب سال) تعیین می‌شد و در پرسشنامه قید می‌گردید.

سن قدی بصورت «سن متناسب برای قد بیمار» تعریف می‌شود و با استفاده از نمودار رشد قابل اندازه‌گیری است (محل تلاقی صدک ۵۰ با قد بیمار را مشخص کرده و سن منطبق بر آن را تعیین می‌نمائیم).

سن استخوانی با استفاده از رادیوگرافی مچ وانگشتان دست چپ بیمار و مقایسه با جداول مربوطه (توسط رادیولوژیست) تعیین می‌گردید.

در مورد هر بیمار تعیین می‌شد که آیا سن قدی پیشرفته (یعنی سن قدی < سن تقویمی) و یا سن استخوانی پیشرفته (یعنی سن استخوانی < سن تقویمی) و یا سن استخوانی پیشرفته نسبت به سن قدی (یعنی سن استخوانی < سن قدی) دارد یا خیر؟ و در پرسشنامه قید می‌گردید.

نوع بلوغ زودرس که بر اساس شرح حال، علائم بالینی، و بعضی آزمایشات و تصویربرداری‌ها تشخیص داده شده بود در پرسشنامه ذکر می‌شد (نحوه رسیدن به تشخیص نوع بلوغ زودرس خارج از بحث این مطالعه است و لذا ذکر نمی‌شود). بیمارانی که به هر شکل به درمان نیاز پیدا کرده بودند نیز مشخص می‌شدند. در نهایت اطلاعات موجود در پرسشنامه‌ها بوسیله نرم‌افزار SPSS تحت آنالیز آماری قرار گرفتند.

اورژانس ندارند و فقط باید تحت پیگیری قرار گیرند (۳) و در طرف دیگر بیماری‌های وخیمی از جمله مسائل تومورال (آدرنال، کبد، ...) قرار دارند که پیش‌آگهی بسیار بدی دارند (۴).

اولین قدم در ارزیابی بیماران مبتلا به بلوغ زودرس، جداسازی موارد خوش‌خیم از حالات جدی و خطرناک می‌باشد (۱). هر چند شرح حال و معاینه بالینی در این امر بسیار کمک‌کننده می‌باشند ولی گاهی اوقات علائم اولیه بیمار ممکن است گمراه‌کننده باشند مثلاً «حالات خوش‌خیمی چون تلارک زودرس گرچه بطور کلاسیک یک اختلال self limited می‌باشند ولی در مواردی دیده شده که به طرف بلوغ زودرس حقیقی پیشرفت کرده‌اند (۲)». یا «در بعضی دختران دچار بلوغ زودرس حقیقی دیده شده که از یک سیر غیر پایدار و یا آهسته پیشرونده برخوردارند و بدون درمان بهبود یافته و قد نهایی بزرگسالی و باروری آنها هم نرمال باقی مانده است (۵)».

بنابراین نمی‌توان تنها بر علائم بالینی تکیه کرد. از طرفی انجام آزمایشات هورمونی کامل برای تمام بیماران چه از نظر هزینه و چه از جهت در دسترس بودن، مقدور نمی‌باشد و فقط باید در موارد لازم صورت گیرد.

هدف از این مطالعه بررسی ارزش دو معیار «سن قدی» و «سن استخوانی» در تخمین ماهیت و شدت بلوغ زودرس است بطوری که بتوان با کمک آنها و علائم بالینی، موارد خوش‌خیم (که فقط نیاز به پیگیری دارند) را از موارد جدی (که نیاز به بررسی کامل دارند) جدا نمود. بعضی مطالعات حاکی از ارزش این دو معیار می‌باشند: «از معیارهای تشخیص بلوغ زودرس کامل با پیشرفت سریع یکی این است که سن استخوانی < سن قدی < سن تقویمی (۶)». «انواع با پیشرفت آهسته از بلوغ زودرس کامل، سن استخوانی نرمال دارند و بدون درمان پتانسیل قدی خود را حفظ می‌کنند (۷)».

«در تلارک زودرس هیچ علائمی از جهش رشد و افزایش سن استخوانی وجود ندارد (۸)».

در مطالعه‌ای دیگر ذکر شده: «تلارک زودرس ساده که افزایش تکامل استخوانی و رشد موهای پویس ندارد و قد نهایی نرمال برایش پیش‌بینی می‌شود، نیاز به درمان ندارد (۹)».

سن قدی و سن استخوانی حتی در دورترین شهرها با کمترین هزینه و به راحتی قابل اندازه‌گیری هستند و اگر ارزش آنها در افتراق موارد خوش‌خیم بلوغ زودرس از موارد جدی به اثبات

یافته‌ها

در مذکر: الف) بلوغ زودرس کامل: ۱۸ نفر (۷۵ درصد) ب) بلوغ زودرس ناقص: ۶ نفر (۲۵ درصد)

- توزیع انواع بلوغ زودرس در مؤنث: الف) بلوغ زودرس کامل پیشرونده: ۱۶ نفر (۳۲ درصد) ب) بلوغ زودرس آهسته پیشرونده یا غیر پایدار: ۴ نفر (۸ درصد) ج) تلارک زودرس: ۲۳ نفر (۴۶ درصد) د) منارک زودرس ۱ نفر (۲ درصد) د) پویارک زودرس ۴ نفر (۸ درصد) و) سایر انواع بلوغ زودرس ناقص ۲ نفر (۴ درصد).

- توزیع سن قدی پیشرفته (نسبت به سن تقویمی) بر حسب نوع بلوغ زودرس در بیماران مذکر: جدول ۱

- توزیع سنی بیماران تحت مطالعه (اعم از دختر یا پسر) بدین صورت بود:

سن زیر یکسال: ۳ بیمار
بین ۱ تا ۲ سال: ۶ بیمار
بین ۲ تا ۴ سال: ۱۴ بیمار
بیش از ۴ سال: ۵۱ بیمار

- توزیع جنسی: از مجموع ۷۴ بیمار: ۵۰ بیمار (۶۷/۶ درصد) مؤنث و ۲۴ بیمار (۳۲/۴ درصد) مذکر بودند.

- توزیع انواع بلوغ زودرس بر حسب جنس بیماران بدین صورت بود:

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی سن قدی پیشرفته (نسبت به سن تقویمی) در شروع بیماری در پسران مبتلا به بلوغ زودرس مراجعه کننده به درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام خمینی طی سالهای ۷۲ تا ۱۳۷۹ بر حسب نوع بلوغ زودرس

نوع بلوغ زودرس	سن قدی پیشرفته نسبت به سن تقویمی		عدم پیشرفت سن قدی نسبت به سن تقویمی		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کامل	۱۱	۶۱/۱	۷	۳۸/۹	۱۸	۱۰۰
ناقص	۶	۱۰۰	۰	۰	۶	۱۰۰
جمع	۱۷	۷۰/۸	۷	۲۹/۲	۲۴	۱۰۰

Fisher's exact test: $p=0/1300$

کامل پیشرونده (۲) سایر انواع ایجاد شده و در جدول ۱ با یکدیگر مقایسه شدند که با توجه به $p=0/0016$ اختلاف این دو گروه از نظر آماری معنی دار بود.

- توزیع فراوانی سن استخوانی پیشرفته (نسبت به سن تقویمی) بر حسب نوع بلوغ زودرس در بیماران مذکر: جدول ۳

با توجه به $p=0/13$ بین دو گروه بلوغ زودرس کامل و ناقص از نظر پیشرفت سن قدی اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت.

- توزیع سن قدی پیشرفته (نسبت به سن تقویمی) بر حسب نوع بلوغ زودرس در بیماران مؤنث: جدول ۲ و نمودار ۱.

با توجه به اینکه بعضی ستونهای نمودار ۲ فراوانی صفر داشتند لذا جهت امکان بررسی آماری، بعضی گروه‌ها درهم ادغام شدند و حاصل آن بصورت دو گروه (۱) بلوغ زودرس

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی سن قدی پیشرفته (نسبت به سن تقویمی) در شروع بیماری در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان امام خمینی طی سالهای ۷۲ تا ۱۳۷۹ بر حسب نوع بلوغ زودرس

نوع بلوغ زودرس	سن قدی پیشرفته نسبت به سن تقویمی		عدم پیشرفت سن قدی نسبت به سن تقویمی		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کامل پیشرونده	۹	۵۶/۳	۷	۴۳/۸	۱۶	۱۰۰
سایر انواع	۴	۱۱/۸	۳۰	۸۸/۲	۳۴	۱۰۰
جمع	۱۳	۲۶/۰	۳۷	۷۴/۰	۵۰	۱۰۰

Fisher's exact test: $p=0/0016$

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی سن استخوانی پیشرفته (نسبت به سن تقویمی) در شروع بیماری در پسران مبتلا به بلوغ زودرس مراجعه کننده به درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام خمینی طی سالهای ۷۲ تا ۱۳۷۹ بر حسب نوع بلوغ زودرس

نوع بلوغ زودرس	سن استخوانی پیشرفته نسبت به سن تقویمی		عدم پیشرفت سن استخوانی نسبت به سن تقویمی		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
کامل	۱۴	۷۷/۸	۴	۲۲/۲	۱۸
ناقص	۶	۱۰۰	۰	۰	۶
جمع	۲۰	۸۳/۳	۴	۱۶/۷	۲۴

Fisher's exact test: $p=۰/۵۳۹۲$

با توجه به $p=۰/۵۳۹۲$ بین دو گروه بلوغ زودرس کامل و ناقص از نظر پیشرفت سن استخوانی اختلاف آماری معنی دار وجود نداشت. توزیع فراوانی سن استخوانی پیشرفته (نسبت به سن تقویمی) بر حسب نوع بلوغ زودرس در بیماران مؤنث:

با توجه به $p=۰/۵۳۹۲$ بین دو گروه بلوغ زودرس کامل و ناقص از نظر پیشرفت سن استخوانی اختلاف آماری معنی دار وجود نداشت. توزیع فراوانی سن استخوانی پیشرفته (نسبت به سن تقویمی) بر حسب نوع بلوغ زودرس در بیماران مؤنث:

جدول شماره ۴- توزیع فراوانی سن استخوانی پیشرفته (نسبت به سن تقویمی) در شروع بیماری در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان امام خمینی طی سالهای ۷۲ تا ۱۳۷۹ بر حسب نوع بلوغ زودرس

نوع بلوغ زودرس	سن استخوانی پیشرفته نسبت به سن تقویمی		عدم پیشرفت سن استخوانی نسبت به سن تقویمی		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
کامل پیشرونده	۸	۵۰/۰	۸	۵۰/۰	۱۶
سایر انواع	۲	۵/۹	۳۲	۹۴/۱	۳۴
جمع	۱۰	۲۰/۰	۴۰	۸۰/۰	۵۰

Fisher's exact test: $p<۰/۰۰۰۱$

مورد دختران کار تحلیلی صورت گرفت.

- توزیع فراوانی سن استخوانی پیشرفته نسبت به سن قدی (جدول ۵ و ۶)

- نیاز به درمان در بیماران مذکر: تمامی بیماران مذکر (هر ۲۴ نفر) به نوعی نیاز به درمان پیدا کرده بودند و لذا در مورد ارتباط بین نیاز به درمان و سن قدی و استخوانی فقط در

جدول ۵- - توزیع فراوانی سن استخوانی پیشرفته (نسبت به سن قدی) در شروع بیماری در پسران مبتلا به بلوغ زودرس مراجعه کننده به درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام خمینی طی سالهای ۷۲ تا ۱۳۷۹ بر حسب نوع بلوغ زودرس

نوع بلوغ زودرس	سن استخوانی پیشرفته نسبت به سن قدی		عدم پیشرفت سن استخوانی نسبت به سن قدی		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
کامل	۱۲	۶۶/۷	۶	۳۳/۳	۱۸
ناقص	۶	۱۰۰	۰	۰	۶
جمع	۱۸	۷۵/۰	۶	۲۵/۰	۲۴

Fisher's exact test: $p=۰/۳۷۷۰$

با توجه به $p=0/0001$ در بیماران مؤنث بین پیشرفت سن قدی و نیاز به درمان ارتباط معنی داری وجود دارد.

تقریباً مشابه توزیع سن استخوانی پیشرفته نسبت به سن تقویمی است و لذا از تکرار توضیح خودداری می‌گردد.
- توزیع فراوانی نیاز به درمان بر حسب پیشرفت سن قدی در بیماران مؤنث (نمودار ۳)

جدول ۶- توزیع فراوانی سن استخوانی پیشرفته (نسبت به سن قدی) در شروع بیماری در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مراجعه کننده به درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام خمینی طی سالهای ۷۲ تا ۱۳۷۹ بر حسب نوع بلوغ زودرس

پیشرفت سن استخوانی	سن استخوانی پیشرفته نسبت نیت سن قدی		عدم پیشرفت سن استخوانی نسبت به سن قدی		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
نوع بلوغ زودرس					
کامل پیشرونده	۸	۵۰/۰	۸	۵۰/۰	۱۰۰
سایر انواع	۲	۵/۹	۳۲	۹۴/۱	۱۰۰
جمع	۱۰	۲۰/۰	۴۰	۸۰/۰	۱۰۰

Fisher's exact test: $p<0/0001$

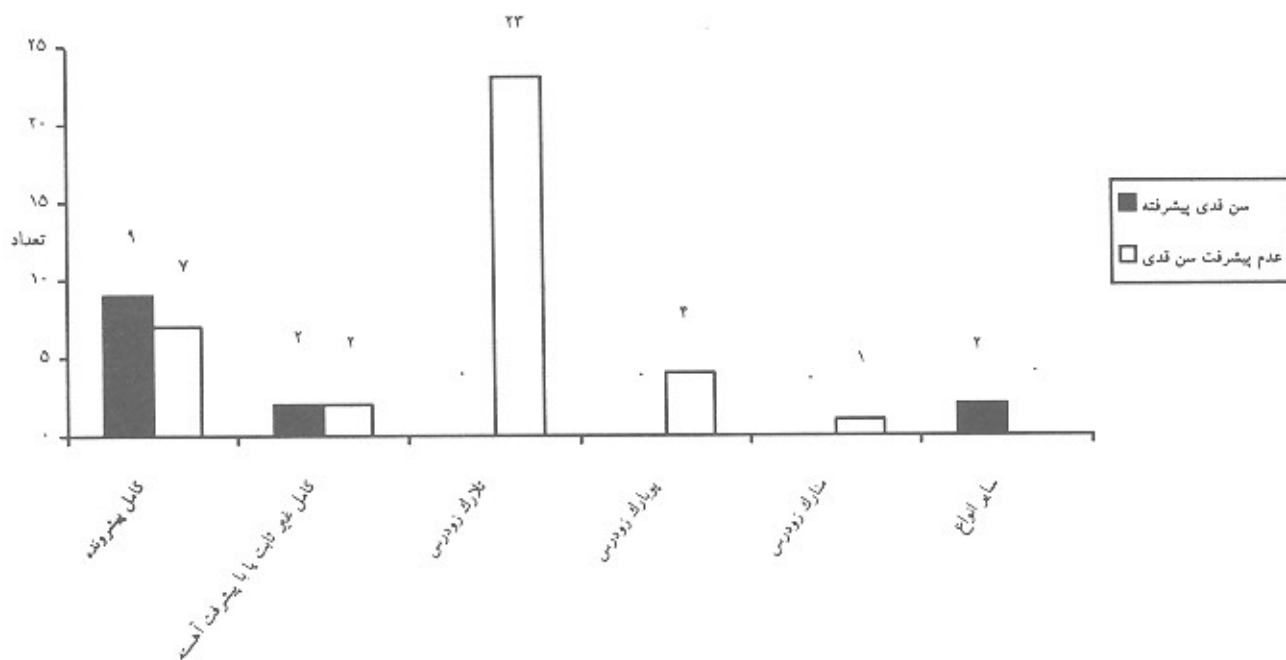
جدول شماره ۷- توزیع فراوانی نیاز به درمان در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مراجعه کننده به درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام خمینی طی سالهای ۷۲ تا ۱۳۷۹ بر حسب نوع بلوغ زودرس

درمان	نیاز به درمان		عدم نیاز به درمان		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
نوع بلوغ زودرس					
کامل پیشرونده	۱۶	۱۰۰	۰	۰	۱۰۰
سایر انواع	۳	۸/۸	۳۱	۹۱/۲	۱۰۰
جمع	۱۹	۰/۲۸	۳۱	۶۲/۰	۱۰۰

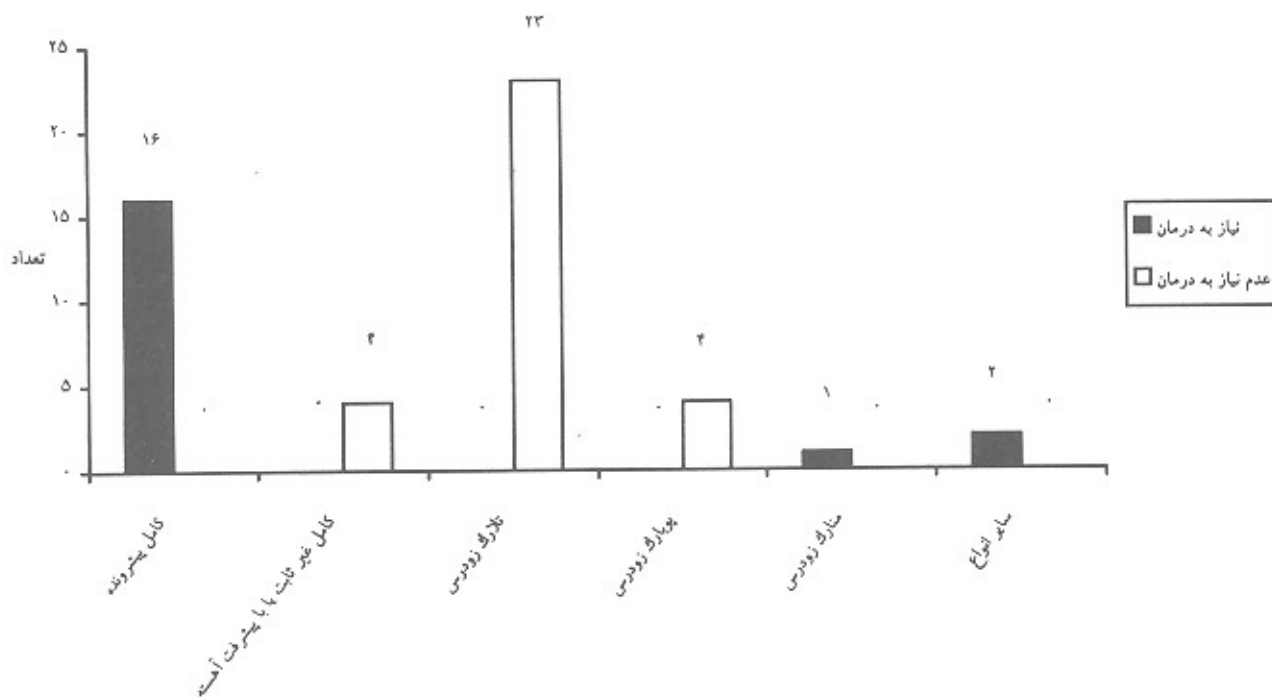
Fisher's exact test: $p<0/0001$

- توزیع فراوانی نیاز به درمان بر حسب پیشرفت سن استخوانی در بیماران مؤنث (نمودار ۴)
با توجه به $p=0/0001$ در بیماران مؤنث بین پیشرفت سن استخوانی و نیاز به درمان ارتباط معنی داری وجود دارد.
- توزیع فراوانی نیاز به درمان بر حسب بلوغ زودرس در بیماران مؤنث (نمودار ۲ و جدول ۷)

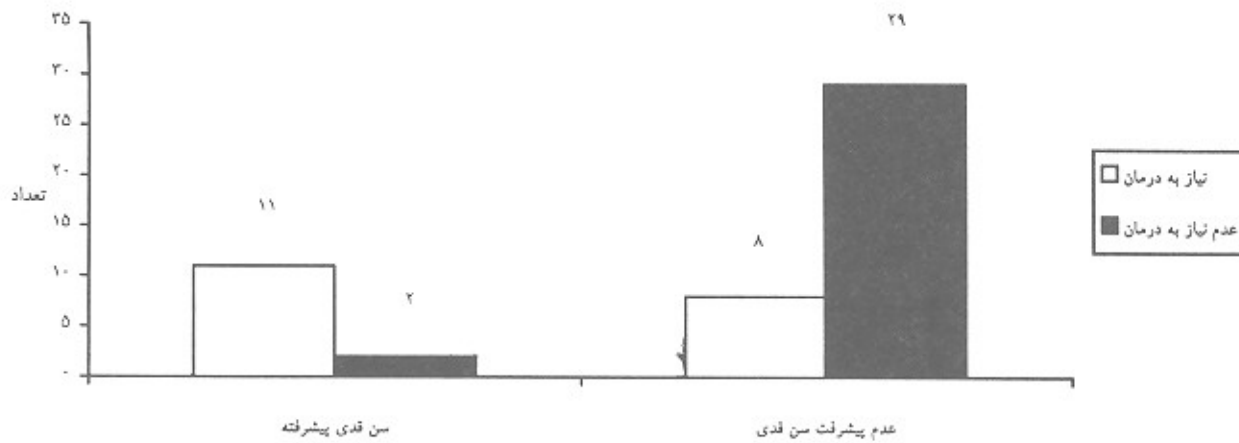
با توجه به $p=0/0001$ نتیجه می‌شود که در بیماران مؤنث از نظر نیاز به درمان در بین گروه‌های مختلف بلوغ زودرس اختلاف معنی داری وجود دارد.



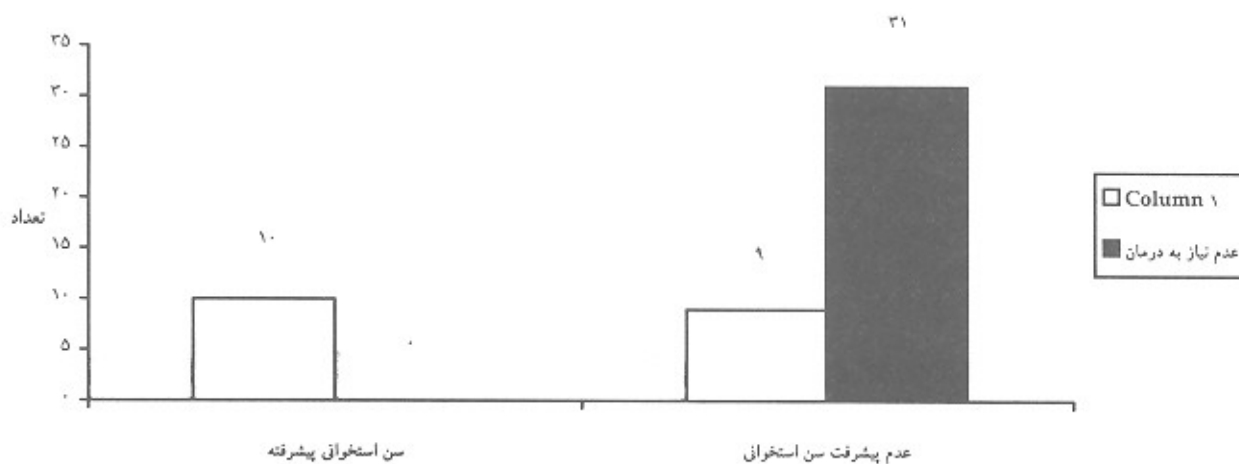
نمودار ۱- توزیع فراوانی سن قدی پیشرفته (نسبت به سن تقویمی) در شروع بیماری در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مراجعه کننده به درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام خمینی طی سالهای ۷۲ تا ۱۳۷۹ بر حسب نوع بلوغ زودرس



نمودار ۲- توزیع فراوانی نیاز به درمان در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مراجعه کننده به درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام خمینی طی سالهای ۷۲ تا ۱۳۷۹ بر حسب نوع بلوغ زودرس



نمودار ۳- توزیع فراوانی نیاز به درمان در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مراجعه کننده به درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام خمینی طی سالهای ۷۲ تا ۱۳۷۹ بر حسب سن قدی پیشرفته (نسبت به سن تقویمی) (Fisher's exact test: $p=0.0001$)



نمودار ۴- توزیع فراوانی نیاز به درمان در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مراجعه کننده به درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام خمینی طی سالهای ۷۲ تا ۱۳۷۹ بر حسب سن استخوانی پیشرفته (نسبت به سن تقویمی) (Fisher's exact test: $p=0.0001$)

بحث

سایر انواع داشتند. به عبارت دیگر از معیارهای «سن قدی پیشرفته» و «سن استخوانی پیشرفته» در پیشگویی ماهیت یا نوع بیماری در جنس مؤنث می‌توان سود برد ولی در جنس مذکر خیر. بعضی مطالعات خارجی نیز مؤید همین نکته بوده‌اند. از جمله مطالعه‌ای که در ایتالیا بر روی دختران دچار بلوغ زودرس نوع آهسته پیشرونده انجام شده و نشان دهنده سن استخوانی طبیعی در این بیماران بوده است (۷). البته بعضی مطالعات هم مخالف این نظریه بوده‌اند از جمله مطالعه‌ای که

با توجه به یافته‌های این مطالعه، شایع‌ترین نوع بلوغ زودرس در پسران، نوع کامل ولی در دختران تلارک زودرس بود که تقریباً مشابه آمار خارجی می‌باشد. مقایسه سن قدی و سن استخوانی پیشرفته نشان داد که در جنس مذکر بین انواع بلوغ زودرس از این جهت اختلاف معنی‌دار آماری وجود ندارد در حالی که در بیماران مؤنث، گروه بلوغ زودرس کامل پیشرونده بطور مشخص سن قدی و سن استخوانی پیشرفته‌تری نسبت به

نظر آماری معنی دار بود. در مطالعات خارجی در این مورد هم آمار دقیقی ارائه نشده است.

از دو معیار «سن قدی» و «سن استخوانی» و مقایسه آنها با سن تقویمی در پیشگویی ماهیت بیماری و احتمال نیاز به درمان، در بیماران مؤنث می توان استفاده کرد ولی در بیماران مذکر خیر و اصولاً هر پسر دچار بلوغ زودرس را باید بطور کامل تحت بررسی قرار داد زیرا معمولاً یک اتیولوژی مهم در زمینه آن وجود دارد ولی در بیماران مؤنث می توان با استفاده از علائم بالینی و این دو معیار، موارد خوش خیم را شناسایی نمود و فقط تحت پیگیری قرار داد و از انجام آزمایشات و درمان های بی مورد جلوگیری نمود و همچنین با شناسایی موارد جدی در بررسی و درمان آنها تسریع نمود.

در ژاپن صورت گرفته و نشان دهنده سن استخوانی پیشرفته در تیلارک زودرس بوده است (۱۰).

از جهت نیاز به درمان: در جنس مذکر تمام بیماران (۱۰۰ درصد) به نوعی نیاز به درمان پیدا کرده اند و لذا ارتباطی بین نوع بلوغ زودرس، سن قدی، سن استخوانی نیاز به درمان وجود نداشته است. در مطالعات خارجی آمار دقیقی در این مورد ارائه نشده است.

در بیماران مؤنث: تمام مبتلایان به نوع کامل پیشرونده نیاز به درمان داشته اند در حالی که در سایر گروه ها فقط ۹ درصد بیماران به درمان نیاز پیدا می کرده اند. لذا بین نوع بلوغ زودرس و نیاز به درمان ارتباط معنی داری وجود داشت. همچنین در بیماران مؤنث گروهی که سن قدی پیشرفته داشته اند بیشتر از سایر گروه ها به درمان نیاز پیدا می کرده اند و اختلاف آنها از

منابع

1. Melvin M, Grumbach and Dennis M: Puberty. Wilson, Jean D, Williams textbook of endocrinology. 9 th edition: Saunders, 1998; p. 1572-1601.

2. Dennis M, Styne MD: Puberty. Greenspan, Francis S. Basic and clinical endocrinology. Fifth edition: Appleton and Lange, 1997; p. 539-45.

3. Rosen D, P. Kelch: Precocious and delayed puberty. Becker, Kenneth L. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2 nd edition: J B Lippincott, 1995; p. 831-6.

4. Kasa JZ, P. Kelch: Precocious and delayed puberty. Degroot, Leslie. Endocrinology. Third edition: Saunders, 1995; p. 1965-73.

5. Palmert MR, Malvin HV, Boepple PA, Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long term follow up of 20 untreated patients. Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1999 Feb, 84(2): 415-23.

6. Rosenfield Robert L: The ovary and female sexual maturation. Sperling, Mark A. Pediatric endocrinology. 1 th edition: Saunders, 1996; p. 355-61.

7. Ghirri P, Bottone U, Gasperi M, Bernardini M, Coccoli L, Giovanelli R, Boldrini A. Final heights in girls with slowly progressive untreated central precocious puberty. Gynecol endocrinol. 1997 Oct; 11(5): 301-5.

8. Choubtum L, Mahachoklertwattana P, Sriphrapadang A, Preeyasombat C. Gonadotropin releasing hormone testing in premature thelarche. J-med-Assoc-Thai. 1999 Nov; 82 suppl 1: 533-8.

9. Kelin Ko. Precocious puberty: who has it? Who should be treated (editorial). J Clin endocrinol Metab. 1999 Feb; 84(2): 411-4.

10. Aritaki S, Takagi A, Someya H, Jun L. A comparison of patients with premature thelarche and idiopathic true precocious puberty in the initial stage of illness. Acta Paediatr J pn. 1997 Feb; 39(1): 21-7.