



آیا همه بیماران مبتلا به بلوغ زود رس باید درمان شوند؟

فرزانه روحانی: دانشیار، مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان، بیمارستان کودکان علی اصغر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول)

rohani.f@iums.ac.ir

آیسان سلامی خانشان: فلوشیپ غدد و متابولیسم کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

بلوغ زود رس مرکزی،
آگونیست‌های GnRH،
درمان

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۰۹

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۰۱/۱۴

بلوغ زودرس مرکزی در دختران بطور شایع رخ می‌دهد. از طرف دیگر درمان بلوغ زودرس مرکزی با آگونیست‌های هورمون‌های آزادکننده گنادوتروپین‌ها (GnRH) بطور وسیع مورد استفاده قرار می‌گیرد. آگونیست‌های GnRH با مهار محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناده، سبب توقف صفات ثانویه جنسی و پیشگیری از پیشرفت سن استخوانی و در نتیجه حفظ پتانسیل رشد قدی بیماران می‌شود. با استفاده روز افزون از آگونیست‌های GnRH، این امر مهم باید روشن شود که چه گروهی از بیماران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی از این درمان سود می‌برند. فاکتورهای مهم در انتخاب بیماران جهت درمان فوق عبارتند از: سن شروع بلوغ، سرعت پیشرفت بلوغ و قد نهایی پیش‌بینی شده. هر چه سن شروع بلوغ پایین‌تر باشد (کمتر از ۶ سالگی در دختران)، سرعت پیشرفت علائم بلوغ بیشتر باشد (تغییر از یک مرحله بلوغ به مرحله دیگر در مدت کمتر از ۳-۶ ماه) و هر چه قد نهایی پیش‌بینی شده بیماران کمتر باشد (در دختران کمتر از ۱۵۰ سانتیمتر و در پسران کمتر از ۱۶۰ سانتیمتر) این بیماران از درمان با آگونیست‌های GnRH سود بیشتری می‌برند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Rohani F, Salamikhnesan A. Whether All Patients with Central Precocious Puberty Should Be Treated? Razi J Med Sci. 2022;29(1):28-35.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با **CC BY-NC-SA 3.0** صورت گرفته است.

Review Article

Whether All Patients with Central Precocious Puberty Should Be Treated?

Farzaneh Rohani: Pediatric Growth & development Research Center ,Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, & Department of Pediatrics endocrinology and Metabolism, Ali Asghar Children's Hospital, Iran (* Corresponding author) rohani.f@iums.ir

Aysan Salamikhnesan: Pediatric Endocrinologist, Ali Asghar Children's Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Precocious puberty is the appearance of secondary sexual characteristics before 8 years old in girls and 9 years old in boys. Precocious puberty is divided into 3 groups of central, peripheral and normal variants. Central precocious puberty is accompanied by activation of hypothalamic-pituitary-gonadal axis which causes increase in secretion of Gonadotropin Releasing Hormone(GnRH) and in turn increase in secretion of gonadotropins (LH and FSH) from pituitary and consequently increase in secretion of sexual steroids (estrogen or testosterone) from gonads. This results in premature closure of growth plates and shorter final height.

GnRH agonists via suppression of hypothalamic-pituitary-gonadal axis, causes decrease sex steroid production, prevention of bone age advancement and ultimately result in increasing final height in patients. Central Precocious puberty is the most common type of precocious puberty, which has a higher prevalence in girls. Use of GnRH agonists is the best treatment for central precocious puberty.

This article reviews important factors affecting selection of patients with central precocious puberty, to be treated by GnRH agonists.

Purposes of treatment with GnRH agonist: - The main objective of treating patients with central precocious puberty is to prevent premature closure of growth plates and providing enough time for height growth to ensure normal final height. -The other purpose of treatment of these patients is to lower their psycho-social stress, emanating from precocious beginning of pubertal signs in these children and their families. - Stoppage of menarche in patients with mental retardation or cerebral paralysis that are not able to manage their menarche. The level of increase in final height after treatment with GnRH agonists on patients with precocious puberty varies.

Factors affecting final height of patients with central precocious puberty after treatment with GnRH agonists: - Pubertal beginning age: the sooner commencement of pubertal age happens, the shorter final height will be. - Advancement of bone age: this factor, at the commencement phase of treatment and its termination, is accompanied by shorter final height. This indicates that if treatment is delayed to after a specific bone age (advanced), then reviving the entire potential of final height is not feasible. Kauli and his colleagues indicated that if treatment starts prior to advancement of bone age to 12 years old, it would be more useful. - Height Standard Deviation Score (SDS): Higher SDS of patients height at the beginning or end of treatment, results in higher final height. - Target height: if target age is taller, then final height increases.

Main factors for selecting patients with central precocious puberty, for their treatment with GnRH agonists: Age of patients at the beginning of pubertal signs:

Keywords

Central Precocious Puberty,
GnRH agonists,
Treat

Received: 29/01/2022

Published: 03/04/2022

in patients with central precocious puberty, the lower is their age, the faster progresses their pubertal signs and bone age. This causes premature closure of growth plates and shorter final height. Rate of sexual maturation: patients with central precocious puberty, in terms of advancement of their pubertal signs, are divided into two groups of rapidly progressive and slowly progressive. In the latter group, pubertal signs and bone age progresses rapidly and this leads to shorter final height. Predicted adult height: the most common way of calculating predicted adult height is bayley-pinneau. In this method, final height is calculated on the basis of percentage of current height, bone age and relation between bone age and calendar age. Patients with precocious puberty, with lower predicted adult height, will have shorter final height.

- Other factors that are needed to be taken into account in treatment of central precocious puberty are: family background of precocious puberty; small for gestational age and adapted child.

Familial forms of precocious puberty are more advanced than sporadic cases. Small for gestational age children, early puberty (not precocious puberty) are turned to rapid progress in bone age and shorter final height.

In summary, groups of patients with central precocious puberty benefit from treatment with GnRH agonists are: 1- Girls with central precocious puberty under the age of 6 years old and all boys with central precocious puberty under 9 years old; 2- Girl patients with rapidly progressive central precocious puberty, the one tanner stage of whom progresses in less than 3-6 month; their velocity of height growth is more than 6 centimeters in a year; and their bone age is 1.5-2 years earlier than their calendar age; 3- Girls with central precocious puberty, predicted adult height of whom is more than 150 cm, and boys with central precocious puberty, with their predicted adult height more than 160 cm, do not require treatment and will achieve their final height.

GnRH agonists available for treatment of central Precocious puberty: Leuprolide: dose of 3.75 mg for monthly IM injection and dose of 11.25 mg for 3month IM injection; Triptorelin: dose of 3.75 mg for monthly IM injection and dose of 11.25 mg for 3month IM injection. Also doses of 22.5 mg for 6 months IM injection; Histrelin: dose of 50 mg, subcutaneous implant for one year.

Common side effects of treatment with GnRH agonists : hot flashes, headache, pain at the place of injection, local skin reaction at the place of injection, an in an uncommon manner sterile abscess at the place of injection. After termination of treatment, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, will revive again and pubertal signs appear.

Conclusion: Nowadays, GnRH agonists are widely used for treatment of central precocious puberty. This happens while age of puberty has decreased in normal population. The lower, age of patients with Precocious puberty is, rate of progress in pubertal signs is faster, final predicted adult height is lower; these patients benefit more from treatment by GnRH agonists.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Rohani F, Salamikhnesan A. Whether All Patients with Central Precocious Puberty Should Be Treated? Razi J Med Sci. 2022;29(1):28-35.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

مقدمه

بلوغ زودرس به ظهور صفات ثانویه جنسی در سن ۲/۵-۲ انحراف استاندارد زودتر از سن متوسط جمعیت نرمال اطلاق می‌شود (قبل از ۸ سالگی در دختران و قبل از ۹ سالگی در پسران) (۱). در بیشتر جوامع شروع بلوغ در دختران در حدود ۱۰/۵ سالگی و در پسران ۱۱/۵ سالگی است (۲). بلوغ زودرس به سه گروه بلوغ زودرس مرکزی، محیطی و واریانت نرمال تقسیم می‌شود. شروع بلوغ زودرس مرکزی با فعال شدن محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد همراه است. فعال شدن هیپوتالاموس سبب افزایش ترشح هورمون‌های آزادکننده گنادوتروپین‌ها (GnRH) و سپس افزایش ترشح گنادوتروپین‌ها (FSH و LH) از هیپوفیز و به دنبال آن افزایش ترشح استروئیدهای جنسی (استروژن یا تستسترون) از گنادها می‌شود. افزایش ترشح استروئیدها در هر دو جنس منجر به پیشرفت سن استخوانی و بسته شدن زودرس صفحات رشد و در نتیجه کوتاهی قد نهایی می‌شود. بلوغ زودرس مرکزی می‌تواند ایدیوپاتیک، به علت موتاسیون ژنتیک و یا همراه با انورمالیتی سیستم عصبی مرکزی باشد (۳).

درمان انتخابی بلوغ زودرس مرکزی، استفاده از آگونیست‌های GnRH است (۴). آگونیست‌های GnRH محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد را مهار می‌کند. این امر به نوبه خود به توقف ترشح استروئیدهای جنسی، توقف ظهور صفات ثانویه جنسی و ممانعت از ماچوراسیون اسکلتال و بسته شدن صفحات رشد اپی فیزی می‌شود. هدف از درمان با آگونیست‌های GnRH حفظ پتانسیل ژنتیک رشد قدی و پیشگیری از مشکلات روانی اجتماعی وابسته به بلوغ زودرس است.

از طرف دیگر امروزه روند سکولار به طرف شروع زودرس بلوغ در جامعه وجود دارد. بسیاری از دختران سالم که سن شروع بلوغشان، در زودترین سن زمان بلوغ نرمال برای جامعه می‌باشد ممکن است به‌عنوان بلوغ زودرس، تحت درمان با آگونیست‌های GnRH قرار گیرند. البته این گروه از درمان با آگونیست‌های GnRH سودی نخواهد برد و تغییری در قد نهایی آن‌ها ایجاد نخواهد شد.

از طرفی استرس و نگرانی‌های خانواده‌ها، پزشکان را به سوی درمان با آگونیست‌های GnRH سوق می‌دهد.

این مقاله به بررسی فاکتورهای مهم، جهت انتخاب بیماران بلوغ زودرس مرکزی برای درمان با آگونیست‌های GnRH می‌پردازد.

هدف از درمان با آگونیست‌های GnRH

هدف اصلی از درمان بیماران بلوغ زودرس مرکزی، پیشگیری از بسته شدن زودرس صفحات رشد و فراهم کردن زمان کافی جهت رشد قدی تا رسیدن به قد نهایی نرمال می‌باشد.

میزان افزایش قد نهایی بعد از درمان با آگونیست‌های GnRH در بیماران مبتلا به بلوغ زودرس متغیر است عواملی که بر قد نهایی این بیماران تأثیر می‌گذارد عبارتند از:

- **سن شروع بلوغ:** هر چه سن شروع بلوغ زودتر باشد، قد نهایی بدون درمان کمتر خواهد بود از طرف دیگر هر چه سن شروع بلوغ زودتر باشد و در نتیجه درمان زودتر شروع شود، قد نهایی بیماران بعد از درمان بیشتر خواهد شد.

- **پیشرفته بودن سن استخوانی:** پیشرفته بودن سن استخوانی در شروع درمان و همچنین زمان قطع درمان، با قد نهایی کمتر همراه است (۵-۷).

این مسئله نشانگر این است که اگر درمان دیر و بعد از سن استخوانی معینی (پیشرفته) شروع شود نمی‌تواند تمام پتانسیل قد نهایی را بازیابی کند. کائولی (Kauli) و همکارانش نشان دادند، اگر درمان قبل از پیشرفت سن استخوانی به ۱۲ سالگی شروع شود بسیار مفید است (۸).

میزان انحراف استاندارد قد (Height SDS): هر چه SDS قد بیمار در شروع (۹) و پایان (۷، ۹) درمان بالاتر باشد، با قد نهایی بیمار بیشتر می‌شود.

- **قد هدف (Target height):** هر چه قد هدف بیمار بلندتر باشد قد نهایی وی بیشتر خواهد شد (۵، ۱۰) این امر نشانگر تأثیر غالب فاکتورهای ژنتیک در میان عوامل دیگر بر قد نهایی است.

- **سن استخوانی در زمان پایان درمان:** هر چه سن استخوانی هنگام پایان درمان پیشرفته‌تر باشد قد نهایی کمتر خواهد شد، به بیان دیگر پتانسیل باقیمانده رشد قدی بیمار بعد از درمان کمتر خواهد شد (۵، ۱۱).

هدف دیگر درمان بیماران مبتلا به بلوغ زودرس

بود، قد نهایی متوسط ۱۵۷/۹ سانتیمتر، معادل قد هدف خودشان داشتند. گروهی که بین ۹-۸ سال درمان آن‌ها شروع شده بود قد نهایی متوسط ۱۵۳/۹ سانتیمتر داشتند که ۳ سانتیمتر کمتر از قد هدف آن‌ها بود.

از طرف دیگر در مطالعه کلتز (Kletter) و همکاران، قد نهایی ۸۷ دختر مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی که در سن متوسط ۸/۴ سال، برای متوسط ۴/۲ سال با آگونیست‌های GnRH درمان شده بودند، ۵ سانتیمتر بیشتر از قد نهایی پیش‌بینی شده قبل از درمان خودشان و قد نهایی گروه درمان نشده بود (۱۵).

قد نهایی دختران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی زیر ۶ سال، با درمان آگونیست‌های GnRH حدود ۹-۱۰ سانتیمتر و قد نهایی دختران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی ۶ تا ۸ ساله با درمان، حدود ۷-۴ سانتیمتر افزایش می‌یابد (۱۶).

اطلاعات کمی در مورد درمان پسران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی وجود دارد. بر اساس اطلاعات موجود، قد نهایی پسران بعد از درمان بطور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۱۷). همه پسران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی زیر ۹ سال باید درمان شوند (۴).

۲- سرعت پیشرفت بلوغ: بیماران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی، از نظر پیشرفت علائم بلوغ به دو گروه سریع پیشرونده (Rapidly progressive) و آهسته پیشرونده (Slowly progressive) تقسیم می‌شوند. در گروه سریع پیشرونده، درجه تکامل بلوغ (مرحله تاند) در کمتر از ۳-۶ ماه، پیشرفت می‌نماید. سرعت رشد بیشتر از ۶ سانتیمتر در سال است، سن استخوانی ۱/۵ تا ۲ سال جلوتر از سن تقویمی است.

قد نهایی کمتر از قد هدف است و قد نهایی پیش‌بینی شده در مدت پیگیری کاهش می‌یابد. در گروه آهسته پیشرونده، علائم بلوغ آهسته پیشرفت می‌کند، تغییر مراحل تانر سینه یا بیضه در مدت بیشتر از ۶ ماه رخ می‌دهد. پیشرفت سن استخوانی آهسته است و معمولاً بدون درمان قد نهایی آن‌ها صدمه نمی‌بیند (۱۶).

پالمرت (Palmer) و همکاران، ۱۶ دختر مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی نوع آهسته پیشرونده را بدون درمان برای ۱۲ سال پیگیری کردند که همه آن‌ها به

مرکزی، کاهش استرس روانی اجتماعی ناشی از شروع زودرس علائم بلوغ در این کودکان است.

این کودکان از نظر رشد فیزیکی و جسمی بزرگتر از هم سن و سالان خود هستند و به بلوغ جسمی رسیده‌اند بدون اینکه به بلوغ فکری برسند، لذا دچار استرس می‌شوند. اگرچه بعضی مطالعات افزایش استرس و اضطراب را در بچه‌های مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی گزارش کرده‌اند (۱۲)، بقیه مطالعات بین عملکرد روانی اجتماعی بیماران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی در مقایسه با گروه کنترل تفاوتی را مشاهده نکردند (۱۳). به دلیل نتایج متضاد در این زمینه جهت درمان توافق نظر در منابع مختلف وجود ندارد (۱۴).

- موارد دیگر درمان با آگونیست‌های GnRH -

- کوتاهی قد نهایی پیش‌بینی شده.
- توقف پرپود در بیماران با عقب‌ماندگی ذهنی یا فلج مغزی که قادر به مدیریت پرپود خود نیستند.

فاکتورهای مهم در تصمیم‌گیری جهت درمان بیماران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی

فاکتورهای مهم در تصمیم‌گیری جهت درمان بیماران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی ایدیو پاتیک شایع‌ترین علت بلوغ زودرس مرکزی در دختران، ایدیوپاتیک می‌باشد.

۱- سن بیمار در شروع علائم بلوغ: بیماران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی هر چه سن کمتری داشته باشند، علائم بلوغ و سن استخوانی سریع‌تر پیشرفت می‌نماید. این امر به بسته شدن زودرس صفحات رشد و کوتاهی قد نهایی منجر می‌شود (۴). لذا این گروه از بیماران، از درمان با آگونیست‌های GnRH بیشترین سود را می‌برند. لازار (Lazar) و همکاران قد نهایی ۲۲ دختر مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی با سن کمتر از ۶ سال، ۳۸ دختر بین ۶ تا ۸ سال و ۵۵ دختر بین ۹-۸ سال را که همگی قد نهایی پیش‌بینی شده مشابه (۱۵۶-۱۵۳ سانتیمتر) قبل از شروع درمان داشتند را مطالعه کردند (۹). گروهی که درمان آن‌ها قبل از ۶ سالگی شروع شده بود، قد نهایی متوسط ۱۶۲/۸ سانتیمتر داشتند درحالی‌که قد هدف آن‌ها ۱۵۹/۳ سانتیمتر بود، بیمارانی که درمان آن‌ها در ۸-۶ سالگی شروع شده

قد نهایی نرمال رسیدند (۱۸).

توصیه می‌شود همه بیماران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی برای یک دوره ۶ ماهه بعد از تشخیص، از نظر سرعت پیشرفت بلوغ، سرعت رشد قدی تحت نظر گرفته شوند (۴). مگر اینکه در زمان تشخیص بیمار، رشد سینه در مرحله تانر ۳ یا بیشتر باشد. در نتیجه بیماران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی نوع سریع پیشرونده باید درمان شوند. در حالیکه درمان در بیماران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی نوع آهسته پیشرونده پیشنهاد نمی‌شود (۱۹).

قد نهایی پیش‌بینی شده

جهت محاسبه قد نهایی پیش‌بینی شده، روش‌های متعددی وجود دارد. متداول‌ترین آن‌ها روش بایلی پینه ا (Ayley – pinneau) است که قد نهایی را بر مبنای درصد قد فعلی، بر اساس سن استخوانی و ارتباط آن با سن تقویمی محاسبه می‌کند. این روش یک فاصله اطمینان (95% confidence interval) وسیع، حدود ۶ سانتیمتر کمتر یا بیشتر از مقدار محاسبه شده دارد.

باید توجه داشت روش‌های محاسبه قد نهایی پیش‌بینی شده بر اساس سن استخوانی معمولاً در بیماران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی، قد نهایی را بیشتر تخمین می‌زنند (۲۰).

ادن (Adan) و همکارانش قد نهایی پیش‌بینی شده کمتر از ۱۵۵ سانتیمتر و یا نسبت پیک LH به FSH بیشتر از ۰/۶ را به‌عنوان کرایتریای درمان بلوغ زودرس انتخاب کردند. گروه تحت درمان درجه تکامل سینه بیشتر و سن استخوانی پیشرفته‌تر و سطح استرادیول بالاتر داشتند. گروه مبتلا به بلوغ زودرس درمان شده به قد نهایی ۱۵۹/۵ سانتیمتر، ۳ سانتیمتر بیشتر از قد نهایی پیش‌بینی شده رسیدند، در حالیکه گروه بیماران مبتلا به بلوغ زودرس درمان نشده به قد نهایی ۱۶۲/۷ سانتیمتر، ۱/۴ سانتیمتر کمتر از قد نهایی پیش‌بینی شده خودشان رسیدند (۶).

بر اساس اطلاعات موجود اگر قد نهایی پیش‌بینی شده در دختر بیشتر از ۱۵۰ سانتیمتر و در پسر بیشتر از ۱۶۰ سانتیمتر باشد این بیماران نیازمند درمان نمی‌باشند (۲۱) و به قد نهایی نرمال خواهند رسید. از جمله فاکتورهای دیگری که باید هنگام

تصمیم‌گیری جهت درمان بیماران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی در نظر گرفت، سابقه فامیلی بلوغ زودرس small for gestational age I (SGA) و فرزند خواندگی (adapted child) است.

فرم‌های فامیلیال بلوغ زودرس، خیلی پیشرفته‌تر از موارد اسپورادیک هستند (۲۲). بررسی موارد بلوغ زودرس فامیلیال به علت موتاسیون MKRN، بلوغ زود هنگام (Early) و پیشرونده را در این دختران نشان داده است (۲۳).

بچه‌هائیکه SGA متولد می‌شوند علاوه بر اینکه پرمچور آدرناکی تشدید یافته شده دارند، بلوغ زود هنگام (نه بلوغ زودرس)، با پیشرفت سریع سن استخوانی و پیشرونده بودن علائم بلوغ و کوتاهی قد نهایی دارند (۲۴).

در بچه‌هایی که به فرزند خواندگی پذیرفته می‌شوند، علائم بلوغ معمولاً پیشرونده بوده و با پیشرفت سریع سن استخوانی و کوتاهی قد نهایی است (۲۵).

درمان با آگونیست‌های GnRH

داروهای موجود در بازار، با توجه به دوز آن‌ها، می‌تواند بطور ماهانه، هر ۳ ماه یا هر ۶ ماه یکبار، به‌صورت عضلانی و با زیر جلدی تزریق شوند. دارویی که برای ۱۲ ماه بطور زیر جلدی کاشته شود نیز موجود است.

لوپرولاید (Leprolide): دوز ۳/۷۵ میلی‌گرم جهت تزریق یک‌ماهه و دوز ۱۱/۲۵ میلی‌گرم جت تزریق هر ۳ ماه یکبار - عضلانی

تریپتورلین (Triptorelin): دوز ۳/۷۵ میلی‌گرم جهت تزریق یک‌ماهه، دوز ۱۱/۲۵ میلی‌گرم جهت تزریق هر ۳ ماه یکبار و دوز ۲۲/۵ میلی‌گرم جهت تزریق هر ۶ ماه یکبار - عضلانی

هستیرلین (Histrelin): دوز ۵۰ میلی‌گرم که برای یکسال زیر پوست کاشته می‌شود.

عوارض درمان

بطور کلی آگونیست‌های GnRH داروهای بی‌خطر هستند. سردرد، گرگرفتگی، درد در محل تزریق از عوارض شایع می‌باشند. واکنش پوستی موضعی در محل تزریق و بطور ناشایع

سرعت پیشرفت علائم بلوغ بیشتر باشد و هر چه قد نهایی پیش‌بینی شده کمتر باشد، این بیماران از درمان با آگونیست‌های GnRH سود بیشتری می‌برند.

References

1. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics*. 2002;110(5):911-9.
2. Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*. 2009;123(5):e932-e9.
3. Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, Slora E, Hussey M, Dowshen SA, et al. Secondary sexual characteristics in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics*. 2012;130(5):e1058-e68.
4. Carel J-C, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123(4):e752-e62.
5. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, et al. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 1999;141(2):140-4.
6. Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment. *Clin Endocrinol*. 2002;56(3):297-302.
7. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, et al. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1371-6.
8. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzelan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. *Hormone Res Paediatr*. 1997;47(2):54-61.
9. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3483-9.
10. Bajpai A, Sharma J, Kabra M, Gupta AK, Menon P. Long-acting GnRH analogue triptorelin therapy in central isosexual precocious puberty. *Indian Pediatr*. 2002;39(7):633-9.

آبسه استریل در محل تزریق دیده شده است (۲۶).
بعضی پزشکان نگران افزایش BMI (Body Mass Index) هستند اما در بیشتر مطالعات اثر منفی آگونیست‌های GnRH روی BMI یافت نشده است (۲۷).

Bone mineral density (BMD) در ابتدا برای سن تقویمی افزایش یافته است، در مدت درمان با آگونیست‌های GnRH کاهش می‌یابد؛ اما بعد از اینکه درمان قطع شد، BMD افزایش می‌یابد. پیگیری بیماران درمان شده، سال‌ها بعد از قطع درمان، را در محدوده نرمال نشان داده است (۲۸).

در مورد افزایش میزان شیوع سندرم تخمدان پلی کیستیک در بیماران درمان شده با آگونیست‌های GnRH اتفاق نظر وجود ندارد (۲۹).

در مصرف طولانی مدت آگونیست‌های GnRH کاهش سرعت قدی و نیاز به درمان با هورمون رشد گزارش شده است (۳۰).

از آنجا که درمان با آگونیست‌های GnRH در بیماران مبتلا به کانسر پروستات با طولانی شدن فاصله کیو تی (Q-T interval) در ECG بوده است (۳۱)، انجمن غدد کودکان توصیه کرده در موارد زیر، قبل و بعد از شروع درمان ECG انجام شود.

۱- بیماران که داروهای طولانی کننده Q-T interval مصرف می‌کنند.

۲- بیماران که سابقه خانوادگی بیماری قلبی مادرزادی، آریتمی، مرگ ناگهانی یا سندرم Q-T طولانی دارند.

پس از قطع درمان، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد مجدداً فعال شده و علائم بلوغ ظاهر می‌شود و بعد از ۱/۵-۱/۲ سال پرپود رخ می‌دهد. در پیگیری طولانی مدت دخترانی که با آگونیست‌های GnRH درمان شده‌اند، سیکل‌های منظم پرپود و باروری مطابق جمعیت نرمال گزارش شده است (۳۲، ۳۳).

نتیجه‌گیری

امروزه آگونیست‌های GnRH بطور وسیع جهت درمان بلوغ زودرس مرکزی بکار می‌روند از طرف دیگر سن شروع بلوغ در جمعیت نرمال کاهش یافته است. هر چه سن بیماران مبتلا به بلوغ زودرس پایین‌تر باشد،

11. Gillis D, Karavani G, Hirsch HJ, Strich D. Time to menarche and final height after histrelin implant treatment for central precocious puberty. *J Pediatr*. 2013;163(2):532-6.
12. Mercader-Yus E, Neipp-López MC, Gómez-Méndez P, Vargas-Torcal F, Gelves-Ospina M, Puerta-Morales L, et al. Anxiety, Self-esteem and Body Image in Girls with Precocious Puberty. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2018;47(4):229-36.
13. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):891-8.
14. Ehrhardt A, Meyer-Bahlburg H. Psychosocial aspects of precocious puberty. *Hormone Res Paediatr*. 1994;41(Suppl. 2):30-5.
15. Kletter G, Kelch RP. Clinical review 60: Effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(2):331-4.
16. Franzini I, Yamamoto FM, Bolfi F, Antonini S, Nunes-Nogueira VS. GnRH analog is ineffective in increasing adult height in girls with puberty onset after 7 years of age: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(6):381-90.
17. Mul D, Bertelloni S, Carel JC, Saggese G, Chaussain J, Oostdijk W. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Hormone Res Paediatr*. 2002;58(1):1-7.
18. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):415-23.
19. Kaplowitz P, Bloch C. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20153732.
20. Lopes MC, Ramos CO, Latronico AC, Mendonça BB, Brito VN. Applicability of a novel mathematical model for the prediction of adult height and age at menarche in girls with idiopathic central precocious puberty. *Clinics*. 2018;73.
21. Krishna KB, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: Update by an international consortium. *Hormone Res Paediatr*. 2019;91(6):357-72.
22. de Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1794-800.
23. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Eng J Med*. 2013;368(26):2467-75.
24. Verkauskiene R, Petraitiene I, Wikland KA. Puberty in children born small for gestational age. *Hormone Res Paediatr*. 2013;80(2):69-77.
25. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics*. 2006;118(2):e391-e9.
26. Demirbilek H, Alikasifoglu A, Gonc NE, Ozon A, Kandemir N. Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty; validity of single luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate injection. *Clin Endocrinol*. 2012;76(1):126-30.
27. Lewis KA, Goldyn AK, West KW, Eugster EA. A single histrelin implant is effective for 2 years for treatment of central precocious puberty. *J Pediatr*. 2013;163(4):1214-6.
28. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. Management of endocrine disease: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):R79-R87.
29. Lewis KA, Eugster EA. Random luteinizing hormone often remains pubertal in children treated with the histrelin implant for central precocious puberty. *J Pediatr*. 2013;162(3):562-5.
30. Vottero A, Pedori S, Verna M, Pagano B, Cappa M, Loche S, et al. Final height in girls with central idiopathic precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1284-7.
31. Johnson SR, Nolan RC, Grant MT, Price GJ, Siafarikas A, Bint L, et al. Sterile abscess formation associated with depot leuprorelin acetate therapy for central precocious puberty. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(3):E136-E9.
32. Garnick M, Pratt C, Campion M, Shipley J, Bernardy J. 217 Increase in the electrocardiographic QTC interval in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy: Results of three randomized controlled clinical studies. *Eur Urol Suppl*. 2004;3(2):57.
33. Society PE. Drug and Therapeutics Committee Risk of Prolonged QT Interval with Gonadotropin Releasing Hormone Agonists 2017 [Accessed on November 28, 2017]. Available from: https://www.google.com/search?xsrf=ALeKk03-EeWVVict6sO5bbo3IXFIATxfRIA%3A160239965520&source=hp&ei=p62CX4WtHYToUfCFucgE&q=Drug+and+Therapeutics+Committee+Risk+of+Prolonged+QT+Interval+with+Gonadotropin+Releasing+Hormone+Agonists&oq=Drug+and+Therapeutics+Committee+Risk+of+Prolonged+QT+Interval+with+Gonadotropin+Releasing+Hormone+Agonists&gs_lcp=CgZwc3ktYWlQDFC3C1i3C2C1FmgAcAB4AIABAIgBAJIBAJgBAKABAqABAaoBB2d3cy13aXo&client=psy-ab&ved=0ahUKEwjFnIPy-6vsAhUEdBQKHfBCDkkQ4dUDCAo