

اثر آگونیست های بلند اثر LHRH در رشد طولی دختران با بلوغ زودرس سرشتی

چکیده

مقدمه: مشخصه ی بلوغ زودرس مرکزی، فعالیت زود هنگام محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد است، که به رشد و تسریع بلوغ استخوانی و بروز صفات ثانویه ی جنسی پیش از هشت سالگی در دختران و نه سالگی در پسران منجر می گردد. شایع ترین گونه ی بلوغ زودرس مرکزی در دختران گونه ی سرشتی است. کوتاهی قد در بزرگسالی، یکی از مهم ترین عوارض بلوغ زودرس مرکزی است، که ناشی از بسته شدن زود هنگام اپی فیزهاست. هدف از این پژوهش، بررسی اثر توقف بلوغ با آگونیست های LHRH در افزایش قد نهایی است. **روش کار:** در این بررسی آینده نگر، شمار ۱۵ دختر ۸ تا ۹/۵ ساله، که تشخیص بلوغ زودرس سرشتی در آنها به اثبات رسیده بود بررسی شدند. پس از اندازه گیری سن تقویمی، سن استخوانی، قد و مرحله بلوغ، تمامی بیماران تحت بررسی با داروی Decapeptyl که یک آگونیست LHRH است بصورت ۶۰ میکروگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن و به شیوه درون ماهیچه ای هر ۲۸ روز یک بار قرار گرفتند. قد پیش بینی شده نهایی قبل از درمان با قد پیش بینی شده پس از پنج سال درمان با این دارو محاسبه و مقایسه شدند. **یافته ها:** سن ۱۵ دختر با بلوغ زودرس سرشتی به هنگام مراجعه، ۸ تا ۹/۵ سال و سن استخوانی آنها، در گستره ی ۸ تا ۱۱/۵ سال بود. میانگین قد به هنگام مراجعه و پس از پنج سال تجویز داروی بالا، به ترتیب، ۱۲۸/۵۸ و ۱۴۹/۲۶ سانتی متر بود. قد پیش بینی شده نهایی بیماران پیش از درمان، ۱۵۱/۳۴±۳/۵۹۷ و پس از پنج سال درمان، ۱۵۸/۷±۴/۰۸ بود. اختلاف میانگین قد پیش بینی شده ی نهایی پس از درمان با میانگین قد پیش بینی شده ی نهایی پیش از درمان، ۷/۳۶ سانتی متر بود ($p < 0/001$). **نتیجه:** یافته های این مطالعه بیانگر این است که، درمان با آگونیست های بلند اثر LHRH، به گونه ای چشمگیر بر افزایش رشد طولی در بلوغ زودرس سرشتی اثر می گذارد، بدون آن که عوارضی در خور توجه داشته باشد.

کلید واژه ها: بلوغ زودرس، آگونیست های LHRH، رشد

دکتر زهره کرمی زاده*،
 دکتر غلامحسین
 امیر حکیمی*،
 دکتر احمد کاویانی**،
 *استاد گروه کودکان،
 **پزشک عمومی،
 دانشگاه علوم پزشکی شیراز

نویسنده مسوول:
 دکتر زهره کرمی زاده
 شیراز، بیمارستان نمازی،
 دفتر بخش کودکان
 تلفن: ۰۷۱۱-۶۲۶۵۰۲۴

مقدمه

بلوغ، دورانى است كه در فرد تغيير و تحولات جسمى - روانى رخ مى دهد. در اين دوران، دستگاه تناسلى رشد كرده و باعث بروز صفات ثانويه ي جنسى و تغيير در پراكندگى چربى بدن مى شود و با پديدار شدن اسپرماتوزنز در مردان و تخمك گذارى در زنان، فرد آمادگى توليد مثل مى يابد. همچنين، بافت استخوانى رشد پيدا كرده و با بسته شدن اپى فيز، قد نهايى فرد تعيين مى گردد [۲۰،۱]. افزون بر تغييرات جسمى در دوران بلوغ، فرد به تغييرات روانى و عاطفى هم دچار مى گردد و كار كرد اجتماعى او نيز تغيير مى كند [۲]. گاه تغييرات ياد شده ي دوران بلوغ در شماری از دختران و پسران به گونه ي زودهنگام رخ مى دهد و بلوغ زودرس را موجب مى شود. آغاز زود رس رشد در دوران بلوغ، همگام با افزايش سرعت رشد طولى، به بسته شدن زودرس اپى فيز و کاهش قد نهايى منجر مى گردد [۳].

تشخيص و درمان بهنگام بلوغ زودرس، مى تواند تكامل جنسى زودرس را تا سن طبيعى آغاز بلوغ به تاخير اندازد، صفات ثانويه ي جنسى پديد آمده را برگشت دهد، از اختلالات روحى افراد دچار بلوغ زودرس و از نگرانى پدر و مادر آنها بكاهد، خطر سوء استفاده ي جنسى را در اين گروه کاهش دهد، بارورى آنها را در آينده نگهدارى كند، خطر ابتلا به سرطان پستان، در نتيجه ي قاعدگى زودرس در دختران را کاهش دهد و سرانجام، از كوتاهى قد در بزرگسالى جلوگیری كند [۳-۵]. درمان بلوغ زودرس واقعى متوجه محور

هيپوتالاموس-هيپوفيز-گناد است. از داروهائى مانند مدروكسى پروژسترون، سيپروترون استات و آگونيست هاى هورمون آزاد كننده ي گنادوتروپين (GnRH)، در درمان بلوغ زودرس واقعى بهره گرفته شده است [۷،۶]. بررسى ها نشان مى دهد، كه برخى عوارض بلوغ زودرس، چون كوتاهى قد در بزرگسالى با مدروكسى پروژسترون يا سيپروترون استات پيشگيرى شدننى نيست [۵] اما، آگونيست هاى GnRH، كه به عنوان درمان انتخابى بلوغ زودرس واقعى مطرح هستند، مى توانند از بسيارى عوارض بلوغ زودرس، مانند پيشرفت ثانويه ي صفات جنسى، رفتارهاى پرخاشگرانه و مهم تر از همه، رشد سريع و در نتيجه، بسته شدن زود هنگام اپى فيز استخوان هاى بلند كه به کاهش قد نهايى در بزرگسالى منجر مى گردد، جلوگیری كنند. فراورده هاىي گوناگون از آگونيست هاى GnRH در دسترس هستند، كه به روش زيربوستى يا درون بينى، از آنها استفاده مى شود [۸-۱۱]. اثر بخشى مطلوب اين فراورده ها در درمان بلوغ زودرس واقعى به اثبات رسيده است [۱۲،۱۰]. نامناسب بودن شيوه ي مصرف و پذيرفته نشدن آن از سوى بيماران مشكللى است كه آشكارا بر موفقيت درمانى اين فراورده هاى صناعى GnRH اثر گذاشته است. اكنون اين مشكل با دسترسى به فراورده هاى بلند اثر از آگونيست هاى هورمون آزادكننده ي گنادوتروپين، كه به شيوه ي درون ماهيچه اى و ماهيانه تزريق مى شوند، تا اندازه اى از ميان رفته و پذيرش بهتر از سوى بيماران را در پى داشته است [۷،۶].

در اين مطالعه، اثر اين دارو در بهبود قد نهايى ۱۵

دختر که بلوغ زودرس سرشتی داشتند بررسی شد.

مواد و روش

در این پژوهش آینده نگر، شمار ۱۵ دختر ۸ تا ۹/۵ ساله که تشخیص بلوغ زودرس سرشتی در آنان به اثبات رسیده بود، مورد بررسی قرار گرفتند. آغاز علائم بلوغ پیش از سن ۹/۵ سالگی بعنوان بلوغ زودرس در نظر گرفته شد [۱۳]. علت برگزیدن این سن، پژوهشی بود، که سن بلوغ را در دختران شیراز، در گستره ی $10/8 \pm 1/1$ مشخص کرده بود. همه ی افراد برگزیده شده، سن استخوانی پیشرفته و سطح پلاسمائی FSH و LH به میزان بلوغ داشتند. مرحله ای از بلوغ که این افراد در آن مرحله مراجعه کرده بودند، بر پایه ی رده بندی تانر تعیین شده بود.

این گروه، پیش از آغاز بررسی هیچ دارویی جهت درمان بلوغ زودرس خود دریافت نکرده بودند. سن تقویمی، سن استخوانی، قد به هنگام مراجعه و مرحله ی بلوغ (بر پایه ی رده بندی تانر) در زمان مراجعه تعیین و سپس، بر پایه ی سن استخوانی به هنگام مراجعه و بر پایه ی روش بیلی-پینو [Bayley-Pinneau] [۱۴]، قد نهایی بیماران پیش از آغاز درمان پیش بینی شد. این کودکان، پس از تشخیص، تحت درمان با Decapeptyl، که یک فراورده آگونیسست بلند اثر LHRH می باشد، با میزان ۶۰ میکروگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن، به شیوه ی تزریق درون ماهیچه ای و هر ۲۸ روز یک بار قرار گرفتند. درمان و پیگیری آنان به مدت پنج سال ادامه یافت. در طول مدت درمان، هر سال با اندازه گیری FSH، LH، استرادیول و انجام سونوگرافی، توقف بلوغ تایید می شد.

قد این دختران، پس از پنج سال درمان و پیگیری پیوسته، اندازه گیری شد و پس از پایان دوره ی درمان، دیگر بار قد پیش بینی شده ی نهایی بیماران، بر پایه ی همان روش پیشین به دست آمد.

برای به دست آوردن یافته های آماری، قد پیش بینی شده ی نهایی پیش از درمان با قد پیش بینی شده ی نهایی پس از پنج سال درمان با Decapeptyl، مقایسه شد و معنی دار بودن میزان افزایش قد پیش بینی شده ی نهایی تعیین گردید.

سرعت رشد افراد تحت درمان، نیز در سال های گوناگون پس از درمان محاسبه شد. همچنین، در این پژوهش، رابطه ی اختلاف قد پیش بینی شده ی نهایی در بزرگسالی، پس از درمان پنج ساله با قد پیش بینی شده ی نهایی پیش از درمان، با عنوان D-Height، با سن تقویمی و سن استخوانی به هنگام مراجعه، قد به هنگام مراجعه، قد به دست آمده در پایان دوره ی درمان و نیز مرحله ی بلوغ به هنگام مراجعه، بر پایه ی رشد موهای زهار و مرحله ی تکامل پستان ها بررسی شد. روش آماری استفاده شده برای به دست آوردن نتایج Paired t Test بوده است.

یافته ها

بیماران، ۱۵ دختر بودند، که بلوغ زودرس سرشتی داشتند و به هنگام مراجعه برای آغاز درمان، سن آنان ۸ تا ۹/۵ سال، با میانگین ۸/۶۶ سال بود. همه ی بیماران به هنگام مراجعه، سن استخوانی پیشرفته در گستره ی ۸/۵ تا ۱۱ سال و با میانگین ۹/۸۷ سال قرار داشتند.

قد بیماران به هنگام مراجعه، در گستره ی ۱۲۱ تا ۱۳۵/۵ سانتی متر و با میانگین ۱۲۸/۵۸ سانتی متر قرار داشت و

پس از پنج سال درمان، بيماران دامنه ي قدى ۱۴۵ تا ۱۵۷ سانتى متر داشتند (ميانگين ۱۴۹/۲۶ سانتى متر). از نظر رشد پستان ها در رده بندى تانر، هشت نفر در مرحله ي دوم بلوغ، شش نفر، در مرحله ي سوم بلوغ و يك نفر، در مرحله ي چهارم بلوغ قرار داشتند. از نظر مرحله ي رشد موهاى ناحيه ي زهار در رده بندى تانر، نيز شش نفر از بيماران، در مرحله ي نخست بلوغ، هشت نفر، در مرحله ي دوم بلوغ و يك نفر، در مرحله ي چهارم قرار داشتند. ديگر ويژه گي هاى بالينى افراد مورد مطالعه، در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱: مشخصات بالينى ۱۵ دختر با بلوغ زودرس سرشتى

بیمار	سن ۱ (سال)	سن ۲ (سال)	قد ۱ (سانتی متر)	قد ۲ (سانتی متر)	مرحله ی بلوغ موهای زهار	مرحله ی بلوغ پستان ها	قد ۳ (سانتی متر)	قد ۴ (سانتی متر)	اختلاف قد ۴ با قد ۳ (سانتی متر)
۱	۸/۱۷	۹	۱۲۱	۱۴۵	۱	۲	۱۴۸/۲	۱۵۹	۱۰/۸
۲	۸/۳۳	۹/۵	۱۲۶	۱۴۹/۵	۲	۲	۱۵۲/۵	۱۶۱	۸/۵
۳	۹	۱۰/۵	۱۳۱	۱۴۷	۲	۳	۱۴۶/۷	۱۵۹/۵	۱۲/۸
۴	۸	۸/۵	۱۲۴	۱۴۶	۱	۲	۱۵۳	۱۵۸	۵
۵	۸/۸۳	۱۰	۱۲۷	۱۴۹	۲	۳	۱۵۱/۴	۱۵۶/۵	۵/۱
۶	۹/۱۷	۱۰/۵	۱۳۲	۱۵۰	۱	۲	۱۴۷/۲	۱۶۲	۱۴/۸
۷	۸/۲۵	۹/۵	۱۲۹	۱۴۹/۵	۲	۳	۴۹	۱۵۸/۵	۹/۵
۸	۹/۴۲	۱۰	۱۳۵	۱۴۸	۱	۲	۱۵۳/۵	۱۶۰	۶/۵
۹	۸	۹/۵	۱۳۲	۱۵۷	۱	۳	۱۵۸/۶	۱۶۳	۴/۴
۱۰	۹/۳۳	۱۰/۵	۱۳۰/۵	۱۵۷	۲	۲	۱۵۵/۲	۱۶۴/۵	۹/۳
۱۱	۸/۶	۹/۵	۱۲۴/۸	۱۴۷	۲	۲	۱۵۰/۸	۱۵۸/۵	۷/۷
۱۲	۸/۱۷	۱۰/۵	۱۲۳	۱۴۵	۴	۴	۱۴۷	۱۴۹	۲
۱۳	۹/۵	۱۱	۱۳۱	۱۵۲	۲	۳	۵۴	۱۵۹/۵	۵/۵
۱۴	۸	۹/۵	۱۲۹/۵	۱۴۴	۱	۲	۱۴۸	۱۵۱	۳
۱۵	۹/۲۵	۱۰	۱۳۳	۱۵۳	۲	۳	۱۵۵	۱۶۰/۵	۵/۵

سن ۱: سن تقویمی بیمار به هنگام مراجعه

سن ۲: سن استخوانی بیمار به هنگام مراجعه

قد ۱: قد بیمار به هنگام مراجعه

قد ۲: قد بیمار، پس از پنج سال درمان با آگونیسست بلند اثر LHRH

قد ۳: قد پیش بینی شده ی نهائی، پیش از آغاز درمان (هنگام مراجعه)

قد ۴: قد پیش بینی شده ی نهائی، پس از پنج سال درمان با آگونیسست بلند اثر LHRH

یک بلوغ و هشت نفر، در مرحله ی دو و یک نفر، در مرحله ی چهار بلوغ مراجعه کرده بودند. یکی از بیماران، که هم از نظر تکامل پستان ها و هم رویش موهای زهار، در مرحله ی چهار بلوغ قرار داشت، با منارک مراجعه کرده بود.

سن تقویمی، سن استخوانی، قد بیماران به هنگام مراجعه، قد بیماران در پایان پنج سال درمان و مرحله ی بلوغ بر پایه ی رشد موهای زهار و تکامل پستان ها در جدول ۱ آمده است.

قد پیش بینی شده ی نهایی بیماران پیش از درمان، ۱۵۱/۳۴ سانتی متر، با انحراف معیار ۳/۵۹۷ بود. پس از پنج سال درمان با Decapeptyl، میانگین قد پیش بینی شده ی نهایی به ۱۵۸/۷ سانتی متر با انحراف معیار ۴/۰۸۳ رسید. اختلاف میانگین قد پیش بینی شده ی نهایی پس از درمان، با میانگین قد پیش بینی شده ی نهایی پیش از درمان، ۷/۳۶ سانتی متر بود، که از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/001$).

میانگین سرعت رشد بیماران در سال های گوناگون پس از درمان، به ترتیب: $6/5 \pm 1/6$ سانتی متر، در سال نخست درمان، $5/5 \pm 1/2$ سانتی متر، در سال دوم درمان، $3/9 \pm 1/3$ سانتی متر، در سال سوم درمان، $2/9 \pm 1$ سانتی متر در سال چهارم درمان و $2/1 \pm 0/6$ سانتی متر در سال پنجم درمان بود، که نشان دهنده ی کاهش تدریجی سرعت رشد در طول درمان بوده است. بررسی اختلاف قد پیش بینی شده نهایی پیش و پس از درمان، نشان می دهد، که متغیرهایی مانند سن تقویمی به هنگام مراجعه، سن استخوانی، قد در آغاز درمان، قد در پایان درمان و مراحل گوناگون بلوغ، بر میزان افزایش قد پیش بینی شده ی نهایی پس از درمان، اثری معنی دار ندارد ($p < 0/001$).

بحث

درمان بلند مدت دختران دچار بلوغ زودرس سرشتی، که شایع ترین گونه ی بلوغ زودرس مرکزی در دختران است با Decapeptyl به شیوه ی تزریق درون ماهیچه ای هر ۲۸ روز یک بار، می تواند از یکی از مهم ترین عوارض بلوغ زودرس جنسی، که کوتاهی قد در بزرگسالی است، جلوگیری کند. نتیجه ی به دست آمده، قابل مقایسه با بررسی های انجام شده ی دیگر است. در بررسی منزفیلد و همکارانش، نه دختر با بلوغ زودرس مرکزی با Decapeptyl با میزان ۶۰ میکروگرم برای هر کیلو گرم وزن بدن، برای مدت ۱۸ ماه بررسی شدند. افزایش قد پیش بینی شده ی نهایی، ۳/۳ سانتی متر بوده است ($p < 0/01$) [۱۵]. در بررسی کنونی، این میزان ۷/۳۶ سانتی متر بود ($p < 0/001$) که قابل توجه تر بودن رقم به دست آمده را نشان می دهد، که علت آن را، می توان در مدت زمان بلند تر درمان دانست.

در پژوهشی دیگر، قد پیش بینی شده ی نهایی، از $154/5 \pm 4$ سانتی متر در آغاز درمان، به $160/3 \pm 3/9$ سانتی متر، پس از چهار سال درمان رسیده بود [۳]، که افزایش قد پیش بینی شده ی نهایی، به میزان ۵/۸ سانتی متر را نشان می دهد که قابل توجه بوده است. در بررسی کومیت (Comite) [۱۶] و همکارانش، قد پیش بینی شده ی نهایی، از $156/4 \pm 2$ سانتی متر، پیش از درمان، به $162/3 \pm 2/3$ سانتی متر دو سال پس از درمان و به $163/4 \pm 2/4$ سانتی متر پس از سه سال درمان رسید و در پنج تن از بیماران، که چهار سال درمان شده بودند، میانگین افزایش قد پیش بینی شده ی نهایی، ۵/۵ سانتی متر بوده است، که همه، نتایج چشمگیر بوده اند.

در سال، پس از چهار سال درمان با آگونیست LHRH هستند [۶].

در بررسی دیگر، کاهش سرعت رشد، از 11 ± 0.8 سانتی متر در سال، پیش از درمان، به 5.7 ± 0.4 سانتی متر در سال دوم درمان و سپس، به 3.7 ± 0.7 سانتی متر در سال چهارم درمان، گزارش شده است [۱۲].

در بررسی کنونی، نیز هر چند سرعت رشد بیماران پیش از درمان در دست نبود، اما کاهش چشمگیر سرعت رشد، از 6.5 ± 1.6 سانتی متر در سال نخست درمان، به 2.1 ± 0.6 سانتی متر در سال، پس از پنج سال درمان دیده می شود، که با بررسی های همانند قابل مقایسه است.

در این پژوهش، اثر دیگر متغیرها، مانند سن تقویمی به هنگام مراجعه، سن استخوانی بیماران به هنگام مراجعه، قد آغاز و پایان درمان و مرحله ی بلوغ، بر پایه ی رشد موهای زهار و مرحله ی رشد پستان ها بر افزایش قد پیش بینی شده ی نهایی، نیز بررسی گردید. در هیچ یک از این موارد، رابطه ای معنی دار میان متغیرهای یاد شده و میزان افزایش قد نهایی به دست نیامد ($p > 0.1$).

نتیجه گیری

درمان دراز مدت با Decapeptyl در دختران دچار بلوغ زودرس سرشتی می تواند با کاهش سرعت رشد بیماران و افزایش چشمگیر قد پیش بینی شده ی نهایی در بیماران، اثری به سزا در برآورده ساختن اهداف درمانی که یکی از موارد آن، جلوگیری از کوتاهی قد در بزرگسالی است داشته باشد.

بررسی کنونی، با $7/36$ سانتی متر افزایش قد پیش بینی شده ی نهایی به طور میانگین، موفقیت درمان بلند مدت با Decapeptyl را در افزایش قد پیش بینی شده ی نهایی نمایان می سازد.

برخی بررسی ها، قد نهایی در بزرگسالی (نه قد پیش بینی شده ی نهایی) را با قد پیش بینی شده ی آغازین مقایسه کرده اند. در یکی از این بررسی ها، کسانی که پنج تا شش سال با دسلورلین (Deslorelin)، یک آگونیست LHRH، به صورت زیر پوستی و روزانه، درمان شده بودند، قد بزرگسالی آنها به طور میانگین $15/9$ سانتی متر و در آنهایی که شش سال درمان شده بودند، 18 سانتی متر بیشتر از قد پیش بینی شده نهایی پیش از آغاز درمان بوده است [۶].

این یافته، بیانگر موفقیت آگونیست های LHRH در افزایش قد نهایی بیماران دچار بلوغ زودرس مرکزی است. هر چند این بررسی در باره ی تزریق روزانه و زیر پوستی یک آگونیست LHRH بوده است، اما از آنجا که یافته های بررسی بر روی آنهایی که با فراورده های بلند اثر قابل تزریق ماهیچه ای ماهیانه درمان شده بودند با یافته های درمان زیر پوستی و درون بینی فراورده های LHRH قابل قیاس است [۶]، می توان گفت، که اگر بیماران مورد مطالعه ی کنونی تا دستیابی به قد نهایی پیگیری شوند، به دست آوردن یافته های همانند دور از انتظار نیست.

در باره ی سرعت رشد بیماران، نیز پژوهش هایی وجود دارد، که نشان دهنده ی کاهش سرعت رشد، از $11/7$ سانتی متر در سال پیش از درمان، به $4/7$ سانتی متر

The Effect of Long-Acting LHRH Agonists on Linear Growth of Girls with Constitutional Precocious Puberty

Background: Central precocious puberty (CPP) is characterized by premature activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, resulting in accelerated growth and bone maturation with clinical signs of puberty before the age of 8 years in girls. The most common type of CPP in girls is the constitutional type. Short adult stature is one of the most important outcomes of CPP that is due to early closure of epiphyses. The aim of this study was to determine the effect of a LHRH agonist on the final height of girls with precocious puberty. **Materials and Methods:** In this prospective study, 15 girls with a definite diagnosis of precocious puberty were selected and treated with decapeptyl, a long-acting LHRH agonist, 60 µg per kilogram of body weight as i.m. injections every 28 days. **Results:** The age and bone age ranges of the patients were 8-9.5 and 8-11.5 years, respectively. The predicted adult height increased from 151.34±3.6 cm at the beginning of treatment to 158.7±4.08 cm on the last examination after 5 years of treatment (p<0.001). **Conclusion:** The present data indicates that treatment with long-acting LHRH-agonists markedly affects final height in CPP without any significant complications.

Keywords: Precocious puberty, LHRH agonists, Growth

Z. Karamizadeh, M.D.*,
G.H. Amirhakimi,
M.D.*,
A. Kaviani, M.D. **,
* Professor of
Pediatrics,
**General Practitioner,
Shiraz University of
Medical Sciences

Correspondence:
Z. Karamizadeh
Department of
Pediatrics, Division of
Endocrinology,
Nemazee Hospital,
Shiraz, Iran
Tel: +98-711-6265024

- [1]Wheeler MD, Styne DM: The treatment of precocious puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;37(6):1255-71.
- [2]Kletter GM, Kelch RP: Clinical review: Effects of gonadotropine releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:331-4.
- [3]Hofmann-Ehrhart B, Schulz U, Kluge M, et al.: Long term experiences with a long-acting gonadotropine releasing hormone analogue in therapy of central precocious puberty, effect on body growth. *Wien Klin Wochenschr* 1995;107(14):413-17.
- [4]Grumbach MM, Styne DM: Sexual precocity. In: Wilson GD, Foster DW, eds. *William's textbook of endocrinology*. 8th ed. Philadelphia, USA: W.B. Saunders Co., 1992;1186-1208.
- [5]Sippell WG: Diagnosis and treatment of general precocious puberty. Can final height be improved? *Horm Res* 1994;41(2):14-15.
- [6]Wheeler MD, Styne DM: The treatment of precocious puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20(1):183-90.
- [7]Rosenfield RL: Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropine releasing hormone analogues. *J Pediatr* 1994;124:989-91.
- [8]Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB: Precocious puberty. A report of 96 cases. *Am J Dis Child* 1968;115(3):309-21.
- [9]Roger M, Chaussain JL, Berlier P, et al.: Long term treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long-acting preparation of D-top6 LHRH microcapsules. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62(4):670-77.
- [10]Luder AS, Holland FJ, Costigan DC, et al: Intranasal and subcutaneous treatment of central precocious puberty in both sexes with a long-acting analogue of LHRH. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58(6):966-72.
- [11]Neely EK: Two years results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatr* 1993;121(4):634-40.
- [12]Muhlendahi KEV, Heinrich U: Sexual precocity in Klinefelter syndrome. Report of 2 new cases with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1994;153:322-4.
- [۱۳] كرمى زاده ز، امير حكيمى غ: بررسى رشد جسمانى و ظهور صفات ثانويه جنسى در دختران شهر شيراز. *مجله پژوهش در پزشکی* سال ۲۶، ۱۳۸۱(۲): ۱۳۱-۱۲۹.
- [14]Bayley N, Samuel R, Pinneau MA, et al.: Tables for predicting adult height from skeletal; Revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952;40:423-41.
- [15]Mansfield MJ, Beardsworth DE, Loughlin JS, et al.: Long term treatment of central precocious puberty with a long-acting analogue of LHRH. Effects on somatic growth and skeletal maturation. *N Engl J Med* 1983;309(21):1286-90.
- [16]Comite F, Cassoral F, Barnes KM, et al.: LHRH analogue therapy for central precocious puberty. Long term effect on somatic growth, bone maturation, and predicted height. *JAMA* 1986;255(19):263-6.