ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ CÁC CHỈ SỐ SIÊU ÂM TỬ CUNG BUỒNG TRỨNG TRONG DẬY THÌ SỚM Ở TRẺ GÁI

Nguyễn Hồ Đan Nguyên¹, Hoàng Thị Thủy Yên¹, Nguyễn Thị Diễm Chi²

1. Bộ môn Nhi Đại học Y Dược Huế

2. Trung tâm Nhi khoa, BV Trung ương Huế

DOI: 10.47122/vjde.2020.41.17

ABSTRACT

Clinical, laboratory and ultrasonographic parameters of precocious puberty in girls

Objective: The aim of this study was to compare the clinical and laboratory parameters of idiopathic CPP and PT and investigate the diagnostic usefulness of pelvic ultrasonography to distinguish between idiopathic CPP and PT in girls with early breast development. **Methods:** Cross-sectional descriptive study. This study included 58 girls with breast development before age of 8 years who visited the clinic between May 2017 and July 2019. **Results:** A total of 58 girls were included, among whom 34 (58.62%) had CPP and 24 (41.38%) had PT. The age of pubertal onset, the percentage of height for age $>2SD$. The LH, FSH level, LH/FSH ratio and the percentage of advanced bone age showed significant differences between 2 groups. The uterine length, width, anteroposterior diameter, volume, and ovarian volume were significantly larger in the CPP group. In receiver operating characteristic analysis, a uterine length of at least 29.00mm was the most predictive parameter for CPP with an area under the curve of 0.770 (95% confidence interval, 0.641–0.870). **Conclusion:** It is difficult to differentiate between central precocious puberty (CPP) and premature thelarche (PT) in girls. Uterine and ovarian measurements by pelvic ultrasonography in girls with early pubertal development were significantly larger in the CPP group. Therefore, pelvic ultrasonography in combination with clinical and laboratory tests may be useful to distinguish between CPP and PT in girls.

Key words: Precocious puberty, Central precocious puberty, Premature thelarche, pelvic ultrasonography.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của dậy thì sớm trung ương (DTSTU) và tuyến vú phát triển sớm (TVPTS) và xác định giá trị của các chỉ số siêu âm tử cung buồng trứng trong chẩn đoán phân biệt dậy thì sớm trung ương vô căn và tuyến vú phát triển sớm ở trẻ gái. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. Nghiên cứu gồm 58 các trẻ gái có tuyến vú phát triển trước 8 tuổi từ tháng 5 năm 2017 đến tháng 7 năm 2019. **Kết quả:** Có 34 (58,62%) trẻ DTSTU và 24 (41,38%) trẻ TVPTS. Nồng độ hormone LH, FSH và tỷ số LH/FSH trong huyết thanh và tỷ lệ tuổi xương lớn hơn tuổi thực có ý nghĩa của nhóm DTSTU cao hơn nhóm TVPTS $p < 0,05$. Chiều cao, chiều rộng, chiều trước sau, thể tích tử cung và thể tích buồng trứng của nhóm DTSTU lớn hơn nhóm TVPTS $p < 0,05$. Chiều cao tử cung $> 29,00\text{mm}$ có giá trị nhất trong chẩn đoán DTSTU với AUC là 0,770 (khoảng tin cậy 95% là 0,641–0,870). **Kết luận:** Khó phân biệt DTSTU và TVPTS bằng các dấu hiệu lâm sàng. Các chỉ số của tử cung và buồng trứng trên siêu âm của nhóm DTSTU lớn hơn nhóm TVPTS có ý nghĩa về mặt thống kê. Vì vậy, nên kết hợp các chỉ số siêu âm tử cung buồng trứng với các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm sinh hóa trong chẩn đoán DTSTU ở trẻ gái.

Từ khóa: Dậy thì sớm, dậy thì sớm trung ương, tuyến vú phát triển sớm, siêu âm tử cung buồng trứng.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồ Đan Nguyên

Ngày nhận bài: 8/8/2020

Ngày phản biện khoa học: 9/9/2020

Ngày duyệt bài: 13/10/2020

Email: dr.dannguyen.92@gmail.com

Điện thoại: 0934890909

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dấu hiệu thường gặp nhất ở trẻ gái là tuyến vú phát triển. Sự phát triển của tuyến vú trước 8 tuổi ở trẻ gái là biểu hiện lâm sàng của dậy thì sớm trung ương, dậy thì sớm ngoại vi hoặc là một biến thể lành tính của dậy thì sớm (gọi là tuyến vú phát triển sớm). Các dấu hiệu lâm sàng không thể giúp phân biệt dậy thì sớm trung ương và tuyến vú phát triển sớm. Biến đổi nồng độ các hormone LH trong huyết thanh, Estradiol trong huyết thanh, cho thấy sự khác biệt giữa dậy thì sớm trung ương và tuyến vú phát triển sớm nhưng các tiêu chuẩn còn nhiều tranh cãi [3], [4]. Từ trước đến nay, nghiệm pháp kích thích bằng GnRH/aGnRH vẫn được coi là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán dậy thì sớm trung ương [3]. Tuy nhiên, nghiệm pháp này có giá thành cao, tốn thời gian và không sẵn có ở nhiều cơ sở y tế.

Trong khi đó, siêu âm tử cung buồng trứng là xét nghiệm không xâm nhập, ít tốn thời gian, sẵn có ở nhiều cơ sở y tế đang được nghiên cứu ngày càng nhiều để ứng dụng trong chẩn đoán dậy thì sớm trung ương ở trẻ gái. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của dậy thì sớm vô căn ở trẻ gái và xác định giá trị của các

chỉ số siêu âm tử cung, buồng trứng trong chẩn đoán dậy thì sớm trung ương vô căn ở trẻ gái.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Trẻ gái được chẩn đoán dậy thì sớm tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 5 năm 2017 đến tháng 7 năm 2019.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn: Trẻ gái có tuyến vú phát triển từ giai đoạn B2 trở lên (theo phân loại Marshall và Tanner) trước 8 tuổi.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Dậy thì sớm ngoại vi và dậy thì sớm trung ương có nguyên nhân.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Cỡ mẫu thuận tiện có 58 bệnh nhi đủ tiêu chuẩn chọn bệnh, phân thành 2 nhóm: dậy thì sớm trung ương hoặc tuyến vú phát triển sớm, dựa trên nghiệm pháp kích thích bằng aGnRH. Tiêm dưới da 0,1 mg Triptorelin acetate, lấy máu làm xét nghiệm nồng độ hormone FSH, LH tại thời điểm 0 và 60 phút sau khi tiêm. Nhóm dậy thì sớm trung ương khi nồng độ LH huyết thanh sau test ≥ 5 mIU/ml và nhóm tuyến vú phát triển sớm.

2.3. Xử lý số liệu: Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20, Medcalc 19.1.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của dậy thì sớm ở trẻ gái.

Bảng 3.1. Tuổi đến khám lần đầu

Tuổi đến khám lần đầu (năm)	Dậy thì sớm (n=58)		
	Trung vị (25 th -75 th)	Thấp nhất	Cao nhất
	6,46 (5,13-7,46)	0,58	9,00

Bảng 3.2. Đặc điểm phát triển tuyến vú theo phân loại Tanner

Phát triển tuyến vú theo Tanner	DTSTU'		TVPTS		p
	n	%	n	%	
B2	17	50,00	22	91,70	<0,05
B3	13	38,20	2	8,30	
B4	4	11,80	0	0,00	
Tổng	34	100,00	24	100,00	

Bảng 3.3. Đặc điểm phát triển lông mu theo phân loại Tanner

Phát triển lông mu theo Tanner	DTSTU'		TVPTS		p
	n	%	n	%	
P1	29	85,30	24	100	>0,05
P2	4	11,76	0	0	
P3	1	2,94	0	0	
Tổng	34	100	24	100	

Bảng 3.5. Tuổi xương của các đối tượng nghiên cứu

Tuổi xương	DTSTU'		TVPTS		p
	n	%	n	%	
Lớn hơn tuổi thực	22	64,70	2	8,30	<0,01
Tương đương tuổi thực	9	26,50	18	75,00	
Nhỏ hơn tuổi thực	3	8,80	4	16,70	
Tổng	34	100,00	24	100,00	

Bảng 3.6. Nồng độ hormon FHH-LH nền trong huyết thanh

Nồng độ trong huyết thanh Trung vị (25 th -75 th)	DTSTU' (n=34)	TVPTS (n=24)	p
Nồng độ LH nền (mIU/ml)	0,25 (0,10-1,20)	0,05 (0,03-0,10)	<0,01
Nồng độ FSH nền (mIU/ml)	3,24 (2,23-4,96)	1,42 (1,15-2,87)	<0,01
Tỷ số nồng độ LH/FSH	0,08 (0,05-0,28)	0,03 (0,02-0,07)	<0,01

Bảng 3.7. Nồng độ sau test aGnRH của các hormone FSH-LH

Nồng độ trong huyết thanh Trung vị (25 th -75 th)	DTSTU' (n=30)	TVPTS (n=8)	p
Nồng độ LH sau test (mIU/ml)	12,21 (7,12-26,42)	3,85 (1,53-4,71)	<0,01
Tỷ số nồng độ LH/FSH sau test	0,90 (0,40-1,57)	0,34 (0,15-0,64)	<0,01

Bảng 3.8. Nồng độ Estradiol trong huyết thanh

Nồng độ Estradiol máu (pg/ml)	DTSTU'		TVPTS		p
	n	%	n	%	
<10	20	58,80	21	87,50	>0,05
≥10	14	41,20	3	12,50	
Tổng	34	100,00	24	100,00	

Bảng 3.9. Các chỉ số siêu âm tử cung buồng trứng

Các chỉ số Trung vị (25 th -75 th)	DTSTU' (n=34)	TVPTS (n=24)	p
Chiều cao tử cung (mm)	32,00 (24,75-38,50)	23,50 (21,25-26,00)	<0,01
Chiều rộng tử cung (mm)	18,00 (14,00-24,25)	13,00 (10,25-17,00)	<0,05
Chiều trước sau tử cung (mm)	10,00 (7,38-12,25)	8,00 (6,58-9,88)	<0,05
Thể tích tử cung (ml)	2,80 (1,30-4,89)	1,36 (0,77-1,87)	<0,01
Thể tích buồng trứng (ml)	2,26 (1,11-4,33)	0,81 (0,44-1,98)	<0,01

3.2. Giá trị chẩn đoán dậy thì sớm trung ương của các chỉ số siêu âm tử cung buồng trứng

Bảng 3.10. Diện tích dưới đường cong ROC của các chỉ số siêu âm

Chỉ số	AUC	Khoảng tin cậy 95%	p
Chiều cao tử cung	0,770	0,641 - 0,870	>0,05
Chiều rộng tử cung	0,724	0,591 - 0,833	
Chiều trước sau tử cung	0,668	0,532 - 0,786	
Thể tích tử cung	0,754	0,623 - 0,857	
Thể tích buồng trứng	0,709	0,575 - 0,821

Biểu đồ 3.1. So sánh đường cong ROC của các chỉ số siêu âm tử cung buồng trứng

Biểu đồ 3.2. So sánh đường cong ROC của chiều cao tử cung và nồng độ các hormone hướng sinh dục trong huyết thanh ($p > 0,05$)

4. BÀN LUẬN

4.1. Nhận xét về tuổi

Từ bảng 3.1 và 3.2, theo nghiên cứu này, trẻ gái dậy thì sớm nằm trong độ tuổi từ 7 tháng đến 9 tuổi, và không có sự khác biệt về mặt thống kê khi so sánh tuổi xuất hiện dấu hiệu dậy thì đầu tiên của 2 nhóm nghiên cứu. Như vậy, tuổi xuất hiện dấu hiệu dậy thì đầu tiên không phải là một gợi ý để phân biệt dậy thì sớm trung ương và tuyến vú phát triển sớm.

4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của dậy thì sớm ở trẻ gái

Theo bảng 3.3, các trẻ nhóm tuyến vú phát triển sớm có tuyến vú giai đoạn B2. Trong khi đó, 50% trường hợp dậy thì sớm trung ương đến viện khi tuyến vú phát triển giai đoạn $\geq$ B3. Gonul Catli và cộng sự (2015) cũng cho kết quả nghiên cứu tương tự [2]. Theo bảng 3.4 đa số các trường hợp dậy thì sớm đến viện khi chưa có lông mu (85,30%), tương tự nghiên cứu của một số tác giả trong nước [4],[5],[6]. Bảng 3.5 cho thấy nhóm dậy thì sớm trung ương có tuổi xương lớn hơn tuổi thực cao hơn có ý nghĩa. Liat de Vries (2006) cho thấy tuổi xương của nhóm dậy thì sớm

trung ương nằm trong khoảng $1,8 \pm 1,5$ SD, cao hơn tuổi xương của nhóm tuyến vú phát triển sớm $0,5 \pm 0,7$ SD với $p < 0,001$ [10]. Các nghiên cứu khác cũng có kết quả tương tự [8],[13]. Tuy nhiên, có 4 trường hợp dậy thì sớm trung ương có tuổi xương nhỏ hơn tuổi thực, vì tuổi xương bị ảnh hưởng bởi rất nhiều yếu tố các yếu tố vi lượng trong khẩu phần hàng ngày; chế độ lao động, luyện tập; các bệnh lý kèm theo.

Bảng 3.6 và 3.7 cho thấy nồng độ các hormon trục sinh dục FSH-LH trước và sau test aGnRH của nhóm dậy thì sớm trung ương cao hơn có ý nghĩa, $p < 0,05$. Đây là cơ sở để ứng dụng đo nồng độ các hormone hướng sinh dục trong huyết thanh để chẩn đoán dậy thì sớm trung ương. Tuy nhiên, các giá trị tiêu chuẩn vẫn chưa thống nhất. Nồng độ LH nền trong huyết thanh $< 0,1$ UI/l ở trẻ tiền dậy thì. Một nghiên cứu dùng ngưỡng LH nền trong huyết thanh $> 0,2$ UI/l để xác định trẻ gái dậy thì đạt được độ nhạy, độ đặc hiệu 100%. Tuy nhiên, 50% trẻ gái dậy thì giai đoạn B2 có nồng độ LH nền trong huyết thanh ở mức tiền dậy thì [3]. So với LH, FSH ít có giá trị hơn vì ít thay đổi trong quá trình

dậy thì. Một số nghiên cứu đưa ra các tiêu chuẩn chẩn đoán cho nồng độ FSH nên trong huyết thanh nhưng có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp [3], [11]. Ngược lại, nồng độ hormone sinh dục nữ (Estradiol) huyết thanh lại không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu (bảng 3.7), tương tự với các nghiên cứu trước đây, của Liat de Vries (2004), Jung Yu (2015) [8], [10]. Tương đồng với một số nghiên cứu trước đây, bảng 3.9 cho thấy các chỉ số siêu âm tử cung buồng trứng có giá trị trong chẩn đoán phân biệt dậy thì sớm trung ương và tuyến vú phát triển sớm bao gồm chiều cao tử cung, chiều rộng tử cung, chiều trước sau tử cung, thể tích tử cung và thể tích buồng trứng với $p < 0,05$ [9],[10],[12],[13].

4.3. Giá trị chẩn đoán dậy thì sớm trung ương của các chỉ số siêu âm tử cung – buồng trứng

Theo biểu đồ 3.1 và bảng 3.10 chiều cao tử cung $> 29,00\text{mm}$ có giá trị cao nhất với AUC lớn nhất là 0,770, độ nhạy 70,59%, độ đặc hiệu 87,50%). Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu trước đây. Binay và cộng sự nhận thấy chiều cao tử cung $>30\text{mm}$ có độ nhạy 93,10% và độ đặc hiệu 86,60% trong chẩn đoán phân biệt dậy thì sớm trung ương và tuyến vú phát triển sớm [7]. Badouraki và cộng sự (2008) dùng tiêu chuẩn chiều cao tử cung $>31,85\text{mm}$ thu được độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 85,70% và 91,70% [13]. De Vries chọn tiêu chuẩn chiều cao tử cung là 34mm với độ nhạy là 80,20%, độ đặc hiệu 57,80% và tác giả Jung Yu chọn chiều cao tử cung $>22\text{mm}$ với độ nhạy 83,30% và độ đặc hiệu 33,90% [8], [10]. Nghiên cứu về giá trị của chiều rộng tử cung, Liat de Vries cùng cộng sự (2006) cho thấy chiều rộng tử cung $>15\text{mm}$ có độ nhạy 67,90%, độ đặc hiệu 100% [10]. Gần đây, nghiên cứu của Wen và cộng sự năm 2018, cho kết quả chiều rộng tử cung $\geq 16,90\text{mm}$ có độ nhạy 70,83% và độ đặc hiệu 95,92%, khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [18]. Sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán thấp hơn, Jung Yu và cộng sự cho kết quả, chiều rộng tử cung $\geq 7,60\text{mm}$ có độ nhạy 71%, độ đặc hiệu 56,50% [12]. Chiều trước sau tử cung cũng có

giá trị nhất định trong chẩn đoán phân biệt 2 nhóm đối tượng này. Năm 2006, Liat de Vries cùng cộng sự nghiên cứu thấy chiều trước sau tử cung $> 8\text{mm}$ có độ nhạy 82,50%, độ đặc hiệu 76,40% trong chẩn đoán phân biệt dậy thì sớm trung ương và tuyến vú phát triển sớm [10]. Nghiên cứu của Jung Yu và cộng sự (2015) cũng cho kết quả tương tự, chiều trước sau tử cung $>8,8\text{mm}$ có độ nhạy 73,10% và độ đặc hiệu 61,30% trong chẩn đoán phân biệt 2 thể dậy thì sớm nói trên [8]. So với các nghiên cứu trước, nghiên cứu này có độ nhạy thấp hơn. Chỉ số thể tích tử cung đã được khá nhiều tác giả nghiên cứu.

Haber và cộng sự (1995) nhận thấy thể tích tử cung $>1,80\text{ml}$ có độ nhạy và độ đặc hiệu lên đến 100% khi so sánh nhóm dậy thì sớm trung ương với nhóm tuyến vú phát triển sớm [12]. Theo Liat de Vries- thể tích tử cung $>1,96\text{ml}$ có độ nhạy 88,80% và độ đặc hiệu 89,40% [10]. Trong khi đó, Badouraki và các cộng sự (2008) nhận thấy thể tích tử cung $>2,99\text{ml}$ có độ nhạy 85,70% và độ đặc hiệu 75,00% có thể do 26/50 (52%) trẻ dậy thì sớm trung ương trong nghiên cứu này có độ tuổi lớn hơn 8 đến 10, với những giai đoạn dậy thì muộn hơn [13], trong khi đó nghiên cứu chúng tôi tuổi trung bình là 6,4 (Bảng 3.1). Giá trị của thể tích buồng trứng trong chẩn đoán dậy thì sớm: Theo Haber và cộng sự (1995) thể tích buồng trứng $>1,20\text{ml}$ có độ nhạy 82,00% và độ đặc hiệu 95,00% [12]. Badouraki và cộng sự (2008) nhận thấy thể tích buồng trứng $>1,60\text{ml}$ có độ nhạy 85,70% và độ đặc hiệu 75% [13].

Kết quả nghiên cứu của Binay và cộng sự (2014) cho thấy thể tích buồng trứng $>1,3\text{ml}$ có độ nhạy 72,70% và độ đặc hiệu 90,00% [7]. So với các nghiên cứu trên, bảng 3.10 cho thấy có tiêu chuẩn chẩn đoán của thể tích buồng trứng nhỏ hơn, độ đặc hiệu thấp hơn nhưng độ nhạy tương đương. Có thể thấy không chỉ chịu ảnh hưởng của chủng tộc, thể tích buồng trứng còn phụ thuộc vào độ tuổi của trẻ.

Khi so sánh diện tích dưới đường cong ROC của chiều cao tử cung với nồng độ các hormone FSH-LH không thấy sự khác biệt

($p>0,05$). Như vậy chiều cao tử cung có giá trị chẩn đoán tương đương nồng độ hormone FSH-LH trong huyết thanh. Kết quả này cũng tương đương với các nghiên cứu khác [7],[9].

5. KẾT LUẬN

5.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của dậy thì sớm ở trẻ gái:

Tuổi xuất hiện dấu hiệu dậy thì đầu tiên là 6,17 (4,67-7,12) tuổi, Nhóm dậy thì sớm trung ương có 50,00% có tuyến vú B3 trở lên ($p<0,05$). 64,70% nhóm dậy thì sớm trung ương có tuổi xương lớn hơn tuổi thực. Nồng độ các hormone FSH-LH huyết thanh trước test và sau test của nhóm dậy thì sớm trung ương đều lớn hơn nhóm tuyến vú phát triển sớm có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$). Chiều cao tử cung, chiều rộng tử cung, chiều trước sau tử cung, thể tích tử cung, thể tích buồng trứng có giá trị trong chẩn đoán phân biệt dậy thì sớm trung ương và tuyến vú phát triển sớm.

5.2. Giá trị chẩn đoán dậy thì sớm trung ương của các chỉ số siêu âm:

Chiều cao tử cung $>29,00\text{mm}$ có giá trị dậy thì sớm trung ương với diện tích dưới đường cong ROC lớn nhất-AUC là 0,770, $p<0,001$ với độ nhạy 70,59%, độ đặc hiệu 87,50%. Không có sự khác biệt khi so sánh diện tích dưới đường cong ROC của chiều cao tử cung với nồng độ các hormone FSH-LH huyết thanh ($p>0,05$).

6. KIẾN NGHỊ

Có thể kết hợp siêu âm tử cung buồng trứng với các dữ kiện lâm sàng, tuổi xương và xét nghiệm hormone trong huyết thanh để định hướng chẩn đoán dậy thì sớm trung ương ở trẻ gái, khi không thể sử dụng các nghiệm pháp động để xác định chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Carel J.-C., Léger J. (2008), "Precocious puberty: Clinical practice", *The New England Journal of Medicine*, 358 pp. 2366-2377.
2. Catli G., Erdem P., Anik A., et al (2015), "Clinical and laboratory findings in the differential diagnosis of central precocious puberty and premature thelarche", *Turk Pediatri Ars*, 50 (1), pp. 20-26.
3. Ou-Yang L. X., Yang F. (2017), "Diagnostic value of baseline serum luteinizing hormone level for central precocious puberty in girls", *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 19 (7), pp. 729-733.
4. Nguyễn Thị Hồng Đào (2013), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và các yếu tố liên quan đến trẻ gái dậy thì sớm hoàn toàn tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bình Định*, Luận án chuyên khoa cấp II, Đại học Y Dược Huế, Huế, tr. 40,52,60.
5. Đặng Thị Yên (2015), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng dậy thì sớm ở trẻ em gái*, Luận văn Thạc sĩ y học, Đại học Y Dược Huế, Huế, tr. 33-34.
6. Lê Ngọc Duy (2018), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả dậy thì sớm trung ương*, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, tr. 59,62,69.
7. Binay C., Simsek E., Bal C. (2014), "The correlation between GnRH stimulation testing and obstetric ultrasonographic parameters in precocious puberty", *Journal Pediatric Endocrine Met*, 27 (11-12), pp. 1193-1199.
8. Yu J., Shin H. Y., Lee S. H., et al (2015), "Usefulness of pelvic ultrasonography for the diagnosis of central precocious puberty in girls", *Korean Journal Pediatric*, 58 (8), pp. 294-300.
9. Lee S. H., Joo E. Y., Lee J. E., et al (2016), "The Diagnostic Value of Pelvic Ultrasound in Girls with Central Precocious Puberty", *Chonnam Medicine Journal*, 52 (1), pp. 70-74.
- de Vries L., Horev G., Schwartz M., et al (2006), "Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche", *European Journal of Endocrinology*, 154 pp. 891-898.