



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜR ADRENARŞLI HASTALARDA PARMAK ORANLARI İLE
HORMON DÜZEYLERİ VE METABOLİK SENDROM
KOMPONENTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Pınar KOÇ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS

2021



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜR ADRENARŞLI HASTALARDA PARMAK ORANLARI İLE
HORMON DÜZEYLERİ VE METABOLİK SENDROM
KOMPONENTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Pınar KOÇ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Ayça KÖMÜRLÜOĞLU TAN

YARDIMCI DANIŞMAN

Doç. Dr. Nurullah ÇELİK

SİVAS

2021

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Doç. Dr. Nurullah ÇELİK

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Ayça KÖMÜRLÜOĞLU TAN

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Tuba KASAP

Bu tez,/...../..... tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İlhan ÇETİN

Tıp Fakóltesi Dekanı



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte kurulunun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile yürürlüğe giren tez yazım kılavuzuna göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince kendisinden çok şey öğrendiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez hazırlama süresince bana yardımcı olan tez danışmanım Sayın Dr. Öğretim Üyesi Ayça KÖMÜRLÜOĞLU TAN'a ve yardımcı tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nurullah ÇELİK'e,

Eğitimime katkıda bulunan bölümümüzün diğer öğretim üyeleri Sayın Doç. Dr. Elif ÜNVER KORGALI, Sayın Dr. Öğretim Üyesi Mahmut EKİCİ, Sayın Dr. Öğretim Üyesi Fatih KILIÇBAY, Sayın Dr. Öğretim Üyesi Gaffari TUNÇ'a,

Asistanlık döneminde beraber çalıştığım asistan, hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personellerine,

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerini gerçekleştiren Sayın Dr. Öğretim Üyesi Ziynet ÇINAR'a, destekleri için sevgili Işık Ecem KILIÇ'a,

Bugünlere gelmemde büyük paya sahip olan, sevgilerini ve desteklerini hiç esirgemeyen aileme, en büyük destekçim, varlığıyla huzur bulduğum, yoğun çalışma koşullarıma sabır gösteren, çalışma süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan, sevgisini ve ilgisini her an hissettiğim hayat arkadaşım Fırat'a ve çalışmam süresince gösterdiği anlayış için minik yavrum, şükür sebebim Barlas Turanım'a teşekkür ederim.

Dr. Pınar KOÇ

Sivas, 2021

ÖZET

PREMATÜR ADRENARŞLI HASTALARDA PARMAK ORANLARI İLE HORMON DÜZEYLERİ VE METABOLİK SENDROM KOMPONENTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Pınar KOÇ

Uzmanlık Tezi,

2021

Giriş ve Amaç: Prematür adrenarş (PA), diğer klinik ergenlik belirtileri olmadan kızlarda 8 yaş erkeklerde 9 yaşından önce pubik ve/veya aksiller kıllanma varlığı için kullanılan klinik bir terimdir. PA, adrenal androjen üretiminin, özellikle de dehidroepiandrosteronsülfat (DHEA-S) üretiminin alışılmadık derecede erken yaşlarda başladığı, normalin yaygın bir varyasyonudur. Adrenal androjen üretimindeki erken artış olan PA, benign bir durumdur ve tedavi gerektirmez ancak PA'lı olgu gruplarının uzun süreli izleminde hiperinsülinizm, ovaryan hiperandrojenizm, polikistik over sendromu (PKOS), anormal lipid profili birlikteliği bildirilmektedir. Metabolik sendrom (MeS); obezite, insülin direnci, yüksek kan basıncı, yüksek açlık kan şekeri, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve yüksek trigliserit (TG) ile seyreden bir durumdur. Yetişkinlerde MeS teşhisi, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. PA'nın ise MeS'nin öncüsü olduğu düşünülmektedir ve PA MeS'nin bir veya birden fazla komponenti ile birliktelik gösterebilir. Parmak oranı (2P:4P), intrauterin cinsiyet hormonlarına maruz kalma seviyelerinin bir biyolojik belirtecidir; bu biyobelirtecin, prenatal androjen maruziyeti ile negatif; prenatal östrojen maruziyeti ile pozitif yönde ilişkili olduğuna yönelik güçlü kanıtlar mevcuttur. Dördüncü parmak uzunluğu testosteron, ikinci parmak uzunluğu ise östrojen miktarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda erkeklerde saptanan düşük 2P:4P değeri, prenatal süreçte maruz kalınan yüksek testosteron ve düşük östrojen konsantrasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Prenatal süreçte bireyin maruz kaldığı koşulları yansıtmaları bakımından son zamanlarda sıklıkla ilgi gören bir konu olan 2P:4P'ye ilişkin disiplinlerarası çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu çalışmada PA'lı olguların antropometrik ölçümleri, sosyodemografik özellikleri, hormonal ve diğer biyokimyasal parametreleri, parmak oranları belirlenecek, kontrol grubu bireyler ile

karşılaştırılacak, metabolik sendrom komponentleri ile parmak oranları arasındaki ilişki incelenecektir.

Gereç- Yöntem: 15.03.2020-15.10.2020 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji ve Genel Pediatri polikliniklerine başvuran, başvuru sırasında veya son bir yıl içinde PA tanısı almış hastalar ile aynı yaş grubundan tüylenme şikâyeti olmayan prebupertal sağlıklı kontrol grubu çocuklardan, çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan ve ebeveynleri çalışmaya katılmayı kabul edenler çalışmaya alındı. Katılımcıların, şikâyetlerinin başlangıç yaşı, vücut ağırlığı (VA), VA SDS, boy, boy SDS, Vücut kitle indeksi (VKİ), VKİ SDS, takvim yaşı, kemik yaşı, pubik kıllanma evresi, aksiller kıllanma durumu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, bel çevresi, kalça çevresi, her iki elin 2 ve 4. parmak uzunluk ölçümleri ve 2P:4P oranı takip formuna kaydedildi. 2P:4P, 2.parmak uzunluğunun 4.parmak uzunluğuna bölünmesi şeklinde hesaplandı. AIR (Average of index and ring finger) $2P+4P/2$ formülü ile, MIDRL (Multiplying index of digit ratio and lenght) $((2P+4P)/2) \times (2P/4P)$ formülü ile hesaplandı. Açlık kan şekeri, insülin, insülin direnç parametreleri (HOMA-IR, FIGR, OUICKI), androjen düzeyleri (DHEA-S, testosteron), lipid profili (total kolesterol, LDL, HDL, TG, VLDL) ve diğer biyokimyasal parametreler kaydedildi. Veriler SPSS 22. Paket programı ile değerlendirildi. Çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Bulgular: Prematür adrenarş tanılı 49 hasta ve 41 kontrol grubu birey çalışmaya alındı. Olguların %88,9'u kız cinsiyette idi. Vaka grubunun yaş ortalaması $7,078 \pm 0,74$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $7,38 \pm 0,78$ yıl idi. PA'lı olguların ortalama kemik yaşı $8,1 \pm 1,15$ yıl (en küçük 5,8 yıl – en büyük 10,8 yıl), şikâyetlerin ortalama başlangıç yaşı $6,63 \pm 1,07$ yıl idi. PA'lı hastaların ortalama doğum ağırlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p < 0,05$). Vaka grubundaki bireylerin %12,2'si gestasyon yaşına göre küçük (SGA) idi. VA, boy, VA SDS, boy SDS, vücut kitle indeksi (VKİ), VKİ SDS, bel çevresi ve kalça çevresi PA'lı vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$). PA'lı hastalarda ortalama sistolik kan basıncı (SKB) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p = 0,043$). SKB SDS, diyastolik kan basıncı (DKB), DKB SDS açısından ise vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR değeri prematür adrenarşlı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$). Diğer insülin direnç parametreleri olan FIGR ve QUICKI ortalama değeri vaka grubuna göre kontrol grubu bireylerde

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). ALT, AST, total kolesterol, LDL, VLDL, HDL, TG düzeyleri açısından ise vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). DHEA-S düzeyi vaka grubunda ortalama $85,92\pm53,61$ $\mu\text{g/dl}$, kontrol grubunda ise $27,33 \pm 26,9$ $\mu\text{g/dl}$ idi, PA'lı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). Total testosteron düzeyi açısından ise vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,096$). Parmak oranları incelendiğinde, sağ 2P:4P değeri vaka grubunda ortalama $0,958 \pm 0,033$ iken kontrol grubunda $0,95 \pm 0,032$ idi. Sol 2P:4P değeri vaka grubunda ortalama $0,972 \pm 0,037$ iken, kontrol grubunda $0,96 \pm 0,039$ idi. Vaka ve kontrol grupları arasında parmak oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Sağ el ve sol el AIR ve MIDRL ortalamaları, prematür adrenarş grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$). Parmak oranları cinsiyete göre değerlendirildiğinde kızlarda sağ 2P:4P değeri ortalama $0,958 \pm 0,031$ iken erkeklerde ortalama $0,929 \pm 0,036$ idi. Kızlarda sağ 2P:4P oranı erkeklere göre daha yüksek idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,009$). Prematür adrenarşlı hastalarda sağ 2P:4P oranı ile doğum ağırlığı, gestasyon haftası, şikayetlerin başlangıç yaşı, kemik yaşı, bel çevresi/kalça çevresi oranı, vücut ağırlığı, boy, VKİ ortalama ve SDS'leri, DHEA-S, total testosteron, 17-OH progesteron, açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR, FIGR, QUICK1 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Sol el 2P:4P ile aynı parametreler arasındaki korelasyon incelendiğinde, sol 2P:4P ile DHEA-S düzeyi arasında negatif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=-0,341$ $p=0,017$). Sol el 2P:4P oranı ile SKB SDS arasında negatif yönde, zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=-0,294$ $p=0,04$) Sol el 2P:4P oranı ile bel çevresi/kalça çevresi oranı arasında ise pozitif yönde, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,299$, $p=0,037$). Sağ MIDRL oranı ile boy SDS arasında pozitif yönde, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,648$ $p<0,001$). Sol MIDRL oranı ile kemik yaşı, VA SDS arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,505$ $p<0,001$) ($r=0,430$ $p=0,002$). Sol MIDRL oranı ile boy SDS arasında pozitif yönde, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,612$ $p<0,001$). VKİ SDS ile sağ ve sol MIDRL oranları arasında ise pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($r=0,250$ $p<0,05$) ($r=0,295$ $p<0,05$). Vaka grubundaki bireylerin sağ ve sol el MIDRL oranları ile metabolik sendrom parametreleri ve androjen düzeyleri karşılaştırıldığında, sol MIDRL oranı ile açlık kan şekeri, HOMA-IR ve DHEA-S düzeyleri arasında pozitif yönde

orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,389$ $p=0,006$), ($r=0,357$ $p=0,0012$), ($r=0,253$ $p=0,016$). Sol MIDRL oranı ile insülin direnç parametreleri FIGR ve QUICKI arasında ise negatif yönde orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=-0,324$ $p=0,023$), ($r=-0,420$ $p=0,003$). Sağ MIDRL oranı ile QUICKI arasında ise negatif yönde orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=-0,340$ $p=0,017$).

Tartışma: Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde PA'lı bireylerin kontrol grubuna göre VA, boy, VKİ ortalamaları ve SDS'leri daha yüksek idi ve kemik yaşı ılımlı derecede ileri idi. SGA oranımız literatüre göre daha düşük olarak değerlendirildi. Açlık kan şekeri, insülin ve insülin direnç parametreleri PA'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. PA'lı olgularımızın ailelerinde yüksek oranda T2DM, KVH ve PKOS mevcuttu. Bulgular doğrultusunda PA, sadece bir normal puberte varyantı olarak görülmemeli, prenatal başlangıçlı bir poliendokrin metabolik bozukluk olduğu asla unutulmamalı, tüm hastalar risk etmenleri açısından (insülin direnci, PKOS vb) yakın takip edilmelidir. Çalışma sonucumuzda PA'lı hastaların parmak oranları ile kontrol grubu bireyler arasında fark saptanmadı. Bu sonuç; PA'nın intrauterin androjen maruziyeti ile gelişmiş olması hipotezini desteklemedi. Ancak vaka sayısındaki yetersizlik ve cinsiyet dengesizliğinin de bu duruma neden olabileceği düşünüldü. MIDRL oranı ile boy SDS arasındaki ilişkilerin temel sebebi, bireylerin parmak uzunluklarının, gelişimleri ile paralellik göstermesi olarak değerlendirildi. Metabolik sendrom komponentleri ile parmak oranı parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren bulgularımız doğrultusunda (DHEA-S düzeyi, sistolik kan basıncı SDS, bel/kalça çevresi oranı ile sol el 2P:4P oranı arasındaki korelasyon, HOMA-IR, FIGR ve QUICKI ile sol MIDRL oranı arasındaki korelasyon); prematür adrenarşlı olgularda parmak oranı ölçümünün metabolik sendrom komponentleri hakkında fikir vermesi amacıyla kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Yapılacak daha geniş kapsamlı ve yüksek vaka sayısı içeren çalışmalar bu konuda daha aydınlatıcı veriler elde edilmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prematür adrenarş, parmak oranı, 2P:4P, metabolik sendrom, insülin direnci.

ABSTRACT

COMPARISON OF DIGIT RATIOS, HORMONE LEVELS AND METABOLIC SYNDROME COMPONENTS IN PATIENTS WITH PREMATURE ADRENARCH

Dr. Pınar KOÇ

Specialist Thesis,

2021

Introduction: Premature adrenarche (PA) is a clinical term used for the presence of pubic and / or axillary hair growth before the age of 9 in boys and 8 years in girls, without other clinical signs of puberty. PA is a common variation of normal; in which adrenal androgen production, particularly dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) production begins at an unusually early age. PA, which is an early increase in adrenal androgen production, is a benign condition and does not require treatment, but the association of hyperinsulinism, ovarian hyperandrogenism, polycystic ovarian syndrome (PCOS), abnormal lipid profile has been reported in the long-term follow-up of cases with PA. Metabolic syndrome (MeS); is a condition with obesity, insulin resistance, high blood pressure, high fasting blood sugar, low high density lipoprotein (HDL) and high triglycerides (TG). The diagnosis of MeS in adults has been linked to an increased risk of cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). PA is thought to be the precursor of MeS and PA may be associated with one or more components of MeS. Digit ratio (2D: 4D) is a biomarker of exposure levels to intrauterine sex hormones; There is strong evidence that this biomarker is negatively associated with prenatal androgen exposure; and positively associated with prenatal estrogen exposure. The fourth finger length is accepted as an indicator of the amount of testosterone and the second finger length as an indicator of the amount of estrogen. In this context, the low 2D: 4D value detected in men is associated with the high testosterone and low estrogen concentration exposed during the prenatal period. The number of interdisciplinary studies are increasing day by day on 2D: 4D, which has been a subject of interest recently in terms of reflecting the conditions that the individual is exposed to during prenatal process. In this study, anthropometric measurements, sociodemographic characteristics, hormonal and other biochemical parameters, digit ratios of PA cases will be determined, compared with individuals in the control group, and the relationship between metabolic syndrome components and digit ratios will be examined.

Materials and Methods: Patients who were admitted to Sivas Cumhuriyet University Medical Faculty Hospital Pediatric Endocrinology and General Pediatrics outpatient clinics between 15.03.2020-15.10.2020, diagnosed with PA and prepubertal healthy control group children without pubic hair growth at the time of admission; and who met the inclusion criteria and whose parents agreed to participate in the study were included in the study. Participants' age of onset, body weight (BW), BW SDS, height, height SDS, BMI, BMI SDS, calendar age, bone age, pubic hair growth, axillary hair growth, systolic and diastolic blood pressure, waist circumference, hip circumference, length of the 2nd and 4th fingers of both hands and the ratio of 2D: 4D were recorded on the follow-up form. 2D : 4D was calculated as the length of the 2nd finger divided by the length of the 4th finger. AIR (Average of index and ring finger) was calculated with the formula $2D + 4D / 2$, MIDRL (Multiplying index of digit ratio and length) $((2D + 4D) / 2) \times (2D / 4D)$ formula. Fasting blood glucose, insulin, insulin resistance parameters (HOMA-IR, FIGR, QUICKI), androgen levels (DHEAS, testosterone), lipid profile (total cholesterol, LDL, HDL, TG, VLDL) and other biochemical parameters were recorded. The data were evaluated with the SPSS 22. package program. The study was approved by Sivas Cumhuriyet University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee.

Results: 49 patients diagnosed with premature adrenarche and 41 control group individuals were included in the study. 88.9% of the cases were female. The mean age of the case group was $7.078 \pm .74$ years, and the mean age of the control group was 7.38 ± 0.78 years. The average bone age of patients with PA is 8.1 ± 1.15 years (minimum 5.8 years – maksimum 10.8 years). The mean age of onset of the complaints was 6.63 ± 1.07 years. The mean birth weight of the patients with PA was statistically significantly lower than the control group ($p < 0.05$). 12.2% of the individuals in the case group were small for gestational age (SGA). BW, height, BW SDS, height SDS, BMI, BMI SDS, waist circumference and hip circumference were statistically significantly higher in the case group with PA than in the control group ($p < 0.05$). The mean systolic blood pressure (SBP) in patients with PA was statistically significantly higher than the control group ($p = 0.043$). There was no statistically significant difference between the case and control groups in terms of SBP SDS, diastolic blood pressure (DBP), and SDS scores ($p > 0.05$). Fasting blood glucose, fasting insulin, HOMA-IR values were statistically significantly higher in patients with premature adrenarche compared to the control group ($p < 0.05$). The mean value of FIGR and QUICKI, which are other insulin resistance parameters, was statistically significantly higher in the control group compared to the case group ($p < 0.001$). There was

no statistically significant difference between the case and control groups in terms of ALT, AST, total cholesterol, LDL, VLDL, HDL, TG levels ($p > 0.05$). The mean DHEA-S level was $85.92 \pm 53.61 \mu\text{g/dl}$ in the case group and $27.33 \pm 26.9 \mu\text{g/dl}$ in the control group, and it was statistically significantly higher in PA patients compared to the control group ($p = 0.001$). There was no significant difference between the case and control groups in terms of total testosterone level ($p = 0.096$). When digit ratios were examined, the mean right 2D: 4D value was 0.958 ± 0.033 in the case group and 0.95 ± 0.032 in the control group. The mean left 2D: 4D value was 0.972 ± 0.037 in the case group and 0.96 ± 0.039 in the control group. There was no statistically significant difference in digit ratios between the case and control groups ($p > 0.05$). Right hand and left hand AIR and MIDR averages were statistically significantly higher in the premature adrenarche group compared to the control group ($p < 0.05$). When digit ratios were evaluated by gender, the mean right 2D: 4D value was 0.958 ± 0.031 in girls and 0.929 ± 0.036 in boys. Right 2D:4D ratio was higher in girls than boys and the difference was statistically significant ($p = 0.009$). There was no statistically significant correlation between right 2D:4D ratio and fasting blood glucose, fasting insulin, HOMA-IR, FIGR, and QUICK1. Birth weight, week of gestation, onset age of complaints, bone age, waist circumference/hip circumference ratio, body weight, height, mean BMI and SDS, DHEA-S, total testosterone, 17-OH PG in patients with premature adrenarche. When the correlation between left hand 2D:4D and the same parameters was examined, there was a negative, moderate, statistically significant correlation between left 2D:4D and the DHEAS level ($r = -0.341$ $p = 0.017$). There was a negative, weak and statistically significant correlation between the left hand 2D:4D ratio and SBP SDS ($r = -0.294$ $p = 0.04$). There was a positive, weak, statistically significant correlation between the left hand 2D:4D ratio and the waist circumference / hip circumference ratio ($r = 0.299$, $p = 0.037$). There was a positive, high and statistically significant correlation between the right MIDRL ratio and height SDS ($r = 0.648$ $p < 0.001$). There was a positive, moderate and statistically significant correlation between left MIDRL ratio and bone age, BW SDS ($r = 0.505$ $p < 0.001$), ($r = 0.430$ $p = 0.002$). There was a positive, high and statistically significant correlation between left MIDRL ratio and height SDS ($r = 0.612$ $p < 0.001$). There was a weak and positive correlation between BMI SDS and right and left MIDRL ratios, and it was statistically significant ($r = 0.250$ $p < 0.05$) ($r = 0.295$ $p < 0.05$). When the right and left-hand MIDRL ratios of individuals in the case group were compared with metabolic syndrome parameters and androgen levels, there was a moderate and statistically significant positive correlation between left MIDRL ratio and fasting blood glucose, HOMA-IR and DHEAS levels ($r = 0.389$, $p = 0.006$), ($r = 0.357$, $p = 0.0012$),

($r=0.253$, $p=0.016$). There was a moderate and statistically significant negative correlation between left MIDRL ratio and insulin resistance parameters FIGR and QUICKI ($r=-0.324$ $p=0.023$), ($r=-0.420$ $p=0.003$). There was a moderate and statistically significant negative correlation between the right MIDRL ratio and QUICKI ($r=-0.340$ $p=0.017$).

Discussion: In our study, in accordance with the literature, individuals with PA had higher BW, height, BMI averages and SDS compared to the control group, and bone age was moderately advanced. Our SGA rate was considered to be lower than the literature. Fasting blood glucose, insulin and insulin resistance parameters were found to be significantly higher in PA patients compared to the control group. There was a high rate of type 2 DM, CVD and PCOS in the families of our PA cases. In line with the findings, PA should not be seen as just a normal puberty variant, it should never be forgotten that it is a prenatal-onset polyendocrine metabolic disorder, and all patients should be closely followed in terms of risk factors (insulin resistance, PCOS, etc.). In our study, no difference was found between the digit ratios of patients with PA and control group. This result; did not support the hypothesis that PA developed with intrauterine androgen exposure. However, it was thought that the insufficient number of cases and gender imbalance may also cause this situation. The main reason for the relationship between MIDRL ratio and height SDS was considered to be the parallelism between finger lengths and growth of individuals. In line with our findings showing the relationship between metabolic syndrome components and digit ratio parameters (DHEA-S level, systolic blood pressure SDS, correlation between waist / hip circumference ratio and left hand 2D:4D ratio, correlation between HOMA-IR, FIGR and QUICKI and left MIDRL); We think that in premature adrenarche cases, digit ratio 2D:4D can be used to give an idea about metabolic syndrome components. More comprehensive studies with a higher number of cases to be conducted will provide more informative data on this subject.

Keywords: Premature adrenarche, digit ratio, 2D:4D, metabolic syndrome, insulin resistance.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
SİMGELER ve KISALTMALAR	XV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Puberte Tanımı	4
2.1.1. Kızlarda Puberte Fizyolojisi.....	4
2.1.2. Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Ekseninin Kontrolü	5
2.1.3. Pubertenin Endokrin Aracıları.....	8
2.1.4. Kızlarda Pubertede Fiziksel Değişiklikler	12
2.1.5. Ergenliğin Başlangıcı ve Zamanlaması	16
2.1.6. Kızlarda Erken Puberte.....	17
2.1.7. Erkekelerde Puberte Fizyolojisi.....	17
2.1.8. Erkeklerde Erken ergenlik.....	19
2.2. Adrenarş	20
2.2.1. İnsan Adrenal Bezin Gelişimi ve Bölgenmesi	21
2.2.2. IGF Sistemi ve İnsülin Duyarlılığı	23
2.3. Normal Puberte Varyantları	23
2.3.1. Prematür Telarş	23
2.3.2. Prematür Adrenarş	24
2.4. Metabolik Sendrom	29
2.4.1. Metabolik Sendrom Tanımı	29
2.4.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	31
2.4.3. Metabolik Sendromun Komponentleri	34
2.4.4. Metabolik Sendromda Proinflamatuvar ve Protrombotik Durumlar	39
2.4.5. Metabolik Sendrom Patofizyolojisi.....	39
2.5. Parmak Oranı (2P:4P)	41
2.5.1. Parmak Oranı Nedir?	41
2.5.2. Parmak Uzunluğu Nasıl Ölçülür?	42

2.5.3. Parmak Oranı Seksüel Dimorfizm olarak kabul edilebilir mi?	43
2.5.4 Parmak Oranı Yaşa Bağlı Olarak Değişir mi?	44
2.5.5 Parmak Oranının İlişkili Olduğu Değişkenler	44
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	47
3.1. Çalışma gruplarının seçimi	47
3.2. Laboratuvar İncelemeleri.....	48
3.3. Antropometrik Ölçümler	49
3.4. Form ve Ölçekler	50
3.5. İstatistiksel Yöntem	50
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	78
KAYNAKLAR.....	84
EKLER.....	109

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Metabolik sendrom IDF kriterleri	33
Tablo 2: Çocuklarda insülin direncinin klinik fenotipi	38
Tablo 3: Çalışmaya alınan olguların cinsiyete göre dağılımı	51
Tablo 4: Çalışmaya alınan olguların antropometrik ölçümleri	53
Tablo 5: Çalışmaya alınan olguların ebeveynlerinin antropometrik özelliklerinin değerlendirilmesi	54
Tablo 6: Çalışmaya alınan olguların bel ve kalça çevresi ölçümlerinin karşılaştırılması	55
Tablo 7: Çalışmaya alınan olguların kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması	55
Tablo 8: Çalışmaya alınan olguların insülin ve insülin direnç parametreleri açısından karşılaştırılması	56
Tablo 9: Çalışmaya alınan olguların kan lipid düzeyleri ve diğer biyokimyasal parametreleri	57
Tablo 10: Çalışmaya alınan olguların androjen düzeylerinin karşılaştırılması	58
Tablo 11: Çalışmaya alınan olguların parmak oranları ve hesaplanan parmak oran parametrelerinin karşılaştırılması	58
Tablo 12: Çalışmaya alınan olguların parmak oranlarının cinsiyetlere göre karşılaştırılması	59
Tablo 13: Prematür adrenarşlı hastalarda sağ ve sol el 2P:4P oranları ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonları	60
Tablo 14: Prematür adrenarşlı hastalarda sağ ve sol el 2P:4P oranları ile sosyodemografik özellikler ve antropometrik ölçümlerin korelasyonları	61
Tablo 15: Prematür adrenarşlı hastalarda sağ ve sol el MIDRL oranları ile sosyodemografik özellikler ve antropometrik ölçümlerin korelasyonları	62

Tablo 16: Sağ ve sol el MIDRL oranları ile androjen düzeyleri ve metabolik sendrom komponentlerinin korelasyonları	63
Tablo 17: Sol MIDRL regresyon modeli	64
Tablo 18: Sağ MIDRL regresyon modeli	65
Tablo 19: Sol 2P:4P regresyon modeli	66



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hipotalamus- Hipofiz- Over eksenı	5
Şekil 2: Fetal, çocukluk, puberte ve erişkinlik dönemlerinde gonadotropin sekresyon oranları	7
Şekil 3.1: Tanner meme gelişim evreleri	14
Şekil 3.2: Kızlarda Tanner Pubik Kılınma Evreleri	15
Şekil 4: Erkek Tanner Genital Gelişim Evrelemesi	19
Şekil 5: Parmak oranlarının ölçümü	42
Şekil 6: Dijital Kumpas	43
Şekil 7.1: Vaka grubunun cinsiyete göre dağılımı	51
Şekil 7.2: Kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı	52
Şekil 8: Sol MIDRL- boy SDS regresyon denklemi	65
Şekil 9: Sağ MIDRL- boy SDS regresyon denklemi	66
Şekil 10: Sol 2P:4P – DHEA-S regresyon denklemi	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

17-OH PG	: 17-hidroksi progesteron
2P:4P	: İkinci parmağın uzunluğunun dördüncü parmağın uzunluğuna oranı
3-βHSD	: 3-beta-hidroksisteroid dehidrojenaz
AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
AIR	: Average of index and ring finger
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspart aminotransferaz
ATPIII	: Yetişkin Tedavi Paneli III
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
CRP	: C-reaktif protein
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
DKB	: Diyastolik kan basıncı
E2	: Östradiol
ECLIA	: Elektrokemilüminesan assay
EDC	: Endokrin bozucu kimyasallar
ER	: Östrojen reseptörü
FDA	: Food and Drug Administration
FFA	: Serbest yağ asitleri
FGIR	: Fasting Glucose Insulin Ratio
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GABA	: Gama-aminobütirik asit
GH	: Büyüme hormonu
GHRH	: Growth hormon–releasing hormon
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
GPR54	: G protein-coupled receptor 54

hCG	: Human koryonik gonadotropin
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOX	: Homeobox genleri
HPA	: Hipotalamik-hipofiz-adrenal
HPO	: Hipotalama-hipofizer-ovarian aks
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
KISS1R	: Kisspeptin 1 reseptörü
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	: Luteinizan hormon
MeS	: Metabolik sendrom
MHC	: Histokompatibilite kompleksi
MIDRL	: Multiplying index of digit ratio and lenght
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NAYKH	: Alkolden bağımsız karaciğer yağlanması
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NHANES III	: The National Health and Nutrition Examination Survey
NPY	: Nöropeptid Y
OSA	: Obstrüktif uyku apnesi
PA	: Prematür adrenarş
PAI	: Plazma aterojenik indeks
PKOS	: Polikistik over sendromu
PNMT	: Fenil Etanolamin N-Metil Transferaz
PT	: Prematur telarş
QUICKI	: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
SDS	: Standart deviasyon skoru

SGA	: Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globülin
SKB	: Sistolik kan basıncı
SMR	: Cinsel Olgunluk Değerlendirmesi
SULTA2A1	: Sulfotransferaz
T2DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
TG	: Trigliserit
TSH	: Tiroid stimulan hormonu
VA	: Vücut ağırlığı
VKI	: Vücut kitle indeksi
ZF	: Zona fasikülata
ZG	: Zona glomeruloza
ZR	: Zona retikularis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prematür adrenarş (PA), diğer klinik ergenlik belirtileri olmadan kızlarda 8 yaş erkeklerde 9 yaşından önce pubik ve/veya aksiller kıllanma varlığı için kullanılan klinik bir terimdir. PA, adrenal androjen üretiminin, özellikle de dehidroepiandrosteronsülfat (DHEA-S) üretiminin alışılmadık derecede erken yaşlarda başladığı, normalin yaygın bir varyasyonudur (1). Etiyolojisinde adrenal bezlerin erken aktivasyonu, genetik faktörler rol oynamaktadır. PA bir ekartasyon tanısıdır, puberte prekoks, konjenital adrenal hiperplazi ve virilizan adrenal/gonadal tümörler ekarte edilmelidir (2). Benign bir durumdur ve tedavi gerektirmez ancak PA'lı olgu gruplarının uzun süreli izleminde hiperinsülinizm, ovarian hiperandrojenizm, anormal lipid profili birlikteliği bildirilmektedir. Buna neden olan anahtar faktörün hiperinsülinemi olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda PA'lı hastalarda ortalama vücut kitle indeksi (VKİ), boya göre ağırlık, insülin düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Prematür adrenarş olan kızların yetişkinlikte insülin direnci ve metabolik sendrom (MeS) komponentleri için erkeklerle göre artmış risk altında olduğu görülmektedir ve bazı popülasyonlarda daha yüksek polikistik over sendromu (PKOS) insidansına sahip oldukları bilinmektedir (3, 4). Metabolik sendrom; obezite, insülin direnci, yüksek tansiyon, yüksek açlık kan şekeri, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve yüksek trigliserit (TG) ile seyreden bir durumdur. PA'nın ise MeS'nin öncüsü olduğu düşünülmektedir ve PA MeS'nin bir veya birden fazla komponenti ile birliktelik gösterebilir (4, 5).

Son zamanlarda prenatal dönemde maruz kalınan koşullar ve bu koşulların birey üzerindeki etkileri büyük ilgi görmeye başlamıştır. Intrauterin dönemde maruz kalınan koşulların bireyin yetişkinlik sürecine ne tür etkilerde bulunacağı ve bunların önlenebilir olup-olmadığı merak konusudur. Prenatal sürecin bireyin gelişimi üzerindeki kalıcı etkilerini, postnatal dönemde yapılacak ölçüm ve incelemeler vasıtasıyla tam olarak belirlemek mümkün değildir. Bu bağlamda yeni ve tatminkâr açıklamalar gerekli hale gelmiştir.

Prenatal dönemdeki cinsiyet hormon düzeyleri, bazı seksüel dimorfizm olarak kabul edilen cinsiyet farklılıklarının ortaya çıkmasının yanında parmak uzunluklarını da etkileyerek parmak oranını (2P:4P) da belirler. Dördüncü parmak uzunluğu

testosteron, ikinci parmak uzunluğu ise östrojen miktarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda erkeklerde saptanan düşük 2P:4P değerini, prenatal süreçte maruz kalınan yüksek testosteron ve düşük östrojen konsantrasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Kadınlarda ise yüksek parmak oranı erkeklerin aksine, prenatal dönemde maruz kalınan yüksek östrojen ve düşük testosteron konsantrasyonunun bir göstergesi olarak düşünülmektedir (6, 7). Bu oranların doğumdan itibaren sabitlendiği ve yaşam boyu değişmediğine yönelik güçlü kanıtlar mevcuttur. Bununla birlikte parmak oranlarında özellikle çocuklarda çok küçük miktarlarda değişikliklerin görüldüğünü bildiren sınırlı sayıda çalışma da mevcuttur (8).

Gestasyonel sürecin 8 ila 12. haftalarında, erkek fetüste cinsiyete ilişkin bazı gelişmeler meydana gelmeye başlar. İntrauterin androjen konsantrasyonu, bireyin parmak oranını belirler. Omurgalılarda bulunan ve androjenler sayesinde faaliyete geçen HOX (homeobox) genleri, vücudun büyüme ve gelişiminden sorumlu genlerdir. HOX genleri bir bakıma, uzuvların ve organların nasıl gelişeceğini belirlerler. HOXA ve HOXD genleri, hem parmakların hem de gonadların gelişiminden sorumlu genlerdir. Androjen reseptöründeki alelik varyasyonu ile birlikte düşünüldüğünde, HOX genlerinin parmak oranını belirlediği söylenebilir (9, 10) .

Parmak oranı, bugüne kadar birçok davranış, yönelim, beceri-performans çeşidi ve hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin, adrenal bezlerin yeterli miktarda kortizol veya aldosteron üretmedikleri, buna karşın aşırı düzeyde androjen ürettikleri, prenatal süreçte gelişen kalıtsal bir hastalık olan konjenital adrenal hiperplazi (KAH) çerçevesinde yürütülen bazı çalışmalarda, prenatal süreçte maruz kalınan androjen miktarı ile 2P:4P parmak oranı arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır (11). 2P:4P-KAH ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada, sağ el parmak oranının sağlıklı kadınlarda, hastalığa sahip bireylere göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, KAH' lı erkelerin sol el 2P:4P oranının sağlıklı erkeklere göre daha düşük olduğu da ifade edilmiştir (12). Bu bağlamda, parmak uzunluklarının, prenatal dönemde maruz kalınan androjen miktarının göstergesi olduğu söylenebilir. Bu sonuçlar, prenatal androjen miktarı ile 2P:4P ilişkisine yönelik hipotezleri destekler niteliktedir. KAH dışında çocuk hastalarda diyabetes mellitus (DM), obezite, otizm, kanser, cinsiyet gelişim bozuklukları, davranış bozuklukları olan hastalarda parmak oranları ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Bugüne kadar PA hastalarında parmak oranları ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

PA'lı hastaların izlemlerinde overyan hiperandrojenizm, PKOS, MeS gelişebildiği bilinmektedir. PA'nın oluşum mekanizması net olarak açıklanamamıştır ve intrauterin dönemde genetik kodlanmasına dair hipotezler mevcuttur (3,4). PA'lı hastalarda bakılacak 2P:4P oranı bize intrauterin maruziyeti göstermesi açısından fikir verebilir. PA, MeS için öncül kabul edilir. Bu çalışmada PA'lı olguların antropometrik ölçümleri, sosyodemografik özellikleri, hormonal ve diğer biyokimyasal parametreleri, parmak oranları incelenecek, kontrol grubu bireyler ile karşılaştırılacaktır. Çalışmamızda yaş grubu itibarıyla MeS tanısı konulamayan PA'lı hastalarda MeS parametrelerinin de değerlendirilmesi, parmak oranları ile MeS komponentlerinin karşılaştırılması ve aralarında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Ülkemizde ve başka ülkelerde yapılmış benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız ile PA'lı hastalarda olası prenatal androjen maruziyeti gösterilecek, PA erken döneminde MeS parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırılacak, tıp literatürüne prematür adrenarşlı bireylerde parmak oranları bir ölçüm parametresi olarak kazandırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Puberte Tanımı

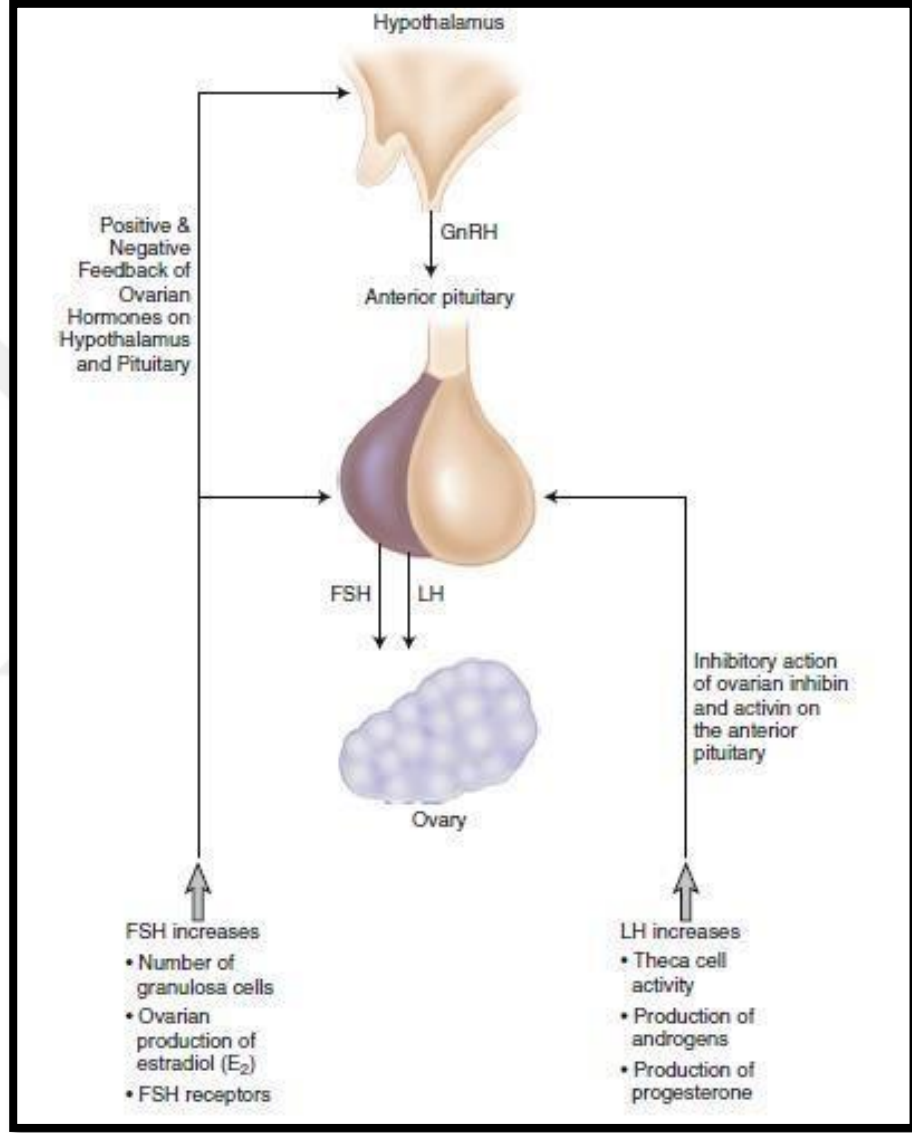
Puberte çocukluk çağından erişkinliğe geçiş dönemi olup fiziksel, hormonal, psikososyal değişiklikleri kapsayan, cinsel gelişimin ve büyümenin tamamlandığı, üreme kapasitesinin kazanıldığı bir dönemdir. Pubertede oluşan major fiziksel değişiklikler ikincil cinsiyet özelliklerinin belirginleşmesi, vücut yağ dağılımının değişmesi, iskelet gelişiminde hızlanma, boy uzamasında sıçrama, epifizlerin kapanması ve final yetişkin boya ulaşma, erkeklerde spermatogenezisin kızlarda ise ovulasyonun başlamasıdır (13,14). Pubertenin ilk bulgusu ise kızlarda sıklıkla meme gelişiminin başlaması, erkeklerde ise testislerin büyümesidir (15).

2.1.1. Kızlarda Puberte Fizyolojisi

Bir kız çocuğunun yetişkin bir kadına dönüşmesi karmaşık bir süreçtir. Ergenlik ve onun ayırt edici özelliği olan fiziksel ve psikolojik değişiklikleri tetikleyen hormonlar ve tepkileri arasındaki karmaşık etkileşim hakkında ne kadar çok şey öğrenirsek, ergenlik daha az kaosa ve daha çok üreme kapasitesine ve psikososyal olgunlaşmaya yol açan bir başkalaşım haline gelir. Fiziksel olarak, kadın ergenliği, hızlanan büyüme ve ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi ile ifade edilir. İkincil cinsiyet özellikleri, bir türdeki iki farklı cinsi ayıran, ancak üreme sisteminin doğrudan bir parçası olmayan özelliklerdir. Olayların görünür sıralaması genellikle şunlardır: meme tomurcuklanması (telarş), pubik kıllarının oluşması (pubarş), maksimum büyüme hızı, menarş, koltuk altı kıllarının gelişimi, yetişkin meme tipinin elde edilmesi, yetişkin pubik kıl modeli. Bu dış gelişmeleri, gonadal steroid üretimindeki artış (gonadarş), adrenal androjen üretimindeki artış (adrenarş) ve doğurganlığa izin veren üreme sistemindeki ilişkili değişiklikleri düzenleyen endokrin sistemi oluşturmaktadır. Bu arada beyin, yeni hormonal ortama hızla adapte olur. Ortalama olarak, hızlı büyüme ve meme tomurcuklanmasından menarşa kadar olan süreç yaklaşık 2,5 yıldır ve 1,5 ile 6 yıl arasında değişmektedir. Etnik kökene, coğrafyaya ve genetiğe dayalı olarak olgunlaşmanın zamanlaması ve ifadesi açısından farklılıklar vardır (15, 16).

2.1.2. Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Ekseninin Kontrolü

Fetüs, yenidoğan ve prepubertal dönemlerin tümünde gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin hipotalamus, ön hipofiz bezi ve gonadlar (HHG ekseninin bileşenleri) tarafından salınması dikkatli bir şekilde koordine edilir.



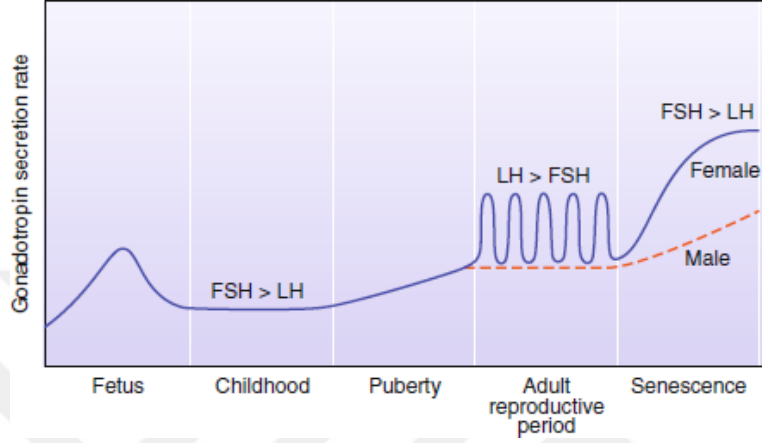
Şekil 1: Hipotalamus- Hipofiz- Over eksenini (17)

Doğumdan önce, hipotalamik-hipofiz portal venöz sistemin gelişimi gebeliğin 9–10. Haftasında başlar ve 19–20. Haftada, germ hücresi ve folliküler gelişimi uyaran gonadotropinlerde ve ovaryan seks steroidlerinde artışla birlikte tamamlanır (18). Ovaryan steroidlerinin hipotalamus ve hipofiz üzerindeki pozitif ve negatif feedback

etkileri, gebelik ortasına kadar olgunlaşır ve HHG ekseninin işleyişi için kritiktir. Hipotalamik gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) salgılanmasının karakteristik pulsatil paterni, plasentadan salınan büyük miktarlarda maternal östrojen ve progesteronun baskılayıcı etkileri geçtikçe doğumdan hemen sonra ortaya çıkar (19). Bebeklik, negatif feedback sistemleri tam olarak işlevsel hale gelene ve seviyeler düşmeye başlayana kadar, üreme çağındaki kadınlarda görülenler kadar yüksek olabilen gonadotropin seviyeleri ve ovaryan steroid seviyeleri ile karakterizedir (20). Hipotalamik aktivitenin baskılanması ergenliğe kadar sürer ve “Juvenil Pause” olarak bilinir; tüm yüksek primatların karakteristiğidir (21).

Medial bazal hipotalamustaki arkuat çekirdek, “hipotalamik puls üreticinin” bulunduğu yerdir. Bu özel salgılama hücreleri pulsatil olarak GnRH'yi hipofiz portal pleksusa salgılar. GnRH, her iki glikoprotein gonadotropinini sentezleyen ve depolayan ön hipofiz gonadotrofları üzerindeki reseptörlere bağlanan, 2-4 dakikalık serum yarı ömrüne sahip bir dekaeptittir: folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH), doğrudan etki eder. HHG eksen fonksiyonunda pulsatil ve sürekli GnRH infüzyonu önemlidir. Gonadotropin sekresyonu aslında sürekli infüzyonla baskılanırken, pulsatil sekresyon ile ovaryan stimülasyonunun, olgunlaşmasına ve steroid hormon üretimine yol açacaktır (22). Üreme çağı boyunca gonadal fonksiyonda görülen değişiklikler, hipotalamik puls üreticinde değişen aktiviteyi yansıtır ve bu da, merkezi inhibisyon seviyelerinin modüle edilmesinden kaynaklanır. Prepubertal çocuklarda GnRH pulsatil aktivitesi saptanabilmesine rağmen, bu sekresyonların sıklığı ve amplitüdü çok düşüktür (ve esas olarak uyku sırasında ortaya çıkar), gonadal steroid üretimine neden olmaz. Bebeklik döneminde yüksek, çocuklukta düşük, ardından ergenlik ilerledikçe tekrar yüksek olan GnRH sekresyonunun çift fazlı modeli, gonadlardan gelen sinyallerin yokluğunda gösterilmiştir (23). Bu nedenle, gonadal steroidler ergenlik ile ilişkili değişikliklerin gerçekleştirilmesinde kritik öneme sahiptir, ancak sürecin başlaması için gerekli değildir. Prepubertal çocukluk yıllarında, hipotalamustan GnRH salınım amplitüdünde ve sıklığında azalma ile birlikte, hipofizin GnRH'ye duyarlılığında belirgin bir azalma vardır (Şekil 2). HHG eksenini kontrol eden merkezi sinir sistemi (MSS) inhibisyonunda kritik öneme sahip birkaç anahtar yol:

- Gama-aminobütirik asit (GABA)
- Nöropeptid Y (NPY)
- Glutamat
- Kisspeptinler ‘dir.



Şekil 2: Fetal, çocukluk, puberte ve erişkinlik dönemlerinde gonadotropin sekresyon oranları (24)

GABA, ergenlik döneminde GnRH pulsatil sekresyonu ile ters ilişkili olan inhibitör bir nörotransmitterdir (25). Çocukluk döneminde hipotalamik GnRH aktivitesine uygulanan “fren” de anahtar faktördür. Benzer şekilde, besin alımı ve üremeye ilişkili davranışlarla ilişkili bir hipotalamik nöropeptid olan NPY’nin, ergenlik öncesi dönemde GnRH sekresyonu üzerindeki nöroendokrin tutmada rolü var gibi görünmektedir (26). Glutamatın GnRH salınımını uyardığı gösterilmiştir ve ergenlik çağında pulsatil aktivitenin geri dönüşünde rol oynadığı görülmektedir (27). Kisspeptinlerin, hipogonadotropik hipogonadizmden ve gecikmiş ergenlikten etkilenen bir ailede genetik çalışmalar sonucunda keşfedilen hipotalamik GnRH uyarı üretici sisteminin önemli bir bileşeni olduğu gösterilmiştir. Etkilenen bireylerin, kisspeptinlerin nöropeptidler olarak işlev gördüğü G-protein bağlı reseptör olan GPR54 (KISS-1R geni tarafından kodlanan) için homozigot inaktive edici mutasyonlar barındırdığı bulunmuştur (28).

Kisspeptinleri eksprese eden nöronlar (KISS-1 geni tarafından kodlanır) yalnızca arkuat çekirdekte bulunur; ki bu hipotalamik uyarı üreticinin yeri olarak

bilinir, ve GnRH salgılayan nöronlar da GPR54'ü eksprese eder. Kisspeptinlerin HHG aktivitesini modüle etmekte önemli bir yeri vardır (29). Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, kisspeptin sisteminin, her bireyde ergenlik sürecini başlatmak için kullanılan iç ve dış çevreden gelen sinyalleri iletmenin anahtarı olduğu görülmektedir.

2.1.3. Pubertenin Endokrin Aracıları

Ergenlik döneminde, gonadotrop reseptörlerindeki regülasyon ve gonadotropin sentezinin artması nedeniyle hipofizin GnRH'ye tepkisinde önemli bir artış vardır. Daha sonra, LH sekresyonu tepe amplitüdü artar ve sonunda prepubertal durumda görülen seviyelerden 20-40 kat daha fazla hale gelir. LH biyoaktivitesi daha sonra glikozilasyondaki değişikliklere bağlı olarak artar. FSH salgılanması sadece iki-üç kat artar ve overlerden gelen yüksek östradiol seviyeleri hem hipotalamusta hem de hipofizde negatif feedback oluşturarak kontrol altında tutulur. GnRH salınım paterninin ve gonadal steroidlerin temel etkilerine ek olarak, inhibin A ve B, aktivin, follistatin ve sitokinler gibi diğer maddelerin tümü, gonadotropin aktivitesini modüle etme ve gerekli olan pozitif ve negatif feedback sistemlerini oluşturma üzerinde etkiye sahiptir (30).

Inhibinler, esas olarak gonadlarda üretilen ve granüloza hücre aktivitesinin periferik belirteçleri olarak işlev görebilen glikoprotein dimerlerdir. FSH sekresyonunu bastırmak için hareket ederler ve böylece HHG eksenindeki negatif feedback'e katılırlar (31). Prepubertal kızlarda inhibin B seviyeleri düşüktür veya tespit edilemez, ancak daha sonra seviyeler düşmeye başladığında düzenli ovulatuvar döngülerin başlangıcına kadar ergenlik çağında keskin bir şekilde artar. Benzer şekilde, prepubertal kızlarda inhibin A seviyeleri düşüktür veya tespit edilemez, ancak daha sonra ergenlik ile istikrarlı bir şekilde yükselir ve menarştan sonra yetişkin seviyelerine ulaşır. Inhibin B, büyük ölçüde gelişimin erken evrelerinde folliküller tarafından üretilir ve bu nedenle menstrüel siklusun folliküler fazında pik yapar, inhibin A ise büyük ölçüde korpus luteum tarafından üretilir ve luteal fazda pik yapar (32).

Diğer biyobelirteçlerle birlikte inhibin B'nin ölçümü, ergenlik bozukluklarının teşhisinde ve inhibin salgılayan neoplazmların (granüloza hücreli tümörler vb.)

izlenmesinde yardımcı olabilir. Overler olgunlaştıkça, merkezi sinyallere yanıt verme ve bunları güçlendirmede daha usta hale gelirler ve belirli bir miktarda gonadotropin için daha fazla steroid hormonu salgırlar. Östradiol ve inhibin B seviyeleri, gonadotropin salgılanması üzerinde negatif feedback sağlayacak kadar yükseldiğinde, bir döngü gelişir ve menarş meydana gelebilir. Ovulasyon meydana geldikçe ve ovaryan östradiol üretimi ile merkezi gonadotropin sekresyonu arasında pozitif feedback sistemi olgunlaştıkça tekrarlanabilir bir döngü uzunluğu ve diğer özellikler belirlenir (33). Ek olarak, artan stroma, bireysel foliküllerin büyümesi ve olgunlaşan folikül sayısındaki artış nedeniyle ergenlik ilerledikçe overlerin boyutu artar. Aktivin yapısal olarak inhibine benzer, ancak FSH sekresyonunun bir uyarıcısı olarak hareket ediyor gibi görünürken, inhibin FSH sekresyonunun bir inhibitörüdür. Follistatin'ın feedback sürecinde karmaşık bir rolü vardır, ancak basit bir ifadeyle aktivini bağlar ve inhibin-aktivin sisteminin bir düzenleyicisidir (34).

Hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin olgunlaşmasından bağımsız olmasına rağmen, adrenarş (adrenal steroid üretiminde belirgin bir artış) gonadal olgunlaşmanın başlangıcı ile bağlantılı olarak ortaya çıkar ve birkaç temel pubertal belirti gelişiminde kritik öneme sahiptir. Hem erkek hem de kızlarda, süreç 6 yaş civarında başlar. Prepubertal dönemin sessizliğinin ardından HHG ekseninin “yeniden uyanmasına” benzer şekilde adrenarş, fetusta çok aktif ve büyük olan zona retikularisin yeniden büyümeye başlamasıdır (35).

Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HHA) eksenini tarafından adrenal androjen üretiminde artışa yol açan birincil değişiklik, adrenokortikotrop hormona (ACTH) karşı artmış adrenal duyarlılığı içerir. Adrenal steroidogenez, kortizol üretimini değiştirmeden $\Delta 5$ - 3β -hidroksisteroid ara ürünlerinin (17α -hidroksipregnenolon ve dehidroepiandrostenedion, DHEA) üretimine ve $\Delta 4$ -ketosteroidlerin (17α -hidroksiprogesteron, 17-OH PG; androstenedion) üretiminin azalmasına doğru kayar. Dolaşımdaki DHEA-sülfattaki (DHEA-S) sonraki artışlar, diğer adrenal androjenlerle birlikte, pubarş olarak da bilinen pubik ve koltuk altı kıllarının gelişimi için gerekli olan adrenarşın başlangıcına işaret eder. Adrenal androjenlerdeki artış, aynı zamanda, kıl folikülü ve buna bağlı yağ bezinden oluşan derideki piloseböz birimin gelişimini uyarır ve kortikal kemik yoğunluğunu artırır (36) .

Adrenarş, 40 µg/dL veya daha yüksek DHEA-S seviyeleri ile karakterizedir ve genellikle HHG ekseninin yeniden aktivasyonu saptanabilir hale gelmeden yaklaşık 2-3 yıl önce ortaya çıkar. Gonadarşın başlamasında olduğu gibi, adrenarşın başlaması için nihai uyaran bilinmemektedir. Literatürde aslında adrenarşın ani bir “sinyalli” süreç olmadığı, aslında doğumdan beri devam eden aşamalı bir süreci temsil ettiği öne sürülmektedir (35). Ergenliğin başlangıcını işaret eden kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, vücut ağırlığı ve diğer metabolik faktörler, süreci başlatmak için muhtemelen hipotalamus yoluyla bir mesaj göndermede kilit rol oynar. Artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ile ergenliğin erken başlaması arasındaki korelasyon defalarca gösterilmiştir ve yetersiz beslenme ile optimal üreme işlevi arasındaki ters ilişki anlaşılmıştır (37).

Hem büyüme hem de üreme için ihtiyaç duyulan muazzam enerji depoları - başarılı ergenliğin nihai amacı - düşünüldüğünde, çevresel bir adipozite sinyalinin sürecin merkezi olması mantıklıdır. Adipositlerden salgılanan leptinin, periferik somatik durum ile ergenliğin merkezi aracılı başlangıcı arasındaki iletişim sürecinde kritik olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Örneğin, leptin eksikliği olan kemirgenler ergenliğe giremezken, rekombinant leptin ile tedavi başarısızlığı tersine çevirilir (38). İnsanlarda, leptin eksikliği veya işlevsel olmayan leptin reseptörleri olan bireylerin hepsinde şiddetli hipogonadotropik hipogonadizm olduğu bildirilmiştir(39).

Leptin, günlük bir patern ile pulsatil bir şekilde salgılanır ve seviyeleri, vücut tarafından depolanan yağ miktarı ile doğrudan ilişkilidir (40). Serum leptin seviyeleri hem prepubertal erkek hem de kızlarda düşüktür ve sonra gelişen çarpıcı bir seksüel dimorfizm vardır; erkeklerde leptin ergenlik ortasına kadar artar daha sonra azalır; kadınlarda ise kademeli olarak yükselir. Bu, östrojenlerin leptin gen ekspresyonunu indüklerken androjenlerin leptin üretimini bastırdığı bulgusuyla tutarlıdır. Leptinin HHG eksenini üzerindeki etkisi, leptin reseptörünün en aktif izoformunun en yüksek konsantrasyonuna sahip olan hipotalamusta uyarıcı ve gonadlarda inhibe edici şekildedir (41).

Veriler, ergenliğin ortaya çıkmasına izin veren HHG ekseninin yeniden aktivasyonu için minimum düzeyde leptinin gerekli olduğu, ancak tek başına yeterli olmadığı fikrini desteklemektedir. Zamanla yağ dokusunun sürekli birikmesiyle leptin

seviyeleri arttıkça, yetişkin gelişim süreçlerini üstlenmek için yeterli enerji depolarının mevcut olduğuna dair sinyal MSS'ye gönderilir. Over fonksiyonunu ve doğurganlığı sürdürmek için sürekli olarak normal seviyelerde leptin de gereklidir. Klinik olarak, hipotalamik baskılanmaya bağlı olarak amenore gelişen anoreksiya nervoza hastaları sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük leptin seviyelerine sahiptir ve leptin seviyeleri vücut yağ yüzdesi ile ilişkilidir (42). Egzersize bağlı ve fonksiyonel amenore gibi diğer hipotalamik amenore bozuklukları da azalmış leptin seviyeleri ile ilişkilidir (43). Tersine, obezite ile ilişkili bozukluklar ve sonuçta ortaya çıkan artmış leptin seviyeleri, anovülasyon ile ilişkili pubertal başlangıç ve over disfonksiyonunun hızlanması ile ilişkilidir.

Adrenarş, gonadarş ve buna bağlı steroid hormonları ve leptin artışını takiben, ergenliği tanımlayan endokrin süreçlerin uzak ucu, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ekseninin aktivasyonunu içerir. Büyüme hormonu (GH), büyüme hormonu serbestleştirici hormonun (GHRH) hipotalamik pulsatil salgılamasına yanıt olarak ön hipofiz somatotroplarından salgılanır. Beslenme durumunu yansıtan periferik faktörler de GH salgılamasını etkiler: ghrelin somatotroplardan GH salgılamasını uyarır, somatostatin ise inhibe eder (44). GH sekresyonu ergenlik döneminde zirveye ulaşır, ardından ilerleyen yaşla birlikte giderek azalır. Ergenlik döneminde GH düzeylerinin yükselme hızı, büyüme hızının en önemli belirleyicisidir, en sık ve yüksek genlikli GH salgılamasına sahip olanlar en yüksek büyüme hızına ulaşırlar (45).

GH, vücutta büyüme ve farklılaşma üzerinde geniş kapsamlı etkilere sahip olan IGF-1 üretilip salgılayarak yanıt veren karaciğerdeki reseptörlere bağlanır. GH'nin ek metabolik aktiviteleri arasında tuz ve su dengesini etkileme, artan lipoliz, protein sentezinin uyarılması ve insülin antagonizması yer alır. IGF-1, ACTH, tiroid stimulan hormon (TSH) ve FSH/LH' nin anabolik ve uyarıcı özelliklerini geliştirir. IGF-1 seviyeleri doğumda çok düşüktür, daha sonra ergenlik döneminde zirveye yükselir, ardından 20 yaş civarında kararlı durumlarına düşer (46). Yükselen GH ve IGF-1 seviyeleri pubertal büyüme atağının birincil etkenleri olsa da, gonadal steroidler de önemli bir rol oynar.

Santral puberte prekoks olgularında, uzun süreli GnRH analogu ile tedavi (gonadların baskılanmasına yol açar) tedavi sırasında GH ve IGF-1 seviyelerinin azalmasına yol açar (47). Tersine, Turner sendromlu kızlarda, ekzojen steroidlerle tedavi, kontrollere kıyasla artmış boy hızı ve ileri kemik yaşına yol açar (48). Bu nedenle, erken ergenlik ve buna bağlı yükselen steroid seviyeleri, büyüme hormonu ekseninin aktivasyonu yoluyla GH'de normal pubertal artışın yokluğunda bile erken bir büyüme atağına neden olabilir.

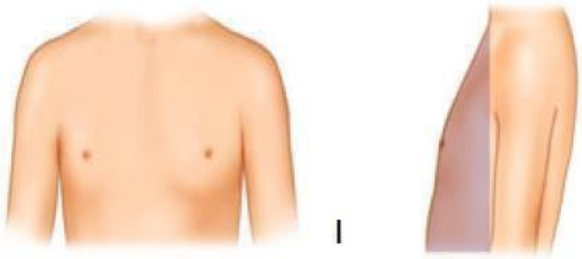
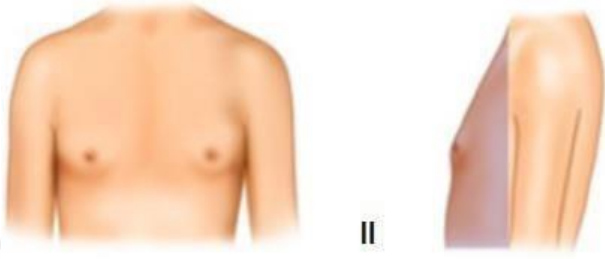
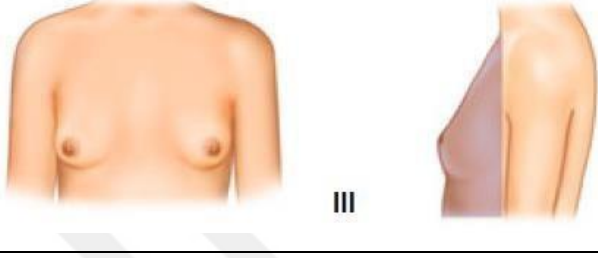
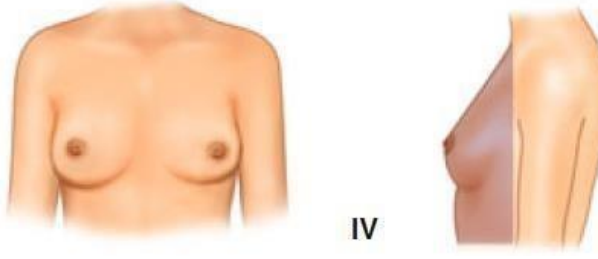
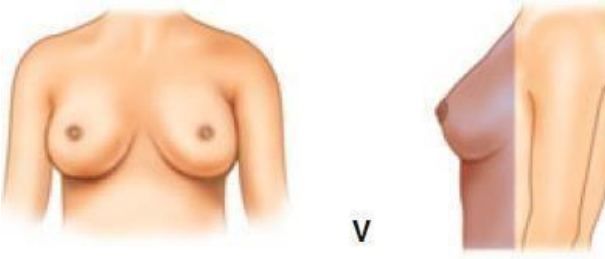
2.1.4. Kızlarda Pubertede Fiziksel Değişiklikler

Kız çocuklarında pubertenin ilk fiziksel bulgusu genellikle meme gelişimidir (telarş). Bunu genellikle pubik ve aksiller kıllanma ve sonrasında adetlerin başlangıcı (menarş) takip eder. Bu model, bireyin temelindeki genetik, çevresel ve sosyal koşullara bağlı olarak, zamanlama ve hız açısından çeşitliliğe sahiptir. Çoğu ergen için, pubarş telarşı takip eder, ancak kızların küçük bir kısmında sekans tersine döner ve pubarş telarştan önce gelir. Önce hangi işaret gelirse gelsin, birbiri ardına ilerler (49). Pubertenin erken evrelerindeki östrojen artışı epifizyel büyümeyi uyardığı için, hızlanmış büyüme (boy atağı) kızlarda pubertenin ilk bulgusudur. Telarş ise, overyan östrojenlerin artışına bağlıdır ve bunu takiben ovaryan östrojenlerin daha da artması ile menarş gerçekleşir (50).

Ortalama menarş, ergenliğin başlangıcından yaklaşık 2,6 yıl sonra en yüksek büyümenin ardından ortaya çıkar. Toplamda, hızlandırılmış büyüme, telarş, pubarş ve menarş süreçlerinin tamamlanması yaklaşık 4-5 yıl gerektirir (51) (Şekil 3.1-3.2.). Pubertal büyüme atağı, artan GH ve IGF-1'in yanı sıra ovaryan steroid hormonlarının yükselen seviyelerine bağlıdır. Ergenlik döneminde nihai yetişkin boyunun önemli bir miktarı kazanılır (%16–18) (52). Boy ve büyümeye ek olarak, ergenlik döneminde kemik kütlesinin birikmesi, yetişkinlerin iskelet özelliklerini oluşturmak için kritik öneme sahiptir (53). Kızlarda, pik yükseklik hızına ulaşıldıktan yaklaşık 9–12 ay sonra, kemik mineral birikiminde maksimum hız, genellikle menarş ile çakışarak meydana gelir (54). Çocukluk döneminde, vücut kitle indeksindeki artışlar çoğunlukla yağsız kitleyi yansıtırken, 16 yaşından sonra artışlar kazanılan yağ kitlesine bağlıdır (55). Kemik sağlığı birçok faktör tarafından belirlenir: genetik, kalsiyum / D vitamini

durumu, genel sağlık ve beslenme, vücut ağırlığı ve VKİ, egzersiz (özellikle ağırlık taşıma), ilaçlar ve hormonal durum.

Ergenliğin gözle görülür değişiklikleri ikincil cinsel özelliklerin olgunlaşmasını içerir ve çoğunlukla Marshall ve Tanner tarafından 1969'da geliştirilen sistem kullanılır. Cinsel Olgunluk Değerlendirmesi (SMR) olarak da bilinen, prepubertal evre 1'den yetişkin evre 5'e kadar kızlar için tarif edilen beş meme ve pubik kıl gelişimi vardır (Şekil 3.1-3.2.) (56). İlk meme tomurcuklanmasının tek taraflı olması veya sağ ve sol meme arasında, genellikle düzelen veya gelişme devam ettikçe çok daha az fark edilen asimetrisinin meydana gelmesi sıktır. Benzer şekilde, meme ve pubik kıl gelişimi, birbirleriyle ilişkili hormonal sistemler (gonadal ve adrenal steroidler) tarafından yönlendirilir. İskelet değerşiklikleri, meme ve pubik kılların gelişimi zamanla belirginleşir (52,56).

Tanner Evre-I	Ergenlik öncesi	Meme gelişimi olmamıştır, prepubertal	
Tanner Evre-II		Meme tomurcuğu belirginleşmiştir, Papilla yükselmiş ve areola çapı artmaya başlamıştır.	
Tanner Evre-III		Meme ve areola daha fazla büyümüştür, devamlılık gösteren konturu vardır.	
Tanner Evre-IV		Areola ve papilla daha da büyümüştür ve meme dokusunun geri kalanının çevresini aşan bir çıkıntı haline gelmiştir (tepe üstü tepe görüntüsü)	
Tanner Evre-V	Yetişkin	Areola memenin olgun konturuna girmiştir. Meme yetişkin boyutlara ulaşmıştır.	

Şekil 3.1: Tanner meme gelişim evreleri (56)

Tanner Evre-I	Ergenlik öncesi	Mons ve karın ön duvarındaki vellus kılları arasında farkedilebilir bir fark yok, genital bölgede tüy yoktur.	I 
Tanner Evre-II		Labiada minimum kıvrılma ile seyrek, hafif pigmentli kılların görünümü	II 
Tanner Evre-III		Kıllar daha kalın, pigmente, kıvrık ve sık olmak üzere, mons pubis üzerinde daha geniş bir alana yayılmıştır	III 
Tanner Evre-IV		Koyu renkli kıllar mons pubisi tam doldurmayacak şekilde yayılmıştır.	IV 
Tanner Evre-V	Yetişkin	Kıllar pubik üçgeni tam olarak kaplamıştır. Klasik kadın deseninde yetişkin pubik kıllanma	V 

Şekil 3.2: Kızlarda Tanner Pubik Kıllanma Evreleri (56)

2.1.5. Ergenliğin Başlangıcı ve Zamanlaması

Ergenliğin başlamasına yol açan kesin sinyal hala bir muamma olsa da, bu karmaşık süreci etkilediği bilinen birçok faktör vardır:

- Genetik
- Sağlık durumu
- Vücut ağırlığı, VKİ
- Beslenme
- Sosyal faktörler
- Coğrafi faktörler
- Çevresel maruziyet

Örneğin, ailede erken ergenlik öyküsü varlığı, bireyin erken gelişme riskini artırır. Menarş zamanlaması, annesinin ve kız kardeşlerinininki ile ilişkilidir (57). Gelişmiş ülkelerde kızlarda ergenlik ve menarş zamanlamasındaki fenotipik varyasyonun kabaca yarısının genetik faktörlerden kaynaklandığı tahmin edilmektedir (58). Ekvatora daha yakın, daha düşük rakımlarda, kentsel bir ortamda yaşamak ve hafif obeziteye sahip olmak, kuzey enlemlerindeki, daha yüksek rakımlardaki, kırsal ortamlardaki ve düşük VKİ'dekilere kıyasla daha erken ergenlik başlangıcına yatkınlık yaratır. Diğer faktörlerden bağımsız olarak etnik çizgilerde de farklılıklar ortaya çıkar. Son yıllarda, bazı çevresel toksinlerin "endokrin bozucular" olarak rolünü destekleyen kanıtlar mevcuttur ve birçok üreme işlevi üzerinde olası geniş kapsamlı etkileri vardır (59).

Son zamanlarda, dünya genelinde ergenlik yaşının düşme eğilimi genel kamuoyunda endişelere neden olmaktadır (60). Bununla birlikte, yapılan çalışmalar, ergenlik zamanlamasında belirgin bir değişikliği desteklememekte, daha ziyade mevcut sosyal standartlara ve çevresel faktörlere uyumu desteklemektedir. Metabolik ve endokrin farklılıklar, farklı etnik kökenlerden kızların ergenliğe erken girme duyarlılığının artmasından sorumlu olabilir. Örneğin, Afrikalı ve Amerikalı kızların, Kafkasyalı kızlara kıyasla bir glukoz yüklemesine daha yüksek bir insülin tepkisine sahip olduğu bulunmuştur, bu da iskelet büyümesi ve olgunlaşması için kritik olan serbest IGF-1 düzeylerinin artmasına yol açar (61).

Ergenliğin zamanlaması ve başlangıcında vücut ağırlığı ve lipit bileşimi ile ilgili koşulların kesinlikle bir etkisi olsa da, olgunlaşma süreci ve metabolizmadaki ilgili değişiklikler muhtemelen ergen ve yetişkin vücut kompozisyonu üzerinde daha etkilidir. Sosyoekonomik faktörler, yaşam düzeni, aile büyüklüğü ve kardeş düzeni / cinsiyeti ve hatta ebeveyn eğitiminin tümünün ergenlik zamanlaması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Genel olarak, daha yüksek gelir, eğitim ve sosyoekonomik faktörlere sahip ailelerin kızları, daha düşük statülü ailelerin kızlarına göre daha erken yaşta menarş yaşarlar (62).

Kentsel ortam, kırsal bir çevrede yetiştirilmekten daha erken bir menarşla ilişkili görünmektedir. Bu farklılığın nedenleri yüksek kaliteli beslenme ve azalmış kaygı gibi görünmektedir. Endokrin bozucu kimyasallar (EDC), hormon biyosentezine, metabolizmasına müdahale eden ve normal metabolik, homeostatik veya üreme işlevlerinden bir değişikliğe neden olan gıda veya tüketici ürünlerindeki maddelerdir. Bu ajanların çoğunun hormonal aktivitelere sahip olduğunu ve in vivo ve in vitro pubertal süreçleri etkileyebileceğini bilsek de, güvenli veya güvensiz maruz kalma seviyelerini veya farklı yaşam aşamalarında maruziyet meydana geldiğinde farklı sonuçları neyin oluşturduğunu henüz bilmemekteyiz (63).

2.1.6. Kızlarda Erken Puberte

Erken puberte kızlarda 8 yaşından önce meme gelişimi olması olarak tanımlanır. Erken puberte gerçek/ gonadotropin bağımlı/ komplet/ santral erken puberte ve gonadotropinbağımlı olmayan/ yalancı/ inkomplet/ periferik erken puberte olarak iki grupta incelenir (64).

2.1.7. Erkekelerde Puberte Fizyolojisi

Erkeklerde ilk olarak skrotum cildi incelir ve testislerin volümü artar ve bunu pubik kıllanma ve penis büyümesi izler. Testis büyümesi seminifer tübül epitelinin kalınlaşması, Sertoli ve Leydig hücrelerinin farklılaşması ve büyümesi sonucu gerçekleşir. Testis hacminin 4 ml'yi veya çapının 2,5 cm'yi aşması pubertenin ilk fiziksel bulgusu olarak kabul edilir. Ölçüm Prader orşidometresi ile yapılır (15,64,66). Tanner erkeklerde de pubertal gelişim standartlarını belirlemiştir (67).

Pubarş, pubik kıllarının gelişimini ifade eder. Hem düşük potensli adrenal androjenler hem de testiküler Leydig hücrelerinden gelen testosteron, erkek çocuklarda pubarşta önemli bir rol oynar. Pubarş için çok önceleri geliştirilmiş olmasına rağmen en yaygın kullanılan ölçü Tanner evrelemesidir.

Beş Tanner evresi vardır.

Evre 1: Pubik kıllanma yok, genital gelişim infantildir, testis volümü 4 ml altındadır.

Evre 2: Penis kökünde seyrek, ince, hafif pigmente, düz veya kıvrıkcık uzunca tüyler, peniste hafif büyüme mevcut, skrotum derisinde pigmentasyon başlamış, testis volümü 4-9 ml

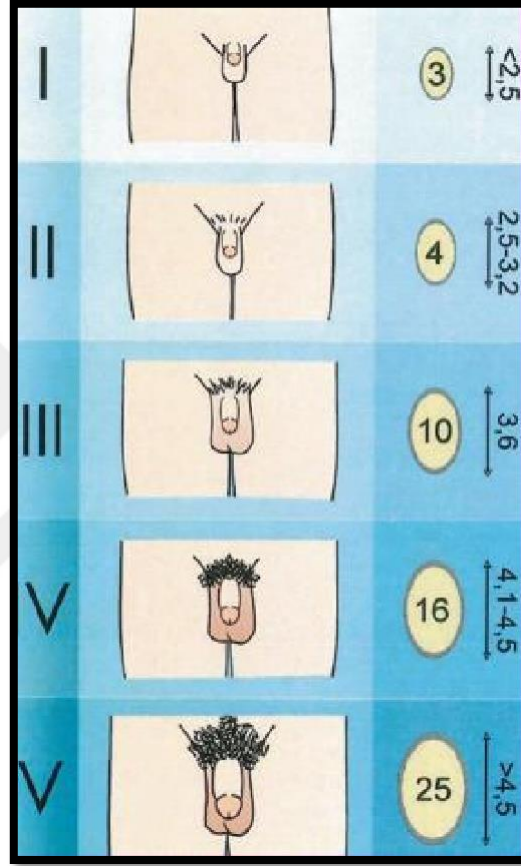
Evre 3: Kıllanma daha belirgin ve yaygın, kıllar koyu renkte ve kıvrıkcık, penis boy ve çevresinde belirgin büyüme, skrotumda belirgin pigmentasyon, testis volümü 10- 14 ml

Evre 4: Kıllanmanın dağılımı erişkine benzer, peniste büyüme devam eder, skrotum pigmentasyonu daha da artar, testis volümü 15-19 ml

Evre 5: Kıllanma artar, bacakların medial kısımlarına ve umbilikusa doğru yayılmaya başlar, erişkin büyüklükte penis, testis volümü 20 ml ve üzerindedir (67).

Hipotalamus, GnRH'yı pulsatil bir şekilde salgılar. Bu pulsatil salınım, ergenliğin herhangi bir fiziksel belirtisinden yaklaşık 1-2 yıl önce başlar. Ergenliğin erken dönemlerinde, hipotalamustan kisspeptin salgılanması artarak GPR54'ün aktivasyonu ile sonuçlanır (29). Kisspeptin reseptörünün aktivasyonu, GnRH salınımını değiştirerek GnRH salınımı sıklığına ve artan gonadotropin üretimine yol açar. Ergenliğin başlangıcında, GnRH piklerine yanıt olarak LH ve FSH salınımı minimumdur. Ancak, GnRH pikleri daha güçlü ve daha düzenli hale geldikçe, LH ve FSH yanıtı artar (68). Dolaşımdaki LH, testis Leydig hücrelerinde reseptörüne bağlanır, FSH ise testis Sertoli hücrelerinde reseptörüne bağlanır. Leydig hücreleri, LH uyarımına yanıt olarak testosteron üretir. Testosteronun artan kas kütlesi, sesin kalınlaşması, Sertoli hücre olgunlaşması ve spermatogenez gibi birçok etkisi vardır. FSH'ye yanıt olarak Sertoli hücre sayısı artar. Bu, hücrelerin boyutlarının artmasıyla birlikte erkeklerde testis büyümesinden (gonadarş) sorumludur. Ek olarak, testosteron

konsantrasyonlarındaki artış, daha düşük seks hormonu bağlayıcı globulin konsantrasyonları ile sonuçlanır ve dolaşımda daha fazla biyolojik olarak kullanılabilir serbest testosterona yol açar. Artmış serbest testosteron, daha fazla testosteronun, androjen reseptöründen daha yavaş ayrışması nedeniyle daha güçlü olan dihidrotestosterona dönüştürülmesine izin verir (35). Bu, ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi için önemlidir.



Şekil 4: Erkek Tanner Genital Gelişim Evrelemesi (67)

2.1.8. Erkeklerde Erken ergenlik

Ergenliğin başlangıcı klinik olarak testis hacminin ≥ 4 mL olması tanımlanır. Erkeklerde erken ergenlik klasik olarak 9 yaşından önce ortaya çıkan testis hacminde büyüme erken ergenlik olarak tanımlanır (67). Normal gonadarş için 9,5-13,5 yaş aralığı iyi bir kılavuzdur (69).

2.2. Adrenarş

Adrenarş, idrar 17-ketosteroidlerinde, serum DHEA, DHEA-S ve dihidrotestosteron (DHT) düzeylerinde artışla karakterizedir. Adrenal bezin pubertesi olarak bilinir. İnsanlarda 6-8 yaşlarında, adrenal korteksin en iç tabakası olan zona retikularis (ZR) geliştiğinde ortaya çıkar (2,70). ZR teoride adrenal korteksin fetal bölgesinin morfolojik eşdeğeridir. Primat adrenal, fetal gelişim sırasında büyük miktarlarda DHEA ve DHEA-S üretir, bu da doğumdan sonra hızla azalır, çünkü fetal bölge postnatal yaşamın ilk birkaç ayında hemen hemen kaybolur. Çalışmalar, bundan sonra iskelet yaşındaki artışla kabaca paralel olarak 6-8 yaşlarından başlayarak sağlıklı erkek ve kızlarda DHEA ve DHEA-S serum konsantrasyonunda progresif bir artış göstermiştir (2). Adrenarşta zona fasikülatanın ürünü olan androstenedion ve zona retikularisin ürünü olan 11- hidroksiandrostenedion yükselmez. DHEA ve DHEA-S konsantrasyonları ilerleyici artış gösterirken, kortizol ve ACTH düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmez. Bu da adrenarşın hipofizer adrenal eksenin global aktivasyonu ile olmadığının işaretidir (71).

Adrenarş çok faktörlü bir olay olsa da, adrenal androjenlerin üretimini düzenleyen ana süreç, adrenal fonksiyonel farklılaşmadır. Son araştırmalara göre adrenal androjen üretimindeki artışın ZR'nin genişlemesi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (72). Ek olarak, ZR'de adrenal steroidogenezin düzenlenmesi karmaşık bir süreçtir, çünkü adrenarş hem P450c17'nin 17,20-liyaz aktivitesinin kazanılmasını hem de 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz (3-βHSD) ekspresyonunun azalmasını gerektirir (73). İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) sistemi, insülin, bağışıklık sistemi ve ayrıca adrenal medullanın düzenleyici rolü gibi çeşitli faktörlerin adrenal ZR hücrelerinin fonksiyonel farklılaşması tarafından düzenlendiği öngörülmektedir (74).

Dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) üretimi steroidojenik akut regülatör protein (StAR), kolestrol yan zincir kırım enzimi (CYP11A), 17alfa-hidroksilaz/17,20 liyaz (CYP 17) ve DHEA-sulfotransferaz (SULTA2A1) enzimlerinin koordine çalışması sonucu sentezlenir. DHEA-S sentezini olumsuz etkileyen enzim ise 3 β- hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (3βHSD)'dir. Bu enzim DHEA-S'nin öncü mineralokortikoid ve glukokortikoid sentezine geri dönüşümsüz yönelmesine neden

olmaktadır. Bu sentez yollarındaki sapmalar sürrenal korteksle ilgili çeşitli patolojilerin gelişmesine yol açmaktadır (36,75).

Plazma DHEA-S konsantrasyonu idrar 17-ketosteroidleri ile yakın korelasyon gösterdiği için adrenal androjen üretim oranlarını değerlendirmek için kullanılabilir, yarı ömrü 9-11 saattir, düzeyi günün her saatinde ölçülebilir, dolaşımdaki en yüksek konsantrasyondaki steroiddir (73,74).

Dehidroepiandrosteron ve DHEA-S biyolojik olarak aktif androjenler değildirler, ancak daha potent androjenler (testosteron vb.) için öncü görevi görürler. DHEA-S, dihidrotestosteron dönüşerek pubis kıllanmasını ve aksiller kıllanmayı uyarır dolayısıyla androjen bağımlı olan aksiller ve pubik kıllanmanın başlaması adrenarşin fenotipik işaretleri olarak değerlendirilir (36).

2.2.1. İnsan Adrenal Bezin Gelişimi ve Bölgenmesi

Adrenal bezi oluşturan gelişim süreci, embriyogenez sırasında başlar ve yetişkin yaşamına kadar devam eder. Primat olmayan türlere kıyasla insan ve büyük primat adrenal korteksinin yapısal ve işlevsel organizasyonunda yadsınamaz türe özgü farklılıklar vardır (76).

Fetal adrenal korteks, gonadların steroid salgılayan hücrelerini de oluşturan ortak bir adrenogonadal öncü soydan türemiştir. İnsan embriyolarında, bu adrenogonadal progenitörler ilk olarak gebeliğin dördüncü haftasında ortaya çıkar. Adrenal korteksi oluşturmaya yönelik hücreler, gebeliğin sekizinci haftasında ilkel adrenal bezi oluşturan kolelomik epitelden göç ederler. Bu ilkel adrenal bez, fetal bölge adı verilen büyük eozinofil hücrelerin bir iç kümesini içerir. Kısa bir süre sonra, ikinci bir hücre grubu, yoğun şekilde paketlenmiş bir hücre dış bölgesi, nihai bölge oluşturmak için gelişir. Aynı zamanda, adrenal korteks kapsüllenir ve nöral krestten kaynaklanan kromaffin hücreleri, gelecekteki medullayı oluşturmak için bezin merkezini aşamalı olarak kolonize ederek fetal korteksten geçer (77). Ancak medullanın erişkin benzeri hale gelmesi 12-18 aya kadar tamamlanmaz (78).

Doğumdan sonra adrenal bezin güçlü bir şekilde yeniden şekillenmesi meydana gelir; medüller adalar ilkel bir medulla oluşturmak için birleşir, fetal bölge doğumdan sonraki üçüncü ayda özellikle apoptozla geriler (79). Bu morfolojik

değişikliklere, fetal bölgenin değişimi nedeniyle DHEA ve DHEA-S üretiminde hızlı bir düşüş eşlik eder. Preadrenarş çocuklarda, zona glomeruloza (ZG) ve zona fasikulata (ZF) açıkça mevcuttur, ancak sadece serum DHEA-S düzeylerini etkilemede yetersiz olan ZR hücrelerinin fokal adaları 3-5 yaşlarında belirlenebilir. Adrenarştan sonra, dolaşımdaki DHEA ve DHEA-S'ta saptanabilir artışlarla birlikte sürekli bir ZR gelişimi ve kalınlaşması vardır (80).

Zirve DHEA ve DHEA-S seviyeleri 20-25 yaşlarında ortaya çıkar ve daha sonra düşer. Yaşlanma ile adrenal androjenlerdeki bu düşüşe adrenopoz denir. Yaşlanma ile adrenal korteksin genişliğinde genel bir değişiklik olmaksızın ZR genişliğinde bir azalma olduğu düşünülmektedir (81).

Adrenokortikal bölgelerin kökeni ve proliferasyonunun düzenlenmesi tam olarak anlaşılamamıştır. Şu anda, adrenal korteksin bölgelendirilmesi için üç teori vardır (82). İlk olarak, dönüşümsel alan teorisi zonal dokunun ZF ile değiştirilmesini içerir. İkincisi, bölgesel teori, her üç bölgenin de eşit şekilde çoğalmasını içerir. Üçüncüsü, progenitör hücre proliferasyonu / göçü teorisi ve en çok kabul gören teori olup, kortikal hücrelerin proliferasyonunun adrenal korteksin en dış katmanlarında gerçekleştiğini önermektedir. Teori, fetal yaşam sırasında ZG ve ZF'nin farklılaşması ve doğum sonrası yaşamdaki ZR için geçerli olacaktır. Bu nedenle, adrenal korteksin tüm hücreleri, uygun bölge ortamında fonksiyonel olarak farklılaşan ortak bir kökene sahip olacaktır (83).

Hipofiz hormonu ACTH, hem fetal adrenal gelişimin hem de adrenal korteks homeostazının ve steroidojenik fonksiyonun birincil düzenleyicisidir (84). Ancak ACTH adrenarşı indüklemek için yeterli değildir.

2.2.1.1. Adrenal Medulla ve Adrenal Korteks Arasındaki Etkileşim

Adrenal bez, farklı embriyolojik kökenli iki endokrin dokudan oluşur. Embriyogenez sırasında, adrenal primordium, daha sonra steroid üreten hücreler haline gelen mezodermal olarak türetilen fetal adrenal hücrelerden oluşur. Adrenomedüller kromafin hücreleri nöral krest öncü hücrelerinden kaynaklanır.

Tarihsel olarak, adrenal bez içindeki iki hücre popülasyonu, steroid üreten adrenokortikal hücreler ve katekolamin üreten kromaffin hücreleri, iki bağımsız

endokrin sistemi olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, insan adrenal korteksi ve medullası iç içe geçmiş gibi görünmektedir ve bağ dokusu veya interstisyum ile ayrılmadan çoklu temas bölgeleri göstermektedir (85). İnsan adrenal patofizyolojisinin analizinin yanı sıra in vitro çalışmalar ve hayvan modellerinden elde edilen kanıtlar, bezdeki iki endokrin sistemin işleyişi için kortikal-kromaffin çapraz karışmasının kritik önemini göstermiştir (86). İki bölme arasındaki etkileşimin karşılıklı olduğu kabul edilir ve adrenokortikal glukokortikoidler, kromaffin tarafından üretilen tirozin hidroksilaz, dopamin-hidroksilaz (87), PNMT (Fenil Etanolamin N-Metil Transferaz) (88) ve nöropeptidler (89) dâhil olmak üzere katekolaminerjik enzimlerin ekspresyonunu düzenler.

Sonuç olarak, kromaffin-kortikal etkileşim mekanizmasının karakterize edilmesinde gelecekteki gelişmeler, özellikle adrenal androjen üretimi bozuklukları olan hastalarda adrenarş gelişimi mekanizması ve sonuçları hakkındaki bilgilerimize katkıda bulunabilir.

2.2.2. IGF Sistemi ve İnsülin Duyarlılığı

GH – IGF sistemi ve insülinin adrenarşta adrenal androjen üretim faktörlerini düzenlediğine dair bazı kanıtlar vardır. Örneğin, serum IGF-1 seviyeleri, serum DHEA-S seviyelerine benzer bir modelde yükselir ve düşer, normal ergenlik, sadece gonadal seks steroidi üretiminde değil, aynı zamanda adrenal androjenlerde bir artışla ilişkili bir geçici insülin direnci durumu ile karakterize edilir. Böylelikle, adrenarşta meydana gelen gelişimsel değişikliklerde GH – IGF sistemi ve insülin için bir rol önerilmiştir (90). GH – IGF sistemi ve adipozite, ergenlik çağındaki insülin direncinin en önemli katkıları olarak kabul edilmiştir (91).

2.3. Normal Puberte Varyantları

2.3.1. Prematür Telarş

Kız çocuklarda 8 yaşından önce, pubertenin diğer bulguları olmadan bir veya iki taraflı, kendiliğinden gerileyebilen izole meme gelişimidir. Prematüre telarş (PT) HHG eksenindeki olgunlaşmanın hafif ve zararsız şeklini yansıtmaktadır. Bu çocuklarda FSH değerleri artmıştır, ancak LH değerlerinde bir değişiklik gözlenmez. PT’de somatik gelişimde hızlanma olmaz, final boyun olumsuz etkilenmez (92).

Klinik tabloya pubik ve aksiler kıllanma eklenmez. Menarş beklenen yaşta gerçekleşir. Klasik ve klasik olmayan şeklinde iki sınıfa ayrılır. Klasik prematür telarş 2 yaşından önce başlamakta, genellikle kendiliğinden gerilemekte veya ilerlememekte ve meme boyutlarında siklik değişiklikler gözlenmektedir. Puberte ve menarş olması gereken normal zamanında gerçekleşir, final boyun olumsuz etkilenmez. Atipik gidiş gösteren telarş varyant olarak adlandırılan klasik olmayan prematür telarş genellikle 3 yaşından sonra (genellikle 6 yaşında) başlamakta, meme gelişimi gerileme göstermeyip yavaş bir gidişle gerçek erken puberteye ilerleyebilmektedir. Klasik olmayan PT, erken puberte öncüsü olup, erken puberte için risk oluşturmaktadır. Özellikle 3-4 yaşından sonra ortaya çıkan PT vakaları erken puberte açısından izlenmelidirler (93).

2.3.2. Prematür Adrenarş

2.3.2.1. Prematür Adrenarş Tanımı

Prematür adrenarş, diğer klinik ergenlik belirtileri olmadan kızlarda 8 yaş erkeklerde 9 yaşından önce pubik ve/veya aksiller kıllanma için kullanılan klinik bir terimdir. Prematür veya abartılı adrenarş, adrenal androjenlerin prepubertal seviyelerin üzerine yükselmesi olarak tanımlanır, ancak bu yükselme gonadal erken ergenlik, tümörler veya steroidogenezin enzimatik kusurlar gibi gonadlarda veya adrenallerde tanımlanan bozukluklardan kaynaklanmamaktadır (94). Zona retikularisin erken maturasyonu sonucunda adrenal androjen salınımında artışın görüldüğü bir durumdur. DHEA-S düzeyinin 40 ile 130 µg/dl aralığında olması adrenarşın biyokimyasal göstergesidir. DHEA-S düzeyinin 130 µg/dl'nin üzerinde olması ise abartılı adrenarş olarak adlandırılır (2). Prematür adrenarşda hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın santral aktivasyonu yoktur (95).

2.3.2.2. Prematür Adrenarş Patofizyolojisi

Prematür adrenarş, adrenal bez fonksiyonlarının erken veya hızlı olgunlaşması ile ortaya çıkan tablodur. DHEA, DHEA-S, androstenedion ve testosteron düzeyleri kronolojik yaşa göre yüksek değerlerde, ancak puberte evrelemesine göre beklenen sınırlar içerisindedir (36). Normalin yaygın bir varyasyonu olarak kabul edilir. Prematür adrenarşa neden olan enzimatik sorun tam olarak tanımlanamamakla birlikte PA sıklığı toplumdan topluma farklılık göstermektedir. Ülkemizde 4-8 yaş aralığındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada PA prevalansı %4.3 olarak bulunmuştur (96).

Erkek çocuklarda uzun süreli sekel olmaksızın kızlara göre daha iyi huylu bir durum olarak kabul edilir. Adrenal androjen üretiminin erken başlamasının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Prematür adrenarşın arkasındaki mekanizma, normal adrenarşın arkasındaki mekanizma kadar ilgi çekicidir. Hücresel bir perspektiften, bölgesel oluşumun göç teorisi, 6 yaşından itibaren progenitor hücrelerin proliferasyonunun adrenal korteksin çevresinde gerçekleşeceğini ve ardından bu hücrelerin adrenal bezin merkezine göç edeceğini varsayar. Varışta, bu hücreler kendilerini zaten mevcut olan ZR hücrelerinin odak alanlarına bitişik yerleştirecek ve ZR'deki bu hücre birikimi süreci yeni bir bölgenin oluşumuyla sonuçlanacaktır. Prematür adrenarşta ZR oluşumu daha erken başlar ve/veya hızlı ilerler. Adrenarşın, ACTH'nin bazal seviyelerinin varlığını gerektirmesi, ancak ACTH'nin birincil uyarıcı olmaması ilginçtir. Kızlarda prematür adrenarş insidansının erkeklere göre daha yüksek olduğunu açıklamak için, periferik östrojenlerin ER'ye etki etmek için adrenal medulla aromataz ile sentezlenen lokal östrojenlere eklenebileceği öne sürülebilir (36). Fizyopatolojisinde ACTH ve POMC suçlanmaktadır. Etiyolojideki teorilerden biri de; siklik adenozin monofosfat (cAMP) bağımlı kinaz tarafından, sitokrom P450c17'nin serin/treonin fosforilasyonu ve bu yolak ile birlikte 17,20 liyaz aktivitesindeki artışın normal adrenarş oluşumunda rol oynadığı, bu aktivasyonun erken gelişiminin de prematür adrenarşa neden olduğu teoridir. Ayrıca CRH'nin hızlı ve direkt etki ile adrenal androjen salınımını etkilediği de öne sürülen teorilerden biridir. PA patofizyolojisi halen net olarak anlaşılamamıştır (97,98). PA ile nutrisyon durumu da ilişkilendirilmiştir. Düşük doğum ağırlığı olan ve yaşitlarını hızlı yakalayan grupta en yüksek oranda adrenal androjen seviyesi saptanmıştır ve bu durum hiperinsülinizm ile ilişkilendirilmiştir (99).

2.3.2.3. Prematür Adrenarş Klinik özellikleri

Kız çocuklarda izole prematür adrenarşta pubik kıllanma genellikle labium majorda sınırlıdır. Pubik kıllanma yavaş seyirlidir, pubik bölgeye yayılabilir veya hiç yayılma olmayabilir. Aksiller kıllanma eşlik edebilir. Nadiren ekstremitelerde veya sırtta hafif hipertrikoz gözlemlenebilir. Vücutta koku artışı, yağlı cilt, akne gelişimi olabilir. Klitoris veya penis büyümesi genellikle yoktur. Testis hacmi ve meme boyutu prepubertaldir. Büyüme hızı artabilir. Genellikle kemik yaşında ilerleme görülür ancak boy yaşı ile uyumludur (36). Bu bulguların zaman süreci genellikle oldukça uzundur, bazen birkaç yıla yayılır. Prematür adrenarşı olan çoğu çocuğun vücut kitle indeksi yaş ve cinsiyet ortalamasının üzerindedir (1,13).

2.3.2.4. Prematür Adrenarşta Puberte Zamanı ve Final Boy

İzole prematür adrenarşlı olgularda pubertal gelişimin ilerlemesinde herhangi bir bozulma olmaz (2). PA büyüme ve kemik gelişiminde geçici bir hızlanmaya yol açmakla birlikte puberte başlangıcı, ilerlemesi ve erişkin boy üzerine belirgin bir etkisi bulunmamaktadır (2,36). SGA bireylerde PA gelişmişse, puberte daha erken başlar, süreç daha hızlı ilerler menarş 8-10 ay içerisinde gelişebilir ve erişkin boy normal doğum ağırlıklı olup PA yaşayan çocuklara kıyasla daha kısa kalabilir (100,101).

2.3.2.5. Prematür Adrenarşlı Olguların Puberte Sonrası İzlemi

Prematür adrenarş tanısı ile izlenen kızlarda adölesan çağında ovaryan hiperandrojenizm açısından artmış risk söz konusudur. Bu durum, prepubertal, pubertal veya postpubertal hiperinsülinemi, insülin direnci, düşük insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeyi ya da MeS'nin diğer bileşenleri (obezite, dislipidemi vb.) ile ilişkili olabilir (102). Bu kızların overlerinde polikistik görünüm yaşa göre karşılaştırıldığında daha sık görülmektedir ve PKOS daha sık izlenmektedir. İnsülin ve IGF-1 teka hücrelerinden androjen üretilimini uyarır ve adrenokortikal hücrelerin ACTH'ya yanıtını artırır (2,36,75).

2.3.2.6. Prematür Adrenarş ve İnsülin Direnci

Puberte döneminde açlık kan şekeri ve kan şekeline insülin cevabı artar, insülin duyarlılığı ise azalır. Pubertedeki insülin direnci periferik glukoz metabolizması ile sınırlı olup GH, IGF-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeylerinde artış, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve IGFBP-1 düzeylerinde azalma eşlik eder. Prematür adrenarşlı olgular puberte öncesi dönemden başlayarak, artmış insülin seviyelerine sahiptirler (103). İnsülin direnci; kolesterol yüksekliği, santral obezite gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir (104). Prematür adrenarşlı olgularda pubertede hiperinsülineminin ve artmış IGF-1 aktivitesinin PKOS gelişimini uyarıcı faktörler olduğu öne sürülmektedir (105).

Adrenarş çok faktörlü bir olay olsa da, adrenal androjenlerin üretimini düzenleyen ana süreç, adrenal fonksiyonel farklılaşmadaki en ilgi çekici gizemlerden birisi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, adrenarş ve PA mekanizmaları, doğrudan ligandlar veya pro-hormonlar olarak hareket eden adrenal androjenlerin fizyolojik etkileri ve aralarındaki ilişki gibi pek çok soru eksik cevaplarla kalmaktadır.

Gelecekteki araştırmalar adrenal androjen sekresyonunun aktivasyonu, fetal yaşamda büyüme kısıtlaması ve yetişkinlikte kronik hastalıklar, adrenal androjenlerin insan sağlığı için önemli hastalık belirteçlerine dönüştürölmesi vb. soruların daha iyi anlaşılması için yanıtlar sağlamaya katkıda bulunabilir. Prematür adrenarşlı hastalarda açlık glukoz/insülin oranı insülin direncinin izlenmesinde faydalıdır (106).

2.3.2.7. Prematür Adrenarş Hastasında Ayırıcı Tanı

Prematür adrenarşın ayırıcı tanısında aşırı androjen üretimine yol açan hastalıklar öncelikle akla gelmelidir (107). Steroidogenezin konjenital kusurları klasik olarak doğumdan önce mevcuttur ve bu nedenle dişi dış genital organlarıdeğişen derecelerde virilize hale gelir. Bununla birlikte, hafif kusurlar, minimal virilizasyona neden olabilir. Klasik olmayan 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH ilk akla gelmesi gereken ekartasyon tanısıdır. Steroidogenezin diğer konjenital kusurları da mevcut olabilir. Adrenal tümörler oldukça nadirdir, ancak ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Dışlanması gereken bir başka tanı, idiyopatik puberte prekokstur. Genellikle bu durum meme gelişimi (telarş) ile başlar ve bu nedenle teşhis edilmesi kolaydır. Bununla birlikte, normal ergenlik çağında zaman zaman olduğu gibi, ergenlik başlangıcı meme gelişiminden önce gelebilir. Bazen merkezi sinir sistemi (MSS) bozuklukları için kullanılan ilaçlar pubik kılların erken oluşmasına neden olabilir. Erkek çocuklarda da, dışlanması gereken diğer bir tanı, 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı basit virilize konjenital adrenal hiperplazidir. Bu çocuklar tuz kaybetmezler ve prematür pubarş, androjen fazlalığının ilk belirtisi olabilir. Klinik olarak büyüme hızlanması ve kemik yaşının artması söz konusudur. Kızlarda olduğu gibi virilize edici adrenal tümörler dışlanmalıdır. Testis bozuklukları nadirdir. Testis tümörleri genellikle palpe edilebilir ve tek (genellikle Leydig hücre tümörü) veya çoklu (Sertoli-Leydig hücreli tümörler) olabilir. Son olarak, LH hormon reseptörünün işlev kazanım mutasyonları (testotoksikoz) tarafından üretilen ailesel erkek erken ergenlik gibi diğer durumlar veya testislerin bir human koryonik gonadotropin (hCG) salgılayan koryokarsinom tarafından uyarılması gibi diğer durumlar da dikkate alınmalıdır (95,101). PA hastasında yapılması gereken tetkikler DHEA-S, 17-OH PG, testosteron ve kemik yaşını içermelidir. Muayenede puberte bulguları mevcutsa FSH, LH düzeyleri ile kızlarda östrodiol ve erkeklerde testosteron düzeyleri de değerlendirilmelidir. Bazal 17-OH PG 2 ng/ml altında ise ya da yapılan standart doz ACTH testinde pik değer 10 ng/ml altında ise KAH dışlanır. Adrenal tümör şüphesi mevcutsa bilgisayarlı tomografi

(BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile adrenal bezler görüntülenmelidir (101,108).

2.3.2.8. Prematür Adrenarşın Kronik Hastalık Riski ile İlişkisi

Epidemiyolojik çalışmalarda ortaya çıkan artan kanıtlar, fetal büyüme kısıtlaması gibi insan gelişiminin ilk aşamalarında meydana gelen olayların, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve iskemik kardiyovasküler hastalık, vücut yağının merkezi dağılımı, insülin direnci, MeS gibi yetişkinlikte çeşitli bozuklukların gelişimini etkileyebileceğini göstermektedir (85). Düşük doğum ağırlığının, vücut sağlığı üzerinde uzun vadeli olumsuz sonuçlara yol açabilecek birçok metabolik yolun yeniden programlanmasına neden olabileceği öne sürülmüştür. 1998'de Ibañez ve ark. (105), kızlarda prematür pubarş (ve abartılı adrenarş), hiperinsülinizm ve over hiperandrojenizminin düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgu abartılı adrenarş, santral obezite, hiperinsülinizm ve PKOS geliştirme riski ile ilişkilendirmiştir. Benzer başka bir çalışmada adrenal androjen seviyeleri, çocuklukta hızla kilo alan SGA bebeklerde en yüksek seviyede saptanmıştır (109). Charkaluk ve ark, cinsiyetlerine ve pubarş başlangıç yaşına göre sınıflandırılan prematür pubarş olan büyük bir çocuk popülasyonunu incelediklerinde, erkek çocuklarda prematür pubarşın nadir olduğunu doğruladılar (kohortun% 13,4'ü). 2 yaşından küçük çocuklarda ortaya çıkan prematür pubarşın muhtemelen büyük yaştakilerden farklı etiyolojide olduğunu öne sürdüler. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak, prematür pubarş olan 4 ile 7,9 yaş arası kızlar obez olma eğilimindeydi ve daha yüksek intrauterin büyüme geriliği insidansına sahipti (110). Gerçekten de, insülin direnci ve hiperinsülinemi, prepubertal adrenarş olan prepubertal kızlarda görülen yaygın özelliklerdir. Bu kızların birçoğunda, düşük SHBG, düşük insülin benzeri büyüme IGFBP-3, yüksek IGF-1 seviyeleri ve yüksek ACTH ile uyarılan steroid seviyeleri (17-hidroksipregnenolon ve DHEA) değişen lipid profili rapor edilmiştir (3). ACTH ile uyarılan hormonların, insülin duyarlılığı ile ters orantılı ve doğrudan IGF-1 düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, bu da hiperandrojenizmin insülin direnci ve IGF sistemi ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir (111). Prematür pubarş olan kızlara metformin verilmesi DHEA-S düzeylerindeki artışı engelliyor gibi görünmektedir (103). Obezite, erken gelişmiş pubarş olan kızlarda daha sık bildirilmiştir ve DHEA-S seviyeleri ile adipozite indeksleri arasındaki korelasyonlar, fazla kilonun adrenarş başlangıcını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Dahası,

normal çocuklarda, vücut kitle indeksindeki artışın en çok olduğu dönemde idrar DHEA-S'da daha büyük bir artış bulunmuştur. Bu etkiler, artan adipozite ile ilişkili artmış insülin ve leptin seviyeleri ile ilişkili olabilir (112). Leptin, CYP17 fosforilasyonunu modüle ederek adrenarşta rol oynamaktadır. Bununla birlikte, prematüre adrenarşı olan kızlarda, serum leptin düzeylerinin kontrollere göre benzer veya daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aksine, GH – IGF-1 sistemi adrenal androjenleri modüle edebilir (113). Nitekim, Silfen ve ark. prematür adrenarşı olan İspanyol kızlarda insülin düzeylerinin kontrol grubundaki kızlardan farklı olmadığını, ancak prematür adrenarşta IGF-1'in daha yüksek ve IGFBP-3'ün daha düşük olduğunu bulmuşlardır (114).

Prematür adrenarşın PKOS ile birçok özelliği paylaştığı açıktır ve bu da benzer altta yatan bozuklukların farklı ifadeleri olabileceğini düşündürür. Bu nedenle, ergenlik döneminde veya daha sonra prematür adrenarşı olan kızlarda PKOS gelişme riski, birinci basamak hekimlerini bu kızlarda cinsel gelişim, menarş yaşı ve adet döngülerinin gelişimini takip etmeleri konusunda uyarmalıdır. Prematür adrenarş, santral obezite ve insülin direnci yetişkinlikte PKOS geliştirmeye yatkın durumlar arasında kabul edilmelidir (3,4).

2.4. Metabolik Sendrom

2.4.1. Metabolik Sendrom Tanımı

Kardiyovasküler risk faktörleri (obezite, değişen glukoz metabolizması, dislipidemi ve hipertansiyon) kümesi olarak tanımlanan MeS kavramı, 30 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. MeS, tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık riskini artıran ve önemli düzeyde mortalite ve morbiditeye neden olan fizyolojik, metabolik ve klinik faktörlerin birleşimidir (115). Genetik yatkınlığı olan bireylerde merkezi yağlanma, insülin direnci, subklinik inflamasyon ve diğer faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Yetişkinlerde MeS teşhisi, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve tip 2 DM riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, çocuklarda ve ergenlerde MeS, bu alandaki kapsamlı araştırmalara rağmen tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Bu yaş grubunda teşhisi için hangi tanımın kullanılması gerektiği, böyle bir teşhisin klinik önemi ve gelecekte KVH ve T2DM gelişme riskini ne kadar güvenilir bir şekilde tahmin edebileceği hala belirsizdir (116).

1988'de Gerald Reaven, ortak patogenetik mekanizmalar olan insülin direnci ve hiperinsülinemiği bir kardiyometabolik risk faktör kümesini tanımlamak için “sendrom X” terimini kullanmıştır. Bu risk faktörleri kümesi çeşitli şekillerde ölümcül dörtlü, insülin direnci sendromu, disMeS veya diyabesite olarak adlandırıldı. 2001'de Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III (ATPIII) MeS terimini yetişkinlerde aşağıdaki beş kriterden herhangi üçünün kombinasyonunu tanımlamak için ortaya attı: merkezi yağlanma, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) ve hipertansiyon (HT) (117). Sonraki yıllarda, MeS üzerine yapılan araştırmalar arttı ve bunu yetişkinlerde tanımlamak ve onu kardiyovasküler hastalık (KVH) ve tip 2 DM gelişiminin güvenilir bir prediktörü olarak kullanılmıştı. Kapsamlı araştırmalara rağmen, çocuklarda ve ergenlerde MeS, çeşitli nedenlerden dolayı tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Çocuklarda hangi tanımın kullanılması gerektiği, böyle bir tanımın klinik önemi ve KVH ve T2DM gelişiminin gelecekteki riskini ne kadar iyi tahmin edebileceği hala belirsizdir. Ek olarak, sendromu bir bütün olarak tedavi etmenin bir yolu yoktur, bunun yerine bileşenlerinin her biri, esas olarak kilo yönetimi ve yaşam tarzı değişiklikleri temelinde ayrı ayrı ele alınmalıdır (117,118).

Çok uzun zaman önce, “MeS” ve “çocuk” terimleri aynı cümlede zikredilmezdi. Bununla birlikte günümüzde hem MeS'nin bileşenleri (yüksek kan basıncı ve glikoz seviyeleri, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol seviyeleri ve merkezi yağlanma) hem de sendromun kendisi (aynı kişide bu bileşenlerden üç veya daha fazlası) olarak toplumumuzda ve sağlık sistemimizde sorun teşkil etmektedir (119). Çocukluk çağı obezitesinin uzun vadeli sonuçları ve metabolik değişiklikleri merak ve araştırma konusu olmaya devam etmektedir (120,121). Çocuklukta aşırı kilo, önemli bir halk sağlığı sorunudur (122). Daha da endişe verici olan ise, 2-18 yaş arası tüm çocuklar için pediatrik obezite yaygınlık tahminlerinin artık morbid obezite düzeylerini içermeye başlamasıdır (121,122).

Bununla birlikte çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili morbiditenin daha genç yaşlarda ortaya ve erişkin başlangıçlı obezite, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve diyabet dahil olmak üzere yetişkin hastalıklarıyla ilişkili olduğu mutlaka bilinmelidir (123-125). Çocuklukta bu kardiyovasküler risk faktörlerini tanımlamanın zorluğu, çocukların çoğunun son noktaya (aterosklerotik kardiyovasküler hastalık) ulaşamamış olmasıdır (126). Bu nedenle, teknik olarak çocuklarda MeS'nin yaygın olarak kabul gören tek bir tanımı yoktur. Pediatrik MeS için evrensel bir tanım yapılması hala tartışmalı bir konudur ve yaygın olarak kabul edilen tek bir tanım bulunmamaktadır. Günümüze kadar yapılan tüm tanımların ortak yanı, MeS'yi bir risk faktörleri kümesi olarak ele almalarıdır. Çalışmadan çalışmaya tanımlar değişmekle birlikte, büyük çoğunluğu erişkin dünyasında geçerli tanımların uyarlanması ile elde edilmiştir (125,126).

2.4.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Pediatrik MeS tanımlarının çoğu, Cook ve ark. tarafından önerilen değiştirilmiş bir yetişkin tanımına dayanmaktadır (127-129). Bu tanım, şu bileşenleri içermektedir:

- Yaş, cinsiyet ve etnik köken için 90. persentilden daha büyük bel çevresi,
- 100 mg / dL'nin üzerinde bir açlık glikoz seviyesi,
- Yaş ve boy için 90. persentilden daha yüksek bir kan basıncı (sistolik veya diyastolik),
- 110 mg / dL'nin üzerindeki açlık trigliserid seviyeleri,
- HDL kolesterolün 40 mg/dL'den az olması.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) MeS tanı kriterleri ise

Aşağıdakilerden en az biri;

- Diyabetes Mellitus, AKŞ>126 mg/dl veya yemek sonrası 2. Saat kan şekeri >200 mg/dl
- Bozulmuş glukoz toleransı, AKŞ>126 mg/dl veya yemek sonrası 2. Saat kan şekeri 140-200 mg/dl aralığında olması
- Bozulmuş açlık glukozu, AKŞ 110-126 mg/dl aralığında olması

- İnsülin direnci

Ek olarak aşağıdakilerden herhangi ikisi

- Bel/kalça oranı erkeklerde $>0,9$ kadınlarda $>0,85$; VKİ >30 veya her ikisi
- Trigliserit >150 mg/Dl, HDL erkeklerde <35 mg/dl kadınlarda >39 mg/dl veya her ikisi
- Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHG
- Mikroalbuminüri $\geq 20\mu\text{g/dk}$ veya albümin/kreatinin ≥ 30 mg/gün şeklindedir (129).

Çocuklarda ve ergenlerde MeS için Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) kriterleri sıklıkla kullanılmaktadır. IDF tarafından 2007 yılında yapılan ergen MeS tanımı ise; on yaşın altındakilerin teşhis edilemeyeceğini, 10-16 yaşındakilerin Cook ve ark. (129) tarafından önerilen bileşenlerin her biri için özel eşiklere sahip olduğunu ve 16 yaşın üzerindekiilerin yetişkinlerle aynı kriterlerle teşhis edilmesi gerektiğini belirtmektedir (130). Çocuklukta bu kardiyovasküler risk faktörlerini tanımlamanın zorluğu, çocukların çoğunun son noktaya (aterosklerotik kardiyovasküler hastalık) ulaşmamış olmasıdır (127,130) Ek olarak, büyümenin ve ergenliğin etkisi ve normal değerlerin yaşla değiştiği gerçeği karşımıza çıkan başka bir zorluktur. Tanımlarının hiçbirinin bu değişimleri ön planda tutmadığı göze çarpmaktadır. Örneğin, normal lipit seviyeleri yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir ve bu nedenle, tüm çocuklar ve ergenler için tek bir sınır değeri belirlenmesi uygun olmayacaktır (115). MeS IDF kriterleri Tablo:1'de verilmiştir.

Tablo 1: Metabolik sendrom IDF kriterleri (131)

Yaş	Obezite	Trigliserid	HDL	Kan Basıncı	Açlık glukoz
6-10*	≥90 p bel çevresi				
10-16	≥90 p bel çevresi	≥150 mg/dL	<40 mg/dL	Sistolik ≥130 mmHg Diyastolik ≥85 mmHg	≥100 mg/dL** veya tanısı olan tip 2 diyabet
>16	Bel çevresi Erkek te ≥94 cm, Kadında ≥80 cm	≥150 mg/dL ya da Trigliserit yüksekliği ile tedavi alıyor olma	Erkeklerde <40 mg/dL Kadında <50 mg/dL veya tedavi alıyor olma	Sistolik ≥130 mmHg Diyastolik ≥85 mmHg veya HT tedavisi i alıyor olma	≥100 mg/dL** ya da tanısı olan tip 2 diyabet
--MeS tanısında santral obezite varlığı ve diğer dört faktörden herhangi ikisinin varlığı gereklidir. * MeS tanısı konulamaz, ancak MeS, tip 2 DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve/veya obezite aile öyküsü varsa ek ölçümler yapılmalıdır. ** Açlık kan glukozu 100-125 mg /dl arasında ve diyabet tanısı yoksa, oral glukoz tolerans testi yapılmalıdır.					

Obezite prevalansının artması ile birlikte hem MeS hem de MeS komponentlerinin görülme sıklığı artmaktadır. Normal popülasyonda MeS %3-4 sıklıkla görülmesine rağmen obez çocuklarda %28-30 oranında görülmektedir (132).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) Pediatrik Panel raporunda, Amerikan Diyabet Derneği'nin çocuklarda ve adolesanlarda tip 2 diyabetle ilgili açıklamasından referans değerleri dikkate aldıkları görülmektedir (133). Ölçüm yöntemleri bağlamında değerlendirildiğinde; bel çevresi yaş ve cinsiyete göre 90. persentil değerinde veya üzerinde olan gençler için abdominal obezite olarak tanımlanmıştır. Yüksek sistolik veya diyastolik kan basınçları, Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (128) tarafından tanımlandığı gibi yaş, cinsiyet ve boy için 90. persentilde veya üzerinde bir değer olarak tanımlanmıştır. Çocuklarda ve Adolesanlarda Kan Kolesterol Düzeylerine İlişkin Uzman Panelinin NCEP Raporu (128) kolesterol düzeyi anormallikleri için kriterler oluşturmak için kullanılmıştır. Tüm cinsiyetler ve yaşlar için sınırdan düşük HDL kolesterol seviyeleri için 35–45 mg /dL (0.91–1.16 mmol/L) aralığı verilmişti. 10-19 yaş arası çocuklarda, trigliserid düzeyleri için sınırdan yüksek bir aralık 90-129 mg/dL (1.02-1.46 mmol/L) olarak verilmişti. Bu nedenle, HDL kolesterol için orta nokta değeri 40 mg/dL (1.03 mmol / L) ve trigliseridler için orta nokta değeri 110 mg/dL (1.24 mmol/L) kullanılmıştı. Yüksek açlık glukozu için referans değeri, 110 mg/dL (6.1 mmol / L) veya daha yüksek olarak Amerikan Diyabet Birliği'nin kılavuzundan alınmıştı (133).

2.4.3. Metabolik Sendromun Komponentleri

2.4.3.1. Obezite

Obezite, yetişkinlerde kardiyovasküler hastalığın önemli bir bağımsız risk faktörüdür (134–136). Obezite ile ilişkili endotel disfonksiyonu, ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır (137,138). Obez yetişkinlerin (vücut kitle indeksi 30 kg/m²'nin üzerinde olanlar) kardiyovasküler hastalık yaşama olasılığı, normal kilolu bireylerin dört katıdır (139,140). Fazla kilolu ergenler arasında, 55 yıl sonra kardiyovasküler hastalıktan ölüm riskinin normal kilolu ergenlerinkinden 2.3 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (141). Gösterilen bu risk, yetişkin kilosundan bağımsızdır. Cinsiyetler arası kıyaslama yapıldığında ise; obez adolesanlar ve genç yetişkin erkekler, obez kadınlara göre daha yüksek kardiyovasküler risk altındadır (142,143). Literatürde obez çocukların obez yetişkinler olma eğiliminde olduğunu raporlayan çalışmalar da bulunmaktadır (144–146).

Ayrıca obezite; hem yetişkinlerde hem de çocuklarda hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin kümelenmesi ile ilişkilidir (147-149). Risk faktörlerinin bu kümelenmesi, obezite derecesi ile orantılı olarak bulunmuştur (145). Obezite aynı zamanda hareketsiz bir yaşam tarzını da teşvik eder: obez bireylerin egzersiz yapma olasılığı daha düşüktür. Bu egzersiz eksikliği obezitenin kötüleşmesine ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin birikiminde artışa yol açar. Santral obezitenin ölçüleri olarak vücut kitle indeksi ve bel çevresi ölçümlerinin, yaşamın ilerleyen dönemlerinde kardiyovasküler hastalık riski taşıyan çocukları belirleyebileceği gösterilmiştir (150). Çocuklarda obezite periferik vasküler direnci artırır ve başka bir risk faktörü olan hipertansiyonun gelişimine de katkıda bulunur (151,152). Çocukluk çağı kanserinden kurtulanlarda obezite yaygındır ve kardiyovasküler hastalık risklerini artırmadabir faktör olabileceği düşünülmektedir (153,154). Öte yandan kilo kaybının kan basıncını ve insülin direncini düşürerek kardiyovasküler riski iyileştirdiği çeşitli çalışmalarca gösterilmiştir (155,156).

Obez bir çocuğa ilk yaklaşım, diyet müdahalelerini ve azaltılmış ekran süresi ile birlikte artan fiziksel aktiviteyi içerir. Spesifik diyet müdahale programları başlangıçta toplam enerji alımını azaltmaya odaklanmalı ve makro veya mikro besin eksikliklerini önlemek için deneyimli bir diyetisyen tarafından gerçekleştirilmelidir. Ek olarak, artmış fiziksel aktiviteyi VKİ düşüşünü, subklinik inflamasyon ve oksidatif stres gibi diğer metabolik parametrelerin genel iyileşmesiyle ilişkilendiren güçlü kanıtlar vardır (157). Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) yönergelerine göre, 5 yaşın üzerindeki çocuklar için günde en az 60 dakika orta-şiddetli aktivite ve <2 saat/gün ekran süresi gereklidir. Resmi bir yaşam tarzı değişikliği programı VKİ ve diğer metabolik parametreleri iyileştirmede başarısız olursa, farmakolojik bir tedavi düşünülmelidir (158).

2.4.3.2. Aterojenik Dislipidemi

Hiperkolesterolemi genellikle ateroskleroz ile birlikte bulunur ve bu nedenle önleme stratejilerinin birincil hedefi olmaktadır. Ulusal Kolesterol Eğitim Programının Yetişkin Tedavi Paneli III raporu (ATP III) (128), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (159), Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) (160), Amerikan Kalp Derneği

(AHA) (161) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) (131); hiperkolesterolemi için çeşitli tanımlar ve tanı kriterleri önermişlerdir. Görülmektedir ki bunların tümü, dislipidemiye MeS'nin temel bir bileşeni olarak içermektedir.

Toplam serum kolesterolü, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (VLDL) içerir. LDL “kötü kolesterol” ve aterojenik iken, HDL “iyi kolesteroldür” ve ateroskleroza karşı koruma sağlar (162). LDL-C, VLDL-C, orta yoğunluklu lipoprotein kolesterol (IDL) ve lipoprotein (a) tüm aterojenik lipidlerin birleşik bir ölçüsüdür (128).

HDL dışı konsantrasyonlar, ergenlerde MeS ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (163). Yüksek LDL kolesterol konsantrasyonuna sahip ergenlerin yetişkinliğe doğru olgunlaştıkça subklinik ateroskleroza sahip olma olasılığı yüksektir (164,165). Buna ek olarak, dislipidemili çocukların, yetişkinliğe kadar ateroskleroz riskini artıran dislipidemili yetişkinler haline gelmesi olasıdır (166,167). Ailevi hiperkolesterolemi, her 500 kişiden yaklaşık 1'inde ortaya çıkan LDL reseptörlerinde kusurlarla karakterize genetik bir bozukluktur (168). Bu kişiler özellikle ateroskleroz ve komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır (169).

Metabolik sendrom, hipertrigliserideminin yaygın bir nedenidir (163). Trigliseritler, VLDL ve ara lipoproteinler şeklinde karaciğerden kandaki periferik dokulara taşınır. Koroner arter hastalığı ile VLDL ve trigliserit konsantrasyonu arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (170). Hipertrigliseridemi, insülin direnci ve tip 2 diyabette dislipidemi patofizyolojisinde merkezi bir role sahiptir (171). LDL ateroskleroz için ana ilgi odağı olmasına rağmen, trigliseritten zengin lipoproteinlerin LDL'yi taklit ettiği bilinmektedir (172). Dislipidemili çoğu obez çocuk ve ergen, tüm MeS komponentlerini iyileştirme girişiminde tek başına yaşam tarzı müdahaleleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir, çünkü klinik açıdan lipid anormalliklerinin sıkı bir şekilde takip edilmesi KVH risk tahmininde yardımcı görünmemektedir. İlk yaklaşım, toplam lipitin % 25-30'a ve doymuş lipitin toplam kalorisinin <% 10'una düşürülmesi ve <300 mg / gün kolesterol alımını içermelidir. Diyet ayarlamalarına ek olarak, fiziksel aktivitenin obez çocuklarda MeS lipid anormalliklerini iyileştirdiği gösterilmiştir. Yaşam tarzı değişikliklerine iyi uyan çocuklar için farmakolojik tedaviye nadiren ihtiyaç duyulur; gerekirse, fibrat veya

nikotinic asit kullanımı çocuklarda FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmadığından tedavi sadece statin içermelidir (173).

2.4.3.3. Hipertansiyon

Hemodinamik stres yaratan hipertansiyon, koroner arterlerdeki ateroskleroz ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (174). Kan basıncı normları yaşa, cinsiyete ve boya göre değişir (175). Çalışmalar çocukluk çağındaki yüksek kan basıncının, yaşamın ilerleyen dönemlerinde yüksek kan basıncı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (176,177). Çocukluktan yetişkinliğe kadar devam eden hipertansiyon daha ciddi yan etkilere sahiptir ve daha erken veya daha yaygın aterosklerozdan sorumlu olabilir (178,179).

2.4.3.4. İnsülin direnci

Metabolik sendromun diğer komponenti olan insülin direnci, aort ve koroner arterlerin yaygın aterosklerozu ile güçlü bir ilişkiye sahiptir (180). Lipoprotein konsantrasyonlarında istenmeyen değişikliklere katkıda bulunur ve aterosklerozu teşvik eden yüksek LDL ve düşük HDL konsantrasyonlarına yol açar (181). Aynı zamanda endotel disfonksiyonunu ve oksidatif stresi artırır (182,183). Obez çocuklarda aterojen dislipidemi ve hiperinsülinizmin birbirine eşlik etmesi yaygındır (184). İnsülin direnci ayrıca diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile kümelenerek kardiyovasküler hastalık için genel risk profilini kötüleştirir (185).

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve glukoz metabolizması anormallikleri temel olarak yaşam tarzı müdahaleleri ile ele alınmaktadır. Obez çocuklarda ve ergenlerde VKİ düşüşünün insülin direnci ve glukoz anormallikleri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu kesin olarak tespit edilmiştir (186). İnsülin duyarlılığı, lifler ve tam tahıllar açısından zengin bir diyet gibi spesifik diyet müdahaleleri ile daha da artırılabilir. Ek olarak, birçok çalışma, artan fiziksel aktivite ve egzersizin, vücut kitle indeksindeki değişikliklerden bağımsız olarak insülin duyarlılığının artması üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (187). Çocuklarda insülin direncinin klinik fenotipi Tablo 2’de verilmiştir (185,188).

Tablo 2: Çocuklarda insülin direncinin klinik fenotipi

Ailede diyabet, obezite, hipertansiyon, KAH ve inme hikayesi
Maternal gestasyonel diyabet hikayesi
SGA (Small for Gestasyonel Age) (sıklıkla), LGA (Large for Gestasyonel Age) (nadiren)
Astım/alerjik rinit
Prematür pubarş
Adrenarştan kaynaklanan kırmızı (yeni) ve beyaz (eski) strialar
Adrenarş sırasında obezite oluşması veya artması
Hirsutizm/ergenlikte polikistik over sendromu
İstirahatta yağ/karbonhidrat oksidasyon oranının düşük olması
Tip 2 diyabet
Hipertansiyon/glomerulonefrit
İstirahatta enerji kullanımının azalması
Adipomasti/jinekomasti
Akut pankreatit
Prematür ateroskleroz
Uzun boy/yalancı akromegali/psödoakromegali
Akantozis nigrikans

İnsülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan formüller;

- 1) HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment-Insulin Method) (İnsülin direnci için homeostaz modelleme değerlendirmesi) : Açlık kan şekeri (mg/dl) x açlık insülin (μ U/mL)/405 formülü ile hesaplanır. HOMA-IR insülin direncini gösterir. Üst sınırı erişkinlerde 2,5; prepubertal kız çocuklarında 2,2 prepubertal erkek çocuklarda 2,67, pubertal kız çocuklarda 3,82, pubertal erkek çocuklarda 5,22 olarak kabul edilmektedir.
- 2) FGIR (Fasting glucose insülin ratio) (Açlık glukoz/insülin oranı) : Açlık kan şekeri (mg/dl)/Açlık insülin (μ U/mL). İnsülin duyarlılığı için iyi bir belirteçtir, 6'nın altında olması insülin direnci düşündürür.
- 3) QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Indeks) (İnsülin duyarlılık kontrol indeksi) $1/(\log(\text{Açlık insülin } \mu\text{U/ml}) + \log(\text{Açlık kan şekeri mg/gl}))$ olacak şekilde formülize edilir. Kantitatif insülin duyarlılık indeksidir. HOMA-IR ile koreledir (188).

2.4.4. Metabolik Sendromda Proinflamatuvar ve Protrombotik Durumlar

İnflamasyon, ateroskleroz patogenezinin temel taşlardan bir tanesidir (189). İnflamasyonun bir belirtici olan ve adipositlerde üretilen bir sitokin olan adiponektin, anti-inflamatuvardır. Obez bireylerde, adiponektin sekresyonu paradoksal olarak azalır, bu da inflamatuvar protein konsantrasyonlarının artmasına, HDL kolesterol konsantrasyonunun azalmasına ve trigliserid konsantrasyonlarının artmasına neden olur (191,192). Azalan adiponektin konsantrasyonlarının çocuklarda ve adolesanlarda erken ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (190,191).

2.4.5. Metabolik Sendrom Patofizyolojisi

Metabolik sendrom patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak hem yetişkinlerde hem de çocuklarda biriken kanıtlar genetik olarak yatkın kişilerde obezite, insülin direnci ve inflamasyonun anahtar rol oynadığını göstermektedir (192,193). Bireyin MeS'ye yatkınlığı intrauterin yaşama kadar uzanır. Doğum ağırlığını yetişkinlikte MeS bileşenleri ile ilişkilendiren epidemiyolojik çalışmalara dayanarak, fetüslerin yetersiz beslenmeyi geri dönüşü olmayan bir tasarruf fenotipi benimseyerek sağladığını ileri sürmüşlerdir (Barker hipotezi). Gebelik yaşına göre büyük veya küçük olmak, maternal obezite, gestasyonel diyabet, erken adipozite gibi

pek çok faktörün MeS'nin gelişim riskini artırdığı öne sürülmüştür. Zamanla, kronik enerji fazlası, düşük fiziksel aktivite, sosyal ve fiziksel çevre ve endokrin bozucular, sendromu karakterize eden metabolik bozukluklarla etkileşime girer (194).

Doku düzeyinde, kronik obezite; karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kası gibi insüline duyarlı olanlarda serbest yağ asitlerinin (FFA) birikmesine yol açar. Bu, kronik inflamasyonla birlikte, bozulmuş insülin sinyalleme ve seçici insülin direnci ortaya çıkar. Örneğin karaciğerde, glukoz üretiminin insülin baskılanması bozulur ve bu da kademeli olarak tip 2 diyabetes mellitus'a ilerleyebilen hiperglisemiye yol açar (195). Aynı zamanda, insülin aracılı hepatik lipogenez korunarak dolaşımda serbest yağ asitleri ve trigliseritlerin artmasına neden olur. Karaciğer insülin direncinin erken bir komplikasyonu, hepatik trigliseritten zengin VLDL üretiminin, çok aterojenik olduğu bilinen ve KVH riskini artırdığı bilinen partiküllerin indüksiyonudur. İnsülin direnci ayrıca C-reaktif protein, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) üretimini de uyararak proinflamatuvar ve protrombotik duruma katkıda bulunur (194,196).

İnsülin direnci, iki yönlü bir şekilde adipoz doku disfonksiyonuyla ilişkilidir: sürekli enerji fazlalığı karşısında, adipositlere artan bir serbest yağ asidi akışı vardır. Bu durum, hipertrofilerine yol açar. Yavaş yavaş, insülinin lipoliz baskılanmasına daha dirençli hale gelirler, bu da dolaşımdaki serbest yağ asidi seviyelerinin daha da artmasına ve dolayısıyla insülin direncinin şiddetlenmesine neden olur (196). Hepatik ve adipoz doku disfonksiyonu; MeS'nin karakteristik dislipidemi modeline yol açar: yüksek trigliseritler, düşük HDL, nispeten normal düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve tümü aterogenez ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran artan VLDL partikülleri. Obezite kötüleştikçe, deri altı yağ depolama kapasitesi kademeli olarak aşılır ve fazla yağ, visceral yağ olarak ve karaciğer ve iskelet kası gibi ektopik yerlerde (anormal lipid bölünmesi) birikir. Progresif olarak, visceral yağ makrofajları çeker ve tümör nekroz faktörü- α , PAI-1, interlökin-6, resistin ve fibrinojen gibi birkaç anormal adipositokin salgılayarak koruyucu adiponektin azalır. Bu sitokin kombinasyonu proaterojeniktir, düşük dereceli kronik inflamasyonu ve endotelial disfonksiyonunu indükler ve ayrıca insülin direncini bozarak MeS'nin aterojenik profiline katkıda bulunur. (196-198).

Metabolik sendromu karakterize eden hipertansiyon (HT) düşünöldüğünde, insölin direnci ve eşlik eden hiperinsölinemi, MeS’li obez bireylerde erken klinik ve popölasyon çalışmalarında gösterildiğı gibi, kan basıncının artmasıyla ilişkili olabilir (197,198). Hiperinsölinemi nedeniyle sodyum geri emiliminde artış olması ve endotelde insölin direnci nedeniyle azot oksit üretiminde azalma olması gibi çeşitli mekanizmalar mevcuttur (192). Bununla birlikte, daha yeni çalışmalar, insölin direnci ve hiperinsölineminin obezite ve MeS’yi HT ile ilişkilendiren ana faktörler olup olmadığını sorgulamaktadır. Daha ziyade visseral yağ nedeniyle böbreklerin fiziksel olarak sıkışması, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, hiperleptinemi, hiperürisemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu gibi diğeri birçok mekanizma ile sinerjik olarak hareket etmeleri daha olası görünmektedir (199-202). Belirli risk faktörleri kombinasyonlarının MeS’li hastalar için prognozu kötüleştirdiğı düşünölmektedir (203).

2.5. Parmak Oranı (2P:4P)

2.5.1. Parmak Oranı Nedir?

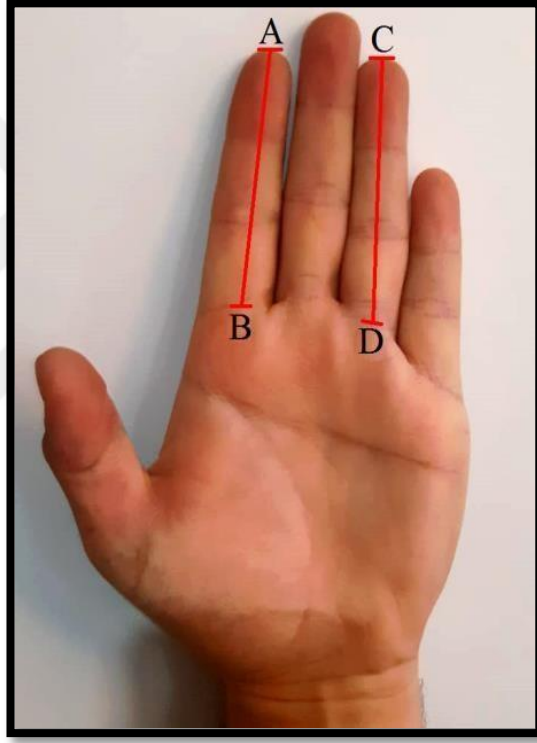
Parmak oranı, özellikle cinsiyete bağı farklılıklar görölen yapılar üzerinde etkisi bilinen, güçlü bir androjenik hormon olan testostereona bireyin prenatal süreçteki maruziyetinin bir biyobelirteci olarak kabul edilir. Postnatal dönemde maruz kalınan hormonlar gelişimi etkilese de prenatal süreçte maruz kalınan hormon miktarının etkilerini ortaya koyan ve bu etkilerin daha kalıcı olduğunu bildiren çok sayıda çalışmaya da rastlanmaktadır (204).

Doğum öncesi testosteron düzeyinin belirlenmesi için amniyotik sıvıdan testosteron düzeyine bakılmaktadır. Daha önceki testosteron maruziyetini geriye dönük olarak göstermek için kolaylıkla ölçölebilen çeşitli biyobelirteçler de bu amaçla tanımlanmıştır. Bu biyobelirteçler arasında gösterilen parmak oranı (2P:4P), çok sayıda araştırmacının ilgi alanına girmiş ve sıklıkla çalışılan bir konu haline gelmiştir. 2P:4P’ nin doğum öncesi testosteron maruziyeti ile negatif olarak ilişkili olduğunu, yani daha küçük bir oranın daha fazla maruziyeti ve daha büyük bir oranın daha az maruz kalmayı gösterdiği öne sürölmüştür (7).

Memelilerde hem üreme sistemi hem de parmak oranının gelişiminin altında yatan Hox genlerinin, parmak oranı ile testosteron maruziyeti arasında var olduğu bildirilen bu korelasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir (9).

2.5.2. Parmak Uzunluğu Nasıl Ölçülür?

2P:4P oranı için elin ikinci ve dördüncü parmak uzunlukları, palmar bölgeye bitişik alt kıvrımın orta noktasından parmağın proksimaline kadar ölçülür ve parmak oranı, ikinci parmağın uzunluğunun dördüncü parmağın uzunluğuna bölünmesiyle elde edilir (205) (Şekil 5).



Şekil 5: Parmak oranlarının ölçümü [AB]=2. parmak

uzunluğu, [CD]=4. parmak uzunluğu; $2P:4P=[AB]/[CD]$

Kesin ölçüm yöntemi çalışmalar arasında değişiklik gösterir, ancak genellikle el bilek grafileri veya palmar bölge taramaları ile parmakların doğrudan antropometrik yöntem ile ölçülmesini içerir. Ölçüm, tipik olarak yüksek hassasiyete izin veren araçlar (örn; dijital kumpas) vasıtasıyla yapılır (206) (Şekil 6).



Şekil 6: Dijital Kumpas

2.5.3. Parmak Oranı Seksüel Dimorfizm olarak kabul edilebilir mi?

Parmak oranları, doğum öncesi süreçte sabitlenmesi bakımından diğer seksüel dimorfik özelliklerden farklıdır. İnsanlarda, ikinci (işaret) parmak ile dördüncü (yüzük) parmağı uzunluğu arasındaki ilişki, erkeklerde kadın yetişkinlere göre ortalama olarak daha düşüktür (207) ve bu nedenle parmak oranı seksüel dimorfizm olarak kabul edilmektedir (8).

Parmak oranının, erkeklerde tipik olarak daha yüksek olan doğum öncesi testosteron maruziyeti ile negatif olarak ilişkili olduğu düşünüldüğünde, söz konusu oranın erkeklerde daha küçük olması beklenmektedir. Hönekopp ve Watson tarafından gerçekleştirilen meta-analizinde bu ilişkinin genellikle çocuklar, ergenler ve yetişkinler arasında mevcut olduğu bildirilmiştir (208). Birkaç çalışma, bebeklerin yanı sıra fetüslerde parmak oranındaki cinsiyet farklılığını da ortaya koymuştur. Diğer memelilerde ise bu durum daha karmaşıktır (209).

2.5.4 Parmak Oranı Yaşa Bağlı Olarak Değişir mi?

Parmak uzunluklarının prenatal dönemde sabitlendiğine dair çeşitli kanıtlar bulunmaktadır (209,210). Buna ek olarak bazı araştırmalar ise 2P:4P değerinin iki yaşından sonra değişmediğini göstermektedir (211). Bunun yanında parmak oranlarında küçük denilebilecek seviyelerde artışları işaret eden çalışmalara da rastlanmaktadır. Trivers ve ark. tarafından Jamaikalı çocuklar üzerinde gerçekleştirilen longitudinal bir çalışmada, 7–13 yaş arası erkek ve kız çocuklarında 4 yıl sonra 11–17 yaşlarında iken parmak oranlarında küçük de olsa artışlar bildirilmiştir (212). Bu bulgu parmak oranlarının çocukluk döneminde istikrarlı bir şekilde arttığını göstermektedir (213). Öte yandan parmak uzunluklarının on dördüncü haftaya kadar sabitlendiği de belirtilmektedir. Literatür incelendiğinde 2P:4P değerinin erkeklerde ve kadınlarda doğumdan sonra artabileceğine hatta kadınlarda bu artışın daha fazla görülebileceğine dair bulgulara rastlanılmaktadır. Bunun sebebi olarak ikinci parmağın dördüncü parmaktan nispeten daha hızlı büyümesi gösterilebilir (210).

2P:4P'nin doğum öncesi testosteron maruziyetini yansıttığını öne süren bazı kanıtların mevcut olmasına rağmen, karşı kanıtları içeren sınırlı sayıda çalışmalara da rastlanmaktadır; bu durum 2P:4P'nin güvenilir bir biyobelirteç olduğu sonucunu sınırlamaktadır.

Pubertal dönemde saptanan bazı küçük ölçekli farklılaşmalara rağmen; parmak oranlarında yaşa bağlı anlamlı değişiklikler görülmediğine dair çok sayıda kanıt sunulmaktadır. Parmak oranlarının çocuklukta, ergenlik çağında, yetişkinlikte veya yaşlılıkta değişip değişmediğini kesin olarak belirlemek için daha fazla sayıda ve farklı popülasyonlarda longitudinal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5.5 Parmak Oranının İlişkili Olduğu Değişkenler

Literatürde 2P:4P'nin otizm, demans, sportif performans, saldırganlık, akademik başarı, kişilik, beceri, cinsel yönelim ve bazı hastalıklar dâhil olmak üzere birçok değişken ile ilişkilendirildiği çok sayıda çalışmaya rastlanmaktadır (206,211). Bu çalışmalarda, yüksek (daha kadınsı) orana sahip bireyler, kadınlara atfedilen sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, 2P:4P'nin doğum öncesi testosteron maruziyetinin bir göstergesi olduğu varsayımıyla tutarlıdır ve genellikle sonuçların testosterondan etkilendiğine dair destekleyici kanıt olarak kabul edilir. Bununla

birlikte, 2P:4P' nin bildirilen birçok korelasyon arasında, cinsel yönelim, saldırganlık, sportif performans gibi bazıları doğrulanmıştır. Davranışsal bağıntıların çoğu, yalnızca az sayıda çalışma tarafından test edilmiş veya araştırmalar arasında bazı tutarsızlıklara da rastlanmıştır (214).

Testosteron ile parmak oranı ilişkisinin ortaya konulması amacı ile amniyotik sıvıda testosteron östradiol oranı deneysel olarak manipüle edilen farelerde parmak oranının androjen reseptör duyarlılığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Diğer destekleyici kanıtlar, atipik hormona maruz kalan bireylerden gelir. Örneğin, doğumdan önce aşırı testosteron maruziyeti olan kadınlarda, kontrol grubundaki kadınlara göre parmak oranının daha düşük (erkeksi) olduğu bildirilmiştir. Öte yandan, androjenlere karşı tamamen duyarsız olan genetik erkeklerde, kontrol genetik erkeklerinden daha yüksek (kadınsı) oranlar saptanmıştır (215).

Parmak oranı, bugüne kadar birçok davranış, yönelim, beceri-performans çeşidi ve hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin, adrenal bezlerin yeterli miktarda kortizol veya aldosteron üretmedikleri, buna karşın aşırı düzeyde androjen ürettikleri, prenatal süreçte gelişen kalıtsal bir hastalık olan konjenital adrenal hiperplazi (KAH) çerçevesinde yürütülen bazı çalışmalarda, prenatal süreçte maruz kalınan androjen miktarı ile 2P:4P parmak oranı arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır (211). 2P:4P-KAH ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada, sağ el parmak oranının sağlıklı kadınlarda, hastalığa sahip bireylere göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, KAH' lı erkelerin sol el 2P:4P oranının sağlıklı erkeklere göre daha düşük olduğu da ifade edilmiştir (11). Buna göre parmak uzunluklarının, prenatal dönemde maruz kalınan androjen miktarının bir göstergesi olduğu söylenebilir. Bu sonuçlar, prenatal androjen miktarı ile 2P:4P ilişkisine yönelik hipotezleri destekler niteliktedir. KAH dışında çocuk hastalarda diyabetes mellitus (DM), obezite, otizm, cinsiyet gelişim bozuklukları, kanserler, davranış bozuklukları olan hastalarda parmak oranları ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (216-218). Bugüne kadar PA hastalarında parmak oranları ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Prematür adrenarşlı hastaların izlemlerinde overyan hiperandrojenizm, PKOS, MeS gelişebildiği bilinmektedir. Prematür adrenarş MeS öncüsü kabul edilmektedir (3,4). Prematür adrenarşın oluşum mekanizması halen net olarak açıklanamamıştır ve intrauterin dönemde genetik kodlanmasına dair hipotezler mevcuttur (2). Prematür adrenarşlı hastalarda bakılacak 2P:4P oranı bize intrauterin maruziyetini göstermesi açısından fikir verebilir. Bu çalışmada PA'lı olguların antropometrik ölçümleri, sosyodemografik özellikleri, hormonal ve diğer biyokimyasal parametreleri, parmak oranları incelenecek, kontrol grubu bireyler ile karşılaştırılacaktır. Çalışmamızda yaş grubu itibarıyla MeS tanısı konulamayan PA'lı hastalarda MeS parametrelerinin değerlendirilmesi, parmak oranları ile MeS komponentlerinin karşılaştırılması ve aralarında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Ülkemizde ve başka ülkelerde yapılmış benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız ile PA'lı hastalarda olası prenatal androjen maruziyeti gösterilecek, PA erken döneminde MeS parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırılacak, tıp literatürüne prematür adrenarşlı bireylerde parmak oranları bir ölçüm parametresi olarak kazandırılacaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan 25.02.2020 tarihli ve 2020-02/07 sayılı etik kurul izni ile Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri ve Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi'nde yürütülmüştür.

3.1. Çalışma gruplarının seçimi

Araştırmamızın evrenini 15.03.2020-15.10.2020 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji polikliniğine başvuran, başvuru sırasında veya son bir yıl içinde PA tanısı almış hastalar ile aynı yaş grubundan tüylenme şikâyeti olmayan prebupertal kontrol grubu çocuklar oluşturmaktadır. Çalışma başlangıcında yapılan istatistiksel hesaplamalar ile 40 hasta ve 40 kontrol grubu katılımcının çalışmaya alınması planlanmıştı. Bu bağlamda çalışmaya 49 hasta, 41 kontrol grubu katılımcısı dâhil edildi. PA tanısı; kızlarda 8 erkeklerde 9 yaşından önce genital ve/veya koltuk altı kıllanma olması, pubertenin başlamamış olması (kızlarda meme gelişiminin Tanner evre 1 olması, erkeklerde testis hacminin 4 ml'den az olması) ve androjen yüksekliğine neden olabilecek geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi veya adrenal tümörlerin ekarte edilmesi ile konuldu. Konjenital adrenal hiperplazi, androjen üreten tümör, santral puberte prekoks, kronik hastalık öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, hiperandrojenemi yapacak diğer patolojileri olan hastalar, çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler, tetkik ve antropometrik ölçümlerinin tamamı yapılmamış hastalar çalışma dışında bırakıldı. Kontrol grubu hastalar herhangi bir nedenle genel pediatri veya çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran, lipid profili, açlık kan şekeri, açlık insülin, ALT, AST parametreleri bakılmış ve çalışmaya katılmayı kabul eden, tüylenme şikâyeti olmayan 8 yaştan küçük kız ve 9 yaştan küçük erkek bireyler arasından seçildi. Çalışmaya alınma kriterlerine uygun olan olguların anne ve babalarına çalışma hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapıldı, çalışmaya katılmayı kabul eden çocuklardan ve ebeveynlerinden aydınlatılmış onam formu alındı.

3.2. Laboratuvar İncelemeleri

Vaka grubunun başvurusunda 8 saatlik açlık sonrası hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışılmış olan testosteron, DHEA-S, 17-OH PG, aspartataminotransferaz (AST), alaninaminotransferaz (ALT) Tam lipid profili [trigliserid (TG), total ve HDL kolesterol, LDL] kan şekeri ve insülin değerleri kaydedildi. Açlık kan şekeri, AST, ALT, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL değerleri spektrofotometrik method ile Roche Cobas c702, Germany cihazı ile değerlendirilmiştir. İnsülin, total testosteron, DHEAS düzeyleri “electrochemiluminescent assay” (ECLIA) yöntemiyle Roche Diagnostics, e801, Germany cihazında değerlendirilmiştir. 17-OH PG düzeyleri liquid chromatography-tandem mass spectrometry methodu ile (Thermo Scientific, TSQ Quantum Access Max cihazı ile çalışılmıştı. Bu laboratuvar tetkikleri çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran tüm PA hastalarında rutin olarak yapılmaktadır.

VLDL kolesterol trigliserit /5 olarak hesaplandı. İnsülin direnci belirteci olarak vaka ve kontrol gruplarında

- HOMA-IR (Homeostatic model assessment method) (İnsülin direnci için homeostaz modelleme değerlendirmesi) : Açlık kan şekeri (mg/dl) x açlık insülin (μ U/mL)/405,
- FGIR (Fasting glucose insülin ratio) (Açlık glukoz/insülin oranı) : Açlık kan şekeri (mg/dl)/Açlık insülin (μ U/mL)
- QUICKI (Quantitative insülin sensitivity check indeks) (İnsülin duyarlılık kontrol indeksi) $1/(\log(\text{Açlık insülin } \mu\text{U/ml}) + \log(\text{Açlık kan şekeri mg/gl}))$ olacak şekilde hesaplandı (188,219).

Prematür adrenarş hastalarında rutin değerlendirme ve tetkikler dışında çalışmaya yönelik olarak sadece parmak oranlarının ölçümü yapıldı. Kontrol grubu bireylere ise çalışmaya yönelik olarak parmak oranlarının ölçümü ve diğer antropometrik ölçümler yapıldı. Çalışma kapsamında alınan 5 ml kandan testosteron ve DHEA-S düzeyleri incelendi.

3.3. Antropometrik Ölçümler

Vaka ve kontrol grubundaki tüm bireylerin boy, vücut ağırlığı ölçümleri yapılarak, kendi yaş grubuna ve cinsiyetine uygun standart deviasyon skorları (SDS), vücut kitle indeksi (VKİ), vücut kitle indeksi SDS'leri hesaplanmıştır. Boy uzunluğu Harpenden stadiometer, vücut ağırlığı 0,1 kg hassasiyetinde elektronik tartı ile ölçülmüştür. Bel çevresi ise ayakta, kollar yanlarda ve bacaklar bitişik durumda ayakta yan iliak çıkıntılar ile en alt kaburganın orta noktasından şeritmetre ile ölçülmüştür. MeS tanısında kullanılmak üzere bel çevresi 90 persentil üzerinde olan bireyler belirlendi. Kalça çevresi kalçanın en geniş noktasından yine şeritmetre ile ölçülmüştür. Bel çevresi kalça çevresine bölünerek bel/kalça çevresi oranı elde edilmiştir.

Kan basıncı ölçümü, çocuğun yaşına ve kol çevresine uygun bir manşon kullanılarak, en az 10 dakika istirahat sonrası sfingomanometre ile yapıldı. 2 ölçüm yapıldıktan sonra ortalaması alındı. Sistolik ve diyastolik ölçümler için yaş ve cinsiyete göre SDS skoru kaydedildi. Kemik yaşı tayini için vaka grubuna sol el-el bileği grafisi çektilirdi ve çekilen grafi Greulich-Pyle atlası kullanılarak kemik yaşı belirlendi. VKİ = ağırlık (kg) / boy² (metre) yöntemi ile hesaplandı. Vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi değerlerinin SDS'leri Türk çocuklarının yaşa ve cinsiyete uygun normal değerlerine göre hesaplandı (220). Hastaların pubertal özellikleri Tanner-Marshall evrelemesine göre değerlendirildi.

Her iki elden alınan parmak uzunluğu ölçümleri; avuç içi yukarıya bakar ve gergin şekilde, birinci parmak gerilmeyi önlemek için ayrık ve diğer parmaklar yapışık haldeyken parmak bitimi ile palmar bölgeyi sınırlayan proksimal hattın orta noktası ile parmak ucu (daktilyon) noktaları arasındaki mesafenin 0.01 mm hassasiyete sahip dijital kumpas ile ölçülmesi ile elde edildi. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı.

- 2P:4P, 2.parmak uzunluğunun 4.parmak uzunluğuna bölünmesi şeklinde hesaplandı.
- AIR (Average of index and ring finger) $2P+4P/2$ formülü ile
- MIDRL (Multiplying index of digit ratio and lenght) $((2P+4P)/2) \times (2P/4P)$ formülü ile hesaplandı (221).

3.4. Form ve Ölçekler

Çalışma sırasında tüm hastalardan detaylı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Katılımcıların doğum tarihi, cinsiyeti, doğum ağırlığı, prenatal, natal ve postnatal özellikleri, annede gestasyonel diyabet ve ailede puberte bozukluğu, obezite, hipertansiyon, diyabet, hirsutizm, polikistik over sendromu (PKOS) ve ek hastalık öyküsü olup olmadığı sorgulanarak kaydedildi. Anne ve babanın yaş, boy, ağırlık bilgileri kendilerinden öğrenildiği şekliyle anket formuna eklendi. Katılımcıların, şikâyetlerinin başlangıç yaşı, vücut ağırlığı, ağırlık SDS, boy, boy SDS, VKİ, VKİ SDS, takvim yaşı, kemik yaşı, pubik kıllanma evresi, aksiller kıllanma durumu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, bel çevresi, kalça çevresi, her iki elin 2 ve 4. parmak uzunluk ölçümleri ve 2P:4P oranı takip formuna kaydedildi (Ek-1: Takip formu).

3.5. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 22.0 programına yüklendi, verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinden (Kolmogorov-Smirnov) bağımsız iki gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırıldığında bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi, değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için korelasyon ve regresyon analizleri kullanıldı ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

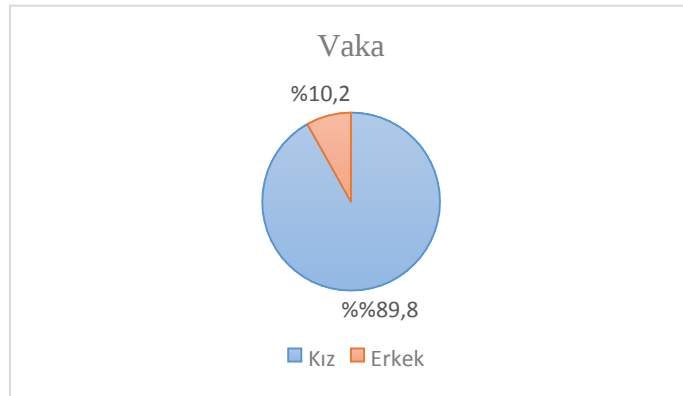
Çalışmamızda Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniği'ne 15/03/2020-15/10/2020 tarihleri arasında başvuran, son bir yıl içinde veya muayene sonrası PA tanısı almış olan 49 hasta vaka grubunu, herhangi bir şikâyeti olmayan, genel pediatri veya pediatrik endokrinoloji polikliniğine rutin kontrol amaçlı başvuran, yaş ve cinsiyetleri benzer sağlıklı, prepubertal 41 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu.

Vaka grubunun yaş ortalaması $7,078 \pm ,74$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $7,38 \pm 0,78$ yıl idi. Vaka ve kontrol grubundaki bireyler yaş yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$).

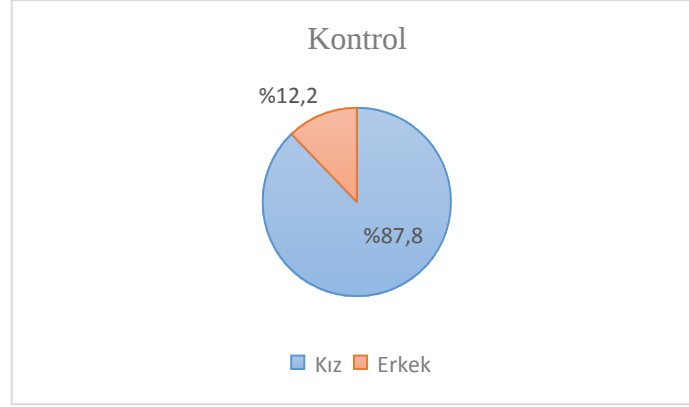
Çalışmaya alınan 90 hastanın 80 (%88,9)'i kız, 10 (%11,1)'u erkek idi. Prematür adrenarşlı bireylerin 44 (%89,8)'i kız 5 (%10,2)'ü erkek iken, kontrol grubunun 36 (%87,8)'sı kız, 5 (%12,2)'i erkek idi. Vaka ve kontrol grubundaki bireyler cinsiyete göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 3, Şekil 7.1-7.2).

Tablo 3: Çalışmaya alınan olguların cinsiyete göre dağılımı

	Toplam (n)	Kız (n, %)	Erkek (n, %)
Vaka grubu	49	44 (%89,8)	5 (%10,2)
Kontrol grubu	41	36 (%87,8)	5 (%12,2)
Toplam	90	80 (%88,9)	10 (%11,1)



Şekil 7.1: Vaka grubunun cinsiyete göre dağılımı



Şekil 7.2: Kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen olgular vücut ağırlığı açısından değerlendirildiğinde, tüm çocuklarda ortalama vücut ağırlığı (VA) $26,98 \pm 6,17$ kg olarak bulundu. Vaka grubundaki bireylerin ortalama VA $29,16 \pm 6,65$ kg iken kontrol grubundaki bireylerin ortalama VA $24,27 \pm 4,2$ kg idi. Vaka grubundaki bireylerin ortalama VA kontrol grubuna göre daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$). Çalışmaya dahil edilen olgular boy açısından değerlendirildiğinde, boy ortalaması $124,37 \pm 8,14$ cm idi. Vaka grubundaki bireylerin ortalama boyu $126,82 \pm 8,18$ cm iken kontrol grubundaki bireylerin ortalama boyu $121,32 \pm 7,07$ cm idi. Vaka grubundaki bireylerin ortalama boyu kontrol grubuna göre daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$). Olgular VKİ açısından değerlendirildiğinde tüm olguların VKİ ortalaması $17,22 \pm 2,47$ kg/m² idi. Vaka grubundaki bireylerin VKİ ortalaması $17,94 \pm 2,68$ kg/m² iken kontrol grubundaki bireylerin VKİ ortalaması $16,32 \pm 1,85$ kg/m² idi. Vaka grubunda ortalama VKİ kontrol grubuna göre daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$). VA SDS, boy SDS parametreleri de vaka grubundaki bireylerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). VKİ SDS açısından ise vaka ve kontrol grubu bireyler arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,054$). Çalışmaya alınan olguların antropometrik ölçümleri Tablo: 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Çalışmaya alınan olguların antropometrik ölçümleri

	Tüm olgular (n=90)	Vaka grubu (n=49)	Kontrol grubu (n=41)	p
Boy (cm)	124, 37 ± 8,14 123,95 (109-152,6)	126,82±8,18 126 (109,9/152,6)	121,32 ± 7,07 120 (109/137)	0,001*
Boy SDS*	0,39 ± 1,06 0,38 (-1,67/3,69)	0,644 ± 1 0,67 (-1,29/3,69)	0,088 ± 1 0,11 (-1,67/2,52)	0,001*
VA (kg)	26,98 ± 6,17 26,45 (16/44,5)	29,16 ± 6,65 28,6 (17,6/44,5)	24,26 ± 4,2 23,2 (16/33,5)	0,001*
VA SDS*	0,59 ± 1,05 0,51 (-1,58/ 2,87)	0,89 ± 0,99 0,97 (-1,22/2,87)	0,22 ± 1 0,09 (-1,58/2,53)	0,001*
VKİ (kg/m²)	17,22 ± 2,47 16,87 (13/24,86)	17,94 ± 2,68 18,04 (13,57/24,86)	16,32 ± 1,85 16,17 (13/20,9)	0,001*
VKİ SDS*	0,68 ± 2,24 0,49 (-1,96/2,53)	1,09 ± 2,8 0,79 (-1,49/2,53)	0,17 ± 0,9 0,17 (-1,96/2,17)	0,054

VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru

*Veriler ortalama ± standart sapma, ortanca, en büyük/en küçük şeklinde verilmiştir.

Çalışmaya alınan olguların kemik yaşları incelendiğinde, prematür adrenarşlı hastaların ortalama kemik yaşı $8,1 \pm 1,15$ yıl idi (en küçük 5,8 yıl – en büyük 10,8 yıl). Prematür adrenarşlı bireylerde şikâyetlerin ortalama başlangıç yaşı $6,63 \pm 1,07$ yıl idi.

Prematür adrenarşlı hastaların doğum ağırlığı ortalaması 3039 ± 636 gr iken kontrol grubu bireylerin doğum ağırlığı ortalaması 3287 ± 498 gr idi. Premature adrenarşlı hastaların doğum ağırlığı ortalaması kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,047$). Çalışmaya alınan olguların %11,1 ($n=10$) ‘inin gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığına (SGA) sahip olduğu görüldü. Vaka grubundaki bireylerin % 12,2 ($n=6$)’si kontrol grubundaki bireylerin ise % 4,9 ($n=2$)’u SGA idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,283$).

Prematür adrenarşlı hastaların ortalama gestasyon haftası $38,67 \pm 1,99$ hafta iken kontrol grubu bireylerin $39,3 \pm 1,3$ hafta idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,057$). Prematür adrenarşlı hastaların 35’i (%70), kontrol grubundaki bireylerin ise 27’si (%67,5) NSVY ile doğmuştu. Doğum şekli açısından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan tüm olguların ebeveynlerinin antropometrik özellikleri incelendiğinde, anne baba yaşı, boyu, vücut ağırlığı ve VKİ açısından vaka grubu ile

kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5). Aile öyküleri sorgulandığında, prematür adrenarşlı hastaların %62'sinin ($n=31$) ailesinde DM, %56'sında ($n=28$) hipertansiyon, %30'unda ($n=15$) hirsutizm, %20'sinde ($n=10$) PKOS, %36'sında ($n=18$) ise ek başka bir hastalık mevcuttu.

Tablo 5: Çalışmaya alınan olguların ebeveynlerinin antropometrik özelliklerinin değerlendirilmesi

	Tüm olgular (n=90)	Vaka grubu (n=49)	Kontrol grubu (n=41)	p
Anne yaşı (yıl)	34,74 ± 5,96	35,38 ± 6,28	33,95 ± 5,50	0,260
Anne boyu (cm)	161,26 ± 6,45	161,44 ± 6,40	161,05 ± 6,58	0,738
Anne VA (kg)	71,98 ± 14,21	71,14 ± 12,32	73,03 ± 16,37	0,535
Anne VKİ (kg/m²)	27,69 ± 5,22	27,32 ± 4,81	28,14 ± 5,71	0,466
Baba yaşı (yıl)	39,07 ± 6,43	38,70 ± 5,84	35,38 ± 7,14	0,548
Baba boyu (cm)	174,22 ± 8,32	174,06 ± 8,03	161,44 ± 8,76	0,838
Baba VA (kg)	83,78 ± 13,12	85,02 ± 14,36	71,14 ± 11,37	0,306
Baba VKİ (kg/m²)	27,55 ± 3,63	27,95 ± 3,85	27,32 ± 3,31	0,241

VA:Vücut ağırlığı, VKİ:Vücut kitle indeksi

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Prematür adrenarşlı hastalarda bel çevresi ortalama 64 ± 8,1 cm iken kontrol grubu bireylerde bel çevresi ortalama 58,11 ± 7,99 cm idi. Premature adrenarşlı hastalarda kalça çevresi ortalama 71,5 ± 6,73 cm iken kontrol grubu bireylerde kalça çevresi ortalama 67 ± 6,64 cm idi. Premature adrenarşlı hastaların ortalama bel çevresi ve ortalama kalça çevresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). Bel çevresi/kalça çevresi oranı açısından ise vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,088$) (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışmaya alınan olguların bel ve kalça çevresi ölçümlerinin karşılaştırılması

	Tüm olgular (n=90)	Vaka grubu (n=49)	Kontrol grubu (n=41)	p
Bel çevresi (cm)	61,38 ± 8,53	64 ± 8,1	58,11 ± 7,99	0,001*
Kalça çevresi (cm)	69,53 ± 7,04	71,5 ± 6,73	67 ± 6,64	0,001*
Bel çevresi/kalça çevresi oranı	0,88 ± 0,81	0,9 ± 0,83	0,87 ± 0,76	0,088

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Çalışmaya alınan olgular kan basıncı parametreleri açısından değerlendirildiğinde tüm olguların sistolik kan basıncı ortalaması 96,72 ± 8,84 mm-Hg, diyastolik kan basıncı ortalaması 59,06 ± 7,45 mm-Hg idi. Vaka grubunda sistolik kan basıncı ortalaması 98,4 ± 8,94 mm-Hg iken kontrol grubunda 94,63 ± 8,35 mm-Hg idi. Prematür adrenarşlı hastalarda sistolik kan basıncı ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,043). Sistolik kan basıncı SDS, diyastolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı SDS açısından ise vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışmaya alınan olguların kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	Tüm olgular (n=90)	Vaka grubu (n=49)	Kontrol grubu (n=41)	p
Sistolik kan basıncı (mm/hg)	96,72 ± 8,84 100 (80/120)	98,4 ± 8,94 100 (80/120)	94,63 ± 8,35 90 (80/120)	0,043*
Sistolik kan basıncı SDS	0,05 ± 0,93 0,0 (-2,33/2,05)	0,133 ± 0,99 0,25 (-2,33/2,05)	-0,0540 ± 0,85 -0,31 (-1,88/1,88)	0,345
Diyastolik kan basıncı (mm/hg)	59,06 ± 7,45 60 (50/80)	59,70 ± 7,7 60 (50/80)	58,25 ± 7,1 60 (50/80)	0,362
Diyastolik kan basıncı SDS	0,14 ± 0,73 0,18 (-1,13/2,33)	0,1450 ± 0,73 0,15 (-1,13/2,05)	0,1453 ± 0,73 0,23 (-0,81-2,33)	0,998

SDS: Standart deviasyon skoru

*Veriler ortalama ± standart sapma, ortanca, en büyük/en küçük şeklinde verilmiştir

Prematür adrenarş tanılı 49 hastadan, 45 hastada (%91,8) pubik, 19 hastada (%38,8) aksiller ve pubik kıllanma mevcuttu. 4 hasta (%8,2) izole aksiller kıllanma ile başvurmuştu. Vaka grubundaki bireylerin pubik kıllanma durumları değerlendirildiğinde, 38 hasta (%77,6) Tanner evre 2, 7 hasta (%14,3) Tanner evre 3 olarak değerlendirilmişti.

Çalışmaya alınan olgular laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde; açlık kan şekeri vaka grubundaki bireylerde ortalama $88,32 \pm 8,87$ mg/dl iken kontrol grubu bireylerde ortalama $84,3 \pm 7,25$ mg/dl idi. Açlık insülin değeri vaka grubundaki bireylerde ortalama $11,15 \pm 8,18$ Uu/mL iken kontrol grubu bireylerde ortalama $7,18 \pm 3,31$ Uu/mL idi. Açlık kan şekeri ve açlık insülin değeri prematür adrenarşlı olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p = 0,023$ ve $p = 0,005$). İnsülin direnç parametreleri açısından vaka ve kontrol grubundaki bireyler karşılaştırıldığında ise; ortalama HOMA-IR düzeyi vaka grubundaki bireylerde $2,23 \pm 1,28$ iken kontrol grubu bireylerde $1,51 \pm 0,68$ idi. HOMA-IR düzeyi prematür adrenarşlı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,002$). QUICKI ortalama değeri vaka grubunda $0,34 \pm 0,03$ iken kontrol grubunda $0,37 \pm 0,03$ idi, FGIR ortalama değeri vaka grubunda $10,23 \pm 4,60$ iken kontrol grubunda $14,78 \pm 7,44$ idi, kontrol grubu bireylerde FGIR ve QUICKI ortalama değeri vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışmaya alınan olguların insülin ve insülin direnç parametreleri açısından karşılaştırılması

	Tüm olgular (n=90)	Vaka grubu (n=49)	Kontrol grubu	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	$86,53 \pm 8,39$	$88,32 \pm 8,87$	$84,3 \pm 7,25$	0,023*
Açlık insülin (Uu/mL)	$9,39 \pm 6,75$	$11,15 \pm 8,18$	$7,18 \pm 3,31$	0,005*
HOMA-IR	$6,67 \pm 1,91$	$2,23 \pm 1,28$	$1,51 \pm 0,68$	0,002*
FGIR	$12,3 \pm 6,44$	$10,23 \pm 4,60$	$14,78 \pm 7,44$	0,001*
QUICKI	$0,35 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,03$	<0,001*

HOMA-IR: İnsülin direnci için homeostaz modelleme değerlendirmesi, FGIR: Açlık glukoz/insülin oranı, QUICKI: İnsülin duyarlılık kontrol indeksi
Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

Çalışmaya katılan olgularda ortalama ALT, AST, total kolesterol, LDL, VLDL, TG, HDL düzeyleri açısından vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Androjen düzeyleri açısından değerlendirildiğinde vaka grubunda DHEA-S düzeyi ortalama $85,92 \pm 53,61$ $\mu\text{g/dl}$, kontrol grubunda ise $27,33 \pm 26,9$ $\mu\text{g/dl}$ idi, prematür adrenarşlı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). Total testosteron düzeyi açısından ise vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,096$). Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin androjen düzeyleri, kan lipid düzeyleri ve diğer laboratuvar parametreleri Tablo 9 ve 10'da verilmiştir.

Tablo 9: Çalışmaya alınan olguların kan lipid düzeyleri ve diğer biyokimyasal parametreler

	Tüm olgular (n=90)	Vaka grubu (n=49)	Kontrol grubu (n=41)	p
Total kolesterol (mg/dl)	146,96 $\pm$ 25,25	147,54 $\pm$ 23,61	146,23 $\pm$ 27,46	0,808
LDL (mg/dl)	87,72 $\pm$ 24,35	88,31 $\pm$ 20,49	87 $\pm$ 28,77	0,801
HDL (mg/dl)	54,94 $\pm$ 14,54	54,44 $\pm$ 13,50	55,58 $\pm$ 15,89	0,715
Trigliserit (mg/dl)	79,21 $\pm$ 35,71	78,24 $\pm$ 30,96	80,43 $\pm$ 41,27	0,775
VLDL (mg/dl)	19,45 $\pm$ 20,61	19,33 $\pm$ 19,59	19,61 $\pm$ 22,08	0,95
ALT (U/L)	18,70 $\pm$ 16,20	18,06 $\pm$ 8,39	19,50 $\pm$ 22,56	0,678
AST (U/L)	27,42 $\pm$ 11,36	26,72 $\pm$ 8,66	28,30 $\pm$ 14,11	0,515

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 10: Çalışmaya alınan olguların androjen düzeylerinin karşılaştırılması

	Tüm olgular (n=90)	Vaka grubu (n=49)	Kontrol grubu (n=41)	p
DHEA-S (µg/dl)	59,88 ± 52,52	85,92 ± 53,61	27,33 ± 26,9	0,001*
Total testosteron (ng/dl)	0,039 ± 0,08	0,05 ± 0,01	0,025 ± 0,0	0,096
17-OH PG (ng/ml)	-	0,43± 0,37	-	-

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, 17-OH PG: 17 hidroksi progesteron Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Çalışmaya alınan olgular parmak oranları açısından değerlendirildiğinde, Sağ 2P:4P değeri vaka grubunda ortalama $0,958 \pm 0,033$ iken kontrol grubunda $0,95 \pm 0,032$ idi. Sol 2P:4P değeri vaka grubunda ortalama $0,972 \pm 0,037$ iken kontrol grubunda $0,96 \pm 0,039$ idi. Vaka ve kontrol grupları arasında parmak oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Sağ el ve sol el AIR ve MIDR ortalamaları, PAgubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$). Vaka ve kontrol grubunun parmak oranları ve hesaplanan parmak oran parametrelerinin karşılaştırılması Tablo-11’de verilmiştir.

Tablo 11: Çalışmaya alınan olguların parmak oranları ve hesaplanan parmak oran parametrelerinin karşılaştırılması

	Tüm olgular (n=90)	Vaka grubu (n=49)	Kontrol grubu (n=41)	p
Sağ 2P:4P	$0,955 \pm 0,033$	$0,958 \pm 0,033$	$0,95 \pm 0,032$	0,303
Sol 2P:4P	$0,966 \pm 0,038$	$0,972 \pm 0,037$	$0,96 \pm 0,039$	0,141
Sağ AIR	$54,17 \pm 4,15$	$55,3 \pm 3,95$	$52,81 \pm 4,01$	0,004*
Sol AIR	$53,98 \pm 4,06$	$54,98 \pm 3,78$	$52,8 \pm 4,11$	0,011*
Sağ MIDRL	$51,74 \pm 4,35$	$52,96 \pm 4,18$	$50,3 \pm 4,15$	0,003*
Sol MIDRL	$52,17 \pm 4,12$	$53,35 \pm 3,5$	$50,75 \pm 4,40$	0,002*

AIR: Average of index and ring finger MIDRL: Multiplying index of digit ratio and lenght

Çalışmaya alınan olguların parmak oranları cinsiyete göre değerlendirildiğinde kızlarda sağ 2P:4P değeri ortalama $0,958 \pm 0,031$ iken erkeklerde ortalama $0,929 \pm 0,036$ idi. Kızlarda sağ 2P:4P oranı erkeklere göre daha yüksek idi ve aradaki fark

istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,009$). Kızlarda sol 2P:4P değeri ortalama $0,969 \pm 0,037$ iken erkeklerde ortalama $0,946 \pm 0,043$ idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,077$). Vaka grubundaki bireylerde sağ ve sol 2P:4P oranları arasında cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol grubundaki bireylerde de sağ ve sol 2P:4P oranlarının ortalaması arasında cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Parmak oranlarının cinsiyetlere göre dağılımları Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: Çalışmaya alınan olguların parmak oranlarının cinsiyetlere göre karşılaştırılması

		Kız	Erkek	p
Tüm olgular	Sağ 2P:4P	$0,958 \pm 0,031$	$0,929 \pm 0,036$	0,009*
	Sol 2P:4P	$0,969 \pm 0,037$	$0,946 \pm 0,043$	0,077
Vaka grubu	Sağ 2P:4P	$0,959 \pm 0,032$	$0,94 \pm 0,037$	0,238
	Sol 2P:4P	$0,971 \pm 0,037$	$0,966 \pm 0,043$	0,777
Kontrol grubu	Sağ 2P:4P	$0,957 \pm 0,30$	$0,918 \pm 0,034$	0,069
	Sol 2P:4P	$0,966 \pm 0,037$	$0,926 \pm 0,037$	0,074

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

Premature adrenarşli hastalarda sağ 2P:4P oranı ile doğum ağırlığı, gestasyon haftası, şikayetlerin başlangıç yaşı, kemik yaşı, bel çevresi/kalça çevresi oranı, vücut ağırlığı, boy, VKİ ortalama ve SDS’leri, DHEA-S, total testosteron, 17-OH PG, açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR, FIGR, QUICK1 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Sol el 2P:4P ile aynı parametreler arasındaki korelasyon incelendiğinde, sol 2P:4P ile DHEA-S düzeyi arasında negatif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=-0,341$ $p=0,017$). Benzer şekilde sol el 2P:4P oranı ile sistolik kan basıncı SDS arasında negatif yönde, zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=-0,294$ $p=0,04$) Sol el 2P:4P oranı ile bel çevresi/kalça çevresi oranı arasında ise pozitif yönde, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,299$, $p=0,037$). Sağ ve sol el 2P:4P oranları ile korelasyonlar Tablo 13 ve 14’te verilmiştir.

Tablo 13: Prematür adrenarşlı hastalarda sağ ve sol el 2P:4P oranları ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonları

		Sağ 2P:4P	Sol 2P:4P
DHEA-S	r	-0,107	-0,341
	p	0,464	0,017*
Total testosteron	r	0,073	0,009
	p	0,617	0,950
17-OH PG	r	0,233	0,254
	p	0,108	0,078
AKŞ	r	-0,28	0,081
	p	0,849	0,578
Açlık insülin	r	0,106	-0,49
	p	0,469	0,737
HOMA-IR	r	0,126	0,123
	p	0,388	0,401
QUICK1	r	-0,92	-0,50
	p	0,53	0,735
FIGR	r	0,067	-0,50
	p	0,647	0,731

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, 17-OH PG: 17 hidroksi progesteron, AKŞ: Açlık kan şekeri, HOMA-IR: İnsülin direnci için homeostaz modelleme değerlendirmesi, FGIR: Açlık glukoz/insülin oranı QUICK1:İnsülin duyarlılık kontrol indeksi

Tablo 14: Prematür adrenarşlı hastalarda sağ ve sol el 2P:4P oranları ile sosyodemografik özellikler ve antropometrik ölçümlerin korelasyonları

	Sağ 2P:4P		Sol 2P:4P
Doğum ağırlığı	r	0,075	0,002
	p	0,609	0,987
Gestasyon haftası	r	-0,35	-0,200
	p	0,812	0,168
Şikâyetlerin başlangıç yaşı	r	0,217	-0,119
	p	0,134	0,414
Kemik yaşı	r	0,20	-0,056
	p	0,889	0,702
Bel çevresi/kalça çevresi oranı	r	-0,02	0,299
	p	0,989	0,037*
Vücut ağırlığı SDS	r	-0,26	-0,81
	p	0,859	0,582
Boy SDS	r	0,053	-0,97
	p	0,716	0,509
VKİ SDS	r	0,031	0,028
	p	0,822	0,848
Sistolik kan basıncı SDS	r	-0,169	-0,294
	p	0,246	0,04*
Diastolik kan basıncı SDS	r	-0,097	-0,32
	p	0,50	0,82

SDS: Standart deviasyon skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi

Premature adrenarşlı hastalarda sağ MIDRL oranı ile şikâyetlerin başlangıç yaşı, kemik yaşı, VA SDS arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,389$ $p=0,006$) ($r=0,440$ $p=0,002$) ($r=0,493$ $p<0,001$). Sağ MIDRL oranı ile boy SDS arasında ise pozitif yönde, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,648$ $p<0,001$). Sol MIDRL oranı ile kemik yaşı, VA SDS arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,505$ $p<0,001$) ($r=0,430$ $p=0,002$). Sol MIDRL oranı

ile boy SDS arasında ise pozitif yönde, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,612$ $p<0,001$). VKİ SDS ile sağ ve sol MIDRL oranları arasında ise pozitif yönde ve zayıf düzeyde ilişki mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($r=0,250$ $p<0,05$), ($r=0,295$ $p<0,05$). Prematür adrenarşlı hastalarda sağ ve sol el MIDRL oranları ile sosyodemografik özellikler ve antropometrik ölçümlerin korelasyonları Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15: Prematür adrenarşlı hastalarda sağ ve sol el MIDRL oranları ile sosyodemografik özellikler ve antropometrik ölçümlerin korelasyonları

	Sağ MIDRL		Sol MIDRL
Doğum ağırlığı	r	0,123	0,113
	p	0,250	0,288
Gestasyon haftası	r	-0,68	-0,144
	p	0,525	0,175
Şikâyetlerin başlangıç yaşı	r	0,389	0,281
	p	0,006*	0,50
Kemik yaşı	r	0,440	0,430
	p	0,002*	0,002*
Bel çevresi/kalça çevresi oranı	r	-0,021	-0,041
	p	0,841	0,70
Vücut ağırlığı SDS	r	0,493	0,505
	p	<0,001*	<0,001*
Boy SDS	r	0,648	0,612
	p	<0,001*	<0,001*
VKİ SDS	r	0,250	0,295
	p	0,017*	0,005*
Sistolik kan basıncı SDS	r	-0,111	-0,124
	p	0,298	0,245
Diastolik kan basıncı SDS	r	0,031	0,075
	p	0,775	0,481

Vaka grubundaki bireylerin sağ ve sol el MIDRL oranları ile MeS parametreleri ve androjen düzeyleri karşılaştırıldığında, sol MIDRL oranı ile açlık kan şekeri, HOMA-IR ve DHEA-S düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,389$, $p=0,006$), ($r=0,357$, $p=0,0012$), ($r=0,253$, $p=0,016$). Sol MIDRL oranı ile insülin direnç parametreleri FIGR ve QUICKI arasında ise negatif yönde orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=-0,324$ $p=0,023$), ($r=-0,420$ $p=0,003$). Sağ MIDRL oranı ile QUICKI arasında ise negatif yönde orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=-0,340$ $p=0,017$). Prematür adrenarşlı hastalarda sağ ve sol el MIDRL oranları ile MeS komponentlerinin ve androjen düzeylerinin korelasyonları Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16: Sağ ve sol el MIDRL oranları ile androjen düzeyleri ve MeS komponentlerinin korelasyonları

	Sağ MIDRL		Sol MIDRL
DHEA-S	r	0,293	0,253
	p	0,05	0,016
Total testosteron	r	0,015	-0,33
	p	0,917	0,821
AKŞ	r	0,198	0,389
	p	0,173	0,006
Açlık insülin	r	0,281	0,267
	p	0,05	0,064
HOMA IR	r	0,263	0,357
	p	0,068	0,012
FIGR	r	-0,274	-0,324
	p	0,057	0,023
QUICKI	r	-0,340	-0,420
	p	0,017	0,003
Bel çevresi/kalça çevresi oranı	r	-0,256	-0,108
	p	0,076	0,462
VKİ SDS	r	0,064	0,057
	p	0,66	0,699

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, AKŞ: Açlık kan şekeri, SDS: Standart

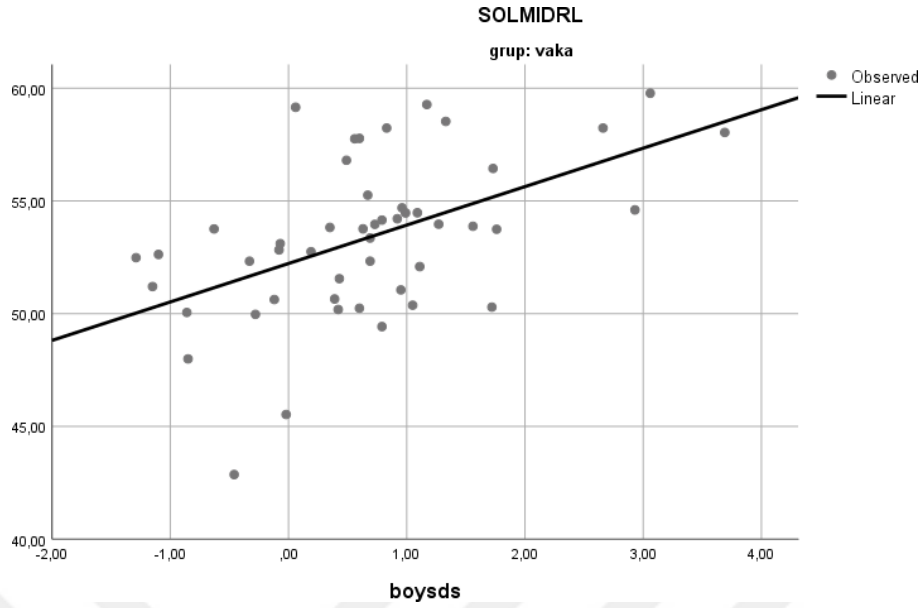
deviasyon skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi, HOMA-IR: İnsülin direnci için homeostaz modelleme değerlendirmesi, FGIR: Açlık glukoz/insülin oranı QUICK1:İnsülin duyarlılık kontrol indeksi AIR: Average of index and ring finger MIDRL: Multiplying index of digit ratio and lenght

Yapılan regresyon analizlerinde, vaka grubunda sol MIDRL bağımlı değişken HOMA-IR, boy SDS, QUICKI ve DHEAS bağımsız değişken olarak değerlendirildiğinde; sol MIDRL ile boy SDS arasında aynı yönlü bir bağıntı bulunmuştur (Sol MIDRL = 62,141+0,523 x boy SDS). Bu bağıntı denkleminde göre boy SDS deki bir birimlik artışa karşılık sol MIDRL’de 0,539 birimlik artış görülür. Bu regresyon denklemi istatistiksel olarak anlamlıdır (F=8,29, p=0,001, p<0,05) (Tablo17, Şekil 8).

Tablo 17: Sol MIDRL regresyon modeli

	B	SE	t	p
	62,141	10,615	5,854	,000
HOMA-IR	,162	,559	,784	,437
Boy SDS	,523	,400	4,352	,001*
QUICKI	-,257	26,706	-1,238	,222
DHEA-S	,080	,008	,632	,531

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, SDS: Standart deviasyon skoru, HOMA-IR: İnsülin direnci için homeostaz modelleme değerlendirmesi, QUICK1:İnsülin duyarlılık kontrol indeksi SE: Standart hata MIDRL: Multiplying index of digit ratio and lenght



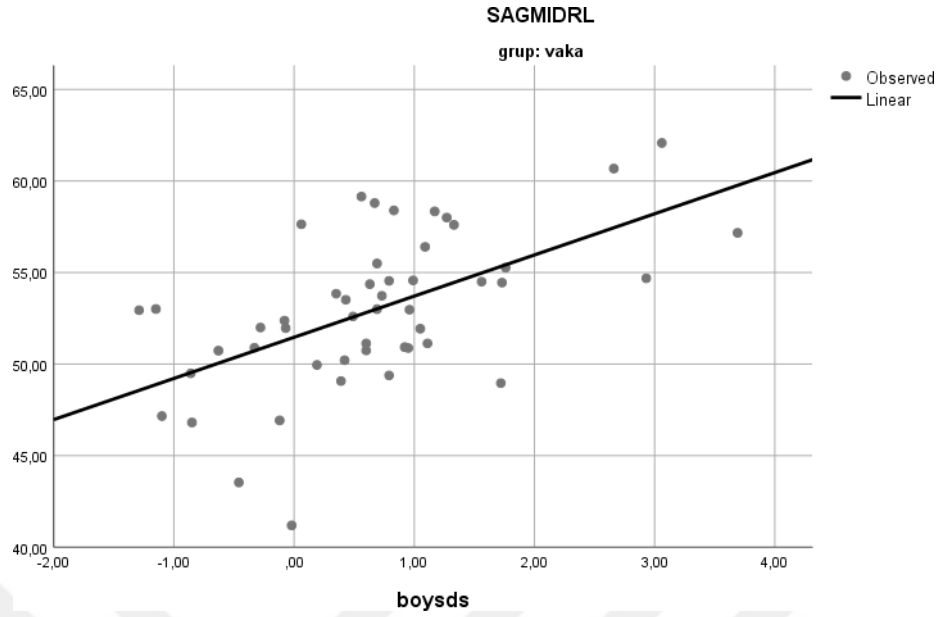
Şekil 8: Sol MIDRL- Boy SDS regresyon denklemi

Prematür adrenarşlı hastalarda sağ MIDRL ile boy SDS arasında aynı yönlü bir bağıntı bulunmuştur. Bu bağıntıya ait regresyon denklemi şu şekildedir: (Sağ MIDRL = 58,65+0,601 x Boy SDS). Bu bağıntı denklemine göre boy SDS'deki bir birimlik artışa karşılık sağ MIDRL'de 0,601 birimlik artış görülür. Bu regresyon denklemi istatistiksel olarak anlamlıdır (F=9,60, p=0,001, p<0,05), (F=8,29, p=0,001 ,p<0,05) (Tablo 18, Şekil 9).

Tablo 18: Sağ MIDRL regresyon modeli

	B	SE	t	p
	58,656	20,805	2,819	,008
HOMA-IR	-,057	2,163	-,161	,873
Boy SDS	,601	,530	4,735	,000*
QUICKI	-,175	48,008	-,501	,619
DHEA-S	,199	,018	1,674	,103

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, SDS: Standart deviasyon skoru, HOMA-IR: İnsülin direnci için homeostaz modelleme değerlendirilmesi, QUICKI:İnsülin duyarlılık kontrol indeksi SE: Standart hata MIDRL: Multiplying index of digit ratio and lenght



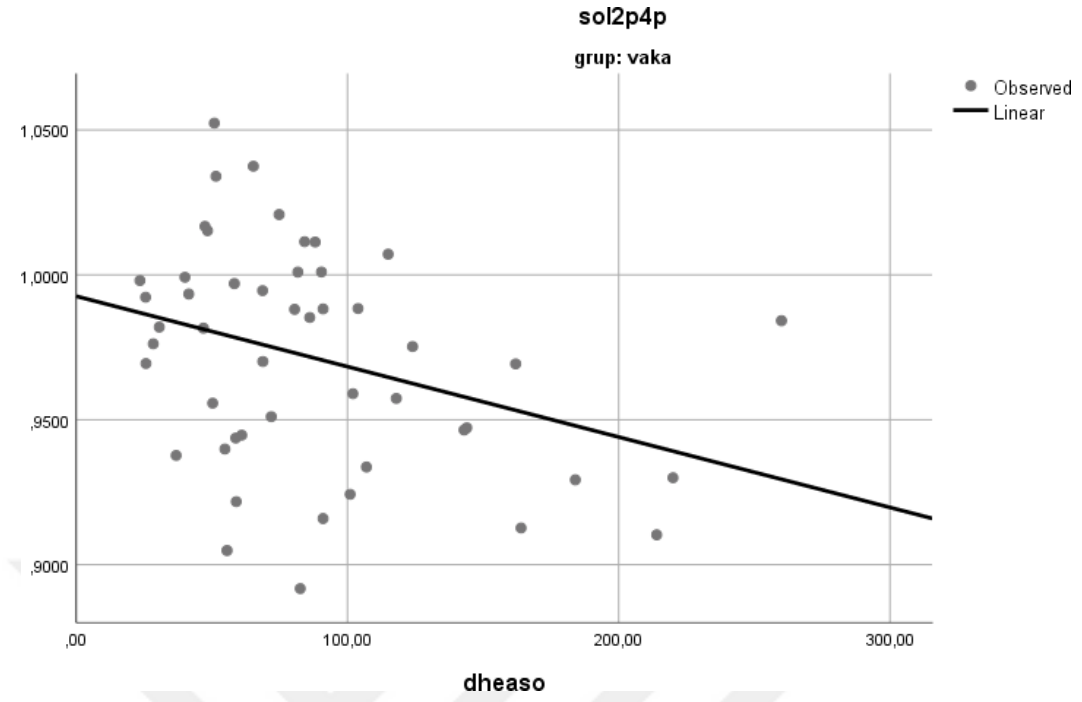
Şekil 9: Sağ MIDRL – Boy SDS regresyon denklemi

Vaka grubunda sol 2P:4P ile DHEA-S arasında negatif yönlü bir bağıntı bulunmuştur. Bu bağıntıya ait regresyon denklemi (sol 2P:4P = 1,02 - 0,406 x DHEAS) şeklindedir. Bu bağıntı denklemine göre DHEA-S’ deki bir birimlik artışa karşılık sol 2P:4P değerinde 0,406 birimlik azalış görülür. Bu regresyon denklemi istatistiksel olarak anlamlıdır (F=3,86, p=0,037, p<0,05) (Tablo 19, Şekil 10).

Tablo 19: SOL 2P:4P regresyon modeli

	B	SE	t	p
	1,052	,139	7,556	,001
HOMA-IR	,002	,007	,001	,999
Boy SDS	-,206	,005	-1,418	,163
QUICKI	-,105	,350	-,417	,679
DHEA-S	-,406	,000	-2,650	,011*

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, SDS: Standart deviasyon skoru, HOMA-IR: İnsülin direnci için homeostaz modelleme değerlendirme, QUICKI: İnsülin duyarlılık kontrol indeksi, SE: Standart hata MIDRL: Multiplying index of digit ratio and length



Şekil 10: Sol 2P:4P – DHEA-S regresyon denklemi

Sağ 2P:4P ile diğer değişkenler arasında bulunan bağıntı denklemi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Kız çocuklarda 8, erkek çocuklarda ise 9 yaşından önce pubik ve/veya aksiller kıllanmanın ortaya çıkması prematur adrenarş olarak adlandırılır (222). Prenatal cinsiyet hormonlarının elin işaret (2. parmak) ve yüzük (4. parmak) parmaklarının uzunluk oranları (2P:4P) ile ilişkili olduğu bilinmektedir (223). Prematür adrenarş, kardiyovasküler risk faktörleri (obezite, glukoz metabolizmasında bozulma, dislipidemi ve hipertansiyon) kümesi olarak tanımlanan metabolik sendromun öncüsü olarak kabul edilmektedir ve oluşumuna dair farklı hipotezler mevcuttur (105). Çalışmamızda PA tanılı 49 hastanın ve 41 kontrol grubu bireyin sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçümleri incelenmiş, parmak oranları (2P:4P) belirlenmiş, 2P:4P oranı ile antropometrik diğer ölçümler, hormonlar ve metabolik sendrom komponentleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda katılımcıların %88,9'u, PA'lı olguların ise %89,8'i kız cinsiyette idi. Geçmişten günümüze PA ile ilgili yapılan neredeyse her çalışmada PA'nın kızlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bu duruma neden olan faktörler ise tam olarak aydınlatılabilmiş değildir (2). Verilerimiz literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda PA'lı olguların vücut ağırlığı ortalama $29,16 \pm 6,65$ kg iken kontrol grubundaki bireylerin vücut ağırlığı ortalama $24,27 \pm 4,2$ kg idi. PA'lı olguların boyu ortalama $126,82 \pm 8,18$ cm iken kontrol grubundaki bireylerin boyu ortalama $121,32 \pm 7,07$ cm idi. Vaka grubundaki bireylerin VKİ ortalama $17,94 \pm 2,68$ iken kontrol grubundaki bireylerin VKİ ortalama $16,32 \pm 1,85$ idi. PA'lı olguların vücut ağırlığı, boyu ve VKİ kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Literatür gözden geçirildiğinde, PA'lı bireylerin vücut ağırlıklarının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu görülmektedir (224). 1950'lerden beri birçok PA denek kohortunda referans popülasyona göre PA'lı çocukların daha yüksek boy uzunluklarına sahip oldukları bildirilmiştir (95). Pere ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 34 çocuğun büyüme eğrileri retrospektif olarak incelenmiş, olguların % 82'sinde boy uzunluğu eğrilerinde yukarı doğru bir bükülme tespit edilmiştir. Söz konusu bükülmenin ortalama 2-3 yaşında meydana geldiği ve diğer adrenarş belirtilerinden ortalama 3,8 yıl önce gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu bağlamda PA olgularının yarısının pubertal büyüme hızının

azaldığı söylenebilir; ancak nihai boy uzunlukları, ebeveynlerin boy uzunluklarına göre beklenenden farklı değildir. Bu durum, PA'lı birçok çocuğun, pubertal dönem öncesinde büyüme potansiyellerinin büyük bir kısmını kullandıkları şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda şikâyetlerin ortaya çıkma yaşı ortalama 6,63 yıldır. Literatür incelendiğinde, prematür adrenarşi olan çocuklarda VKİ'nin, yaş ve cinsiyet ortalamasının üzerinde olduğu görülmektedir (225). PA'lı çocukların radyolojik ve laboratuvar değerlendirmesi tipik olarak, bu hastalarda artan adipozite ve/veya adrenal androjenlerdeki hafif yükselmelerin etkilerine atfedilebilecek iskelet olgunlaşmasında ilerlemeyi desteklemektedir. PA tanılı olgu grubunda büyüme hızı ve kemik yaşı boy yaşı ile korele şekilde, ılımlı artmış olarak rapor edilmektedir (226). PA'lı çocuklarda gözlemlenen büyüme tipi, dolaylı olarak hem adrenal androjenlerin hem de gonadal seks hormonlarının normal pubertal büyüme atılımına katkıda bulunduğunu göstermektedir ki bu, hem adrenal hem de gonadal seks steroid sekresyonu aynı anda arttığında daha belirgindir. Utriainen ve ark. tarafından, daha sonra PA saptanan 54 kızda beklenenden daha yüksek bir ortalama boy uzunluğu tespit edilmiş ve PA'lı kızların boy uzunluklarının ilk 2 yıl içinde önemli ölçüde arttığı bildirilmiş, bu durum DHEA-S ve IGF-1 düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir (227).

Literatürde PA tanılı hastalarda bulunan ileri kemik yaşı hiperinsülinemi ve yüksek IGF-1 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (228). De Salvo ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmalarında PA'lı çocukların %30,6'sında kemik yaşını kronolojik yaştan 2 yıl, % 32,2'sinde 1-2 yıl ve %37,2'sinde ise 1 yıl ileri tespit etmişlerdir. Kemik yaşı ileri olan hastalar bekleneneği gibi daha uzun boydadır (ortalama boy SD + 1.72'ye karşı + 0.72; p <0.00001) ve daha yüksek VKİ (ortalama VKİ SDS + 1.70'e karşı + 0.99; p <0.001) değeri saptanmıştır (229). Prematür adrenarşi olan çocuklarda kemik yaşının 2 yıl veya daha fazla ilerlemesi yaygındır. Çalışmamızda PA'lı hastaların ortalama yaşı 7,078 ± 0,74 yıl, ortalama kemik yaşı ise 8,1 ± 1,15 yıl idi. Literatürle uyumlu şekilde PA'lı olgularımızda boy kontrol grubuna göre uzun ve kemik yaşı ılımlı düzeyde ileri idi.

Ibanez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, PA tanısı alan hasta grubunda SGA oranı %27 olarak bulunmuştu (230). Charkaluk ve arkadaşlarının 216 prepubertal prematür adrenarşi tanılı olgu ile yaptığı çalışmada ise bu oran %18,5

olarak bildirilmiştir (110). Bizim çalışmamızda ise PA'lı hastalarımızın %12,2'si, kontrol grubumuzun ise %4,9'u SGA idi ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. SGA oranımız literatüre göre daha düşük olarak değerlendirildi. SGA'nın çocuklukta artmış adrenal androjen sekresyonu ile kanıtlanmış ilişkisine rağmen, birçok çalışmada PA'lı çocukların doğum ağırlıkları kontrol grubundakilere göre daha düşük olmamıştır (94). Çalışmamızda bu durumun aksine PA'lı hastaların ortalama doğum ağırlıkları 3039 ± 636 gr iken kontrol grubu bireylerin ortalama doğum ağırlıkları 3287 ± 498 gr olarak saptanmıştır. Prematür adrenarşlı hastaların ortalama doğum ağırlıkları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,047$). Benzer şekilde Ibanez ve ark. (105), Katalan PA'lı kızların retrospektif analizlerinde kontrol grubundakilere göre daha düşük doğum ağırlıkları göstermişlerdir. Neville ve Walker, bir Avustralya PA kohortunun retrospektif analizinde SGA doğumlu deneklerin yüksek bir yüzdesini (%35) göstermiştir. Aynı PA kohortunda, PA tanıılı çocukların % 24'ünde prematüre doğum öyküsü izlenmiştir; hızlı kilo alımı ve aşırı kilo da PA ile ilişkili olarak belirtilmiştir (231). SGA doğum öyküsü ile hiperinsülinemi, obezite, PKOS, metabolik sendrom arasında ilişki olduğu pek çok çalışmada vurgulanmaktadır. Bunun altında da intrauterin büyüme geriliğinin hiperinsülinemiye yol açması yatmaktadır (4,105,232). SGA kohortlarının takip çalışmalarına bakıldığında ise, SGA doğumlu çok az çocuğun PA geliştirdiği bildirilmiştir (233).

Çalışmamızda PA'lı hastalarda şikayetlerin başlangıç yaşı $6,63 \pm 1,07$ yıl idi. Bulgumuz Papathanasiou'nun izlediği 175 PA'lı kız olgunun adrenarş yaşıyla (6.3 yıl) uyumlu (234), Ottingen ve ark.'nın çalışma grubuna göre (5.54 ± 1.7 yıl) ise daha yüksek bir ortalama idi (235).

Vücut kitle indeksi genel obezitenin bir göstergesidir. Son kanıtlar, adipoz dokudağılımının KVH riskini etkilediğini ve özellikle santral obezitenin, periferik ve subkütanöz adipoziteden daha çok KVH riskiyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (227). Bel çevresi, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde yağ dağılımı hakkında ilgili bilgi veren ve santral obezitenin derecesini yansıtan basit ve masrafsız bir antropometrik ölçüm olarak kabul edilir (75). Pediatrik metabolik sendromun (MeS) güncel Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tanımı, zorunlu bir tanı bileşeni olarak bel çevresinin kullanılmasını önermektedir (131). 3-11 yaşındaki İtalyan çocuklardan oluşan bir örnekleme, bel çevresi 90 persentilden büyük olanların birden

fazla KVH risk faktörüne sahip olma olasılığı daha yüksek olarak saptanmıştır (% 19), Kıbrıs'ta yapılan bir çalışmada, bel çevresi 75. persentilin üzerinde olan 10-14 yaş arası çocukların yüksek kan basıncına, yüksek kolesterol düzeylerine, yüksek LDL ve trigliserid düzeylerine sahip olma olasılıklarının bel çevresi 90. persentilin altında olan çocuklarla kıyaslandığında önemli ölçüde daha fazla olduğu gösterilmiştir (227). Çalışma sonucunda, bel çevresi fazla fakat düşük VKİ'ye sahip çocukların yüksek kan basıncı riskine sahip olabileceğini, yalnızca VKİ ile tarama yapılırsa sağlık risklerinin hafife alınacağı bildirilmiştir. Çalışmamızda PA'lı hastalarda ortalama bel çevresi $64 \pm 8,1$ cm iken kontrol grubunda $58,11 \pm 7,99$ cm idi. PA'lı hastalarda ortalama kalça çevresi $71,5 \pm 6,73$ cm iken kontrol grubunda $67 \pm 6,64$ cm idi. Prematür adrenarşlı hastalarımızın bel ve kalça çevresi ölçümleri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Cebeci ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise PA'lı hastaların ortalama bel çevresi ve ortalama kalça çevresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. PA'lı kızlarda hem bel çevresi hem de kalça çevresi değerleri daha yüksek olmasına rağmen, kontrol grubunda bel-kalça oranı daha yüksek bulunmuştur (bel-kalça oranı: PA grubunda 0.86 ve kontrollerde 0.89, $p=0.018$) (236). Bizim çalışmamızda ise bu durumun aksine vaka grubunda bel-kalça oranı yüksek bulunmuştur (PA grubunda 0,895 ve kontrol grubunda 0,866).

Çalışmamızda ortalama sistolik kan basıncı vaka grubunda $98,4 \pm 8,94$ mm-Hg iken kontrol grubunda $94,63 \pm 8,35$ mm-Hg idi. PA'lı hastalarda ortalama sistolik kan basıncı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,043$). Sistolik kan basıncı SDS, diyastolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı SDS açısından ise vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Cruz ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, hem sistolik kan basıncı hem de diyastolik kan basıncının VKİ ve bel çevresi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bel çevresi ile kan basıncı değerlerinin pozitif korelasyon gösterdiği ve bel çevresinde her bir santimetrelilik artışın bir çocuğun hipertansif olma ihtimalini 1,22 kat arttırdığı bildirilmiştir (237). Flores-Huerta ve arkadaşlarının 2029 Meksikalı çocuk ile yaptığı bir çalışmada yüksek VKİ'ye sahip olanlarda yüksek kan basıncı olasılığının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (238). Mazaro ve ark. artan bel çevresi ile yüksek kan basıncı arasında ilişki tespit etmişlerdir (239). Bel çevresi ve kan basıncı arasındaki pozitif ilişki, çocuklar ile yapılan birçok çalışmada da doğrulanmıştır. Çalışmamızda ise bel çevresi ve VKİ ile kan basıncı arasında

istatistiksel olarak anlam tespit edilmemiştir. Çalışmamızın sınırlaması, tek bir ziyaretle elde edilen kan basıncı seviyelerini içermesidir.

Hiperinsülinemi, insülin direnci/insülin duyarlılığında azalma, PA tanısıyla izlenen olgularda sıklıkla bildirilmektedir. PA'lı olguların aile öykülerinde tip 2 DM de siktir (105). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde PA'lı bireylerin %62'sinin ailesinde tip 2 DM öyküsü mevcuttu. Ayrıca PA tanılı hastalarımızın birinci derecede yakınlarında %56'sında hipertansiyon, %30'unda hirsutizm, %20'sinde PKOS öyküsü mevcuttu. Verilerimiz ülkemizden yapılan başka bir tez çalışmasının verilerine göre biraz daha yüksek oranda idi (%33,3 Tip 2 DM, %13,3 KVH, %6,7 obezite, %20 PKOS) (240). Bulgularımız PA'nın genetik yatkınlığı konusunda da ayrıca fikir verici idi. PA tanılı olgularda insülin direncinin erken tanınması, diyet, ilaç tedavisi gibi yöntemlerle düzeltilme imkânı sağlamanın yanında erişkin dönemde tip 2 DM gelişim riskini azaltma, PKOS ve HT gibi sorunları önlemek açısından da önemlidir. PA tanısı alan olgularda insülin direncinin belirlenmesinde birçok insülin direnç indeksi kullanılmaktadır, HOMA-IR, FIGR ve QUICKI pratikte insülin direncinin tanınmasında en sık kullanılan indekslerdir (2). Çalışmamızda açlık kan şekeri, açlık insülin ve HOMA-IR değeri prematür adrenarşlı olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. FIGR ve QUICKI ortalama değeri ise PA'lı bireylerde kontrol grubu bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$). Ibanez ve arkadaşlarının 24 prematür adrenarş tanılı kız hastaya OGTT yaparak elde ettiği sonuçlarda tüm grupta serum insülin düzeylerinde artış bildirilmişti (241). Yine Ibanez ve ark. tarafından prepubertal ve postpubertal 81 prematür adrenarş tanılı olgu ile yapılan benzer bir çalışmada ise tüm prematür adrenarş grubunda serum insülin düzeyi ve insülin direnç parametreleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştı (103). Kaya ve ark. 2018 yılında yaptığı çalışmalarında pubertal yaşlarda VKİ SDS'si, VKİ ve VA SDS, açlık insülini, HOMA-IR ile pozitif; FGIR ile negatif korelasyon görülmüştür. Hastalar başvuru sırasında ve daha sonra pubertede değerlendirilmiş. PA grubunda ortalama insülin konsantrasyonu daha yüksek, ortalama glukoz ve FGIR daha düşük bulunmuştur (242). Andrian ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada da benzer şekilde PA'lı kızların % 52'sinde ve PKOS'lu kızların %50'sinde FGIR seviyeleri 7'den düşük saptanmıştı, kontrol grubuna göre fark anlamlı idi (243). Çalışma verilerimiz literatür ile karşılaştırıldığında literatür ile uyumlu olarak

değerlendirildi.

Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyi adrenarşın başladığının göstergesinde kullanılan önemli tanısal hormonal bir parametredir (75). Çelik ve ark. çalışmasında PA'lı 45 bireyin ortalama DHEA-S düzeyi $100 \pm 67 \mu\text{g/dl}$ idi (244). Çalışmamızda beklendiği şekilde vaka grubunda DHEA-S düzeyi ortalama $85,92 \pm 53,61 \mu\text{g/dl}$ kontrol grubunda ise $27,33 \pm 26,9 \mu\text{g/dl}$ idi vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). Total testosteron düzeyi açısından ise gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Prematür adrenarşlı olgularda hiperinsülinemi ve insülin direncinin yanı sıra dislipidemi de sıklıkla görülmektedir. Androjenlerin lipid profili üzerine direkt etkilerinin olmadığı, hiperinsülinemi yaptıklarından dolayı dislipidemiye yol açtıkları düşünülmektedir (3). Ibanez ve ark. yaptığı çalışmada PA tanılı olgularda hiperinsülinemi ile birlikte dislipidemi sıklığında anlamlı artış bildirmiştir (245). Literatürde benzer çalışmalarda PA'lı hastalarda kontrol grubuna göre lipid profilinde bozulma izlenmektedir. Prematür adrenarş ve kontrol grubu arasında lipid profili yönünden anlamlı fark olmayan çalışmalar da mevcuttur (246). Bizim çalışmamızda da PA'lı olguların total kolesterol, LDL, VLDL, TG, HDL düzeyleri kontrol grubu ile benzerdi, anlamlı fark izlenmedi. Prematür adrenarşın MeS öncüsü olduğu hipotezi doğrultusunda PA'lı hastalarda gözlenen hiperinsülinemi ve dislipidemi beklenen bulgulardır. Metabolik sendromu oluşturan komponentlerin erken çocukluk döneminden başladığı iddiası bu bulgular ile desteklenir (105,245). Çalışmamızda açlık kan şekeri, insülin ve insülin direnç parametrelerini PA'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptadık. Lipid profili ise PA ve kontrol grubunda benzerdi. Bu durum hastalarımızın yeni tanı PA olması ve henüz yaşlarının küçük olması ile açıklanabilir. Bu hastaların uzun dönem izlemlerinde dislipidemi gelişme riski yüksektir ve bu açıdan dikkatli izlenmelidir. Prematür adrenarş, sadece bir normal puberte varyantı olarak görülmemelidir. Prenatal başlangıçlı bir poliendokrin metabolik bozukluk olduğu asla unutulmamalı, tüm hastalar risk etmenleri açısından yakın takip edilmelidir.

Parmak oranı (2P:4P), doğum öncesi cinsiyet hormonlarına maruz kalma seviyelerinin bir biyolojik belirteçidir; bu biyobelirteç, prenatal androjen maruziyeti ile negatif; prenatal östrojen maruziyeti ile pozitif yönde ilişkilidir (8).

Çalışmaya alınan olgularımızın parmak oranları cinsiyete göre değerlendirildiğinde kızlarda sağ 2P:4P değeri ortalama $0,958 \pm 0,031$ iken erkeklerde ortalama $0,929 \pm 0,036$ idi. Kızlarda sağ 2P:4P oranı erkeklere göre daha yüksek idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi, bu da prenatal östrojen maruziyeti ile yüksek parmak oranı ilişkisini doğrulamaktadır.

Zhang ve arkadaşları tarafından parmak oranı (2P:4P) ile kan basıncı arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, 8-15 yaşları arasındaki 687 pubertal bireyin, yüzük parmağı (4P) ile işaret parmağı (2P) uzunlukları, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, testosteron ve östradiol seviyelerine dair veriler ele alınmıştır. Diyet alışkanlıkları ve fiziksel aktivite süreleri de incelenmiştir. Çalışma sonucunda, 2P:4P oranının erkek ve kızlarda sistolik, diyastolik kan basıncı ve testosteron ile önemli ölçüde ilişkili olmadığı belirtilmiş, erkek çocuklarda serum östradiol seviyeleri ile anlamlı olarak pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (246). Ayrıca parmak oranları, çarpılmış parmak oranı ve uzunluğu indeksi (MIDRL) ile işaret parmağı ve yüzük parmağının ortalaması (AIR) her iki cinsde de sistolik kan basıncı ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Buna ek olarak testosteron düzeyleri ile sistolik kan basıncı dolaylı olarak ilişkilendirilmiştir. 2P, 4P ve AIR, kızlarda diyastolik kan basıncı ile dolaylı olarak ilişkili saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucu olarak, parmak uzunluğu göstergeleri ile kan basıncı arasında doğrudan ve dolaylı ilişkiler olduğu söylenebilir; bu da doğum öncesi hormon düzeylerinin çocuklarda ve ergenlerde kan basıncı ile ilişkili olabileceği anlamına gelebilir. Bizim çalışmamızda ise 2P:4P parmak oranları, AIR ve MIDRL parametreleri ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun yanında, sadece vaka grubunda sistolik kan basıncı SDS ile sol el 2P:4P oranı arasında negatif yönlü düşük düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,294$ ve $p=0,04$). Bu durumun androjen düzeyi yüksek olan vaka grubunda saptanmış olması, androjen maruziyeti ile parmak oranı ilişkisini destekleyebilir ancak daha yüksek hasta sayısı ile yapılacak daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu da açıktır.

Başka bir çalışmada, Wu ve ark. parmak oranları ile obezite arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. 8-15 yaş aralığındaki 687 çocuktan, parmak uzunlukları, boy, ağırlık, testosteron ve östradiol düzeylerine ilişkin veriler toplanmıştır. Çalışma neticesinde, 8-12 ve 12-15 yaş arası çocuk ve ergenlerde aşırı kilo veya obezite prevalansı sırasıyla % 36 ve % 25,9 olarak saptanmıştır. Hem erkek hem de kızlarda parmak oranları (2P:4P) ile obezite arasında ilişki bulunmamıştır. Erkek çocuklarda, 2P ve MIDRL ise doğrudan obezite ile ilişkili bulunmuş bu ilişki dolaylı olarak testosteronun neden olduğu aşırı kilo veya obezite ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma prenatal testosteron düzeyinin, erkek çocuklarda aşırı kilo veya obezite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (221). Bizim çalışmamızda ise vücut ağırlığı SDS, boy SDS ve vücut kitle indeksi SDS ile sağ ve sol el MIDRL oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar mevcuttur. Sol MIDRL oranı ile boy SDS arasındaki yüksek dereceli korelasyonda, boy uzunluğu ve MIDRL formülünde sadece parmak oranlarının değil parmak uzunluklarının da yer alması etkileyici faktör olmuştur. Tespit edilen ilişkilerin temel sebebi, bireylerin parmak uzunluklarının, gelişimleri ile paralellik göstermesidir.

Bu çalışma ile literatüre prematür adrenarş tanılı çocuk hastaların parmak oranları bir ölçüm parametresi olarak kazandırılmıştır. Ülkemizde ve dünya literatüründe çalışmamıza benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışma sonucumuzda prematür adrenarşlı hastaların parmak oranları ile kontrol grubu bireyler arasında fark saptanmadı (Sağ 2P:4P vaka grubunda ortalama $0,958 \pm 0,033$, kontrol grubunda $0,95 \pm 0,032$; Sol 2P:4P vaka grubunda ortalama $0,972 \pm 0,037$ kontrol grubunda $0,96 \pm 0,039$). Bu durum, PA'nın intrauterin androjen maruziyeti ile gelişmiş olması hipotezini desteklemedi. Ancak hasta sayısının az olması bu sonuca dolaylı olarak yol açmış olabilir. Daha yüksek katılımcı sayısı içeren ve cinsiyet farklılıklarını ortadan kaldıracak çalışmalar ile daha doğru ve anlamlı bilgiler elde edilmesi daha olasıdır.

Prematür adrenarşlı hastaların izlemlerinde overyan hiperandrojenizm, PKOS, MeS gelişebildiği bilinmektedir. Çalışmamızın bulguları insülin direncinin erken yaşlarda oluşmaya başladığını gözler önüne sermektedir. Metabolik sendrom tanısının yaş itibarıyla tanı anında konamadığı PA hastalarının, MeS ve tüm komponentleri açısından dikkatli izlenmesi gereklidir. DHEA-S düzeyi, sistolik kan basıncı SDS,

bel/kalça çevresi oranı ile sol el 2P:4P oranı arasındaki korelasyon, bize MeS geliştirme riski yüksek hastaların parmak oranı ölçümü ile belirlenebileceği düşüncesini oluşturmuştur. Daha fazla vaka sayısı içeren, hastaların uzun süreli takip edildiği çalışmalar ile prematür adrenarş hastalarında parmak oranları ve metabolik sendrom arasındaki ilişki daha iyi açıklanabilir.

Çalışmamızda parmak oranları ile doğum ağırlığı, gestasyon haftası, şikâyetlerin başlama yaşı arasında ilişki saptanmamıştır.

Literatürde intrauterin androjen maruziyetinin kesin olarak bilindiği bir hasta grubu olan konjenital adrenal hiperplazili hastalarda çok sayıda yapılmış parmak oran çalışması mevcuttur. KAH tanılı 19 kız hastayı içeren bir çalışmada 2P:4P oranı ile serum testosteron ve DHEA-S düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştı (247). Richards ve ark. KAH - 2P:4P oranı arasındaki ilişkileri inceleyen 12 makale ve 9 kohortu içeren metaanalizde düşük 2P:4P oranının KAH ile ilişkili olduğunu ve prenatal testosteron maruziyetini desteklediğini vurgulamıştır (11). 1036 sağlıklı erişkin erkek ve 620 erişkin kadını inceleyen bir çalışmada ise dolaşımdaki androjen düzeyleri ile parmak oranları arasında bir ilişki saptanmamıştır (248). Bizim çalışmamızda sağ 2P:4P oranı ile DHEA-S ve testosteron düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Parmak oranları, prenatal testosteron düzeyi ile ilişkilendirildiğinden, total testosteron seviyesi ile parmak oranları arasında herhangi bir ilişki saptanmaması bu konuda ortaya atılan hipoteze aykırı bir bulgu olarak yorumlanmamalıdır. Çalışmamızda sol 2P:4P oranı ile DHEA-S düzeyi arasında ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Aynı korelasyon sol MIDRL oranı ile de mevcuttu.

Çalışmamızda AKŞ, açlık insülin değerleri ile parmak oranları arasında ilişki saptanmadı. İnsülin direnç parametreleri olan HOMA-IR, FIGR ve QUICKI ile sol 2P:4P oranları arasında korelasyon yoktu ancak sol MIDRL oranı ile anlamlı korelasyon mevcuttu. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, androjen düzeyi ve insülin direnç parametreleri ile sol MIDRL oranı arasındaki ilişki dikkat çekicidir. Prematür adrenarşlı hastalarda ileride gelişecek metabolik sendromun öncüsünün hiperinsülinizm ve insülin direnci olduğu göz önüne alındığında, tanı anında bakılacak parmak oranının ve hesaplanacak MIDRL oranının metabolik sendrom geliştirme riski

yüksek olan hastaları belirlemek için kullanılabilmesi olasıdır. Yapılacak daha geniş kapsamlı ve yüksek vaka sayısı içeren çalışmalar bu konuda daha aydınlatıcı veriler elde edilmesini sağlayacaktır. 45 yetişkinin dahil edildiği bir çalışmada White ve ark. tarafından, bireylerin ikinci ve dördüncü parmak uzunlukları, VKİ ve diğer metabolik sendrom komponentlerine ilişkin veriler kaydedilmiştir. Sol ve sağ parmak oranları 2P:4P ile trigliserit seviyesi arasında ve sağ el ile VKİ arasında anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Sağ ve sol el parmak oranları ile yüksek trigliserid arasındaki ilişkinin metabolik sendrom riskinin değerlendirilmesi amacıyla invaziv olmayan bir tarama aracı olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (249). Çalışmamız bu çalışma ile benzer bulgular sunmaktadır. Çalışmamızda ayrıca bel/kalça oranı ile sol 2P:4P oranı arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır. 801 sağlıklı erişkin üzerinde yapılan bir çalışmada 2P:4P oranının VKİ ve bel çevresi ile korele olduğu saptanmış ve metabolik sendrom ve KVH için öngörü oluşturabileceği belirtilmiştir (250). Rose ve ark. obez adolesanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında ise parmak oranları ile metabolik sendrom komponentleri arasında ilişki saptanmamıştı (251). Biz de bulgularımız doğrultusunda; prematür adrenarşlı olgularda parmak oranı ölçümünün metabolik sendrom komponentleri hakkında fikir vermesi amacıyla kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda yapılan regresyon analizleri doğrultusunda sağ ve sol MIDRL oranı boy SDS ile ilişkili bulundu ancak bu ilişkilerin temel sebebi, bireylerin parmak uzunluklarının, gelişimleri ile paralellik göstermesi olarak değerlendirildi.

Çalışmamızın en güçlü yanı daha önce benzer bir çalışma yapılmamış olmasıdır. Literatüre prematür adrenarşlı hastalarda parmak oran ölçümleri kazandırılmıştır. Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı ise hasta sayımızdaki cinsiyet dengesizliğidir. Prematür adrenarşın kızlarda yüksek oranda görülüyor olması nedeniyle oluşan bu dengesizlik, cinsiyet farklılığı ile oluşan bazı sonuçların etkilenmesine neden olmuştur. Çalışmaya katılan erkek çocuk sayısının kız çocuk sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmayacak derecede tutularak katılımcı sayısının artırılıp, yeni veriler eklenerek veri aralığının genişletilip uzun süreli izlem yapılarak toplumumuz üzerinde yeni regresyon formülleri yapılması ile daha yüksek güvenilirliğe sahip sonuçlar elde edilebileceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda prematür adrenarş tanılı 49 hasta vaka grubunu, herhangi bir şikâyeti olmayan, rutin kontrol amaçlı başvuran, yaş ve cinsiyetleri benzer sağlıklı, prepubertal 41 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu.
2. Vaka grubunun yaş ortalaması $7,078 \pm 0,74$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $7,38 \pm 0,78$ yıl idi. Gruplardaki bireyler yaş yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ($p > 0,05$).
3. Prematür adrenarşlı vakaların 44 (%89,8)'ü kız 5(%10,2)'i erkek iken, kontrol grubunun 36 (%87,8)'sı kız, 5 (%12,2)'i erkek idi. Her iki gruptaki bireyler cinsiyete göre karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ($p > 0,05$).
4. Vaka grubundaki bireylerin vücut ağırlığı ortalama $29,16 \pm 6,65$ kg iken kontrol grubundaki bireylerin vücut ağırlığı ortalama $24,27 \pm 4,2$ kg idi. Prematür adrenarşlı hastaların ortalama vücut ağırlığı kontrol grubuna göre yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,001$).
5. Vaka grubundaki bireylerin boyu ortalama $126,82 \pm 8,18$ cm iken kontrol grubundaki bireylerin boyu ortalama $121,32 \pm 7,07$ cm idi. Prematür adrenarşlı hastaların ortalama boyu kontrol grubuna göre daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,001$).
6. Vaka grubundaki bireylerin VKİ ortalama $17,94 \pm 2,68$ iken kontrol grubundaki bireylerin VKİ ortalama $16,32 \pm 1,85$ idi. Prematür adrenarşlı hastaların ortalama VKİ kontrol grubuna göre daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,001$).
7. Prematür adrenarş tanılı 49 hastadan, 45 hastada (%91,8) pubik, 19 hastada (%38,8) aksiller ve pubik kıllanma mevcuttu. 4 hasta (%8,2) izole aksiller kıllanma ile başvurmuştu. Vaka grubundaki bireylerin pubik kıllanma evreleri değerlendirildiğinde, 38 hasta Tanner evre 2, 7 hasta Tanner evre 3 olarak değerlendirilmiştir.
8. Prematür adrenarşlı hastaların ortalama kemik yaşı $8,1 \pm 1,15$ yıl idi (en küçük 5,8 – en büyük 10,8).
9. Prematür adrenarşlı bireylerde şikâyetlerin ortalama başlangıç yaşı $6,63 \pm 1,07$ yıl idi.

10. Prematür adrenarşlı hastaların ortalama doğum ağırlığı 3039 ± 636 gr iken kontrol grubu bireylerin ortalama doğum ağırlığı 3287 ± 498 gr idi. Prematür adrenarşlı hastaların ortalama doğum ağırlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,047$).
11. Çalışmaya alınan olguların %11,1 ($n=10$) 'inin gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığına (SGA) sahip olduğu görüldü. Vaka grubundaki bireylerin % 12,2 ($n=6$)'si kontrol grubundaki bireylerin ise % 4,9 ($n=2$)'u SGA idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,283$). SGA oranımız literatüre göre daha düşük olarak değerlendirildi.
12. Prematür adrenarşlı hastaların ortalama gestasyon haftası $38,67 \pm 1,99$ iken kontrol grubu bireylerin $39,3 \pm 1,3$ idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,057$).
13. Prematür adrenarşlı hastaların 35'i (%70), kontrol grubundaki bireylerin ise 27'si (%67,5) NSVY ile doğmuştu. Doğum şekli açısından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
14. Anne ve babaların yaşı, boyu, vücut ağırlığı ve VKİ açısından vaka grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
15. Prematür adrenarşlı hastalarda bel çevresi ortalama $64 \pm 8,1$ cm iken kontrol grubu bireylerde ortalama $58,11 \pm 7,99$ cm idi. Prematür adrenarşlı hastalarda ortalama kalça çevresi $71,5 \pm 6,73$ cm iken kontrol grubu bireylerde ortalama $67 \pm 6,64$ cm idi. Prematür adrenarşlı hastaların ortalama bel çevresi ve ortalama kalça çevresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). Bel çevresi/kalça çevresi oranı açısından ise vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,088$).
16. Ortalama sistolik kan basıncı vaka grubunda $98,4 \pm 8,94$ mm-Hg iken kontrol grubunda $94,63 \pm 8,35$ mm-Hg idi. Prematür adrenarşlı hastalarda ortalama sistolik kan basıncı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,043$). Sistolik kan basıncı SDS, diyastolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı SDS açısından ise vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
17. Açlık kan şekeri vaka grubundaki bireylerde ortalama $88,32 \pm 8,87$ mg/dl iken kontrol grubu bireylerde ortalama $84,3 \pm 7,25$ mg/dl idi. Açlık insülin değeri vaka

grubundaki bireylerde ortalama $11,15 \pm 8,18$ (Uu/mL) iken kontrol grubu bireylerde ortalama $7,18 \pm 3,31$ (Uu/mL) idi. HOMA-IR değeri vaka grubundaki bireylerde ortalama $2,23 \pm 1,28$ iken kontrol grubu bireylerde ortalama $1,51 \pm 0,68$ idi. Açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR değeri prematür adrenarşlı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$).

18. QUICKI ortalama değeri vaka grubunda $0,34 \pm 0,03$ iken kontrol grubunda $0,37 \pm 0,03$ idi, FGIR ortalama değeri vaka grubunda $10,23 \pm 4,60$ iken kontrol grubunda $14,78 \pm 7,44$ idi, kontrol grubu bireylerde FIGR ve QUICKI ortalama değeri vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$)
19. ALT, AST, total kolesterol, LDL, VLDL, HDL, trigliserit düzeyleri açısından ise vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).
20. Çalışmamızda açlık kan şekeri, insülin ve insülin direnç parametreleri PA'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Lipid profili ise PA ve kontrol grubunda benzerdi. Bu hastaların uzun dönem izlemlerinde dislipidemi gelişme riski yüksektir ve bu açıdan dikkatli izlenmelidir. Prematür adrenarş, sadece bir normal puberte varyantı olarak görülmemelidir. Prenatal başlangıçlı bir poliendokrin metabolik bozukluk olduğu asla unutulmamalı, tüm hastalar risk etmenleri açısından yakın takip edilmelidir.
21. Androjen düzeyleri açısından vaka grubunda DHEA-S düzeyi ortalama $85,92 \pm 53,61$ µg/dl, kontrol grubunda ise $27,33 \pm 26,9$ µg/dl idi, prematür adrenarşlı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p = 0,001$). Total testosteron düzeyi açısından ise vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0,096$).
22. Premature adrenarşlı hastaların %62'sinin ($n = 31$) birinci derece yakınlarında tip 2 DM, %56'sında ($n = 28$) HT, %30'unda ($n = 15$) hirsutizm, %20'sinde ($n = 10$) PKOS, %36'sında ($n = 18$) ise ek başka bir hastalık mevcuttu.
23. Sağ 2P:4P değeri vaka grubunda ortalama $0,958 \pm 0,033$ iken kontrol grubunda $0,95 \pm 0,032$ idi. Sol 2P:4P değeri vaka grubunda ortalama $0,972 \pm 0,037$ iken kontrol grubunda $0,96 \pm 0,039$ idi. Vaka ve kontrol grupları arasında parmak oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

24. Sağ el ve sol el AIR ve MIDR ortalamaları, prematür adrenarş grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$).
25. Çalışmaya alınan olguların parmak oranları cinsiyete göre değerlendirildiğinde kızlarda sağ 2P:4P değeri ortalama $0,958 \pm 0,031$ iken erkeklerde ortalama $0,929 \pm 0,036$ idi. Kızlarda sağ 2P:4P oranı erkeklere göre daha yüksek idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,009$). Bu durum prenatal östrojen maruziyeti ile yüksek parmak oranı ilişkisini doğrulamaktadır. Kızlarda sol 2P:4P değeri ortalama $0,969 \pm 0,037$ iken erkeklerde ortalama $0,946 \pm 0,043$ idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,077$). Vaka ve kontrol gruplarında ise parmak oranları arasında cinsiyete göre anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
26. Prematür adrenarşlı hastalarda sağ 2P:4P oranı ile doğum ağırlığı, gestasyon haftası, şikayetlerin başlangıç yaşı, kemik yaşı, bel çevresi/kalça çevresi oranı, vücut ağırlığı, boy, VKİ ortalama ve SDS'leri, DHEA-S, total testosteron, 17-OH PG, AKŞ, açlık insülin, HOMA-IR, FIGR, QUICK1 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Sol el 2P:4P ile aynı parametreler arasındaki korelasyon incelendiğinde, sol 2P:4P ile DHEA-S düzeyi arasında negatif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=-0,341$ $p=0,017$).
27. Bulgularımız doğrultusunda (DHEA-S düzeyi, sistolik kan basıncı SDS, bel/kalça çevresi oranı ile sol el 2P:4P oranı arasındaki korelasyon, HOMA-IR, FIGR ve QUICKI ile sol MIDRL arasındaki korelasyon); prematür adrenarşlı olgularda parmak oranı ölçümünün metabolik sendrom komponentleri hakkında fikir vermesi amacıyla kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Yapılacak daha geniş kapsamlı ve yüksek vaka sayısı içeren çalışmalar bu konuda daha aydınlatıcı veriler elde edilmesini sağlayacaktır.
28. Sol el 2P:4P oranı ile sistolik kan basıncı SDS arasında negatif yönde, zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=-0,294$ $p=0,04$). Sol el 2P:4P oranı ile bel çevresi/kalça çevresi oranı arasında ise pozitif yönde, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,299$, $p=0,037$).

29. Sağ MIDRL oranı ile boy SDS arasında pozitif yönde, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,648$ $p<0,001$). Sol MIDRL oranı ile kemik yaşı ve VA SDS arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,505$ $p<0,001$), ($r=0,430$ $p=0,002$).
30. Sol MIDRL oranı ile boy SDS arasında pozitif yönde, yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,612$ $p<0,001$). VKİ SDS ile sağ ve sol MIDRL oranları arasında ise pozitif yönde ve zayıf düzeyde ilişki mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($r=0,250$ $p<0,05$), ($r=0,295$ $p<0,05$).
31. Vaka grubundaki bireylerin sağ ve sol el MIDRL oranları ile metabolik sendrom parametreleri ve androjen düzeyleri karşılaştırıldığında, sol MIDRL oranı ile AKŞ, HOMA-IR ve DHEA-S düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=0,389$, $p=0,006$), ($r=0,357$, $p=0,0012$), ($r=0,253$, $p=0,016$).
32. Sol MIDRL oranı ile insülin direnç parametreleri FIGR ve QUICKI arasında negatif yönde orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=-0,324$ $p=0,023$) ($r=-0,420$ $p=0,003$). Sağ MIDRL oranı ile QUICKI arasında ise negatif yönde orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r=-0,340$ $p=0,017$).
33. Yapılan regresyon analizleri sonucunda vaka grubunda sol MIDRL bağımlı değişken HOMA-IR, boy SDS, QUICKI ve DHEA-S bağımsız değişken olarak değerlendirildiğinde; sol MIDRL ile boy SDS arasında aynı yönlü bir bağıntı bulunmuştur (Sol MIDRL = $62,141+0,523 \times$ boy SDS). Bu bağıntı denklemine göre boy SDS'deki bir birimlik artışa karşılık sol MIDRL'de 0,539 birimlik artış görülür. Bu regresyon denklemi istatistiksel olarak anlamlıdır ($F=8,29$, $p=0,001$, $p<0,05$).
34. Prematür adrenarşli hastalarda sağ MIDRL ile boy SDS arasında aynı yönlü bir bağıntı bulunmuştur. Bu bağıntıya ait regresyon denklemi şu şekildedir: (Sağ MIDRL = $58,65+0,601 \times$ Boy SDS). Bu bağıntı denklemine göre boy SDS'deki bir birimlik artışa karşılık sağ MIDRL'de 0,601 birimlik artış görülür. Bu

regresyon denklemi istatistiksel olarak anlamlıdır ($F=9,60$, $p=0,001$, $p<0,05$) ($F=8,29$, $p=0,001$, $p<0,05$).

35. Parmak oran parametreleri ile boy SDS arasındaki ilişkilerin temel sebebi, bireylerin parmak uzunluklarının, gelişimleri ile paralellik göstermesi olarak değerlendirildi.
36. Vaka grubunda sol 2P:4P ile DHEA-S arasında negatif yönlü bir bağıntı bulunmuştur. Bu bağıntıya ait regresyon denklemi (sol 2P:4P = $1,02 - 0,406 \times$ DHEA-S) şeklindedir. Bu bağıntı denklemine göre DHEA-S' deki bir birimlik artışakarşılık sol 2P:4P değerinde 0,406 birimlik azalış görülür. Bu regresyon denklemi istatistiksel olarak anlamlıdır ($F=3,86$, $p=0,037$, $p<0,05$).
37. Çalışmaya katılan erkek çocuk sayısının kız çocuk sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmayacak derecede tutularak katılımcı sayısının artırılıp, yeni veriler eklenerek veri aralığının genişletilip toplumumuz üzerinde yeni formüller yapılması ile daha yüksek güvenilirliğe sahip sonuçlar elde edilebileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Reiter EO, Saenger P. Premature adrenarche, *The Endocrinologist*, 1997, 7.2: 85-88.
2. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev.* 2000 Dec;21(6):671-96. doi: 10.1210/edrv.21.6.0416. PMID: 11133068.
3. Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009 Mar;10(1):63-76. doi: 10.1007/s11154-008-9096-y.
4. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher Francois F I, De Zegher F. Precocious Pubarche, Hyperinsulinism, and Ovarian Hyperandrogenism in Girls: Relation to Reduced Fetal Growth *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Oct;83(10):3558-62. doi: 10.1210/jcem.83.10.5205.
5. Utriainen P, Voutilainen R, Jääskeläinen J. Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth. *J Pediatr.* 2009 Jun;154(6):882-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.12.038. PMID: 19230905
6. Breedlove SM. Minireview: Organizational hypothesis: instances of the fingerpost. *Endocrinology.* 2010 Sep;151(9):4116-22. doi: 10.1210/en.2010-0041. PMID: 20631003.
7. Malas MA, Dogan S, Evcil EH, Desdicioglu K. Fetal development of the hand, digits and digit ratio (2D:4D). *Early Hum Dev.* 2006 Jul;82(7):469-75. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2005.12.002. PMID: 16473482.
8. Galis F, Ten Broek CM, Van Dongen S, Wijnaendts LC. Sexual dimorphism in the prenatal digit ratio (2D:4D). *Arch Sex Behav.* 2010 Feb;39(1):57-62. doi: 10.1007/s10508-009-9485-7. Epub 2009 Mar 20. PMID: 19301112.
9. Kondo T, Zákány J, Innis JW, Duboule D. Of fingers, toes and penises. *Nature.* 1997 Nov 6;390(6655):29. doi: 10.1038/36234. PMID: 9363887
10. Manning JT, Henzi P, Venkatramana P, Martin S, Singh D. Second to fourth digit ratio:

- ethnic differences and family size in English, Indian and South African populations. *Ann Hum Biol.* 2003 Sep-Oct;30(5):579-88. doi: 10.1080/0301446032000112689. PMID: 12959899.
11. Richards G, Browne WV, Aydin E, Constantinescu M, Nave G, Kim MS, et al. Digit ratio (2D:4D) and congenital adrenal hyperplasia (CAH): Systematic literature review and meta-analysis. *Horm Behav.* 2020 Nov;126:104867. doi: 10.1016/j.yhbeh.2020.104867. PMID: 32998030.
 12. Okten A, Kalyoncu M, Yariş N. The ratio of second- and fourth-digit lengths and congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Early Hum Dev.* 2002 Dec;70(1-2):47-54. doi: 10.1016/s0378-3782(02)00073-7. PMID: 12441204.
 13. Öcal G, Erken Puberte. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder B, Abacı A, Editörler. *Çocuk Endokrinolojisi*, Ankara, Nobel Kitabevi, 2014 Bölüm 6.2,p151-172.
 14. Garibaldi LR, Chemaitilly W. Disorders of pubertal development. Kliegman R, Stanton BF Geme JW, Schor NF, *Nelson Textbook of Pediatrics 20 th edition*. Elsevier Health Sciences. 2016.p2656-62.
 15. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991 Mar;20(1):1-14. PMID: 2029881.
 16. Gussi I. . Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Speroff L, Fritz MA eds. *Acta Endocrinologica (Book)* 7th Edition 2005,1(2),240. doi:10.4183/aeb.2005.240.
 17. Boswell HB. Normal pubertal physiology in females. *Female puberty*. Springer, New York, NY, 2014.p7-30.
 18. Park SJ, Goldsmith LT, Weiss G. Age-related changes in the regulation of luteinizing hormone secretion by estrogen in women. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2002 Jul;227(7):455-64. doi: 10.1177/153537020222700709. PMID: 12094009.
 19. Winter JS, Faiman C, Hobson WC, Prasad AV, Reyes FI. Pituitary-gonadal relations in infancy. I. Patterns of serum gonadotropin concentrations from birth to four years of age in man and chimpanzee. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975 Apr;40(4):545-51. doi: 10.1210/jcem-40-4-545. PMID: 1127071.

20. Waldhauser F, Weissenbacher G, Frisch H, Pollak A. Pulsatile secretion of gonadotropins in early infancy. *Eur J Pediatr.* 1981 Sep;137(1):71-4. doi:10.1007/BF00441173. PMID: 6791927.
21. Plant TM. Hypothalamic control of the pituitary-gonadal axis in higher primates: key advances over the last two decades. *J Neuroendocrinol.* 2008 Jun;20(6):719-26. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01708.x. PMID: 18601694.
22. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science.* 1978 Nov 10;202(4368):631-3. doi: 10.1126/science.100883. PMID: 100883.
23. Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975 Apr;40(4):670-4. doi: 10.1210/jcem-40-4-670. PMID: 1127077.
24. Emans, S. Jean Herriot, Marc R. Laufer, and Donald Peter Goldstein, eds. Gonadotropin levels over the life span. *Pediatric and adolescent gynecology*, Williams & Williams, 2005. Chapter 14, p82-6.
25. Mitsushima D, Hei DL, Terasawa E. gamma-Aminobutyric acid is an inhibitory neurotransmitter restricting the release of luteinizing hormone-releasing hormone before the onset of puberty. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Jan 4;91(1):395-9. doi: 10.1073/pnas.91.1.395. PMID: 8278400.
26. El Majdoubi M, Sahu A, Ramaswamy S, Plant TM. Neuropeptide Y: A hypothalamic brake restraining the onset of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 May 23;97(11):6179-84. doi: 10.1073/pnas.090099697. PMID: 10811877.
27. Plant TM, Gay VL, Marshall GR, Arslan M, Puberty in monkeys is triggered by chemical stimulation of the hypothalamus, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A.*, vol. 86, no. 7, pp. 2506–2510, 1989, doi: 10.1073/pnas.86.7.2506.
28. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003 Oct 23;349(17):1614-27.

29. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):709-15.
30. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, Matagne V, Mungenast AE. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology*. 2006 Mar;147(3):1166-74. doi: 10.1210/en.2005-1136. Epub 2005 Dec 22. PMID: 16373420.
31. Bergadá I, Bergadá C, Campo S. Role of inhibins in childhood and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001 Apr;14(4):343-53. doi: 10.1515/jpem.2001.14.4.343. PMID: 11327369
32. Sehested A, Juul AA, Andersson AM, Petersen JH, Jensen TK, Müller J, et al. Serum inhibin A and inhibin B in healthy prepubertal, pubertal, and adolescent girls and adult women: relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Apr;85(4):1634-40. doi: 10.1210/jcem.85.4.6512. PMID: 10770209.
33. Messinis IE. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2006 Sep-Oct;12(5):557-71. doi: 10.1093/humupd/dml020. PMID: 16672246.
34. Foster CM, Phillips DJ, Wyman T, Evans LW, Groome NP, Padmanabhan V. Changes in serum inhibin, activin and follistatin concentrations during puberty in girls. *Hum Reprod*. 2000 May;15(5):1052-7. doi: 10.1093/humrep/15.5.1052. PMID: 10783350.
35. Palmert MR, Hayden DL, Mansfield MJ, Crigler JF Jr, Crowley WF Jr, Chandler DW, Boepple PA. The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarche is a gradual process. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001. Sep;86(9):4536-42. doi: 10.1210/jcem.86.9.7863. PMID: 11549704.
36. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche - physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Mar;60(3):288-96. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01858.x. PMID: 15008992.
37. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):84-

8. doi: 10.1542/peds.2008-0146. Erratum in: *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):1255. PMID: 19117864.
38. Farooqi IS. Leptin and the onset of puberty: insights from rodent and human genetics. *Semin Reprod Med*. 2002 May;20(2):139-44. doi: 10.1055/s-2002-32505. PMID: 12087499.
39. Khan SM, Hamnvik OP, Brinkoetter M, Mantzoros CS. Leptin as a modulator of neuroendocrine function in humans. *Yonsei Med J*. 2012 Jul 1;53(4):671-9. doi: 10.3349/ymj.2012.53.4.671. PMID: 22665330.
40. Martos-Moreno GA, Chowen JA, Argente J. Metabolic signals in human puberty: effects of over and undernutrition. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Aug 5;324(1-2):70-81. doi: 10.1016/j.mce.2009.12.017. PMID: 20026379.
41. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril*. 2002 Mar;77(3):433-44. doi: 10.1016/s0015-0282(01)03010-2. PMID: 11872190.
42. Di Carlo C, Tommaselli GA, De Filippo E, Pisano G, Nasti A, Bifulco G, Contaldo F, Nappi C. Menstrual status and serum leptin levels in anorectic and in menstruating women with low body mass indexes. *Fertil Steril*. 2002 Aug;78(2):376-82. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03221-1. PMID: 12137877.
43. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996 Jul 18;382(6588):250-2. doi: 10.1038/382250a0. PMID: 8717038.
44. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev*. 1998 Dec;19(6):717-97. doi: 10.1210/edrv.19.6.0353. PMID: 9861545.
45. Wolthers OD, Cameron FJ, Scheimberg I, Honour JW, Hindmarsh PC, Savage MO, Stanhope RG, Brook CG. Androgen secreting adrenocortical tumours. *Arch Dis Child*. 1999 Jan;80(1):46-50. doi: 10.1136/ad.80.1.46. PMID: 10325758.
46. Lee PA, Klein K, Mauras N, Lev-Vaisler T, Bacher P. 36-month treatment experience of two doses of leuprolide acetate 3-month depot for children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep;99(9):3153-9.

47. Attie KM, Ramirez NR, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM. The pubertal growth spurt in eight patients with true precocious puberty and growth hormone deficiency: evidence for a direct role of sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Oct;71(4):975-83. doi: 10.1210/jcem-71-4-975. PMID: 2401720.
48. Ross JL, Long LM, Skerda M, Cassorla F, Kurtz D, Loriaux DL, et al. Effect of low doses of estradiol on 6-month growth rates and predicted height in patients with Turner syndrome. *J Pediatr.* 1986 Dec;109(6):950-3. doi: 10.1016/s0022-3476(86)80274-8. PMID: 3537251.
49. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Feb;56(2):129-48. doi: 10.1046/j.0300-0664.2001.01490.x. PMID: 11874402.
50. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003 Oct;24(5):668-93. doi: 10.1210/er.2002-0019. PMID: 14570750.
51. Tanner, J. M. Growth and development at adolescence. *Endokrinologie der Entwicklung und Reifung.* Springer, Berlin, Heidelberg, 1970. 117-130.
52. Abbassi V. Growth and normal puberty. *Pediatrics.* 1998 Aug;102(2 Pt 3):507-11. PMID: 9685454.
53. Weaver CM. Adolescence: the period of dramatic bone growth. *Endocrine.* 2002 Feb;17(1):43-8.
54. McKay HA, Bailey DA, Mirwald RL, Davison KS, Faulkner RA. Peak bone mineral accrual and age at menarche in adolescent girls: a 6-year longitudinal study. *J Pediatr.* 1998 Nov;133(5):682-7. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70112-x. PMID: 9821429.
55. Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, Chumlea WC, Guo SS, Siervogel RM. Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics.* 2001;107(2):344-50.
56. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969 Jun;44(235):291-303. doi: 10.1136/ad.44.235.291. PMID: 5785179.

57. Gussi I. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. *Acta Endocrinol.* 2005;1(2):240–240.
58. Towne B, Czerwinski SA, Demerath EW, Blangero J, Roche AF, Siervogel RM. Heritability of age at menarche in girls from the Fels Longitudinal Study. *Am J Phys Anthropol.* 2005 Sep;128(1):210-9. doi: 10.1002/ajpa.20106. PMID: 15779076.
59. Yum T, Lee S, Kim Y. Association between precocious puberty and some endocrine disruptors in human plasma. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2013;48(8):912-7. doi: 10.1080/10934529.2013.762734. PMID: 23485241.
60. Lemonick MD. Teens before their time. *Time.* 2000 Oct 30;156(18):66-70, 73-4. PMID: 11185361.
61. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Ryan AS. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics.* 2002 Nov;110(5):911-9. doi: 10.1542/peds.110.5.911. PMID: 12415029.
62. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010 Sep 30;8:115. doi: 10.1186/1477-7827-8-115. PMID: 20920296.
63. Padez C. Social background and age at menarche in Portuguese university students: a note on the secular changes in Portugal. *Am J Hum Biol.* 2003 May-Jun;15(3):415-27. doi: 10.1002/ajhb.10159. PMID: 12704717.
64. Partsch C-J, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002 Feb;56(2):129-48.
65. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003 Oct;24(5):668-93. doi: 10.1210/er.2002-0019. PMID: 14570750.
66. 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 Nov;130(5):e1058-68. doi: 10.1542/peds.2011-3291. PMID: 23085608.

67. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970 Feb;45(239):13-23. doi: 10.1136/adsc.45.239.13. PMID: 5440182.
68. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):2198-207. doi: 10.1210/jc.2013-1024. PMID: 23515450.
69. Hughes, Ieuan A. The testes: disorders of sexual differentiation and puberty in the male. *Pediatric endocrinology*. WB Saunders, 2008.p 662-685.
70. Hanley PC, Calabria AC. Premature adrenarche, *5-Minute Pediatric Consult*. 8th Edition, p. 736–737, 2018.
71. Jabbar M, Pugliese M, Fort P, Recker B, Lifshitz F. Excess weight and precocious pubarche in children: alterations of the adrenocortical hormones. *J Am Coll Nutr*. 1991 Aug; 10(4):289-96. doi: 10.1080/07315724.1991.10718155. PMID: 1654353.
72. Baquedano MS, Berensztein E, Saraco N, Dorn GV, de Davila MT, Rivarola MA, et al. Expression of the IGF system in human adrenal tissues from early infancy to late puberty: implications for the development of adrenarche. *Pediatr Res*. 2005 Sep;58(3):451-8. doi: 10.1203/01.PDR.0000179392.59060.93. PMID: 16148056.
73. Pandey AV, Mellon SH, Miller WL. Protein phosphatase 2A and phosphoprotein SET regulate androgen production by P450c17. *J Biol Chem*. 2003 Jan 31;278(5):2837-44. doi: 10.1074/jbc.M209527200. Epub 2002 Nov 19. PMID: 12444089.
74. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev*. 1998 Apr;19(2):101-43.
75. Ducharme, J.R., Forest, M.G., De Peretti, E., Sempe, M., Collu, R. & Bertrand, J. Plasma adrenal and gonadal sex steroids in humanpubertal development. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 42, 468–476.
76. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev*. 1997 Jun;18(3):378-403. doi: 10.1210/edrv.18.3.0304. PMID: 9183569.
77. Keegan CE, Hammer GD. Recent insights into organogenesis of the adrenal cortex. *Trends Endocrinol Metab*. 2002 Jul;13(5):200-8. doi: 10.1016/s1043-2760(02)00602-1. PMID: 12185666.
78. Bocian-Sobkowska J, Wozniak W, Malendowicz LK, Ginda W. Stereology of human

- fetal adrenal medulla. *Histol Histopathol*. 1996 Apr;11(2):389-93. PMID: 8861762.
79. Spencer SJ, Mesiano S, Lee JY, Jaffe RB. Proliferation and apoptosis in the human adrenal cortex during the fetal and perinatal periods: implications for growth and remodeling. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Mar;84(3):1110-5. doi: 10.1210/jcem.84.3.5513. PMID: 10084603.
 80. Endoh A, Kristiansen SB, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ. The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3 beta- hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Oct;81(10):3558-65. doi: 10.1210/jcem.81.10.8855801. PMID: 8855801.
 81. Migeon CJ, Keller AR, Lawrence B, Shepard TH. Dehydroepiandrosterone and androsterone levels in human plasma: effect of age and sex; day-to-day and diurnal variations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1957 Sep;17(9):1051-62. doi: 10.1210/jcem-17-9-1051. PMID: 13463066.
 82. Marx C, Bornstein SR, Wolkersdörfer GW, Peter M, Sippell WG, Scherbaum WA. Relevance of major histocompatibility complex class II expression as a hallmark for the cellular differentiation in the human adrenal cortex. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Sep;82(9):3136-40. doi: 10.1210/jcem.82.9.4194. PMID: 9284758.
 83. Morley SD, Viard I, Chung BC, Ikeda Y, Parker KL, Mullins JJ. Variegated expression of a mouse steroid 21-hydroxylase/beta- galactosidase transgene suggests centripetal migration of adrenocortical cells. *Mol Endocrinol*. 1996 May;10(5):585-98. doi: 10.1210/mend.10.5.8732689. PMID: 8732689.
 84. Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr Rev*. 1996 Jun;17(3):221-44. doi: 10.1210/edrv-17-3-221. PMID: 8771357.
 85. Bornstein MH. Developmental Origins of Health and Disease. *SAGE Encycl Lifesp Hum Dev*. 2018;1848–50.
 86. Bornstein SR, Tian H, Haidan A, Böttner A, Hiroi N, Eisenhofer G, et al. Deletion of tyrosine hydroxylase gene reveals functional interdependence of adrenocortical and chromaffin cell system in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Dec 19;97(26):14742-7. doi: 10.1073/pnas.97.26.14742.

87. McMahon A, Sabban EL. Regulation of expression of dopamine beta-hydroxylase in PC12 cells by glucocorticoids and cyclic AMP analogues. *J Neurochem*. 1992 Dec;59(6):2040-7. doi: 10.1111/j.1471-4159.1992.tb10092.x. PMID: 1359011.
88. Wurtman RJ, Axelrod J. Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the adrenal medulla by adrenal cortical steroids. *J Biol Chem*. 1966 May 25;241(10):2301-5. PMID: 4287854.
89. Axelrod J, Reisine TD. Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*. 1984 May 4;224(4648):452-9. doi: 10.1126/science.6143403. PMID: 6143403.
90. Travers SH, Labarta JJ, Gargosky SE, Rosenfeld RG, Jeffers BW, Eckel RH. Insulin-like growth factor binding protein-I levels are strongly associated with insulin sensitivity and obesity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jun;83(6):1935-9. doi: 10.1210/jcem.83.6.4857. PMID: 9626122.
91. Clemmons DR. The relative roles of growth hormone and IGF-1 in controlling insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2004 Jan;113(1):25-7. doi: 10.1172/JCI20660. PMID: 14702105.
92. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Sep;67(3):474-9.
93. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr*. 1995 Jan 1;126(1):11-4.
94. Sopher AB, Thornton JC, Silfen ME, Manibo A, Oberfield SE, Wang J, et al. Prepubertal girls with premature adrenarche have greater bone mineral content and density than controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5269-72.
95. Voutilainen R, Jääskeläinen J. Premature adrenarche: Etiology, clinical findings, and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:226-36.
96. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. The prevalence and risk factors of premature thelarche and pubarche in 4- to 8-year-old girls. *Acta Paediatr*. 2012 Feb 1;101(2):e71-5.

97. Mellon SH, Shively JE, Miller WL. Human proopiomelanocortin-(79-96), a proposed androgen stimulatory hormone, does not affect steroidogenesis in cultured human fetal adrenal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Jan;72(1):19-22. doi: 10.1210/jcem-72-1-19. PMID: 1846003.
98. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Corticotropin-releasing hormone: apotent androgen secretagogue in girls with hyperandrogenism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec;84(12):4602-6. doi: 10.1210/jcem.84.12.6239. PMID: 10599726.
99. Remer T, Manz F. Role of Nutritional Status in the Regulation of Adrenarche, Vol. 84, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Printed.* 1999. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/84/11/3936/2864325>
100. Ibáñez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:112-5. doi: 10.1159/000091515. PMID: 16612123.
101. Witchel SF, Pinto B, Burghard AC, Oberfield SE. Update on adrenarche. *Curr Opin Pediatr.* 2020 Aug; 32(4): 574-581. doi: 10.1097/MOP.0000000000000928. PMID: 32692055.
102. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Riqué S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jul;82(7):2283-8. doi: 10.1210/jcem.82.7.4084. PMID: 9215308.
103. Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: Effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4331–7.
104. Potau N, Williams R, Ong K, Sánchez-Ufarte C, De Zegher F, Ibáñez L, et al. Fasting insulin sensitivity and post-oral glucose hyperinsulinaemia related to cardiovascular risk factors in adolescents with precocious pubarche. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Dec 1;59(6):756–62.
105. Ibáñez L, Potau N, Chacon P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia.* 1998;41(9):1057–63.

106. Vuguin P, Saenger P, Dimartino-Nardi J. Fasting Glucose Insulin Ratio: A Useful Measure of Insulin Resistance in Girls with Premature Adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4618–21.
107. Dacou-Voutetakis C, Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(5):1570–4.
108. Göktuğ A, Ayca Z, Önder A, Sağsak E, Keskin M, Çetinkaya S. Prematüre Pubarş Olgularının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 11(1): 34-39. 2016.
109. Ong KK, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW, et al. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2647–51.
110. Charkaluk ML, Trivin C, Brauner R. Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche. *Eur J Pediatr.* 2004;163(2):89–93.
111. Güven A, Cinaz P, Ayvali E. Are growth factors and leptin involved in the pathogenesis of premature adrenarche in girls? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(8):785–91.
112. l'Allemand D, Schmidt S, Rousson V, Brabant G, Gasser T, Grüters A. Associations between body mass, leptin, IGF-I and circulating adrenal androgens in children with obesity and premature adrenarche. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(4):537–43.
113. Chen F, Knecht K, Birzin E, Fisher J, Wilkinson H, Mojena M, et al. Direct agonist/antagonist functions of dehydroepiandrosterone. *Endocrinology.* 2005;146(11):4568–76.
114. Silfen ME, Manibo AM, Ferin M, McMahon DJ, Levine LS, Oberfield SE. Elevated free IGF-I levels in prepubertal hispanic girls with premature adrenarche: Relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):398–403.
115. Noğay NH, Köksal G. Çocuklarda metabolik sendrom ve diğer metabolik özellikler *Electronic Journal of Vocational Colleges*, 3.1 2013: 171-177.
116. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC, Daniels S, Corkins M, De Ferranti S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: Shifting the focus to cardiometabolic

- risk factor clustering. *Pediatrics*. 2017;140(2).
117. Serbis A, Giapros V, Galli-Tsinopoulou A, Siomou E. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Is There a Universally Accepted Definition? Does it Matter? *Metab Syndr Relat Disord*. 2020;18(10):462–70.
 118. Svetlana Ten, Noel Maclaren, Insulin Resistance Syndrome in Children, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. 89(6): 2526–2539.
 119. Berenson GS. Childhood Risk Factors Predict Adult Risk Bogalusa. *Am J Cardiol*. 2002;90(02):3–7.
 120. Henry C. McGill, Jr, C. Alex McMahan, Richard E. Tracy, Margaret C. Oalman, J. Frederick Cornhill, Edward E. Herderick and JPS. Natural History of Aortic and Coronary Atherosclerotic Lesions in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(7):1108–18.
 121. Chen W, Berenson GS. Síndrome metabólica: Definição e prevalência em crianças. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(1):1–3.
 122. Pourebrahim R, Fakhrzadeh H, Bandarian F, Tabatabaie O, Noori M, Djalilpour F, et al. Household cardiovascular screening of high-risk families: A school-based study. *Eur J Prev Cardiol*. 2006;13(2):229–35.
 123. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61–73.
 124. Berenson GS. Cardiovascular health promotion for children: A model for a Parish (County)-wide program (Implementation and Preliminary Results). *Prev Cardiol*. 2010;13(1):23–8.
 125. Weicker L, Harris CM, Christopher G, Everets JW, Fleming D, Harris RT, et al. How obesity policies are failing in America, Issue Report. *Fas in Fat*: 2008. Erişim adresi: <https://www.tfah.org/wpcontent/uploads/archive/reports/obesity2008/Obesity2008Report.pdf> Erişim tarihi:01.03.2021
 126. Meigs JB, Wilson PWF, Nathan DM, D'Agostino RB, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*. 2003;52(8):2160–7.
 127. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N.

- Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;110(16):2494–7.
128. Cleeman JJ. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *J Am Med Assoc*. 2001 May;285(19):2486–97.
 129. Cook S, Auinger P, Li C, Ford ES. Metabolic Syndrome Rates in United States Adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *J Pediatr*. 2008;152(2):1999–2002.
 130. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007;369(9579):2059–61.
 131. International Diabetes Federation, IDF consensus definition of metabolic syndrome in children and adolescents, Erişim adresi: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/61-idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents.html>. Erişim zamanı 01.03.2021.
 132. Özer S, Sönmezgöz E, Ünüvar Ş, Yılmaz R, Demir O. Evaluation of metabolic syndrome frequency and its components in children with obesity. *The Journal of the Child*, 2016, 15.1:100-15.
 133. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. Vol. 23, Diabetes Care. *American Diabetes Association Inc*; 2000. p. 381–9.
 134. Wilson PWF, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1987 May;59(14).
 135. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968–77.
 136. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A Prospective Study of Obesity and Risk of Coronary Heart Disease in Women. *N Engl J Med*. 1990 Mar;322(13):882–9.
 137. Ross R. Inflammation or Atherogenesis. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115–26.

138. Williams IL, Wheatcroft S, Shah AM, Kearney MT. Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: Mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans. Vol. 26, International Journal of Obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 2002. p. 754–64.
139. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body Weight and Mortality among Women. *N Engl J Med*. 1995 Sep;333(11):677–85.
140. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, et al. Weight, Weight Change, and Coronary Heart Disease in Women: Risk Within the “Normal” Weight Range. *JAMA J Am Med Assoc*. 1995 Feb;273(6):461–5.
141. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-Term Morbidity and Mortality of Overweight Adolescents. *N Engl J Med*. 1992 Nov;327(19):1350–5.
142. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002 Jun;105(23):2712–8.
143. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2000 Jul;102(4):374–9.
144. Suchindran C, North KE, Popkin BM, Gordon-Larsen P. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010 Nov;304(18):2042–7.
145. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr*. 2001;138(4):469–73.
146. Sun SS, Liang R, Huang TTK, Daniels SR, Arslanian S, Liu K, et al. Childhood Obesity Predicts Adult Metabolic Syndrome: The Fels Longitudinal Study. *J Pediatr*. 2008;152(2).
147. Irace C, Scavelli F, Carallo C, Serra R, Cortese C, Gnasso A. Body mass index, metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Coron Artery Dis*. 2009 Mar;20(2):94–9.
148. Shalitin S, Phillip M. Frequency of cardiovascular risk factors in obese children and adolescents referred to a tertiary care center in Israel. *Horm Res*. 2008 Jan;69(3):152–9.

149. Messiah SE, Arheart KL, Luke B, Lipshultz SE, Miller TL. Relationship between Body Mass Index and Metabolic Syndrome Risk Factors among US 8- to 14-Year-Olds, 1999 to 2002. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):215–21.
150. Messiah SE, Arheart KL, Lipshultz SE, Miller TL. Body Mass Index, Waist Circumference, and Cardiovascular Risk Factors in Adolescents. *J Pediatr*. 2008;153(6).
151. Rocchini AP, Moorehead C, Katch V, Key J, Finta KM. Forearm resistance vessel abnormalities and insulin resistance in obese adolescents. *Hypertension*. 1992;19(6):615–20.
152. Virdis A, Ghiadoni L, Masi S, Versari D, Daghini E, Giannarelli C, et al. Obesity in the Childhood: A Link to Adult Hypertension. *Curr Pharm Des*. 2009 Apr;15(10):1063–71.
153. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2003 Apr;21(7):1359–65.
154. Miller TL, Lipsitz SR, Lopez-Mitnik G, Hinkle AS, Constine LS, Adams MJ, et al. Characteristics and determinants of adiposity in pediatric cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Aug;19(8):2013–22.
155. Su HY, Sheu WHH, Chin HML, Jeng CY, Chen YDI, Reaven GM. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypertens*. 1995;8(11):1067–71.
156. De La Cruz-Muñoz N, Messiah SE, Arheart KL, Lopez-Mitnik G, Lipshultz SE, Livingstone A. Bariatric surgery significantly decreases the prevalence of type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes among morbidly obese multiethnic adults: Long-term results. *J Am Coll Surg*. 2011 Apr;212(4):505–11.
157. Stoner L, Beets MW, Brazendale K, Moore JB, Weaver RG. Exercise Dose and Weight Loss in Adolescents with Overweight–Obesity: A Meta-Regression. Vol. 49, *Sports Medicine*. Springer International Publishing; 2019. p. 83–94.
158. Rajjo T, Mohammed K, Alsawas M, Ahmed AT, Farah W, Asi N, et al. Treatment of pediatric obesity: An umbrella systematic review. Vol. 102, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2017. p. 763–75.
159. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus.

Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539–53.

160. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. In: *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinology*; 2003. p. 237–52.
161. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. In: *Circulation*. Circulation; 2004. p. 433–8.
162. Gordon DJ, Rifkind BM. High-Density Lipoprotein — The Clinical Implications of Recent Studies. *N Engl J Med.* 1989 Nov;321(19):1311–6.
163. Li C, Ford ES, McBride PE, Kwiterovich PO, McCrindle BW, Gidding SS. Non-high-density lipoprotein cholesterol concentration is associated with the metabolic syndrome among us youth aged 12-19 years. *J Pediatr.* 2011 Feb;158(2):201–7.
164. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Am Med Assoc.* 2003 Nov;290(17):2277–83.
165. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Carotid Vascular Changes in Adulthood: The Bogalusa Heart Study. *J Am Med Assoc.* 2003 Nov;290(17):2271–6.
166. Porkka KVK, Viikari JSA, Taimela S, Dahl M, Åkerblom HK. Tracking and predictiveness of serum lipid and lipoprotein measurements in childhood: A 12-year follow-up: The cardiovascular risk in young finns study. *Am J Epidemiol.* 1994 Dec;140(12):1096–110.
167. Friedman LA, Morrison JA, Daniels SR, McCarthy WF, Sprecher DL. Sensitivity and specificity of pediatric lipid determinations for adult lipid status: Findings from the Princeton lipid research clinics prevalence program follow-up study. *Pediatrics.* 2006 Jul;118(1):165–72.
168. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis.

Science 1986; (80)232: (4746):34–47.

169. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: Implications for clinical management. *Atherosclerosis*. 1999 Jan;142(1):105–12.
170. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Kay Dunn J, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease - Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1992;12(11):1336–45.
171. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: From basic research to clinical practice. *Diabetologia*, 2003. (46):733–49.
172. Le NA, Walter MF. The role of hypertriglyceridemia in atherosclerosis. Current Atherosclerosis Reports. *Curr Atheroscler Rep*; 2007; (9)110–115.
173. Reinehr T. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: a Critical Approach Considering the Interaction between Pubertal Stage and Insulin Resistance. *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):1–9.
174. McGill HC, Alex McMahan C, Tracy RE, Oalman MC, Frederick Cornhill J, Herderick EE, et al. Relation of a postmortem renal index of hypertension to atherosclerosis and coronary artery size in young men and women. *ArteriosclerThromb Vasc Biol*. 1998;18(7):1108–18.
175. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555–76.
176. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: A systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008 Jun;117(25):3171–80.
177. Cook NR, Gillman MW, Rosner BA, Taylor JO, Hennekens CH. Combining annual blood pressure measurements in childhood to improve prediction of young adult blood pressure. *Stat Med*. 2000 Oct;19(19):2625–40.
178. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan SR, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index

- alone: The Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2010;122(16):1604–11.
179. Chen W, Srinivasan SR, Li S, Xu J, Berenson GS. Metabolic syndrome variables at low levels in childhood are beneficially associated with adulthood cardiovascular risk: The Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care*. 2005;28(1):126–31.
 180. McGill HC, McMahan CA, Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(4):431–40.
 181. Stalder M, Pometta D, Suenram A. Relationship between plasma insulin levels and high density lipoprotein cholesterol levels in healthy men. *Diabetologia*. 1981;21(6):544–8.
 182. Enderle MD, Benda N, Schmuelling RM, Haering HU, Pfohl M. Preserved endothelial function in IDDM patients, but not in NIDDM patients, compared with healthy subjects. *Diabetes Care*. 1998;21(2):271–7.
 183. Rudich A, Tlrosh A, Potashnik R, Hemi R, Kanety H, Bashan N. Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*. 1998;47(10):1562–9.
 184. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999 Jun;103(6 I):1175–82.
 185. Sinaiko AR, Jacobs DR, Steinberger J, Moran A, Luepker R, Rocchini AP, et al. Insulin resistance syndrome in childhood: Associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors. *J Pediatr*. 2001;139(5):700–7.
 186. Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Andler W. Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics*. 2004;114(6):1569–73.
 187. Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, Schuff-Werner P, Kienast W. Improvement of Early Vascular Changes and Cardiovascular Risk Factors in Obese Children After a Six-Month Exercise Program. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1865–70.
 188. Silfen ME, Manibo AM, McMahon DJ, Levine LS, Murphy AR, Oberfield SE. Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: The fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2863–8.

189. Hansson GK, Robertson AKL, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. Vol. 1, Annual Review of Pathology. *Annual Reviews Inc*, 2006; (1)297–329.
190. Beauloye V, Zech F, Mong HTT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3025–32.
191. Pilz S, Horejsi R, Möller R, Almer G, Scharnagl H, Stojakovic T, et al. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug;90(8):4792–6.
192. Wittcopp C, Conroy R. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Pediatr Rev*. 2016 May;37(5):193–202.
193. Gepstein V, Weiss R. Obesity as the Main Risk Factor for Metabolic Syndrome in Children. *Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media*; 2019 Vol:10,568.
194. Bussler S, Penke M, Flemming G, Elhassan YS, Kratzsch J, Sergeev E, et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*, 2017; (88): 181–93.
195. Chait A, Bornfeldt KE. Diabetes and atherosclerosis: Is there a role for hyperglycemia? *J Lipid Res*; 2009; vol 50, p335-339.
196. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Vol. 9, *Nat Rev Mol Cell Biol*; 2008. p. 367–77.
197. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985;75(3):809–17.
198. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14(3):173–94.
199. Chandra A, Neeland IJ, Berry JD, Ayers CR, Rohatgi A, Das SR, et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: Observations from the Dallas heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(10):997–1002.

200. Hall JE, Da Silva AA, Do Carmo JM, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S, et al. Obesity-induced hypertension: Role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. Vol. 285, Journal of Biological Chemistry. *J Biol Chem*; 2010. p.17271–6.
201. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003 Sep;42(3):247–52.
202. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *The Canadian journal of cardiology. NLM (Medline)*; 2020; 36: 671–82.
203. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, Alméras N, Lamarche B, Cantin B, et al. Hypertriglyceridemic waist: A useful screening phenotype in preventive cardiology? *Can J Cardiol*. 2007;23(SUPPL. B):23B-31B.
204. Hines M. Sex-related variation in human behavior and the brain. Trends in Cognitive Sciences. *Elsevier Current Trends*; 2010; 14: 448–56.
205. Manning JT, Hill MR. Digit ratio (2D:4D) and sprinting speed in boys. *Am J Hum Biol* 2009;21(2):210–3.
206. Voracek M, Loibl LM. Scientometric analysis and bibliography of digit ratio (2D:4D) research, 1998-2008. *Psychol Rep*. 2009;104(3):922–56.
207. Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: A predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod*. 1998;13(11):3000–4.
208. Hönekopp J, Watson S. Meta-analysis of digit ratio 2D:4D shows greater sex difference in the right hand. *Am J Hum Biol*. 2010 Sep 1;22(5):619–30.
209. McIntyre MH. The use of digit ratios as markers for perinatal androgen action. *Reprod Biol Endocrinol*. 2006 Feb 26;4:10.
210. Garn SM, Burdi AR, Babler WJ, Stinson S. Early prenatal attainment of adult metacarpal-phalangeal rankings and proportions. *Am J Phys Anthropol*. 1975 Nov;43(3):327–32. doi: 10.1002/ajpa.1330430305. PMID: 1211429.
211. Brown WM, Hines M, Fane BA, Breedlove SM. Masculinized finger length patterns in human males and females with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav*. 2002 Dec 1;42(4):380–6.

212. Trivers R, Manning J, Jacobson A. A longitudinal study of digit ratio (2D:4D) and other finger ratios in Jamaican children. *Horm Behav.* 2006 Feb 1;49(2):150–6.
213. Manning JT, Fink B. Understanding COVID-19: Digit ratio (2D:4D) and sex differences in national case fatality rates. *Early Hum Dev.* 2020 Jul;146:105074. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105074. Epub 2020 May 14. PMID: 32419720.
214. Wong WI. Encyclopedia of Personality and Individual Differences. *Encycl Personal Individ Differ.* 2020;8–10.
215. Cohen-Bendahan CCC, Van De Beek C, Berenbaum SA. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: Methods and findings. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(2):353–84.
216. Jeevanandam S, Prathibha KM. Measurement of 2D:4D Ratio and Neck Circumference in Adolescents: Sexual Dimorphism and its Implications in Obesity - A Cross Sectional Study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Nov-Dec;22(6):724-727.
217. Butovskaya M, Burkova V, Karelin D, Filatova V. The association between 2D:4D ratio and aggression in children and adolescents: Cross-cultural and gender differences. *Early Hum Dev.* 2019 Oct 1;137:104823.
218. Manning JT, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Sanders G. The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Dev Med Child Neurol.* 2001 Mar;43(3):160-4. PMID: 11263685.
219. Placzkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar A. Indirect insulin resistance detection: Current clinical trends and laboratory limitations. *Biomed Pap.* 2019;163(3):187–99. Available from: <https://doi.org/10.5507/bp.2019.021>
220. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg.* 2008;51(1):1–14.
221. Wu L, Yao R, Zhang Y, Wang Y, Li T, Chen M, et al. The association between digit ratio (2D:4D) and overweight or obesity among Chinese children and adolescents: A cross-sectional study. *Early Hum Dev.* 2019 Sep 1;136:14–20.
222. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty in the Female and Its Disorders Sperling M, Majzuob JA, Menon RK, Stratakis CA, Editors, *Sperling Pediatric Endocrinology, 5th Edition*, p528-626.

223. Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P, Knickmeyer R, Manning JT. 2Nd To 4Th Digit Ratios, Fetal Testosterone and Estradiol. *Early Hum Dev.* 2004;77(1–2):23–8.
224. Sopher AB, Jean AM, Zwany SK, Winston DM, Pomeranz BC; JJ, et al. Bone Age Advancement in Prepubertal Children With Obesity and Premature Adrenarche: Possible Potentiating Factors, *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Jun; 19(6): 1259–1264.
225. Paterson WF, Ahmed SF, Bath L, Donaldson MDC, Fleming R, Greene SA, et al. Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: clinical features and biochemistry. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72(4):496–501.
226. Saenger P, Di Martino-Nardi J. Premature adrenarche. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2001; 24: 724–33.
227. Utriainen P, Voutilainen R, Jääskeläinen J. Girls with Premature Adrenarche Have Accelerated Early Childhood Growth. *J Pediatr*. 2009;154(6):882–7.
228. Reinehr T, de Sousa G, Wabitsch M. Relationships of IGF-I and androgens to skeletal maturation in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19(9):1133–40.
229. De Salvo DJ, Mehra R, Vaidyanathan P, Kaplowitz PB. In children with premature adrenarche, bone age advancement by 2 or more years is common and generally benign *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2013;26(3-4):215–21.
230. Ibáñez L, Jiménez R, De Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: Relation to prenatal growth. *Pediatrics*. 2006 Jan 1;117(1):117–21.
231. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity *Arch Dis Child* 2005;90(3):258–61. doi: 10.1136/adc.2004.053959.
232. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clin Endocrinol*. 2001; 55(5):667–72. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01399.x.
233. Boonstra VH, Mulder PGH, De Jong FH, Hokken-Koelega ACS. Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels and Pubarche in Short Children Born Small for Gestational Age before and during Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(2): 712–717.

234. Papathanasiou A, Lekka G, Evangelopoulou C, Petrou V, Petros P, Nikolopoulos P. et al. Effect of body weight on bone age and hormonal parametres in children with premature adrenarche, *Pediatr*. 2008; 121:105-S106.
235. Von Oettingen J, Sola Pou J, Levitsky LL, Misra M. Clinical presentation of children with premature adrenarche. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;51(12):1140–9.
236. Cebeci AN, Taş A. Higher Body Fat and Lower Fat-Free Mass in Girls with Premature Adrenarche, *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015 Mar; 7(1): 45–48.
237. Cruz NRC, Cardoso PC, Frossard TNSV, Ferreira F de O, Brener S, Gomides AF de F, et al. Waist circumference as high blood pressure predictor in school age children. *Cien Saude Colet*. 2019 May 30;24(5):1885–93.
238. Flores-Huerta S, Klünder-Klünder M, Reyes de la Cruz L, Santos JI. Increase in Body Mass Index and Waist Circumference Is Associated with High Blood Pressure in Children and Adolescents in Mexico City. *Arch Med Res*. 2009;40(3):208–15.
239. Mazaro IAR, Zanolli M de L, Antonio MÂRGM, Morcillo AM, Zambon MP. Obesity and cardiovascular risk factors in school children from Sorocaba, SP. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(6):674–80.
240. Ünal Sevgi. Prematür Adrenarş Olgularının Özellikleri ve Metabolik Sendrom Geliştirme Risklerinin Retrospektif Analizi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, 2013. Erişim adresi <https://acikerisim.deu.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12397/12885>, Erişim tarihi: 15.03.2021
241. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Virdis R, Vicens-Calvet E, et al. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Mar;81(3):1237–43.
242. Kaya G, Yavas Abali Z, Bas F, Poyrazoglu S, Darendeliler F. Body mass index at the presentation of premature adrenarche is associated with components of metabolic syndrome at puberty. *Eur J Pediatr*. 2018;177(11):1593–601.
243. Andiran N, Yordam N, Kirazli Ş. Global fibrinolytic capacity is decreased in girls with premature adrenarche: A new pathological finding? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(12):1373–81.
244. Çelik N, Çamtosun E, DüNDAR İ, Prematür adrenarşli olgularda hematolojik

parametrelerin değerlendirilmesi, *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 2018, 10.3: 268-273.

245. Ibáñez L, Potau N, Chacon P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia*. 1998 Sep;41(9):1057-63. doi: 10.1007/s001250051030. PMID: 9754824.
246. Zhang Y, Zhou Y, Li T, Li Z, Wu L, Meng Y, et al. The association between digit ratio (2D:4D) and blood pressure among children and adolescents. *Hypertens Res* 2019 Jun;42(6):876-882. doi: 10.1038/s41440-018-0199-x. Epub 2019 Jan 10.
247. Oswiecimska JM, Ksiazek A, Sygulla K, Pys-Spychala M, Roczniak GR, Stojewska M, et al. Androgens concentrations and second-to fourth-digit ratio (2D:4D) in girls with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency), *Neuro Endocrinol Lett* 2012;33(8):787-91.
248. Muller DC, Giles GG, Bassett J, Morris HA, Manning JT, Hopper JL, et al. Second to fourth digit ratio (2D:4D) and concentrations of circulating sex hormones in adulthood. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011 Apr 27;9.
249. White M, Jarrett T, Komar C. Correlation between Digit Length Ratios and Risk Factors Associated with Metabolic Syndrome. *Journal of Metabolic Syndrome* 2017;6(1):1-5.
250. Oyeyemi BY, Iyiola AO, Oyeyemi AW, Oricha KA, Anifowoshe AT, Abiket N, et al. Sexual dimorphism in ratio of second and fourth digits and its relationship with metabolic syndrome indices and cardiovascular risk factors, *J Res Med Sci*. 2014 Mar;19(3):234-9.
251. Rose S, Dieny FF, Nuryanto, Tsani AFA. The correlation between waist-to-height ratio (wHtR) and second to fourth digit ratio (2D:4D) with an increase in metabolic syndrome scores in obese adolescent girls. *Electron J Gen Med*. 2020;17(3).

Ek 2: Hasta Takip Formu

Hastanın Adı- Soyadı:.....

Doğum tarihi:.....

Başvuru tarihi:.....

Cinsiyeti: ☐ Kız ☐ Erkek

Doğum haftası:.....

Doğum ağırlığı:.....

Prenatal/Natal/ Postnatal özellik:.....

Ailede puberte bozukluğu var mı? ☐Hayır ☐Evet

Ailede obezite var mı: ☐Hayır ☐Evet

Anne yaş-boy-kilo-VKİ:.....

Baba yaş-boy-kilo-VKİ:.....

Ailede hipertansiyon var mı? ☐Hayır ☐Evet

Annede gestasyonel diyabet öyküsü var mı? ☐Hayır ☐Evet

Ailede DM var mı: ☐Hayır ☐Evet

Ailede hirsutizm var mı? ☐Hayır ☐Evet

Ailede PCOS var mı? ☐Hayır ☐Evet

Ailede ek hastalık:.....

Hastanın şikayetlerinin başlangıç yaşı:.....

Vücut ağırlığı:.....

Ağırlık SDS:.....

Boy:.....

Boy SDS:.....

VKİ:.....

VKİ SDS:.....

Takvim Yaşı:

Kemik yaşı:.....

Puberte durumu: Meme Gelişimi Evre :

Testis Volümü :

Pubik kıllanma Evre :

Aksiller kıllanma : ☐ Var ☐Yok

Kan basıncı:	
Kan basıncı persentili	
Bel çevresi:	
Kalça çevresi:	
Sağ 2P:	
Sağ 4P:	
Sol 2P:	
Sol 4P:	

Açlık kan şekeri	
Açlık insülin	
HOMA-IR	
ALT	
AST	
Total kolesterol	
LDL	
HDL	
Trigliserit	
VLDL	
FSH	
LH	
Östrodiol	
Testosteron	
DHEAS	
17-OH Progesteron	