



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI  
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ  
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**DOWN SENDROMLU ÇOCUKLARDA  
ERGENLİK BAşLANGIç YAşI  
VE ERGENLİK İLE İLİşKİLİ SORUNLAR**

**Dr. Furkan Erdoğan**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2021**





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI  
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ  
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**DOWN SENDROMLU ÇOCUKLARDA  
ERGENLİK BAşLANGIç YAğI  
VE ERGENLİK İLE İLİşKİLİ SORUNLAR**

**Dr. Furkan Erdoğan**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayla Güven**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2021**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
KISALTMALAR .....	ii
TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ .....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Down Sendromu Patogenezi.....	2
2.2. Down Sendromu Fenotip Özellikleri.....	2
2.3. Down Sendromu Sitogenetik Tipleri.....	4
2.3.1. Klasik Trizomi.....	4
2.3.2. Translokasyon Tipi Trizomi.....	4
2.3.3. Mozaik Tip Trizomi.....	5
2.4. Down Sendromu ve Endokrin Hastalıklar.....	6
2.4.1. Tiroit Bozukluklar.....	6
2.4.2. Diyabet.....	6
2.4.3. Şişmanlık.....	6
2.4.4. Boy Kısaldığı.....	7
2.4.5. Ergenlik Bozuklukları.....	7
2.5. Ergenlik.....	8

2.5.1. Ergenlik Evrelemesi.....	9
2.5.2 Erken Ergenlik.....	10
2.5.3 Gecikmiş Ergenlik.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA.....	21
6. SONUÇLAR.....	24
7. KAYNAKLAR.....	25

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca her daim yol gösteren, tecrübe ve bilgi birikimini bizden esirgemeyen, tezimin her aşamasında yoğun emeklerini ve zamanını bana ayıran, gösterdiği yardım ve kolaylıklar için tez hocam Prof. Dr. Ayla Güven'e,

Tezin her aşamasında sonsuz desteğini aldığım Salih Demirhan'a

Kliniğimizde beraber çalıştığımız başta aynı kıdemdeki asistan doktor arkadaşlarım Betül Gülşen, Burak Bozkurt, Eray Tuncel, Meriç Vatansever, Yeşim Yağlı, Mehlika Kocagöz ve Can Yılmaz olmak üzere asistanlık eğitimimiz boyunca çocuk hekimliği sanatını beraber öğrendiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma,

Geleceğin başarılı hekimleri olacağına inancım tam olan Ali Kocagöz, Fatih Özgür, İlhan Gürsoy, Mücahit Türk, Safa Özyılmaz'a,

Tüm yaşantım boyunca her konuda beni destekleyen, varlıkları ile kendimi güvende hissettiğim annem, babam ve tüm aileme,

Bu zorlu dört yılda kendilerine ayırmam gereken zamanı çokça ihmal ettiğim, ihtisasa başlamam konusunda beni teşvik eden, her türlü derdimde ve sevincimde yanımda olan sevgili eşim Beyza'ya sonsuz teşekkür ederim.

## KISALTMALAR

- DS:** Down Sendromu, Down Syndrome
- FSH:** Folikülü Uyarıcı Hormon, Follicle Stimulating Hormone
- LH:** Lutinize Eden Hormon, Luteinizing Hormone
- TSH:** Tiroidi Uyarıcı Hormon, Thyroide Stimulating Hormone
- T.C.:** Türkiye Cumhuriyeti
- DHEAS:** Dehidroepiandrostenedion
- 17-OHP:** 17-Hidroksiprogesteron
- VKİ:** Vücut Kitle İndeksi
- SS:** Standart Sapma
- DCR:** Down Syndrome Critical Region
- GnRH:** Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
- ÇAG:** Çeyrekler Arası Genişlik

## Tablo Dizini

**Tablo 1.** Down sendromlu hastalara ait yaş ve antropometrik veriler

**Tablo 2.** Down Sendromlu kız ve erkek çocukların ergenlik başlangıç ve tamamlanması arasındaki farklar

**Tablo 3.** Down Sendromlu Kız Çocukların Ergenlik evrelerine ulaşma ve menarş yaşlarının sağlıklı akranlarıyla karşılaştırılması: One-sample T testi sonuçları

**Tablo 4.** Down Sendromlu Erkek Çocukların Ergenlik evrelerine ulaşma yaşlarının sağlıklı akranlarıyla karşılaştırılması: One-sample T testi sonuçları

**Tablo 5.** Ergenlik evresine göre hastaların penis boyları ve testis hacimleri

**Tablo 6.** Erken ergenliği olan hastaların tanı aldıkları zamanki başvuru bulguları

**Tablo 7.** Erken ergenliği saptanan Down Sendromlu hastaların tanısız bulguları

**Tablo 8.** Ergenlik başlaması ve Hipotiroidi ilişkisinin değerlendirilmesi

## Şekil Dizini

**Şekil 1.** Regüler Trizomi

**Şekil 2.** Translokasyon Tip Down Sendromu

**Şekil 3.** Mozaik Tip DS Oluşumu

## Resim Dizini

**Resim 1.** Kız Çocuklarında Tanner'e göre pubik kıllanma evreleri

**Resim 2.** Erkek Çocuklarında Tanner'e göre pubertal gelişim evreleri

## ÖZET

### GİRİŞ VE AMAÇ:

En sık görülen kromozom anomalisi olan Down sendromlu (DS) çocuklarda boy kısalığı, hipotiroidi, şişmanlık sıklıkla görülürken, yetişkinlerde toplum normallerine göre üreme işlev bozukluklarında artma olduğu gösterilmiştir. Erkek DS'lilerde gonadal yetmezlik ve azalmış fertilitite yanında testis hacimlerinin topluma göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda DS'li çocukların ergenlik başlangıç yaşlarının, sağlıklı çocuklardan farklı olup olmadığı yanında erken ergenlik, erken telarş, erken adrenarş varlığını saptamayı amaçladık.

### GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmamız, çocuk endokrin polikliniklerine Ocak 2017 ile Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran DS'li çocukların geriye dönük olarak dosyalarının incelenmesi ile yapıldı. Çalışma grubunun antropometrik ölçümleri, meme gelişim evreleri, testis hacimleri, penis boyu, pubik kıllanma evresi ve aksiller kıllanma varlığı yanında hastaların ergenlik başlangıç yaşları ve menarş yaşları kaydedildi. Hipotiroidi tanısı ve tedavisi alan hastalar belirlendi.

### BULGULAR:

Çalışma grubunu oluşturan 140 DS'lu çocuğun yarısı (n:70) kızdı. Yaş ortalaması ortanca 7,09 (7,67) yıldır (2,01-17,95). Tüm grupta vücut ağırlığı-standart sapma skoru (SSS)  $-0,43 \pm 1,38$ ; boy-SSS ortanca  $-2,04$  (1.38) ve VKI-SSS ortanca  $1,0$  (1.64) idi.

Hastaların ergenlik başlangıç yaşı ortalaması tüm grupta  $10,29 \pm 1,06$  yıldır. Kız hastalarda ergenlik başlangıç yaşı  $10,04 \pm 0,8$  iken erkeklerde  $10,65 \pm 1,22$  yıldır. DS'li çocuklardan 13'ü (%9,3) ortalama  $15,96 \pm 1,1$  yılda ergenliğini tamamlamıştı. Kızlarda ergenlik bitiş yaşı  $15,69 \pm 1,22$  yıl iken, erkeklerde  $16,33 \pm 1$  yıldır. DS'li kızlarda menarş yaşı ortalama  $11,83 \pm 0,77$  yıldır. Üç çocukta santral erken ergenlik (bir kız) saptandı. DS'lu kızların menarş yaşı ile sağlıklı Türk kızlarının menarş yaşı arasında istatistiksel olarak fark saptandı ( $p=0.005$ ). Yine DS'lu kızların Tanner II ve Tanner V meme evresindeki yaşları sağlıklı kızlardan istatistiksel olarak farklıydı ( $p=0.033$  ve  $p=0.009$ ). DS'lu erkek çocuklarda sadece Tanner V evresindeki yaşları sağlıklı çocuklardan farklıydı ( $p=0.046$ ).

DS'li çocukların 109'u (%77,8) hipotiroidi nedeniyle L-tiroksin alıyordu. Erken ergenlik ve erkene kaymış ergenlik tanısı konulan tüm hastalar L-tiroksin almalarına rağmen, tanı anında tümü ötiroid haldeydi. L-tiroksin tedavisi alan ve almayan DS'lu çocukların ağırlık SS, boy SS, ergenlik başlangıç, ergenliğin tamamlanma yaşı, testis hacimleri ve menarş yaşları arasında fark saptanmadı. L-tiroksin tedavisi alan çocukların ergenlik başlangıç yaşı  $10,3\pm 1,1$  yıl, ergenlik tamamlanma yaşı  $16\pm 1,3$  yılı.

## **SONUÇ:**

Down sendromlu kızlarda sağlıklı akranlarına göre meme gelişimi daha geç başlamakta ancak akranlarından daha önce menarş saptanmaktadır. Down sendromlu erkeklerde ergenliğe giriş yaşı sağlıklı çocuklardan farklı değilken, hastaların ergenliğin son evresine ulaşma yaşının sağlıklı akranlarından daha geç olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Down Sendromu, Menarş, Erken Puberte, Hipotiroidi

## **ABSTRACT**

### **BACKGROUND AND OBJECT:**

Down syndrome (DS), that is the most common chromosomal abnormality, have differences compared to normal population. In addition to gonadal insufficiency and reduced fertility, testicular volumes were found to be lower in male DS patients compared to the population. In our study, our aim is to determine whether the puberty onset ages of DS children are different from healthy children, as well as the existence of early puberty, early thelarche, and early adrenarche.

### **MATERIAL AND METHOD:**

In our study we investigated retrospectively examining the files of children with DS who applied to the pediatric outpatient clinics of the Health Sciences University Zeynep Kâmil Women and Child Diseases Training and Research Hospital between January 2017 and December 2019. The anthropometric measurements of the study group, breast development stages, testicular volumes, penile length, pubic hair growth and the presence of axillary hair, as well as the age of onset of puberty and menarche of the patients were recorded. Patients who received diagnosis and treatment of hypothyroidism were defined.

### **RESULTS:**

Half of the 140 DS children that made up the study group (n:70) were girls. The median age was 7.09 (7.67) years (2.01-17.95). Body weight SD in the whole group was  $-0.43 \pm 1.38$ ; The median height SD was  $-2.04 (1.38)$  and the median BMI SD was  $1.0 (1.64)$ .

The mean age of onset of puberty was  $10,29 \pm 1,06$  years in our group. The age of onset of puberty in girls was  $10,04 \pm 0,8$  years, it was  $10,65 \pm 1,22$  years for boys. 13 (9.3%) of the children with DS had completed their puberty in an average of  $15.96 \pm 1.1$  years. The age at puberty for girls was  $15.69 \pm 1.22$  years, it was  $16.33 \pm 1$  year for boys. The age of menarche in girls with DS was  $11.83 \pm 0.77$  years. Central precocious puberty (one girl, two boys) was detected in three children. A statistically significant difference was found between the menarche age of DS girls and healthy Turkish girls ( $p = 0.005$ ). Also, the ages of DS girls

in Tanner II and Tanner V breast stages were statistically different from healthy girls ( $p = 0.033$  and  $p = 0.009$ ). In the DS boys, only the Tanner V stage ages were different from the healthy children ( $p = 0.046$ ).

109 of the children with DS (77.8%) were taking L-thyroxine due to hypothyroidism. Although all patients diagnosed with early puberty and accelerated puberty took L-thyroxin, all of them were euthyroid at the time of diagnosis. There was no difference between the weight SD, height SD, age of onset of puberty, completion of puberty, testicular volumes and menarche ages of DS children who received and did not receive L-thyroxine treatment. The age of onset of puberty in children with and without L-thyroxine treatment was  $10,3 \pm 1,1$  years, and the age of completion of puberty was  $16 \pm 1,3$  years.

## **CONCLUSION:**

Although, breast development begins later in girls with DS than their healthy peers, but menarche is detected earlier than their peers. The age at puberty in males with DS was not different from healthy children, it was observed that the age at which the patients reached the final stage of puberty was later than their healthy peers.

**Key Words:** Down Sendromu, Delayed Puberty, Precocious Puberty, Hypothyroidisim

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ:

Down sendromu (DS) en sık görülen kromozom anomalisi olup, canlı doğumlarda 787’de 1 oranında görülür(1). DS; zihinsel gerilik, konjenital kalp hastalıkları, büyüme ve gelişme geriliği, tiroit işlev bozuklukları, ergenlik gecikmesi, infertilite, hematolojik problemler gibi geniş çapta patoloji ile ilişkilidir(2). Endokrin sorunlar arasında tiroit hastalıkları en sık görülür, hastaların yarısında hipotiroidinin sekiz yaşına kadar geliştiği gösterilmiştir (3), bununla birlikte tip 1 diyabet, kısa boy, düşük kemik mineral yoğunluğu, infertilite ve obezite topluma oranla daha sık görülmektedir(4).

DS’li hastalar hipergonadotropik hipogonadizm varlığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yükselmiş gonadotropinlere rağmen testosteron ve östradiol konsantrasyonları normal aralıkta tespit edilmiştir (5). Testis hacmi ile follüküli uyaran hormon (FSH) arasında negatif korelasyon varlığı kaydedilmiştir. (6). DS’li erişkin erkeklerde gonadal yetmezlik ve azalmış fertilite tespit edilmiştir. Ayrıca hastalarda testis hacimlerinin topluma göre daha küçük olduğu gözlemlenmiştir. (7, 8).

Çalışmamızda, DS’li çocukların kliniğe başvurularındaki boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi standart sapma (SS) değerleri, meme evresi, aksiller kıllanma varlığı ve genital kıllanma evresi ve testis hacimleri yanında, çocukların menarş, ergenlik başlangıç ve tamamlanma yaşları saptanacaktır. Ayrıca hastalarda ergenliği etkileyen hipotiroidi varlığı araştırılacaktır. Yine varsa hastalarda erken ergenlik ve erkene kaymış ergenlik varlığı araştırılacaktır. Bu bilgiler ışığında DS’li çocukların verileri ile toplum arasındaki farklılıklar tespit edilmeye çalışılacaktır. Amacımız, DS’li çocukların ergenlik gelişiminin sağlıklı akranlarından farklı olup olmadığını saptamak ve literatüre katkıda bulunmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Down sendromu, en sık görülen zihinsel engellilik sebebi olmakla birlikte çeşitli kalp hastalıkları, öğrenme ve hafıza sorunları, gastrointestinal hastalıklar gibi birden fazla sistemi etkileyen kromozom anomalisidir(9). Dismorfik görünüm, büyüme ve gelişme geriliği, göz ve işitme problemleri, endokrin bozukluklar gibi durumlara yol açar. Sıklığı anne yaşı ve topluma göre değişmekle birlikte 300'de 1 ile 1000'de 1 arasında oranlar çalışmalarca raporlanmıştır, 35 yaş üstü gebelerde bu oran 1/350 civarında iken, 40 yaş üzerinde ise 1/100'e kadar yükselmektedir. (10, 11). Gelişmiş ülkelerde DS'li hastaların ortalama yaşam süresi 55'dir(12). Hastalar iyi oluşturulmuş eğitim programları, sosyal ve destek ve medikal yaklaşımlar ile potansiyellerini kazanabilmektedir.

### 2.1. Down Sendromu Patogenezi

Trizomi 21 patogenezinin en yaygın olarak kabul edilen gen dozajı hipotezidir. Bu bağlamda fazla olarak eksprese edilen 21. Kromozomdaki gen varlığı sonucunda klinik olarak gözlemlenen anomaliler ortaya çıkar. Dolayısıyla 21. kromozomun kısmi fazlalığı ile tam fazlalığı sonuçları arasında farklılıklar bulunur. Çalışmalarda 21q21 ile 21q22.3 arasındaki genler hastalığın gelişmesinde majör etkiye sahip olduğu gösterilmiş ve bu bölgeye "Down Syndrome Critical Region (DCR) bölgesi adı verilmiştir. Takibinde en az 300 civarı 21. kromozom üzerindeki gen ile kliniğin ilişkili olduğu ve kromozom üzerinde kliniği etkileyen farklı bölgeler tanımlanmıştır(13).

### 2.2. Down Sendromu Fenotip Özellikleri

Down Sendromlu hastaların neredeyse tamamında brakisefali, epikantal katlantı ve palpebral fissür görülür. Ek olarak baş ve boyun sisteminde; basık yüz ve burun yapısı, küçük ve düşük yerleşimli kulaklar, brushfield noktaları, açık ağız, protrüde olmuş ve çatlaklı dil, kısa boyun, dar damak yapısı, anormal diş yerleşimleri görülür. Ekstremitelerde kısa ve geniş el yapısı, sandal ayak, yatay palmar çizgilenme, eklem hiperfleksibilitesine rastlanır. DS'li yenidoğanlarda hipotoni ve zayıf moro refleksi yaygındır(14).

Down Sendromundaki malformasyon sıklığı aşağıdaki şekildedir;

- Brakisefali: %75
- Oblik palpebral çizgiler: %82
- İriste Brushfield noktaları: %27
- Epikantus: %59
- Ensede deri katlantısı: %81
- Kısa boyun: %61
- Küçük ağız: %76
- Skrotal dil: %55
- Dilin dışarıda olması: %47
- Burun kökü basıklığı: %68
- Küçük el ve kalın parmaklar: %64
- Klinodaktili: %58
- Diş anomalileri: %61
- Simian çizgisi: %53
- Küçük ve displastik kulak: %50
- Eklemlerde gevşeklik artışı: %73
- Sandal açıklığı: %68

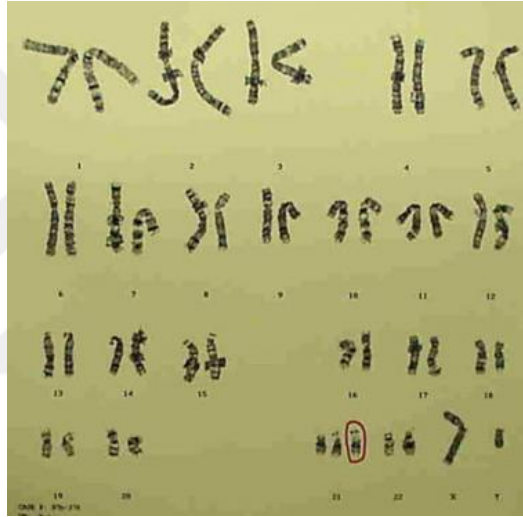
Bu fenotipik özelliklerden hiçbirisi, DS için patognomonik değildir. Bu sebepten Down sendromundan şüphelenilen hastalar için mutlaka kromozom gen analizi yapılmalı ve aileye genetik danışmanlık verilmelidir. Zamanla fenotipik bulgularda belirginleşme görülüyor ki bu da trizomi 21 ile ilişkili prematüre yaşlanmaya bağlıdır. Dismorfik bulguların sıklığı ile kliniğin ağırlığı arasında bir ilişki bulunmamıştır(14).

## 2.3. Down Sendromu Sitogenetik Tipleri

Down Sendromu kliniğine yol açan 3 adet tip tanımlanmıştır.

### 2.3.1. Klasik Trizomi (Serbest, Regüler)

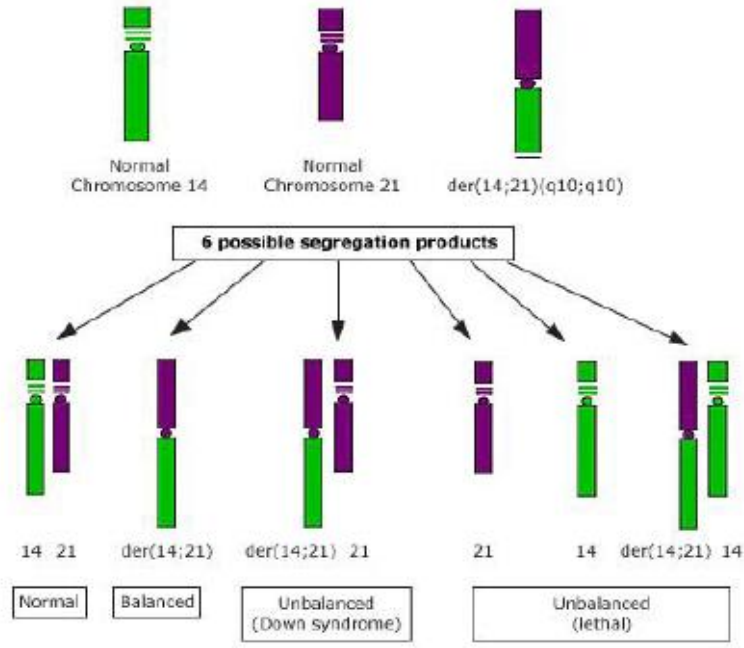
Down Sendromunun en sık görülen genetik tipidir, vakaların %90'nını oluşturmaktadır. Mayoz ayrışamama sonucu ortaya çıkar (şekil 1) ve kromozom sayısı 47 olarak ölçülür. Tekrarlama riski %1'dir (15).



Şekil 1: Regüler Trizomi

### 2.3.2. Translokasyon Tipi

Kromozom sayısı 46 olarak ölçülür. 21. Kromozoma ait uzun kol genellikle 14. Kromozoma tutunması sonucunda klinik ortaya çıkar (Şekil 2). Tüm DS'li hastaların %5-6'sında görülmektedir(15).

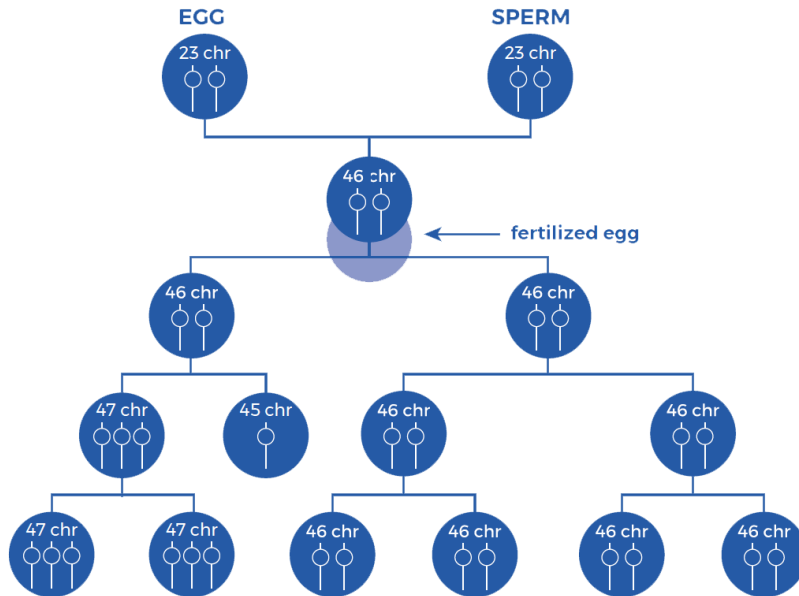


Şekil 2: Translokasyon

### 2.3.3. Mozaik Tip

Mitotik ayrışamama sonucu ortaya çıkan (Şekil 3), tüm hastaların %1 civarını oluşturan tip olmakla birlikte klinik seyir daha ılımlıdır. Hücrelerin bir kısmında normal genetik yapı bulunurken, bir kısımda 21. kromozom çiftinden üç tane bulunur(15).

### MOSAIC CELL DIVISION



Şekil 3: Mozaik Tip DS

## **2.4. Down Sendromu ve Endokrin Hastalıklar**

Down Sendromlu hastalarda birçok endokrin bozukluk topluma oranla daha sık görülmektedir. Bunlar arasında en fazla şişmanlık, boy kısalığı, diyabet ve tiroit ilişkili patolojiler gelmektedir(16). Hastalar endokrinoloji polikliniklerinde yakın olarak takip edilmelidir.

### **2.4.1. Tiroit Bozukluklar**

Down Sendromlu hastalarda hem doğumsal hem de kazanılmış tiroit işlev bozuklukları çok sık olarak saptanır(17, 18). Bunun en sık nedeni tiroit disgenezisidir. Cebeci ve ark'nın (19) yaptığı çalışmaya 62 DS'li hasta alınmış, bu hastaların 54'üne ultrasonografisi yapılmış ve %83,3'ünde tiroit hipoplazisi saptanmıştır. Karlsson ve ark'nın (3) yapmış olduğu çalışmada, 85 DS'li hasta 25 yaşına kadar takip edilmiş ve bu hastaların %55'inde hipotiroidi, %2,3'ünde ise hipertiroidi geliştiği gösterilmiştir. Hipotiroidi saptanan hastaların yarısında, hipotiroidi tanısı sekiz yaşından önce konulmuştur. Cebeci ve Karlsson'un yaptıkları çalışmalarda DS'li çocuklarda hipotiroidi olma yönünden cinsiyetler arasında farklılık tespit edilmemiştir.

### **2.4.2. Diyabet**

Down Sendromlu hastalarda tip 1 diyabet sıklığında artış yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Van Goor ve ark'nın (20) yapmış olduğu çalışmada on dört yaşına kadar olan çocuklarda elde edilen verilere göre tip 1 diyabet riski DS'li hastalarda genel topluma göre üç kat daha fazla olduğu saptanmıştır.

### **2.4.3. Şişmanlık**

Şişmanlığın sıklığının DS'li çocuklarda genel topluma göre arttığı bilinmektedir. Rubin ve ark'nın (21) 283 DS'li yetişkin hasta ile yaptıkları çalışmada bu hastalarda normal topluma göre şişmanlık sıklığının arttığı, kadınlarda %45 normal toplumda %36), erkeklerde %56 (normal toplumda %33) olduğunu göstermişlerdir(22, 23).

#### **2.4.4. Boy Kısalığı**

Doğum ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi ölçümleri, DS'li çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre daha az olduğu gösterilmiştir(24). Büyüme özellikle konjenital kalp hastalığına sahip DS'li hastalarda daha fazla kısıtlanır. Rubin ve ark.'nın (21) yapmış olduğu çalışmada DS'li erkek yetişkinlerin ortalama boyu 157 cm, kadınların ise ortalama boyu 144 cm olarak tespit edilmiştir. Günümüzde DS'li çocukların boy, ağırlık, VKI takibinde hastalara özel büyüme tabloları kullanılmaktadır.

#### **2.4.5. Ergenlik İle İlgili Sorunlar**

##### **2.4.5.1. Erkek Hastalar**

Normal üreme işlevi sadece 3 DS'li erkekte saptanmıştır (25). Down sendromlu erkeklerde gonadal işlevlerle ilgili çalışmalar literatürde yer almıştır. Bu hastalarda spermatogenezde, leydig ve sertoli hücre işlev bozukluklarını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Down sendromlu hastaların genellikle sağlıklı akranlarına benzer yaşlarda ergenliğe girdiği (17), ancak ergenliği takiben gonadotropinlerin arttığı ve yaş ilerledikçe bu artışın daha da belirginleştiği bildirilmiştir(26-28). Testis hacimlerinin DS'li hastalarda akranlarına benzer şekilde olduğunu saptayan çalışmalar yanında (6, 17), testislerde ilerleyici işlev kaybı ile gittikçe testis hacimlerinin azaldığını gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır (26, 27). DS'li erkeklerde penis germe boyunun sağlıklı kontrollerle aynı olduğunu (17, 27) gösteren çalışmalar yanında, kısa penis boyu saptanan çalışmalarda vardır(26). Kriptorşidizm ve hipospadias sıklığı toplumla aynı bulunmuştur(26).

##### **2.4.5.2. Kız Hastalar**

Down sendromlu kızlarda gonadotropinler ve östradiol düzeylerinin normal olduğu gösterilmiştir(28, 29). Ancak 20-38 yaştaki DS'li 12 kadında normal östradiol düzeyleri yanında artmış gonadotropinler saptanmıştır(6). Down sendromlu kızlarda menarş yaşı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda ortalama menarş yaşının sağlıklı akranları ve kendi annelerinin menarş yaşından farklı olmadığı saptanmıştır(28, 30). Bununla birlikte DS'li kızlarda menarşın erkene kaydığını gösteren bir çalışma da yayınlanmıştır(31).

## 2.5. ERGENLİK

Ergenlik, çocukluk çağında erişkinliğe geçiş süreci olup, fiziksel, hormonal ve psikososyal değişiklikleri barındıran, cinsel gelişme ve büyümenin tamamlandığı ve üreme kapasitesinin kazanıldığı döneme denir. Bu dönemde kız ve erkek çocuklarda ikincil seks karakterleri belirginleşir, boy uzamasında hızlanma meydana gelir, epifizler kapanarak erişkin boya ulaşma gerçekleşir, erkeklerde spermatogenez ve kızlarda ise ovulasyonun başlaması gerçekleşir. Ergenliğin normal başlama yaşı erkeklerde 9-14 yaş, kızlarda 8-13 yaş aralığındadır. Ergenlik gelişim süreci ortalama 4,5 yıl (1,5-6 yıl) sürmektedir. Kızlarda ergenlik bulguları erkeklere göre iki yıl daha erken başlar. Ülkemizde sağlıklı çocuklarda ergenlik başlangıcı ile ilgili yapılmış çalışmalar vardır(32-34). Ersoy ve ark'nın (32), yaşları 14-18 olan 1017 sağlıklı kızda menarş yaşı  $12.82 \pm 1.07$  yıl olarak bulunmuştur. Semiz ve ark. (33) 1562 kız ve 1749 erkek ile yapmış olduğu çalışmada, ortalama ergenlik başlangıç yaşının sağlıklı kızlarda  $10,16 \pm 0,97$  yıl, erkeklerde  $11,76 \pm 1,28$  yıl olduğu, yine kızlarda ortalama menarş yaşı 12,41 olarak saptanmıştır. Bundak ve ark'nın (35) yaptığı çalışmada 8-18 yaş aralığındaki 439 kızda, ortalama meme büyüme yaşı  $10,1 \pm 1$  yıl ve menarş yaşı  $12,2 \pm 0,9$  yıl olarak saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan yaşları 6-18.7 yaşlarında 4868 kız hastanın alındığı çalışmada, ortalama menarş yaşı 12,74 yıl, meme büyüme yaşı (Tanner evre II) 9.65 yıl olarak bulunmuştur(34).

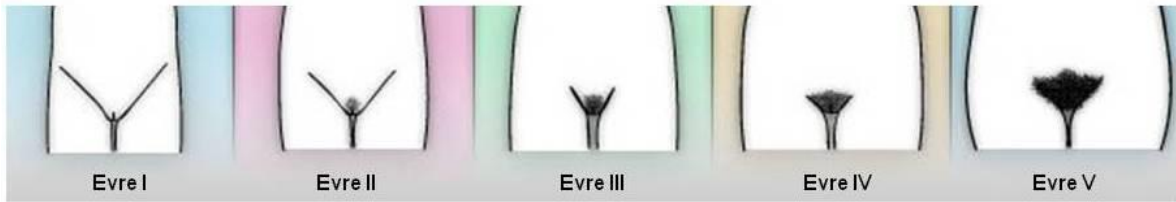
Kız çocuklarında meme dokusunun gelişmeye başlaması, erkek çocuklarda ise testislerin büyümesi ergenliğin ilk fiziksel bulgusu olarak gözlenir, hipotalamik-hipofizer gonadal aksın aktive olduğunun işaretidir(36). Ergenlik başlangıç yaşı çocuklar arasında farklılık gösterir, bu durumun başlıca nedeni çevresel ve genetik faktörlerin çeşitliliğidir. Etnik köken, coğrafi koşullar, sosyoekonomik yaşam koşulları ve çevresel etkenlerin ergenlik başlangıcını etkileyebileceği gösterilmiştir. Karmaşık ve koordineli nöroendokrin mekanizmalar ile hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin aktivasyonunu ve olgunlaşmasını sağlar. Bu eksenin tam olgunlaşması ile, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) pulsatil olarak salgılanmaya başlar, GnRH salgılanması ön hipofizdeki gonadotrop hücreleri uyarak LH ve FSH salgılanmasını sağlar. LH ve FSH hormonları ise gonadlarda spesifik reseptörlere bağlanarak seks steroidlerinden östradiol ve testosteron salgılanmasını ve gonadların olgunlaşmasını sağlar. Östradiol ve testosteron ikincil cinsiyet karakterlerinin ortaya çıkmasını sağlar(37).

### 2.5.1. Ergenlik Evrelemesi

Ergenlik gelişim evrelemesinde Tanner-Marshall tarafından geliştirilen yöntem kullanılmaktadır. Tanner evrelendirmesine göre evre I pre-pubertal olarak değerlendirilirken, evre V ergenliğin son evresidir(38).

Kızlarda ergenliğin ilk bulgusu boy uzamasında artıştır. Ancak bu her hastada tespit edilemediği için ergenliğin ilk bulgusu meme gelişimi olarak kabul edilir. Evre I, yani ergenlik öncesi evrede sadece meme başı gözlenir, meme üzerinde doku saptanmaz. Evre II'de memelerde tomurcuk oluşumu gözlenir, papillaların altında disk şeklinde meme dokusu oluşumu başlar, areolalarda hafif genişleme gözlenir. Evre III'te meme dokusu aksilla çizgisine kadar büyümüştür ve areolalarda genişleme gözlenir, fakat sınırları belirsizdir ve birbirinden ayırt edilemez. Evre IV'te meme dokusu belirgin şekilde hacim olarak büyür, areolalar meme dokusu üzerinde ikinci bir tepe oluşturacak şekilde ayrışır. Evre V'te erişkin meme hali gözlenir, papillalar çıkıntı haline dönüşür, areolalar meme seviyesine geriler. Evre 2 meme gelişim ve pubik kıllanma kız çocuklarında ortalama 11 yaş civarında başlar, 3-4 yıl süreyle devam eder ve 15 yaş civarında sonlanır(38).

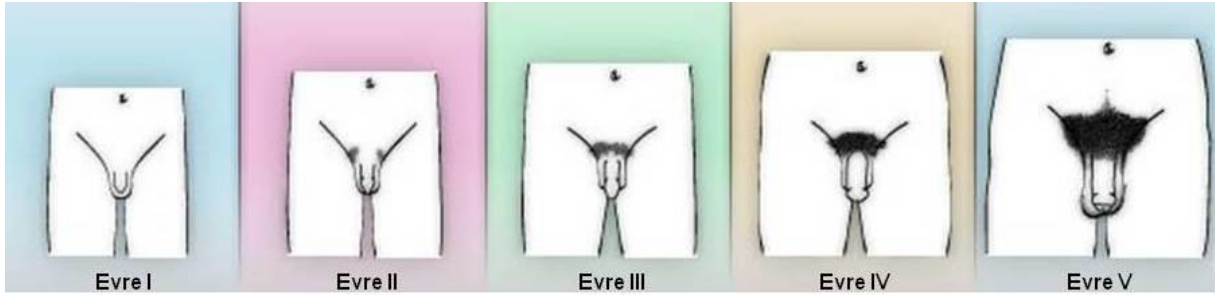
Pubik kıllanma benzer şekilde evre II'de labial bölgede düz kıllanma ile başlar. Evre III'te kıllar mons pubis üstüne yayılmaya başlar ve kıvrıklaşır. Evre IV'te kıllar belirgin kıvrık haline gelir ve mons pubisin üzerini tamamen doldurmamıştır. Evre V'te yetişkin evreye dönüşür, kıllanma mons pubisin üzerini üçgen biçiminde tamamen kaplamıştır(38).



Resim 1: Kız Çocuklarında Tanner'e göre pubik kıllanma evreleri

Erkek çocuklarda ergenliğin ilk bulgusu testis hacminin 4 ml üzerine veya testisin uzun çapının 2,5 cm üzerine çıkmasıdır. Başlangıç aşamasında testisler asimetrik olarak büyüebilir. Evre I ergenlik öncesi dönemi tanımlar, testisler, skrotum ve penis erken çocukluk dönemi boyutunda ve şeklindedir. Evre II'de skrotum ve penis büyümeye başlar, skrotum derisi hafif koyulaşır. Evre III'te penis enine ve boyuna genişler, skrotum büyümeye

devam eder. Evre IV'te penis ve glans iyice büyür, glans belirginleşir, skrotum derisi koyulaşır. Evre V'te penis ve skrotum erişkin halini alır(39).



Resim 2: Erkek Çocuklarında Tanner'e göre pubertal gelişim evreleri

### 2.5.2. Erken Ergenlik

Erken ergenlik kız çocuklarda 8 yaşından önce meme gelişiminin başlaması, erkeklerde 9 yaşından önce testisin uzun ekseninin 2.5 cm'yi geçmesi veya 4ml'den fazla büyümesidir. Bu yaş limitleri ortalama ergenlik başlangıcının -2,5 SD değerine denk gelmektedir.

Erkek çocuklarda testis hacminin 9-10,5 yaşlarında 4 ml üzerine çıkması ve kız çocuklarda 8-9 yaşlarında meme gelişiminin başlamasına erkene kaymış ergenlik adı verilir.(40) Ergenlik bulguları başladıktan sonra erkek çocuklarda testis hacminin 6-8 ml yani evre 2'den; 8-10 ml yani evre 3'e ulaşması için geçen sürenin 1,5 yıldan kısa sürmesi, kız çocuklarda 10 yaşından önce evre II meme gelişiminden evre III meme gelişimine geçiş gözlenmesi hızlanmış ergenlik olarak adlandırılır(40).

Ergenlik gonadotropinlerin salgılanma artışı ile (santral=gonadotropin bağımlı=gerçek ergenlik) başlar. Bunun yanında ergenlik bulgularının saptandığı ancak gonadotropinlerin artmadığı durumlar da (periferik= gonadotropin bağımsız=yalancı ergenlik) vardır. Erken ergenlik tanısında öncelikle östradiol veya testosteron, LH ve FSH, TSH, sT4 düzeyleri ölçülür. Şayet hastada pubik/aksiller kıllanma da saptandı ise adrenal hastalıkları dışlamak için DHEAS ve 17-OH progesterone düzeyleri de ölçülmelidir. Kemik yaşını tespit etmek için sol el-el bilek grafisi çekilmelidir.

### 2.5.3. Gecikmiş Ergenlik

Kız çocuklarında 13 yaş, erkek çocuklarında 14 yaşa erişilmesine rağmen ikincil cinsiyet karakterlerinin (kızlarda meme gelişimi, erkeklerde testislerin 4 ml üzerine çıkması) gelişmemiş olması gecikmiş ergenlik olarak tanımlanır. Kız çocukların 16 yaşını bitirmiş olmasına veya ergenlik başlangıcından itibaren 5 yıl geçmesine rağmen menarşın başlamamış olması da gecikmiş puberte ve primer amenore olarak tanımlanır(41). İnsidansı tam olarak bilinmemekle beraber puberte gecikmesi erkek çocuklarında kız çocuklarına göre daha geç görülmektedir(42).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM:

#### **Hastalar:**

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk endokrin polikliniklerine Ocak 2017 ile Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran, DS'lu (Q90 ICD-10) çocukların geriye dönük olarak tıbbi bilgilerinin incelenmesi ile yapıldı.

Kliniğe başvuran hastaların yakınmaları, doğum ağırlıkları, doğum haftası, anne-baba akrabalığı varlığı kaydedildikten sonra muayene edildi. Hastalar çıplak ayak olarak ve en az giysi ile stadiometreyle boy ve ağırlık ölçümü yapıldı. Üç yaşından küçüklerde baş çevresi ölçüldü. Tüm hastalarda kan basıncı ölçümü ve sistemik muayene yapıldı. Ergenlik muayenesi için erkeklerin gerili penis boyları sert kartondan cetvelle, testis hacimleri Prader orşidometresi ile ölçüldü. Testis volümlerine göre Tanner evre I: 0-3 ml; Evre II: 4-6 ml; Evre III: 8-10 ml; Evre IV: 15-20 ml; Evre V  $\geq$  20 ml olarak kabul edildi. Kızlarda meme gelişimi el muayenesi ile saptandı. Her iki cinste genital ve aksiller kıllanma muayenesi, kızlarda klitoromegali varlığı araştırıldı.

Hastaların desimal yaş, boy, ağırlık ve VKI yüzdeleri ve standart sapmaları Zemel ve ark. (23) ve Hatch-Stein ve ark.'nın (22) çalışmaları temel olarak hazırlanmış [ceddcozum.com](http://ceddcozum.com) (43) kullanılarak hesaplandı.

Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce ergenlik bulguları saptanan hastalarda FSH, LH, Testosteron, E2, düzeyleri için kan örneği alındı. Sol el ve el bilek grafisi çekilerek Greulich ve Pyle kemik yaşı atlası (44) ile kemik yaşı saptandı. Erken pubik veya aksiller kıllanması olanlarda DHEA-S ve 17-OH progesteron düzeyleri için kan alındı. Ergenlik bulguları başlamış olanlarda menarş varlığı sorgulandı.

#### **İstatistik**

Verilerin analizi ve istatistiksel analizler; SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde öncelikle tanımlayıcı istatistiksel metotlar (normal dağılım veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan veriler içinse ortanca, (çeyrekler arası genişlik, ÇAG) (en az ve en çok değer

kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılımı yerine göre Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Çalışma grubundaki hastaların ergenlik evreleri ve menarş yaşlarının, sağlıklı hastaların yaşları ile karşılaştırılmasında; DS'lu hastalarımızın sonuçlarının literatürdeki DS'lu hastalarla karşılaştırılmasında One-sample T testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

### **Etik**

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesinden 23/7/2019 tarihinde 343 nolu karar ile tez konusu onayı alındı. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kâmil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 22/07/2020 tarihinde 160 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamızın hiçbir aşamasında çıkar çatışması yoktur.

## 4. BULGULAR

Ocak 2017 ile Aralık 2019 arasında çocuk endokrin polikliniğine başvuran Q90 ICD tanı kodu ile takip edilen 6 yaş ve üzerindeki 195 hastanın dosyaları incelendi. 140 hastanın ergenlik izlemine ait notlara ulaşılarak çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 70'i (%50) kız, 70'i (%50) erkekti. Yaş ortalaması ortanca 7,09 (ÇAG) (2.01-17.95) yılıdır. Çalışmaya alınan hastaların antropometrik ölçümleri Tablo 1 de verilmiştir. (Tablo 1).

**Tablo 1.** Down Sendromlu hastalara ait yaş ve antropometrik veriler.

	<b>Toplam n: 140</b>	<b>Kız n:70</b>	<b>Erkek n:70</b>
Yaş, yıl, ortanca (ÇAG) (en az en çok)	7,09 (2,01 - 17,95)	6,8 (2,01 - 17,67)	7,38 (2,04 - 17,95)
Vücut Ağırlığı, SSS, ortalama±SS	-0,43±1,38	-0,38±1,47	-0,48±1,31
Boy-SSS, ortanca (ÇAG) (en az en çok)	-2,04 (-5,96 - 1,79)	-2,04 (-5,96 - 0,6)	-2,05 (-4,05 - 1,79)
VKİ-SSS, ortanca (ÇAG) (en az en çok)	1,00 (-2,82 - 3,52)	1,08 (-2,82 - 3,52)	0,93 (-2,76 - 2,8)

VKİ: vücut kitle indeksi, SS: Standart Sapma, SSS: Standart Sapma Skoru, ÇAG: Çeyreklikler Arası Genişlik

Hastalara ait antropometrik veriler incelendiğinde 70 kız hastanın 16'sının (%22,85) ve 70 erkek hastanın 9'unun (%12,85) VKİ-SSS'leri 2'nin üzerinde olduğu kaydedildi. Ergenliği başlamış kız hastaların VKİ-SSS ortalaması 1,62±1,18 ergenliği başlamış erkek hastaların VKİ-SSS ortalaması 0,84±1,09 tespit edildi.

Hastalara ait ergenlik verileri incelendiğinde tüm çocukların 51'inin (%36,4), kız çocukların 28'inin (%40) ve erkek çocukların 23'inin (%32,9) ergenlik başlangıcı olduğu kaydedildi. Ergenliği başlamış 5 erkeğin (%17) ve 13 kızın (%46) VKİ'lerinin 2 SSS üzerinde olduğu kaydedildi.

Down sendromlu tüm grupta, hastaların ergenlik başlangıç yaşı ortalaması  $10,29\pm 1,06$  yılıdır.

DS'li tüm çocukların 13'ünün (%9,3), kız çocukların 7'sinin (%10), erkek çocukların 6'sının (%8,6) ergenliğini tamamlamış olduğu gözlemlendi. Ergenliğin kızlarda beklenildiği gibi erkeklerden daha önce başlayıp, daha önce tamamlandığı saptandı (Tablo 2).

**Tablo 2.** Down Sendromlu kız ve erkek çocukların ergenlik başlangıç ve tamamlanması arasındaki farklar

	<b>Toplam n:140</b>	<b>Kız n:70</b>	<b>Erkek n:70</b>	<b>p</b>
Ergenliği başlamış çocuklar, n (%)	51 (36,4)	28 (40)	23 (32,9)	0,38
Ergenlik başlangıç yaşı, ortalama $\pm$ SS	10,29 $\pm$ 1,06	10,04 $\pm$ 0,8	10,65 $\pm$ 1,22	0,02
Ergenliği tamamlamış çocuklar, n (%)	13 (9,3)	7 (10)	6 (8,6)	0,77
Ergenliği tamamlama yaşı, ortalama $\pm$ SS	15,96 $\pm$ 1,1	15,69 $\pm$ 1,22	16,33 $\pm$ 1,04	0,21

SS: Standart Sapma

Kız hastaların ergenlik başlangıç yaşı ortalaması  $10,04\pm 0,8$  iken erkek hastaların ergenlik başlangıç yaşı ortalaması  $10,65\pm 1,22$  yıl olarak saptandı.

Bu sonuçlar literatürdeki DS'lu hastaların sonuçlarla karşılaştırıldı. Hsiang ve ark'nın (26) çalışması ile karşılaştırıldığında hem erkek hem de kız hastalarımızın ergenliğe giriş yaşları istatistiksel anlamlı şekilde farklıydı ( $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ).

Sonuçlarımız, ülkemizden daha önce yapılan sağlıklı çocuklarda ergenlik başlangıç yaşları ile yapılan çalışma sonuçları karşılaştırıldı. Buna göre DS'lu kız çocuklarındaki memenin Tanner evre II olma yaşı, iki çalışmada farksız (33, 35) iken, daha fazla katılımcı ile yapılan çalışmada istatistiksel olarak farklı bulundu (34). En son yapılan çalışmaya göre (34) DS'lu kızlarda meme gelişimi akranlarından daha geç başlıyordu. DS'lu kızların meme gelişim evre yaşları, Tanner III ve IV de sağlıklı akranlarından farksızdı. Ancak evre V meme gelişim yaşları sağlıklı akranlarına göre istatistiksel olarak daha erken olarak saptandı (Tablo 3).

Down sendromlu 18 kızın menarş olduğu saptandı. Bu hastalarımızın menarş yaşları literatürdeki DS'lu kız hastaların menarş yaşları ile karşılaştırıldı. Arnell ve ark'larının (28) (menarş yaşı:13,2) Goldstein ve ark'nın (30) (menarş yaşı:13,6) ve Takano ve ark'nın (31)

(menarş yaşı:12,1) çalışma sonuçlarıyla istatistiksel anlamlı olarak farklıydı (sırasıyla **p<0.001, p<0.001 ve p=0.032**).

Down sendromlu kız çocuklarının menarş yaşları sağlıklı akranlarıyla karşılaştırıldığında, bir çalışmada farksız (33) iken, diğer üç çalışmada istatistiksel olarak farklı bulundu(32, 34, 35). (Tablo3).

**Tablo 3.** Down Sendromlu Kız Çocukların Ergenlik evrelerine ulaşma ve menarş yaşlarının sağlıklı akranlarıyla karşılaştırılması: One-sample T testi sonuçları

Tanner Evresi	Down Sendromlu Kızlar	Ersoy ve ark. (32)		Semiz ve ark.(33)		Bundak ve ark		Atay ve ark.	
		Ergenlik evre yaşı	Ergenlik evre yaşı	p	Ergenlik evre yaşı	p	Ergenlik evre yaşı	p	Ergenlik evre yaşı
II	10,47±0,7	-	-	10,16	0,337	10,3	0,587	9,65	<b>0,033</b>
III	12,82±1,9	-	-	11,72	0,348	11,7	0,340	10,10	0,071
IV	13,78±1,0	-	-	12,97	0,474	12,3	0,422	11,75	0,142
V	15,04±1,6	-	-	13,66	<b>&lt;0,001</b>	14,8	<b>&lt;0,001</b>	14,17	<b>0,009</b>
Menarş	11,83±0,77	12,82	<b>0,02</b>	12,41	0,310	12,2	<b>&lt;0,001</b>	12,74	<b>&lt;0,001</b>

Down sendromlu erkek çocukların ergenlik başlangıç yaşları ve takip eden ergenlik evre yaşları Semiz ve ark'nın (33) çalışmasındaki sağlıklı grubun yaşları ile One-sample T testi ile karşılaştırıldı (Tablo 4). DS'lu hastaların ergenliğe giriş yaşları ve Tanner evre III ve IV yaşlarına ulaşma yaşları sağlıklı akranlarından farksız bulundu. Ancak DS'lu hastaların sağlıklı akranlarına göre Tanner evre V testis hacimlerine akranlarına göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde, daha geç yaşta ulaştıkları saptandı.

**Tablo 4.** Down Sendromlu Erkek Çocukların Ergenlik evrelerine ulaşma yaşlarının sağlıklı akranlarıyla karşılaştırılması: One-sample T testi sonuçları

Tanner Evresi	Down Sendromlu Erkekler	Semiz ve ark. (33)	
	Ergenlik evre yaşı	Ergenlik evre yaşı	p
II	12,11±2,3	11,76	0,648
III	13,22±1,5	12,81	0,503
IV	14,37±1,2	13,17	0,229
V	15,87±1,7	13,97	<b>0,046</b>

Kız ve erkek hastaların ergenlik tamamlanma yaşları Hsiang ve ark.'nın (26) çalışma grubundaki DS'li çocuklarla karşılaştırıldı. Buna göre kız hastalarımızın ergenlik tamamlanma yaşı Hsiang ve ark.'nın hastalarından (ortalama 13.9 yaş) ileri olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.008). Erkek hastalarımızda fark saptanmadı.

Hasta grubunu oluşturan erkek DS'li çocukların ortalama penis germe boyu SDS'leri -0,25±0,76 olarak tespit edildi. Testis volümlerinin ortalama SDS'si -0,22±0,8 olarak kaydedildi (Tablo 5).

**Tablo 5.** Ergenlik evresine göre hastaların penis boyları ve testis hacimleri

Evre	Gerili Penis Boyu, cm	Testis Hacmi, ml
II	7,7±1,4	4,8±0,9
III	8,5±0,7	9,04±1,4
IV	9,0±1,0	14,0±1,7
V	9,83±1,7	20,8±,0

Tanner IV ve V evresindeki hastaların testis hacimleri ve penis boyları literatür ile karşılaştırıldı (6, 17, 26). Buna göre evre IV'deki hastalarımızın penis boyları ve testis hacimleri Pueschel ve ark.'nın (testis hacmi 13±4.4 mL, penis boyu 8,8±1,3 cm) hastalarından

farksızdı (sırasıyla  $p=0.762$  ve  $p=0.423$ ). Evre V'deki hastalarımızın testis hacimleri Pueschel ve ark (12,4±5.5mL) ( $p<0.001$ ) ve Hsiang ve ark'nın (11,8 mL) ( $p<0.001$ ) hastalarından istatistiksel olarak farklıydı. Penis boyları ise Hsiang ve ark (11,6 cm) hastalarından farksız ( $p=0.054$ ) iken Pueschel ve ark'nın (8,0±2,1 cm) hastalarından farklıydı ( $p=0.048$ ).

İki erkek hastamızda erkene kaymış ergenlik saptandı. Her iki hastada hipotiroidi tanısı almıştı ve l-tiroksin tedavisi almaktaydı. Bu hastalarda ergenlik 9,07 ve 9,3 yaşlarında başlamıştı. Erkene kaymış ergenlik sıklığı DS'lu erkek grubumuzda %2,9 iken, tüm grupta %1,42 olarak saptandı.

DS'lu bir kız (%1,4), iki erkek (%2,9) çocukta erken ergenlik saptandı (Tablo 6). Her üç hastada hipotiroidi vardı. İki erkek doğumsal hipotiroidi vardı. Erken ergenlik tanısı aldıklarında her üç hastada düzgün l-tiroksin tedavisi almaktaydı ve ötiroid haldeydi.

**Tablo 6.** Erken ergenliği olan hastaların tanı aldıkları zamanki başvuru bulguları(45)

	Kız	Erkek 1	Erkek 2
Erken ergenlik tanı yaşı, yıl	7,56	7,4	8,96
Kemik yaşı, yıl	10,48	8,48	6,48
Boy, SSS	2,2	-0,2	-1,1
VKİ, SSS	1,14	-0,72	-1,96
Pubik Kılınma Evresi	2	2	2
Meme Gelişimi Evresi	2/2	-	-
Testis Hacmi, Ml	-	Sağ 3-4 mL/Sol 3-4 mL	Sağ 3-4 mL/Sol 3-4 mL

**Tablo 7.** Erken ergenliği saptanan Down Sendromlu hastaların tanısal bulguları(45)

	Kız	Erkek 1	Erkek 2
TSH, mIU/mL (N:0,67-4,7)	3,26	2,51	0,71
fT4, ng/mL (N: 0,84-1,47)	1,41	1,11	1,26
Anti TPO, IU/mL (N<5,6)	-	0,77	-
LH, mIU/mL	0,16	0,38	0,61
FSH, mIU/mL	2,87	1,81	9,66
E2, pg/mL	23	-	-
TT, ng/mL7	<0,13	0,13	0,1
LHRH testinde Zirve FSH, mIU/mL	37,03	8,61	36,29
LHRH testinde LH, mIU/mL	26,28	7,79	18,05
17OHP, ng/mL (N<2 ng/mL)	-	0,28	1,01
DHEAS, mcg/dL	-	96	8,96
Pelvik Ultrasonografi (USG)	Uterus uzun eksenini 34 mm, sol over 0.83mL, sağ over 0.25 mL	-	-
Skrotal USG	-	Normal	Normal
Kranial ve Hipofiz MRI	-	Hipofiz yüksekliği 4,3 mm	Supratentorial bölgede periventriküler milimetrik odaklar
Tiroit USG, hacim, mL	5.44 mL, parankim ekojenitesi normal	5.44 mL, parankim ekojenitesi normal	5.44 mL, parankim ekojenitesi normal

Çalışma grubumuzdaki DS'li çocukların 109'unun (%77,9) hipotiroidi tedavisi aldığı tespit edildi. Hipotiroidi tanısı ile tedavi edilen DS'li çocukların ortalama ergenlik başlangıç yaşı 10,3±1,1 yıl olarak, ortalama ergenlik bitiş yaşı 16±1,3 yıl olarak kaydedildi. Hipotiroidisi olan ve olmayan DS'lu hastaların ergenlik başlangıç ve ergenlik tamamlanma yaşları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Bununla birlikte kız DS'lu ve hipotiroidi tedavisi alan çocukların yaklaşık 1/3'ünde ergenlik başlarken, tedavi almayanların 2/3'ünde ergenliğin başladığı saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (Tablo 8).

**Tablo 8:** Ergenlik başlaması ve Hipotiroidi ilişkisinin değerlendirilmesi

	<b>Hipotiroidisi olan ve L-T4 tedavisi alanlar</b>	<b>Hipotiroidisi olmayanlar</b>	
<b>Tüm grup</b>	<b>n:109</b>	<b>n:31</b>	<b>p değeri</b>
Erken ergenlik, n(%)	3 (2,75)	0 (0)	1
Ergenlik başlangıç yaşı, yıl, ortalama±SS	10,3±1,1	10,2±0,6	0,6
Ergenlik tamamlanma yaşı, yıl, ortalama±SS	16±1,3	16±0,7	0,9
SS: Standart Sapma			
<b>Kız</b>	<b>Var n:54</b>	<b>Yok n:16</b>	<b>p değeri</b>
Ergenliği başlayanlar, n(%)	18 (33)	10 (62)	<b>0,03</b>
<b>Erkek</b>	<b>Var n:55</b>	<b>Yok n:15</b>	<b>p değeri</b>
Ergenliği başlayanlar, n(%)	18 (32,7)	5 (33,3)	1
L-T4: L-tiroksin			

## 5. TARTIŞMA

Down sendromlu hastalarda, sağlıklı akranlarına göre boy kısalığı, şişmanlık, hipotiroidi, diyabet ve ergenlik sorunları daha fazla görülür(3, 19-21, 24, 28).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın yaklaşık üçte birinde ergenlik bulguları saptandı. Kız hastalarımızın erkeklere göre beklendiği şekilde daha erken ergenliğe girdiği bulundu. Erkek hastalarımızın ortalama ergenlik başlangıç yaşları 12,11 yıl ve kız hastalarımızın ergenlik başlangıç yaşı ise 10,47 yıl olarak saptadık. Hsiang ve ark (26) 1987 yılında 100 DS'li hasta ile yapmış olduğu çalışmada erkek çocuklarda ortalama ergenlik başlangıç yaşı 13, kız çocuklarda ortalama ergenlik başlangıç yaşı 12,2 olarak tespit edilmiştir. Hsiang ve ark.'larının (26) sonuçları ile karşılaştırıldığında bizim hastalarımızın her iki cinstede daha erken yaşta ergenliğe girdiği bulundu. Bunun nedenini bizim hasta grubumuzda şişmanlığın yaygın olarak görülmesi ile ilişkili olduğunu düşündük.

Çalışmamızda DS'lu hastalarımızın sağlıklı akranlarına göre ergenlik başlangıç yaşları araştırıldı. Down sendromlu erkek çocukların ergenliğe giriş yaşları ve Tanner evre III ve IV yaşlarına ulaşma yaşları sağlıklı akranlarından farksız iken Tanner evre V testis hacimlerine akranlarına göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde, daha geç yaşta ulaştıkları saptandı(33). DS'lu kız hastalarımızın ergenlik başlangıç yaşları, ülkemizde sağlıklı kızlarda yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında önceki çalışma sonuçlarına göre farksız bulundu (33, 35). Ancak yakın zamanda daha fazla sağlıklı kız katılımcı ile yapılan çalışmayla karşılaştırıldığında(34), DS'lu kızlarda meme gelişiminin sağlıklı akranlarına göre daha geç başlayıp daha uzun sürede evre V'e ulaştığını saptadık.

Down sendromlu erkeklerin genellikle sağlıklı akranlarına benzer yaşlarda ergenliğe girdiği, ancak ergenliği takiben gonadotropinlerin arttığı saptanmıştır(17, 26-28). Down sendromlu erkeklerin çocuk sahibi olması son derece nadirdir(25). Campell ve ark.'ları (27) yaşları 15-58 arasında olan 17 DS'lu erkekte yaptığı çalışmada, bu hastalarda gonadotropinlerin kontrol grubuna göre artmış olduğu, hatta 30 yaş üstündeki DS'lu erkeklerde 30 yaştan küçüklere göre bu artışın daha da belirgin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca penis boyutunun kontrol hastalarından farksız bulunduğu bu çalışmada 30 yaştan büyük olanlarda daha belirgin olmak üzere DS'lu hastalarda testis hacimlerinin azaldığı ve testis dokusunun yumuşak hal aldığı da saptanmıştır. Hsiang ve ark.'larının (26), 100 DS'lu hasta ile yapmış olduğu çalışmada 23 erkekte, normal topluma oranla yüksek FSH ve LH seviyeleri tespit edilmiştir, buna karşılık plazma testosteron seviyeleri normal aralıkta bulunmuştur. Bu durum kısmi gonadal yetmezlik lehine yorumlanmıştır. Benzer şekilde Hasen ve ark.'ları (6)

DS'lu kadın ve erkeklerin alındığı, 39 hastalık çalışmasında her iki cinste de serum FSH ve LH değerlerinde artma saptarken, total testosteron ve östradiol değerlerinin kontrollere benzediğini göstermişlerdir. Bu hastalarda süt çocukluğu döneminden itibaren sertoli ve leydig hücrelerinde ilerleyici işlev kaybı olduğu, FSH'nın giderek artması yanında anti müllerian (AMH) hormon düşüklükleri saptanarak göstermiştir(46). Bu çalışmalar bize DS'lu erkeklerde gonad işlev bozukluğunun doğumu takiben başladığını ve yaş ilerledikçe bozulmanın arttığını göstermiştir. DS'lu erkeklerde testislerdeki işlev bozulması ile testis hacimlerinin sağlıklı kontrollere göre azaldığı saptanmıştır(26-29). Testis hacmi ile FSH (6) ve LH düzeyleri (28) arasında ters ilişkide bulunmuştur. Yine DS'lu erkeklerde, sağlıklı kontrollere göre serum östradiol düzeyinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir(29). Bizim çalışmamızda hastalarımızda gonadotropinler ve testosteron ölçülmediği için bu konuda yorum yapamıyoruz.

Arnell ve ark'nın (28) çalışmasında ergenlik dönemine erişen 13 DS'lu kızın ortalama menarş yaşının 13,2 yıl, bu kızların annelerinin menarş yaşının ise 12,9 olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada DS'lu kızlarda gonadotropinler normal sınırlarda bulunmuştur. Benzer şekilde 6 DS'lu kadın hastada gonadotropinler ve östradiol normal sınırlarda bulunmuştur(29).

Goldstein ve ark'nın (30) ortalama yaşları 18,2 olan, DS'lu 15 kız hastanın alındığı çalışmada, menarş yaşı 13,6 yıl (SS 20,9 ay) bulunmuş ve kontrol grubu ile fark (menarş 13,5 yıl, SS: 13,8 ay) gösterilmemiştir. Yaşları 9-18 arasında değişen 95 DS'lu kız çocuğunun alındığı çalışmada, 60 hastanın menarş olduğu saptanmıştır. Menarş yaşı  $12,1 \pm 1,2$  yıl olarak bulunmuş, bulunan yaş adet görmeyen kızların yaşına göre düzeltme yapıldıktan sonra DS'lu kızlarda gerçek menarş yaşının  $11,9 \pm 0,1$  olduğu ve bunun toplum ortalamasından ( $12,5 \pm 1,0$ ) erken olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar DS'lu kızlarda erken menarşın şişmanlıkla ilgili olabileceğini düşünmüştür(31).

Çalışmamızdaki kız hastalarımızın menarş yaşı literatür bulgularıyla karşılaştırıldığında, hasta sayısı bizim grubumuza benzer (28, 30) ve sayı olarak fazla olan (31) her üç çalışmadaki DS'lu kızların menarş yaşından istatistiksel olarak farklı olarak bulundu. Bunun nedenini olarak bizim hastalarımızda şişmanlığın yaygın olarak görülmesi ile ilişkili olabileceğini düşündük.

DS'lu hastalarda gerçek erken ergenlik çok nadirdir(19, 28). DS'lu hastalarda kızlarda daha fazla olmak üzere gerçek erken ergenlikten ziyade hipotiroidiye ikincil yalancı erken ergenlik saptanır(26, 47). Hipotiroidisi olan DS'lu kızlarda multikistik overler ile birlikte erken menarş saptanmıştır(48-51). Bizim gerçek erken ergenlik saptadığımız hastalarımızın

her üçü de hipotiroidi tedavisi almaktaydı. Ancak ergenlik bulguları başladığından tümü ötiroid haldeydi.

Çalışmamızdaki kızların ergenlik tamamlanma yaşı, Hsiang ve ark'nın (26) çalışma grubundakilere göre daha ileri bulundu. Ancak erkek hastalarımızın ergenlik tamamlanma yaşı literatürden farksızdı.

Hastalarımızdan evre IV olanların penis boyları ve testis hacimleri literatürdeki DS'lu hastalardan farksızdı. Bununla beraber evre V deki hastalarımızın testis hacimleri iki çalışmaya göre daha büyük (17, 26) iken bir diğer çalışmadan farksızdı(6). DS'lu yetişkin erkeklerin penis boyunun, sağlıklı erkeklerden daha kısa olduğunu saptamıştır(26). DS'li erkek çocukların penis germe boylarının topluma göre anlamlı boyutta düşük olduğu gösterilmiştir(52). Çalışmamızdaki DS'li erkek çocuklarda literatüre benzer şekilde hipospadias ve inmemiş testis tespit edilmiştir(6, 26).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi hasta bilgilerinin dosyalardan geriye dönük olarak elde edilmesidir. İkincisi ergenlik süresince hastalarımızdan gonadotropin ve cins steroid ölçümlerinin yapılmamış olmasıdır.

Bu çalışma bize DS'li kızlarda sağlıklı akranlarına göre meme gelişimi daha geç başlamakta ancak DS'li kızların sağlıklı akranlarından daha önce menarş olduğunu göstermiştir. DS'li erkeklerde ergenliğe giriş yaşı sağlıklı çocuklardan farklı değilken ergenliğin son evresine ulaşma yaşının sağlıklı akranlarından daha geç olduğu görülmüştür.

## 6. SONUÇLAR

1- Çalışmamızdaki erkek hastalarımızın ortalama ergenlik başlangıç yaşları 12,11 yıl ve kız hastalarımızın ergenlik başlangıç yaşı ise 10,47 yıl olarak saptadık. Çalışmamız ile literatür karşılaştırıldığında her iki cinste de ergenlik başlangıcı yaşı daha küçük bulundu.

2- DS'lu erkek hastalarımız ile sağlıklı akranların ortalama ergenlik başlangıç yaşları karşılaştırıldığında ergenlik başlangıç yaşı ile Tanner evre III ve IV'e ulaşma yaşları farksız iken, Tanner evre V testis hacimlerine akranlarına göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde, daha geç yaşta ulaştıkları saptandı.

3- DS'lu kız hastalarımızın ergenlik başlangıç yaşları ile ülkemizde sağlıklı kızlarda yapılan çalışmaları içeren literatür ile karşılaştırıldığında fark bulunmadı, ancak yakın zamanda daha fazla sağlıklı kız katılımcı ile yapılan çalışmayla karşılaştırıldığında, DS'lu kızlarda meme gelişiminin sağlıklı akranlarına göre daha geç başlayıp daha kısa sürede evre V'e ulaştığını saptadık.

4- Çalışmamızda DS'lu kız hastalarımızın ortalama menarş yaşı  $11,83 \pm 0,77$  olarak tespit edildi. Literatür ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı bulundu, hasta grubumuzdaki şişmanlık oranı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu konuda daha geniş popülasyon içeren araştırmalara ihtiyaç vardır.

5- Çalışmamızda erken ergenlik tanısı koyulan hastaların hepsi tanı hipotiroidi tanısı ile tedavi almaktaydı ve ötiroid haldeydi. Literatürde DS'lu çocuklarda görülen erken ergenliğin nadir görüldüğü ve hipotiroidi ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir. DS'lu çocuklarda erken ergenlik sıklığını belirlemek için bu konuda daha iyi organize edilmiş, geniş popülasyona sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

6- Çalışmamızdaki DS'lu kızların ergenlik tamamlanma yaşı literatüre göre daha ileri bulundu. Erkek çocukların ergenlik tamamlanma yaşı literatür ile uyumlu bulundu.

7- DS'lu erkek hastalarımızın evre V'deki testis hacimleri ile Evre IV'teki penis boyları ve testis hacimleri literatür ile uyumlu olarak bulundu. Literatürde DS'lu yetişkin hastaların penis germe boyunun sağlıklı erkeklere göre kısa olduğu gösterilmiştir, çalışmamızda ise

literatür ile uyumlu olarak DS'lu erkek çocukların penis germe boylarının, sağlıklı topluma göre anlamlı olarak kısa olduğu gösterildi.

8- Çalışmamızdaki DS'li erkek çocuklarda literatüre benzer şekilde hipospadias ve inmemiş testis tespit edilmiştir.



## 7. KAYNAKLAR

1. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. *Genet Med.* 2017;19(4):439-47.
2. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2344-52.
3. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Annerén G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child.* 1998;79(3):242-5.
4. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child.* 2004;89(11):1014-7.
5. Sakadamis A, Angelopoulou N, Matziari C, Papameletiou V, Souftas V. Bone mass, gonadal function and biochemical assessment in young men with trisomy 21. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;100(2):208-12.
6. Hasen J, Boyar RM, Shapiro LR. Gonadal function in trisomy 21. *Horm Res.* 1980;12(6):345-50.
7. Salerno LJ, Park JK, Giannini MJ. Reproductive capacity of the mentally retarded. *J Reprod Med.* 1975;14(3):123-9.
8. Stearns PE, Droulard KE, Sahhar FH. Studies bearing on fertility of male and female mongoloids. *Am J Ment Defic.* 1960;65:37-41.
9. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. "Down syndrome: an insight of the disease". *J Biomed Sci.* 2015;22(1):41.
10. O'Nualláin S, Flanagan O, Raffat I, Avalos G, Dineen B. The prevalence of Down syndrome in County Galway. *Ir Med J.* 2007;100(1):329-31.
11. Carothers AD, Hecht CA, Hook EB. International variation in reported livebirth prevalence rates of Down syndrome, adjusted for maternal age. *J Med Genet.* 1999;36(5):386-93.
12. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet.* 2002;62(5):390-3.

13. McCormick MK, Schinzel A, Petersen MB, Stetten G, Driscoll DJ, Cantu ES, et al. Molecular genetic approach to the characterization of the "Down syndrome region" of chromosome 21. *Genomics*. 1989;5(2):325-31.
14. Hall B. Mongolism in newborn infants. An examination of the criteria for recognition and some speculations on the pathogenic activity of the chromosomal abnormality. *Clin Pediatr (Phila)*. 1966;5(1):4-12.
15. Kadakol G, Bulagouda R, Patil S, Bagoji I. Cytogenetic Analysis of Down Syndrome. *International Journal of Clinical and Biomedical Research*. 2019;1:37-40.
16. Whooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine manifestations of Down syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(1):61-6.
17. Pueschel SM. Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. *Am J Med Genet Suppl*. 1990;7:52-6. doi: 10.1002/ajmg.1320370708. PMID: 2149974.
18. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr*. 1984;104(4):545-9.
19. Cebeci AN, Güven A, Yıldız M. Profile of hypothyroidism in Down's syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(2):116-20.
20. Van Goor JC, Massa GG, Hirasing R. Increased incidence and prevalence of diabetes mellitus in Down's syndrome. *Arch Dis Child*. 1997;77(2):186.
21. Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B, Braddock D, McGuire DE. Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Ment Retard*. 1998;36(3):175-81.
22. Hatch-Stein JA, Zemel BS, Prasad D, Kalkwarf HJ, Pipan M, Magge SN, et al. Body Composition and BMI Growth Charts in Children With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2016;138(4).
23. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, et al. Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1204-11.
24. Morris JK, Cole TJ, Springett AL, Dennis J. Down syndrome birth weight in England and Wales: Implications for clinical practice. *Am J Med Genet A*. 2015;167a(12):3070-5.

25. Parizot E, Dard R, Janel N, Vialard F. Down syndrome and infertility: what support should we provide? *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(6):1063-7.
26. Hsiang YH, Berkovitz GD, Bland GL, Migeon CJ, Warren AC. Gonadal function in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1987;27(2):449-58.
27. Campbell WA, Lowther J, McKenzie I, Price WH. Serum gonadotrophins in Down's syndrome. *J Med Genet.* 1982;19(2):98-9.
28. Arnell H, Gustafsson J, Ivarsson SA, Annerén G. Growth and pubertal development in Down syndrome. *Acta Paediatr.* 1996;85(9):1102-6.
29. Hestnes A, Stovner LJ, Husøy O, Følling I, Fougner KJ, Sjaastad O. Hormonal and biochemical disturbances in Down's syndrome. *J Ment Defic Res.* 1991;35 ( Pt 3):179-93.
30. Goldstein H. Menarche, menstruation, sexual relations and contraception of adolescent females with Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1988;27(4):343-9.
31. Takano T, Takaki H, Kawano H, Nonaka K. Early menarche in Japanese Down syndrome. *Pediatrics.* 1999;103(4 Pt 1):854-5.
32. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, Onag A, Egemen A. Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Hum Dev.* 2004;76(2):115-25.
33. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, Sevinç O. Pubertal development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(10):951-61.
34. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. Puberty and influencing factors in schoolgirls living in Istanbul: end of the secular trend? *Pediatrics.* 2011;128(1):e40-5.
35. Bundak R, Darendeliler F, Günöz H, Baş F, Saka N, Neyzi O. Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2008;1(1):8-14.
36. Tatò L, Savage MO, Antoniazzi F, Buzi F, Di Maio S, Oostdijk W, et al. Optimal therapy of pubertal disorders in precocious/early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14 Suppl 2:985-95.
37. Choi JH, Yoo HW. Control of puberty: genetics, endocrinology, and environment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(1):62-8.

38. Bordini B, Rosenfield RL. Normal Pubertal Development: Part II: Clinical Aspects of Puberty. *Pediatrics in Review*. 2011;32(7):281-92.
39. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
40. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs*. 2004;6(4):211-31.
41. Blondell RD, Foster MB, Dave KC. Disorders of puberty. *Am Fam Physician*. 1999;60(1):209-18, 23-4.
42. Kaplowitz PB. Delayed puberty. *Pediatr Rev*. 2010;31(5):189-95.
43. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive Online Calculator for Pediatrics Endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 ;9(2):182-184.
44. Greulich W, Pyle I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. London: Stanford University Press; 1959.
45. Güven A, Cebeci N. A rare endocrine manifestation of Down syndrome: central precocious puberty: three cases report. *European Journal of Medical Case Reports*. 2020:404-7.
46. Grinspon RP, Bedecarrás P, Ballerini MG, Iñiguez G, Rocha A, Mantovani Rodrigues Resende EA, et al. Early onset of primary hypogonadism revealed by serum anti-Müllerian hormone determination during infancy and childhood in trisomy 21. *Int J Androl*. 2011;34(5 Pt 2):e487-98.
47. Ozgen T, Güven A, Aydın M. Precocious puberty in a girl with Down syndrome due to primary hypothyroidism. *Turk J Pediatr*. 2009;51(4):381-3.
48. Lim HH, Kil HR, Kim JY. Unusual presentations of a girl with Down syndrome: Van Wyk-Grumbach syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(11-12):1209-12.
49. Chemaitilly W, Thalassinou C, Emond S, Thibaud E. Metrorrhagia and precocious puberty revealing primary hypothyroidism in a child with Down's syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 2003;88(4):330-1.

50. Kumar KV, Muthukrishnan J, Sinha R, Modi KD. Two cases describing the effects of hypothyroidism on puberty and growth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;103(2):183-4.
51. Indumathi CK, Bantwal G, Patil M. Primary hypothyroidism with precocious puberty and bilateral cystic ovaries. *Indian J Pediatr.* 2007;74(8):781-3.
52. Ozbey H, Temiz A, Salman T. A simple method for measuring penile length in newborns and infants. *BJU Int.* 1999;84(9):1093-4.

