



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜR TELARŞ VE PUBERTE PREKOKS TANILI KIZ
HASTALARDA SES ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Aydan ÇAM

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN

GAZİANTEP

OCAK-2025



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜR TELARŞ VE PUBERTE PREKOKS TANILI KIZ
HASTALARDA SES ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Aydan ÇAM

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN

GAZİANTEP
OCAK-2025
TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜR TELARŞ ve PUBERTE PREKOKS TANILI KIZ HASTALARDA SES
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aydan ÇAM
03/01/2025

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

İmza
Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

İmza
Prof. Dr. Mehmet KESKİN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

İmza
Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN (İmza)
2. Prof. Dr. Mehmet KESKİN (İmza)
3. Doç. Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ (İmza)

YEDEKLER:

- 4.Doç. Dr. Mehtap AKBALIK KARA (imza)
- 5.Prof.Dr. Metin KILINÇ (imza)

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini vermekten kaçınmayan ve tez hazırlama sürecinde desteğini esirgemeyen başta değerli hocam Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bizi her konuda destekleyen Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Mehmet KESKİN ve tüm hocalarıma

Tez çalışması süresince desteklerini ve tecrübelerini esirgemeyen Diş Hekimliği Anabilim Dalından Dr. Öğr. Üyesi Güzin Bilgin BÜYÜKNACAR'a, Fizik Mühendisliği Anabilim Dalından Prof. Dr. Eser OLGAR ve Prof. Dr. Vural Emir KAFADAR'a Radyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Hanifi Ayhan ÖZKUR'a

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bünyesinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, çok değerli asistan arkadaşlarıma; özellikle de uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri iyi günde kötü günde yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kader arkadaşlarım Dr. Tuğçe Dila BANKİR ve Dr. Zeynep Nur ÇİÇEK'e;

Hayatım boyunca beni her konuda desteklemiş, bana her zaman inanmış ve tüm zorluklarda yanımda olmuş su an burada olmamda emeği çok büyük olan sevgili anne, babam ve canım kardeşlerime, beni bu süreçte yalnız bırakmayan her ihtiyacım olduğunda yanımda olan sevgili kayınvalidem, kayınbabam ve kardeşlerime; hayatıma girdiği günden beri desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez sürecimde anlayış, sabır ve özveriyle hep yanımda ve yardımcı olan her anımı güzelleştirip kolaylaştıran canım eşime ve son olarak da hayatımıza girmesiyle bize çok şey öğreten biricik kızıma

Sonsuz teşekkürler....

Ocak-2025

Dr. Aydan ÇAM

II. ÖZET

ÇAM A., Prematür Telarş ve Puberte Prekoks Tanılı Kız Hastalarda Ses Özelliklerinin Değerlendirilmesi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Gaziantep, 2024.

Amaç: Puberte prekoks (PP) hastaları belirlenen yaş aralığından önce(erkeklerde 9 yaşından önce; kızlarda 8 yaşından önce) sekonder seks karakterlerinin olduğu hasta grubudur. Bu grup hastalarda laboratuvar ve antropometrik ölçümler yapılarak tanı konulmakta bunun için de laboratuvar tetkikleri, direkt grafi ler ve ultrasonografiden destek alınmaktadır. Biz ise bu grup hastalarda seste meydana gelen değişiklikleri akustik analiz ve ultrasonografi ile değerlendirerek, PP hastalarında ses değerlendirmesini yapmak, PP de ne yönde değiştiğini araştırmak ve tanıda destekleyici bulgu olarak kullanılabilirliğini görmek istedik. Aldığımız sonuçlar ile de literature katkı sağlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları polikliniğine erken ergenlik şikayeti ile başvuran; puberte prekoks tanısı almış 10 hasta, prematüre telarş tanısı almış 10 hasta ve kontrol amaçlı başvurmuş sağlıklı 10 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve antropometrik özellikleri kaydedildi, tanner evrelemesi yapıldı. Hastalardan alınan kan örneklerinden fsh lh estradiol değerleri, ultrasonografi ile uterus boyutları ve over hacim değerlendirilmesi el bilek grafisi ile kemik yaşı ve epifiz değerlendirmesi yapılarak sisteme kaydedildi.Gerekli durumlarda LHRH uyarı testi planlanarak cevabına bakıldı.Bu tetkikler sonrası premature telarş ve puberte prekoks tanısı alan hastalarda ve sağlıklı gruptan hastaların ses kaydı yapılarak PRADD programı kullanılarak analiz edildi ve ortalama perde (F0), jitter, shimmer, gürültü-harmonik oranı (NHR) ve harmonik-gürültü oranı (HNR) değerleri hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldı. Radyoloji birimi tarafından boyun usg ile ses teli değerlendirilmesi yapılması planlandı.

Bulgular: Üç grup arasında yaş ve cinsiyet farkı yoktu. Gruplar arasında boy, boy SDS, kilo, kilo SDS VKİ, VKİ SDS değerleri açısından anlamlı fark görülmedi. Kemik yaşları (KY) açısından anlamlı fark olduğu ($p<0.001$), bu farkın PP grubunda yer alan hastalarda kemik yaşının hem PT grubuna göre hem de kontrol grubuna göre anlamlı şekilde **yüksek** düzeylerde olmasından kaynaklandığı saptandı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$).Tanner sınıflamasında ise pubarş sınıflaması açısından anlamlı fark yok iken, telarş sınıflaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi. (sırasıyla $p=0.123$ ve $p<0.001$) F0 düzeyleri PP grubunda kontrol ve PT grubuna göre anlamlı şekilde **düşük** düzeylerde saptandı ($p=0.041$)Jitter local %, Jitter rap %, Jitter ppq5 %, Jitter ddp %, Shimmer local %, Shimmer local dB %, Shimmer apq3 %, Shimmer apq5 %, Shimmer apq11 %, Shimmer dda %, mean noise to harmonics ratio (NHR) ve mean harmonics to noise ratio (HNR) dB değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirlendi ($p>0.05$) Kontrol ve PT grubunda Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmezken PP grubunda Shimmer (local %, local dB %, apq3 %,

apq5 %, apq11 %, dda %) değerleri ile over hacmi arasında negatif yönde, mükemmel derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı.

Sonuç: Ses akustik parametreleri insanın tanımlayıcı özelliklerinden biridir. Sesin akustik parametrelerindeki değişiklikler ergenlik dönemindeki hormonal değişiklikleri yansıtabilir. PP'yi teğhis etmede yardımcı olabilecek daha önceki çalışmaları destekleyen ve daha fazla çalışmayla doğrulanması gereken veriler saptamış olup bu konuda daha fazla veriye ihtiyacımız vardır

Anahtar Kelimeler: Puberte prekoks, akustik analiz, hormon, temel frekans



III. ABSTRACT

ÇAM A., Evaluation of Voice Characteristics in Female Patients Diagnosed With Premature Thelarche and Precocious Puberty, Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases. Gaziantep, 2024.

Purpose: Precocious puberty patients are a patient group in which secondary sex characteristics develop before the specified age range (before the age of 9 in boys; before the age of 8 in girls). In this group of patients, diagnosis is made by performing laboratory and anthropometric measurements, and for this purpose, support is obtained from laboratory tests, direct radiographs and ultrasonography. We wanted to evaluate the changes in the voice in this group of patients with acoustic analysis and ultrasonography and see if they can be used as supportive findings in diagnosis. We also aimed to contribute to the literature with the results we obtained.

Materials and Methods: In our study, 10 patients who applied to Gaziantep University Şahinbey Education and Research Hospital, Faculty of Medicine, Pediatric Endocrinology and Pediatric Health Diseases polyclinic with complaints of early puberty; 10 patients diagnosed with precocious puberty, 10 patients diagnosed with premature thelarche and 10 healthy patients who applied for control purposes were included in the study. Demographic and anthropometric characteristics of the patients were recorded, Tanner staging was performed. Blood samples taken from the patients included fsh lh estradiol values, uterine dimensions and ovarian volume evaluation with ultrasonography, bone age and epiphysis evaluation with wrist radiography and recorded in the system. In necessary cases, LHRH stimulation test was planned and its response was examined. After these examinations, voice recordings were made from patients diagnosed with premature thelarche and precocious puberty and from the healthy group and analyzed using the PRADD program and mean pitch (F0), jitter, shimmer, noise-harmonic ratio (NHR) and harmonic-noise ratio (HNR) values were compared in the patient and control groups. It was planned to perform vocal cord evaluation with neck USG by the radiology unit.

Results : There was no difference in age and gender between the three groups. There was no significant difference between the groups in terms of height, height SDS, weight, weight SDS BMI, BMI SDS values. It was determined that there was a significant difference in terms of bone age (BW) ($p<0.001$), and this difference was due to the fact that the bone age in the patients in the PP group was significantly higher than both the PT group and the control group ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). While there was no significant difference in terms of pubarche classification in the Tanner classification, it was determined that there was a statistically significant difference between the groups in terms of thelarche classification. ($p=0.123$ and $p<0.001$, respectively) F0 levels were found to be significantly lower in the PP group compared to the control and PT groups ($p=0.041$). It was determined that there was no statistically significant difference between the groups in terms of Jitter local %, Jitter rap %, Jitterppq5 %, Jitter ddp %, Shimmer local %, Shimmer local dB %, Shimmerapq3 %, Shimmer apq5 %, Shimmer apq11 %, Shimmer dda %, meannoise to harmonics ratio (NHR) and mean

harmonics to noise ratio (HNR) dB values ($p>0.05$). While no statistically significant correlation was found between Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %) values and general characteristics, laboratory and imaging characteristics in the control and PT groups, Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %) values and ovarian volume were negatively correlated, perfectly strong and statistically significant.

Conclusion: Voice acoustic parameters are one of the defining characteristics of a person. Changes in voice acoustic parameters may reflect hormonal changes during puberty. We found data that supports previous studies that can help diagnose PP and needs to be confirmed by further studies, and we need more data on this subject.

Keywords: Precocious puberty, acoustic analysis, hormone, fundamental frequency



IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	iii
II. ÖZET	iv
III. ABSTRACT	vi
IV. İÇİNDEKİLER.....	viii
V. SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
VI. ŞEKİLLER.....	xii
VII. TABLOLAR	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Puberte.....	3
2.1.1. Puberte Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler.....	6
2.1.2. Pubertenin Nöroendokrin Regülasyonu	7
2.1.3. Pubertede Fiziksel Değişimler.....	10
2.1.4. Puberte Zamanlamasında Gelişimsel Varyasyonlar	11
2.2. Puberte Prekoks.....	12
2.2.1 Puberte Prekoks Sınıflandırması	12
2.2.2. Puberte Prekoks Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları	14
2.2.3. Puberte Prekoks Tanı	15
2.2.4. Puberte Prekoks Tedavi ve Takibi	17
2.3. Ses	19
2.3.1. İnsan Sesinin Tanımı	20
2.3.2 İnsan Ses Sistemi.....	20
2.4. Ses Sistemi	21
2.4.1. Postür.....	22
2.4.2. Solunum ve Diyafram	22
2.4.3. Larinks ve Farinks	22
2.4.4. Ses Yolu-Artikülatör Organlar (DİL, Diş, Dudak, Damak)	25
2.5. Ergenlik ve Ses.....	26
2.6. Akustik Analiz	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Olguların Seçimi	33
3.2. Vücut Ağırlığı ve Diğer Ölçümler.....	33
3.3. Kemik Yaşı Ölçümü	34
3.4. Tanner Evrelemeleri	34
3.5. Numunelerin Alınması	34
3.6. Ses Kayıtlarının Alınması ve Akustik Analiz.....	34
3.7. Ultrason ile Yapılan Ölçümler.....	36
3.8. Çalışmaya Alınma Kriterleri	36
3.9. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	36
3.10. PP ve PT Tanı Kriterleri, LHRH Uyarı Testi.....	37
3.11. Verilerin Toplanması ve İstatiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR	39
4.1. Pp ve Pt Ve Kontrol Grubunun Laboratuvar ve Görüntüleme Özellikleri	40
4.2. PP PT ve Kontrol Grubunun Ses Özellikleri.....	40
4.3. Korelasyonlar	44
4.3.1 Kontrol Grup Özellikleri ile Temel Frekansın Değerlendirilmesi.....	44
4.3.2. PT Grubu Özellikleri ile Temel Frekansın Değerlendirilmesi.....	45
4.3.3. PP Grubunun Özellikleri ile Temel Frekansın Değerlendirilmesi.....	46
4.3.4. Kontrol Grubunun Özellikleri ile Jitter Parametrelerinin Değerlendirilmesi	47
4.3.5. PT Grubunun Özellikleri ile Jitter Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	51
4.3.6. PP Grubunun Özellikleri ile Jitter Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	53
4.3.7. Kontrol Grubunun Özellikleri ile Shimmer Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	56
4.3.8. PT Grubunun Özellikleri ile Shimmer Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	58
4.3.9. PP Grubunun Özellikleri ile Shimmer Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	59
4.3.10. Kontrol Grubunun Özellikleri ile NHR ve HNR Değerlendirilmesi.....	61
4.3.11. PT Grubunun Özellikleri ile NHR ve HNR Değerlendirilmesi.....	63
4.3.12. PP Grubunun Özellikleri ile NHR ve HNR Değerlendirilmesi.....	66
4.3.11. Tüm Grup Özellikleri ile Temel Frekans ve Jitter Parametrelerinin Korelasyonu	67

4.3.12. Tüm Grup Özellikleri ile Shimmer Paramatereleri, NHR ve HNR nin Korelasyonu	69
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ	82
7. KAYNAKLAR.....	84
8. EKLER	
Ek-1 İntihal Raporu	
Ek-2 Etik Kurul Onay Formu	
Ek-3 Öz Geçmiş	
Ek-4 Tez Danışmanı Tez Kontrol Formu	



V. SİMGELER VE KISALTMALAR

BT:	Bilgisayarlı Tomografi
DHEA:	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S:	Dehidroepiandrosteron-sülfat
F0:	Temel Frekans
FMPP:	Familial Male-limited Precocious Puberty
FSH:	Folikül Stimulan Hormon
GDPP:	Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty
GH:	Growth Hormon
GIPP:	Gonadotropin-İndependent Precocious Puberty
GnRH:	Gonodotropin Releasing Hormon
HPG:	Hipotalamik-Pitüiter-Gonadal eksen
Hz:	Hertz
IGF-1:	Insulin-Like Growth Factor-1
KAH:	Konjenital Adrenal Hiperplazi
LH:	Luteinizan Hormon
LHRH:	Luteinizan Hormon Releasing Hormon
MAS:	McCune Albright Sendromu
MPT:	Maximum Phonation Time
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PPP:	Periferik Puberte Prekoks
PP:	Puberte Prekoks
PT:	Prematür Telarş
SDS:	Standart Deviasyon Skoru
SPP:	Santral Puberte Prekoks
SSS:	Santral Sinir Sistemi
USG:	Ultrasonografi
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
17-OHP:	Hidroksiprogesteron

VI. ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Normal pubertal gelişimde sekonder cinsiyet karakterlerinin görülme zamanı	6
Şekil 2.2. HPG ekseninin elemanları ve ergenlik başlangıcındaki temel nöroendokrin mekanizmalar.	8
Şekil 2.3. HHG aksı	9
Şekil 2.4. Fetal yaşamdan erişkinliğe kadar normal GnRH ve LH salgılanması (mavi çizgi) geri dönüşümsüz CHH ile (kırmızı çizgi) karşılaştırılmıştır.	9
Şekil 2.5. Puberte prekoks yaklaşımı, şematik gösterimi	17
Şekil 2.6. Ses yolunu oluşturan kaviteler (u:uvula fk:faringeal kavite)	26
Şekil 2.7. Konuşma sinyalinde Jitter ve Shimmer bozulma ölçümlerinin gösterimi .	30
Şekil 3.1. Ses Kayıt Odası.....	35
Şekil 3.2. Harici ses kartı ve mikrofon.....	36
Şekil 4.1. Grupların Pitch Temel Frekans değerlerinin karşılaştırılması (p değeri: 0.041)	42
Şekil 4.2. Grupların Jitter (local %, rap %, ppq 5 %, ddp %) değerlerinin karşılaştırılması	42
Şekil 4.3. Grupların Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %) değerlerinin karşılaştırılması (p değeri: local;0.320, local dB;0.829, apq3;0.922, apq5;0.817, apq11;0.628, dda;0.552) PT; prematür telarş, PP; puberte prekoks	42
Şekil 4.4. Grupların NHR değerlerinin karşılaştırılması (p değeri: 0.965).....	43
Şekil 4.5. Grupların HNR değerlerinin karşılaştırılması (p değeri: 0.773).....	43
Şekil 4.6. Kontrol grubunda Jitter local % ve LH değerlerinin korelasyonu.....	49
Şekil 4.7. Kontrol grubunda Jitter rap % ve boy değerlerinin korelasyonu.....	49
Şekil 4.8. Kontrol grubunda Jitter rap % ve LH değerlerinin korelasyonu.....	50
Şekil 4.9. Kontrol grubunda Jitter ddp % ve LH değerlerinin korelasyonu.....	50
Şekil 4.10. PT grubunda Jitter local % ve yaş değerlerinin korelasyonu.....	53
Şekil 4.11. PP grubunda Jitter rap % ve boy SDS değerlerinin korelasyonu.....	55
Şekil 4.12. PP grubunda Jitter rap % ve kilo SDS değerlerinin korelasyon	55
Şekil 4.13. PP grubunda Jitter ddp % ve boy SDS değerlerinin korelasyonu.....	55
Şekil 4.14. PP grubunda Jitter ddp % ve kilo SDS değerlerinin korelasyonu.....	56

Şekil 4.15. PP grubunda Jitter ddp % ve over hacmi değerlerinin korelasyonu	56
Şekil 4.16. PP grubunda Shimmer local dB % ve E2 değerlerinin korelasyonu.....	61
Şekil 4.17. Kontrol grubunda NHR ve boy değerlerinin korelasyonu.....	63
Şekil 4.18. Kontrol grubunda NHR ve kilo değerlerinin korelasyonu.....	63
Şekil 4.19. PT grubunda HNR ve VKİ SDS değerlerinin korelasyonu	65
Şekil 4.20. Tüm hasta grubunda Shimmer local dB% ve E2 değerlerinin korelasyonu	71
Şekil 4.21. Tüm hasta grubunda Shimmer local dB% ve uterus longitudinal çap değerlerinin korelasyonu.....	71



VII. TABLOLAR

Tablo 2.1. Cinsiyete göre Tanner ölçeği, kadın aşamaları	4
Tablo 2.2. Cinsiyete göre Tanner ölçeği, erkek aşamaları	4
Tablo 2.3. Puberte prekoks olası nedenleri	13
Tablo 2.4. Puberte döneminde ses değişiklikleri	24
Tablo 2.5. Yaşlılıkta ses değişiklikleri	24
Tablo 2.6. Yaş Grubuna Göre Erkeklerde ve Kadınlarda Ortalama Fo Değerleri.....	24
Tablo 2.7. Yaş Grubuna Göre Ortalama Jitter ve Shimmer Değerleri	25
Tablo 2.8. Her grubun kendi içindeki kadınlar (K) ve erkekler (E) için MDVP ve CSID parametrelerinin ortalamaları (ve standart sapmaları). CPP SD, CPP'nin standart sapmasıdır ve L/H oranı SD, L/H oranının standart sapmasıdır. (170).....	31
Tablo 3.1. Korelasyon derecelendirmesi	38
Tablo 4.1. Grupların bazı sosyo-demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması	39
Tablo 4.2. Grupların laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması	40
Tablo 4.3. Grupların akustik analiz sonuçlarının karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.4. Kontrol grubunda Pitch Temel Frekans değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon	44
Tablo 4.5. PT grubunda Pitch Temel Frekans değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon	45
Tablo 4.6. PP grubunda Pitch Temel Frekans değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon	46
Tablo 4.7. Kontrol grubunda Jitter (local %, rap %, ppq5 %, ddp %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon.....	47
Tablo 4.8. PT grubunda Jitter (local %, rap %, ppq5 %, ddp %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon	52
Tablo 4.9. PP grubunda Jitter (local %, rap %, ppq5 %, ddp %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon	54
Tablo 4.10. Kontrol grubunda Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon.....	57

Tablo 4.11. PT grubunda Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon.....	58
Tablo 4.12. PP grubunda Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon.....	60
Tablo 4.13. Kontrol grubunda NHR ve HNR değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon	61
Tablo 4.14. PT grubunda NHR ve HNR değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon	64
Tablo 4.15. PP grubunda NHR ve HNR değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon	66
Tablo 4.16. Tüm hasta grubunda Pitch Temel Frekans, Jitter (local %, rap %, ppq5 %, ddp %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon.....	67
Tablo 4.17. Tüm hasta grubunda Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %), NHR ve HNR değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon	70
Tablo 5.1. Akustik analiz sonuçları	75
Tablo 5.2. Jitter ve shimmer için sınır değerler	79

1. GİRİŞ

Puberte gelişimin önemli bir aşaması olup, gonadların gametojenik ve endokrin potansiyelinin kazanılması, üreme organlarının büyüklüğünde ve işlevlerinde artış ve ikincil cinsel özelliklerin ortaya çıkması dahil olmak üzere bir dizi yapısal ve fizyolojik değişikliği içerir. Üreme olgunlaşmasının ötesinde, bireyler ayrıca önemli somatik, davranışsal ve psikolojik değişiklikler yaşarlar (1).

Ergenliğin ilk endokrin olayı, gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) hipotalamik-hipofiz portal sistemine artan pulsatil salınımı nedeniyle geceleri gonadotropin salınımının genliğindeki artıştır. Bu, ekzojen GnRH bolusundan sonra luteinize edici hormon (LH) salgılanmasındaki artışla devam eder (2).

Puberte bozuklukları, öncelikle hipotalamusta GnRH salgılanmasının düzensizliğinden kaynaklanır. Çalışmalar, puberte zamanlaması ve nörogelişim arasında ilişkiler ortaya çıkarmıştır (3).

Gelişmiş dünya ülkelerinin çoğunda erken ergenliğin tanımı için kabul edilen eşikler, kızlar için 8 yaş, erkeklerde ise 9 yaşından önce ergenliğin başlamasıdır. Puberte prekoks, hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) ekseninin erken olgunlaşması nedeniyle santral puberte prekoks (SPP) ve GnRH aktivitesinden bağımsız ve gonadlardan, adrenal bezlerden, ektopik bölgelerden veya ekzojen kaynaklardan aşırı seks hormonu üretimi nedeniyle periferik puberte prekoks (PPP) olarak daha da alt bölümlere ayrılabilir (4,5).

Ses, insanları diğer primatlardan ayıran doğal evrimin gelişmiş özelliklerinden biridir. İnsan sesi, düşünceleri konuşulan kelimelere ve tona ince bir duygu katarak iletme yeteneğine sahiptir (6).

Ses hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda hormonal değişikliklerden sıklıkla etkilenir ve özellikle kritik geçiş süreçleri sırasında bir öznenin hormonal refahını yansıtır (7,8). Puberte ve adet gibi fizyolojik durumlarda ses değişikliği gözlemlenir. Gonadal hormonlar ve büyüme hormonları, ses aygıtının yapısı ve işlevi üzerinde muazzam bir etkiye sahiptir (6).

Bir dizi endokrin bozuklukta ses değişiklikleri bildirilmiştir ve disfoni bu bozuklukların ilk belirtisi olabilir (8). Klinisyenler hastalarının ses kalitesine özellikle dikkat etmelidir çünkü bu hormonal fizyolojiyi yansıtır ve bu sebeple

psikolojik ve fiziksel sağlık için önemli etkileri olan endokrin bozuklukların bir belirteci de olabilir (7).

Ses analizi, invaziv olmayan bir tanı aracıdır ve çocuklar tarafından iyi tolere edilir.

Bu çalışmanın amacı pubertenin başlangıcı için gerekli olan hormonal değişikliklerin sesin akustik özellikleri (temel frekans (F0), jitter, shimmer, HNR) zerindeki etkisini araştırmak olarak belirlendi. Puberte prekoks (PP), prematür telarş (PT) ve sağlıklı grup kız çocuklarının akustik ses ölçümlerini tanımlamak ve karşılaştırma yaparak farklılıkların varlığını/yokluğunu saptamak istedik. PP, PT ve sağlıklı olan 7-9 yaş aralığındaki kız çocuklarının hormon düzeyleri, antropometrik ölçümleri, tanner evrelemeleri, pelvik usgleri ve ses kayıtları kaydedildi. Ayrıca klinisyenler için seste meydana gelen değişime dikkat çekerek puberte prekoksun klinik tanısında yardımcı olup yol gösterebileceğini göstermeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Puberte

Puberte, çocukluktan yetişkinliğe geçiş süreci olup üreme olgunlaşmasının yanı sıra, bilişsel gelişim, duygusal, sosyal olgunlaşmayı ve somatik (büyüme) değişimi de kapsayan temel bir geçiş sürecidir (9). Bireyin yaşam sürecinde dönüşüm noktası olan ergenliğin zamanlaması güçlü bir genetik belirlenmeye bağlı olmakla birlikte çok sayıda endojen ve ekzojen faktör tarafından da sıkı bir şekilde kontrol edilir (10,11). Üreme ekseninde insan yaşamında iki kez dalgalanmalar görülmüş olup; fetal ve doğum sonrası ilk 2 yaştaki önemli dalgalanmalar ve puberte sırasındaki önemli değişiklikler buna dahildir (12).

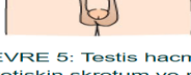
Puberte süreci genel olarak kızlarda 10 ile 12 yaş aralığında, erkek çocuklarda ise 11 ile 14 yaşları arasında başlamaktadır (13). Neyzi O. ve arkadaşlarının yaptığı Türk çocukları için yol gösterici olan çalışmada, kızlar için ortalama telarş, pubarş ve aksiller kıllanma yaşları sırasıyla 9.8, 10.4 ve 10.8 olarak belirtilmiş; adet görme yaşı ise 12.36 ± 0.01 yıl olarak bulunmuştur (14).

Olgunlaşma evresinde oluşan majör değişimler; sekonder seks karakterleridir. (meme gelişimi, testis ve penis gelişimi, pubik kıllanma). Pubertal olgunlaşma düzeyinin her çocuk için standart sınıflama yapılabilmesi ve normal olanın belirlenmesi amacıyla bir seksüel olgunlaşma skalasına ihtiyaç vardır ve bunun için Tanner'in 1962'de geliştirdiği skala kullanılır. Bu ölçeğe göre, seksüel gelişim evreleri kızlarda pubik kıllanma ve telarş; erkeklerde ise pubik kıllanma ve genital organların gelişimi göz önüne alınarak 5 evre olarak değerlendirilmiştir (15-17).

Tablo 2.1. Cinsiyete göre Tanner ölçeği, kadın aşamaları (18)

tipik yaş (yıl)	Aşamalar	Kasık kılları
10 ve altı	 EVRE 1: Bez dokusu yok; Areola göğüs derisinin hatlarını takip eder (ergenlik öncesi)	hiç kasık kılı yok
10–11,5	 EVRE 2: Çevresindeki küçük bez dokusuyla birlikte meme tomurcuğu oluşur; areola genişlemeye başlar	Az miktarda uzun, hafif pigmentli, yumuşak tüyler.
11,5–13	 EVRE 3: Göğüs daha fazla yükselmeye başlar ve areolanın sınırlarının ötesine uzanır, areola genişlemeye devam eder ancak çevresindeki göğüsle aynı konturda kalır	Orta miktarda daha kıvrıkcık, pigmentli saçlar: daha yanal.
13–15	 EVRE 4: Göğüslerin boyutu ve yüksekliği artar; areola ve papilla, çevreleyen göğüsün konturundan dışarı doğru çıkıntı yapan ikincil bir tümsek oluşturur	Kalınlığı ve kıvrımlılığı bakımından erişkin kasık kıllarına benzer, ancak uylukların medial yüzeylerine kadar uzanmaz.
15+	 EVRE 5: Göğüs nihai yetişkin boyutuna ulaşır; areola, çıkıntılı merkezi bir papilla ile çevredeki göğüsün konturuna geri döner	Yetişkin deseni.

Tablo 2.2. Cinsiyete göre Tanner ölçeği, erkek aşamaları (18)

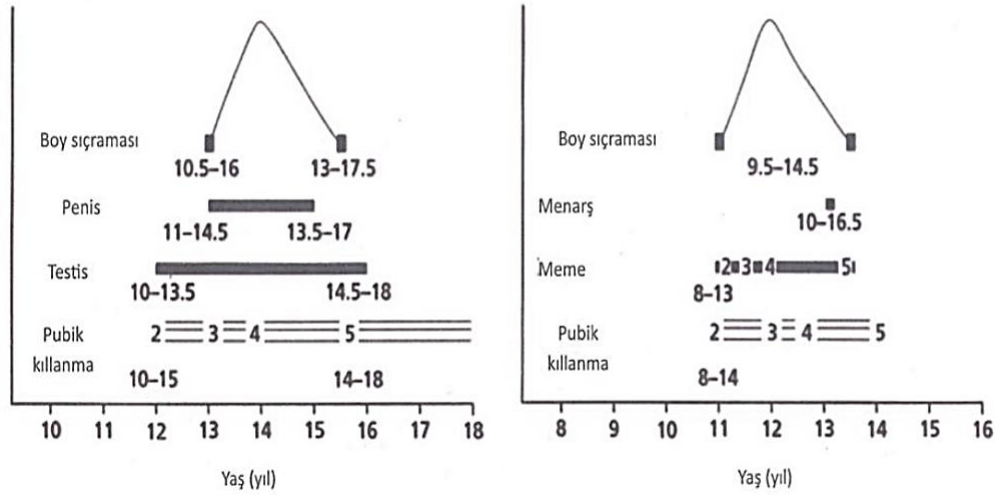
tipik yaş (yıl)	Tanım	Kasık kılları
dokuz ve daha küçük	 EVRE 1: Testis hacmi 1,5 ml'den az; 3 cm veya daha kısa küçük penis (ergenlik öncesi)	hiç kasık kılı yok
9–11	 EVRE 2: Testis hacmi 1,6 ila 6 ml arasındadır; skrotum üzerindeki deri inceler, kızarır ve büyür; penis uzunluğu değişmez	Skrotumun tabanında az miktarda uzun, hafif pigmentli, yumuşak tüyler.
11–12,5	 EVRE 3: Testis hacmi 6 ila 12 ml arasındadır; skrotum daha da büyür; penis yaklaşık 6 cm'ye kadar uzamaya başlar	Orta miktarda daha kıvrıkcık, pigmentli ve daha sert saçlar; daha fazla yanal uzantı.
12,5–14	 EVRE 4: Testis hacmi 12 ila 20 ml arasındadır; skrotum daha da büyür ve koyulaşır; penis 10 cm'ye kadar uzar	Kalınlığı ve kıvrıkcılığı bakımından yetişkin saçlarına benzer, ancak uylukların medial yüzeylerine kadar uzanmaz.
14+	 EVRE 5: Testis hacmi 20 ml'den fazla; yetişkin skrotum ve penis uzunluğu 15 cm	Yetişkin deseni.

Erkek seksüel gelişimi ortalama 11.6 yaşında (9.5 ile 13.5 yaşlar) başlarken; erkek çocukların % 98'lik bölümünde pubertenin ilk fiziksel bulgusu, testiküler büyümedir (15). Testis uzun çap ortalaması 2,5 cm'den, ortalama testis hacminin 4 cm³'den büyük olması GnRH stimülasyonunun başladığını sonuç olarak da cinsel gelişimin başladığını belirtir (19). Testis volümü Prader orşimetresi ile değerlendirilir. Orşimetri, hacmi 1ml'den 35 ml'ye kadar uzanan sıralı, plastik elipsoid yapılı bir ölçüm aletidir. Puberte seyrince; testisler, epididim ve prostat, ergenlik öncesi boyutlarının 7 katına ulaşırken; penis boyu 2 kat artar (15). Penis boyunun artışı testis volüm artışından yaklaşık 12-18 ay sonra gerçekleşir. Pubertenin 3. evresinde penis boy ve çapındaki artış belirginlik kazanır (20). Pubik kıllanma genital gelişimi takip eder (20). Erkek çocuklarda sesin kalınlaşması ses tellerinin uzayıp; larinks ve krikoid kıkırdığın gelişimi ile ilgilidir. Sesteki bu değişimler 13,9 yaşında başlar ve pubertenin 3.-4. evrelerinde tamamlanır (10, 21).

Kızların seksüel gelişimi ortalama 11,2 yaş (9,0 ile 13,4 yaş) gibi olur (15). Kızlarda ergenliğin ilk fiziki belirtisi genellikle meme gelişimi (telarş)'dir. Fakat kız çocukların % 10-20'sinde ilk belirti pubik kıllanma (pubarş) olabilir (22). Pubertede telarş over kaynaklı östrojenin, pubik kıllanma ise sürrenal androjenlerin etkisindedir. Olguların bir kısmında telarş tek memede başlar ve 6 ay içinde diğer meme gelişimi de eklenir. Asimetri uzun süreli ya da çok belirgin ise travmatik zedelenme, lokal östrojen duyarsızlığı araştırılmalıdır (2, 20). Puberte boyunca memeler ile birlikte overler, uterus, vajen, labium ve klitoris boyutlarında artış olur. Uterus ve overlerin boyutları 5 ile 7 kat arasında artış gösterir. Pubertenin yaklaşık süresi 4 yıl olmakla birlikte 1,5 ile 8 yıl arasında değişkenlik gösterir (15). Telarş başladıktan sonraki iki yıl ve boyca uzama hızı doruğuna ulaştıktan bir yıl kadar sonra ilk menarş gözlenir (19). Menarş ortalama 12,5-13 yaşında gerçekleşir (15). 10 yaşından önce adet görülmesi erken, 16 yaştan sonra menarş görülmemesi ise pubertede gecikme olarak değerlendirilir (20). Mens kanamalarının düzenli olarak devam etmesi bireysel değişiklikler gösterir bazen de aylarca sürebilir. Genel olarak ilk iki yıl içindeki düzensizlikler normal kabul edilir (19). Menarş; hemen her zaman boy uzama hızı doruğu görüldükten sonra gerçekleşir. Bu sebeple menarştan sonra büyüme hızı çok yavaşlar ve sınırlı kalır. Adet görme yaşı; sosyo-ekonomik durum, ırk, kalıtım,

beslenme ve kültürel özelliklere bağlıdır ve tüm dünyada ilk adet görme yaşı giderek düşmektedir (15).

Kızlar erkeklerden ortalama iki yıl önce olgunlaşma sürecine girerler ve bu süreçleri erkeklerden ortalama iki yıl önce tamamlanır (15).



Şekil 2.1. Normal pubertal gelişimde sekonder cinsiyet karakterlerinin görülme zamanı (23)

Puberte gelişimin en hızlı olduğu dönemlerden biri olup, kızlarda telarş Tanner evre 2-3, erkeklerde pubarş ise Tanner evre 4'te gözlenir ve bu dönemlerde büyüme patlaması beklenir (19,24). Cinsiyete bağlı olarak fiziksel görünümde gerçekleşen değişiklikler, iç genital organlarda büyüme, kas ve kemik kitlesinde artış, boyda uzama, sesin değişimiyle tamamlanır ve üreme kapasitesinin kazanılıp yetişkin fentopinin oluşması ile sonlanır (24,25).

2.1.1. Puberte Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler

Puberte dönemindeki değişimlerinin sırası öngörülebilir olsa da, pubertenin zamanlaması değişkendir (26,27). Puberte zamanlamasındaki farklılıklar genetik ve çevresel faktörlere bağlıdır (28).

Genetik Etkenler; ergenliğin en önemli belirleyicileri genetik kaynaklıdır. Genetik etkenler ile çevresel belirleyiciler arasında dinamik bir etkileşim mevcut olup; bu etkileşim sonucunda ergenlik zamanında, erken ya da gecikmiş olabilir (10). Özellikle menarş yaşına etki eden ortak genetik değişkenler gösterilmiştir. 6q21 ve 9q31. 2 kromozom bölgelerinde oluşan değişiklikler her iki cins için de pubertal

dönemin erkene kayması ve yetişkin boy uzunluğunun kısa kalmasıyla alakalı bulunmuştur (29).

Vücut yağ dokusu; kız çocuklarda fazla kilo veya obez olması PP ile ilişkilidir. Vücut ağırlığının (veya vücut yağ oranının) ergenliğin başlatılması ve zamanlamasında etkili olduğu düşünülmektedir; Bundak, Darendeliler (30) tarafından yapılan çalışmada gösterildiği üzere ergenliğin başlangıcındaki vücut büyüklüğünün ergenliğin başlangıç yaşını etkilediği; yani kız çocukları ergenliğin başlangıcında ne kadar ağırsa puberte o kadar erken gerçekleşeceği ancak bunun son boyu etkilemediği görülüyor. Benzer şekilde, daha ağır kızlar daha erken yaşlarda adet görüyordu (30). Buna sebep olan hormon ise leptindir. Leptin, GnRH pulsatil uyarıcısına puberteyi başlatmak ve sürdürmek için gerekli kritik enerji deposunu bildiren hormondur (31); yağ dokusunda üretilir, yoğunluğu vücut yağ dokusu miktarı ile orantılıdır. Leptinin pubertedeki rolü fareler ve ratlarda leptin yetersizliği sonucu pubertal gelişimin gerçekleşmemesi, leptin uygulaması ile pubertenin başlamasıyla gösterilmiştir (32).

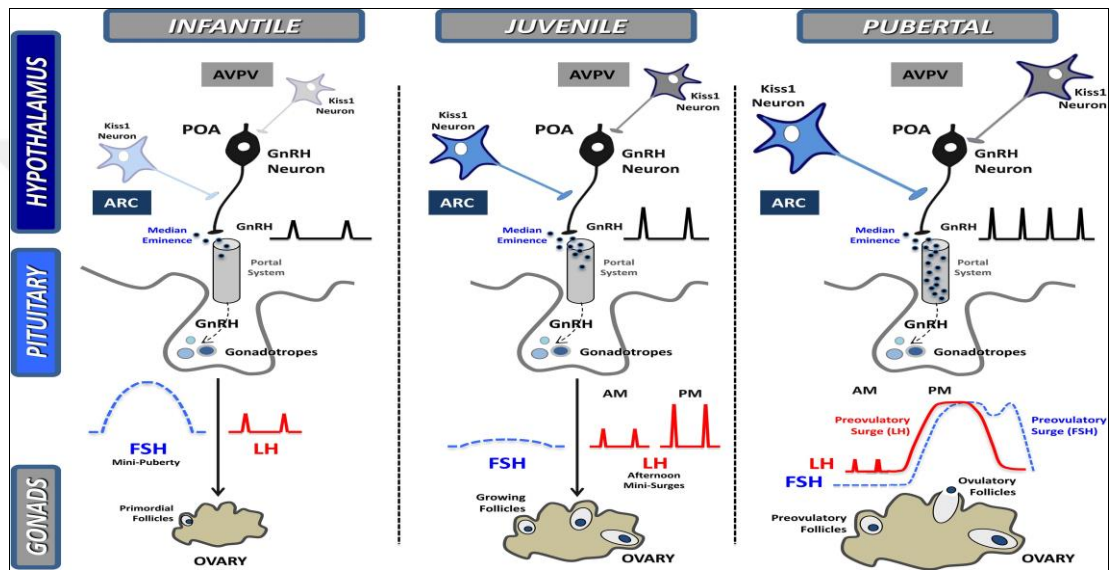
2.1.2. Pubertenin Nöroendokrin Regülasyonu

Puberte döneminde hormonlar ve beyin ergenliğin başlangıcını belirlemek için birlikte çalışır. Üreme, işlevi öncelikle üç ana grubun dinamik iletişimi sonucunda ortaya çıkar ve bu gruba Hipotalamik-Hipofizer-Gonadal (HHG) eksen adı verilir. Bu eksen şunları içermektedir: (i) GnRH' ın üretildiği hipotalamus; (ii) LH ve FSH'nin sentezlendiği ön hipofiz; ve (iii) gamet üretimi ve seks steroidleri salınımından sorumlu olan gonadlardır (12).

Morfolojik, fizyolojik ve davranışsal gelişimi yansıtan doğurganlığın nihai elde edilmesi, bir dekaeptit olan GnRH'ın artan sentez ve salınımının bir sonucudur (33). GnRH üreme eksenini için birincil itici güç olarak görev alır. GnRH olmadan gonadotropinler ve gonadlar işlev görmez (34). Bu eksenindeki aksamalar klinik olarak, ergenliğin olmaması ve kısırılık ile karakterizedir. CHH tanılı hastaların yaklaşık % 50'sinde bulunan kusurlu bir koku alma duyusu (anosmi veya hiposmi) GnRH sentezleyen nöronların eksik embriyonik göçünden kaynaklanır ve Kallmann Sendromu olarak adlandırılır (35).

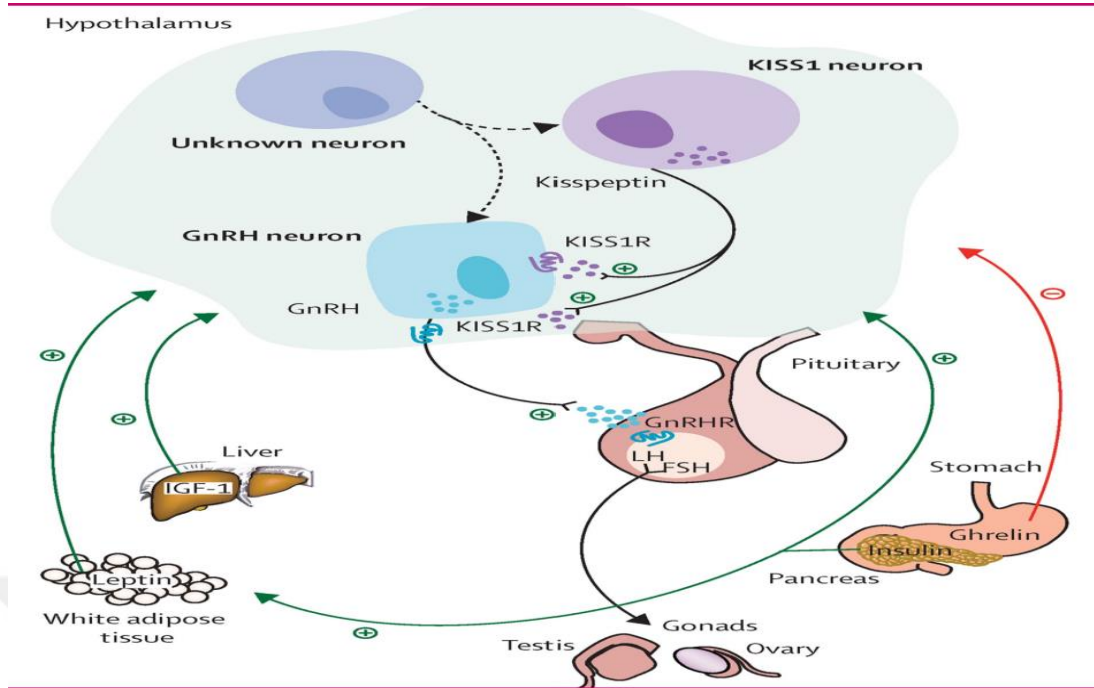
Prepubertal dönemde FSH baskın hormon iken puberte başlangıcıyla birlikte öncelikle geceleyin LH salgı ve biyoaktivitesi artar. Erkeklerde LH salınımı ile

birlikte testosteron, kızlarda ise sabahleyin östradiol artar. Pubertenin başlamasıyla LH salınımının sıklık ve amplitüdü artış gösterir, salınım gündüz ve geceye yayılır, erişkinde ise gündüz-gece ritmi erişkinde kaybolur (36, 37). Uyarılar sonucu oluşan gonadal hormonlar, negatif ve pozitif (dişilerde) halkalar şeklinde bu nörohormonal sistemin işleyişini otomatik olarak düzenlemek için HHG ekseninin üst seviyelerine geri bildirim sağlar (38). Pozitif geri bildirim, kızlarda ergenliğin ortasında veya daha sonra adet ve yumurtlamanın başlamasına yol açar (2).



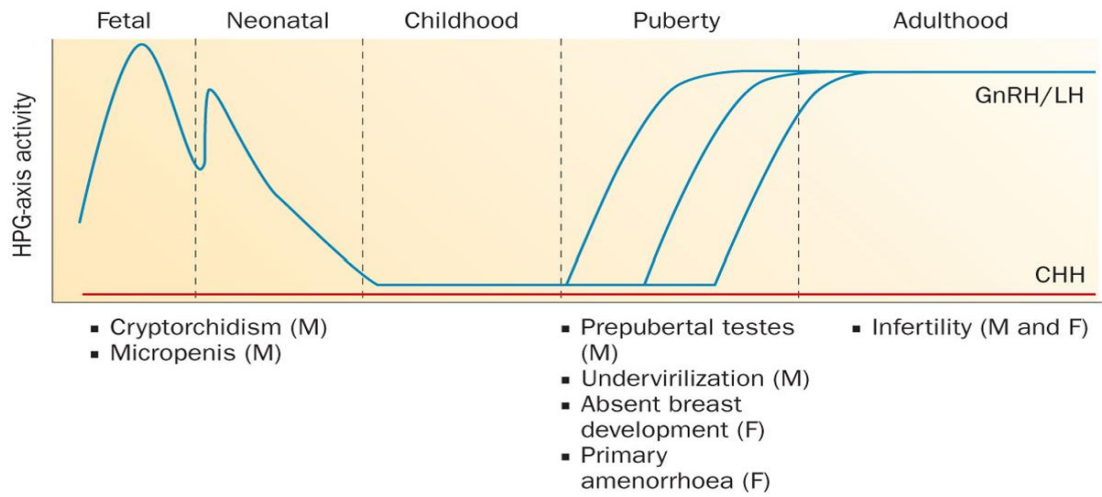
Şekil 2.2. HPG ekseninin elemanları ve ergenlik başlangıcındaki temel nöroendokrin mekanizmalar.

Pubertede dışı HPG ekseninin aktivasyonunu yöneten nöroendokrin merkezlerinin başlıca gelişimsel olaylarını sunmaktadır. Şemada tasvir edilen, (a) nabızlı GnRH salgılanmasındaki değişiklikler; (b) LH ve FSH salgı profillerindeki değişiklikler; ve (c) yumurtalıktaki başlıca olgunlaşma olayları. Ek olarak, (d) Kiss1 nöron popülasyonlarının gelişimsel değişiklikleri, bu nöronların sayısındaki artış ve GnRH nöronlarına olan projeksiyonları ile şemada bu nöronların büyütülmesiyle temsil edilmektedir. HPG, hipotalamik-hipofiz-gonadal (25).



Şekil 2.3. HHG aksı

*HHG: Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal, LH: Luteinize Edici Hormon, FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon, GnRH: Gonodotropin Releasing Hormon



Şekil 2.4. Fetal yaşamdaki erişkinliğe kadar normal GnRH ve LH salgılanması (mavi çizgi) geri dönüşümsüz CHH ile (kırmızı çizgi) karşılaştırılmıştır.

Kısaltmalar: CHH, konjenital hipogonadotropik hipogonadizm; F, dişi; GnRH, gonadotropin salgılatıcı hormon; HPG, hipotalamik-hipofiz-gonadal; LH, luteinize edici hormon; M, erkek (35).

2.1.3. Pubertede Fiziksel Değişimler

Ergenlik adolesan çağda en önemli değişimlerden birinin yaşandığı hızlı fiziksel büyüme evresidir. Puberte öncesinde her iki cinsin büyüme eğrisi benzerdir. 6-8 yaşlarında adrenarş ile ilişkili olarak hafif bir boy sıçraması gözlenir (39). Puberteyi takip eden 3-5 yıl gibi kısa bir sürede erişkin hayattaki nihai antropometrik ölçümlere ulaşılır; salgı bezleri ve iç organ büyüklüklerinde, kemik, kas kitlesi ve yağ oranında belirgin artış olur. İskelet kas kitlesi ve kalp, akciğerler, karaciğer, dalak, böbrekler, pankreas, tiroid, adrenal bezler, gonadlar, uterus ve penis bu dönemde boyut ve ağırlık olarak ikiye katlanır. Bu ergenlik döneminde timus, tonsiller, adenoidler ve diğer lenfoid dokular boyut olarak geriler. Beyin gelişimi ve baş çevresi ölçümleri ise puberte öncesi dönemde, 10 yaş civarında, erişkin hayattaki boyutlarının % 96'sına ulaşmış olduğundan puberte dönemindeki büyüme oranı oldukça küçüktür (19).

Yetişkin boyunun % 17-18'i puberte süresince kazanılır (40). Pubertal boy sıçramasında gonadal hormonları ve bu hormonların etkisiyle de artan büyüme hormonu salınımı önemli rol oynar. Pubertal boy artışında östrojen büyüme hormonunu uyararak hızlandırıcı, epifizleri kapatmakla da sonlandırıcı olarak iki fazlı etki yapar. Boy artışı aksiyel (gövde) ve ekstremitelerin uzamasına bağlıdır (41). Erkeklerde 26-28 cm, kızlarda ortalama 23-28 cm boyda uzama olur (19). Büyüme atağının zamanlaması (doruk büyüme hızı) cinsiyete göre değişir; boy uzama hızı erkeklerde en hızlı 14-15 yaşlarında olurken, kızlarda 12-13 yaşları en hızlı artış dönemidir. Sonuç olarak doruk büyüme hızına kızlar erkeklerden yaklaşık 2 yıl önce ulaşır (19, 39). Türk çocuklarında yapılan çalışmalarda, kızlarda doruk büyüme hızı telarş evre 2-3 arasında, $11,3 \pm 1,5$ yaşta görülür ve yıllık ortalama uzama hızı $8,5 \pm 1,0$ cm'dir. Erkeklerde testis volumü $11,1 \pm 2$ cc iken doruk büyüme hızı başlar, bu dönem $13,7 \pm 0,7$ yaşa karşılık gelir ve uzama hızı $10,1 \pm 1,6$ cm/yıl'dır (30, 42).

Pubertal değişimler, doruk büyüme hızı ve kemik mineralizasyonu arasında çok önemli ilişkiler vardır. Puberte sonunda erkekler kızlardan % 50 daha fazla vücut kalsiyumuna sahiptirler (41, 43).

Erişkin ağırlığının % 50'si adolesan dönemde kazanılır. Kızlarda boy sıçramasından 6 ay sonra (12.5 yaşta) 8.5 kg/yıl kilo artışı olur. Erkeklerde ise boy sıçraması ile (14 yaş) birlikte 9 kg/yıl ağırlık artışı gerçekleşir. Pubertal gelişim

boyunca görülen ağırlık değişimleri, özellikle vücut yağ ve kas oranı arasındaki cinsiyete özgü vücut kompozisyonu farklılıklarını yansıtır. Erkeklerde pubertenin erken dönemlerinde vücut yağ dokusunun bir göstergesi olan cilt kıvrım kalınlığı azalır fakat özellikle kızlarda doruk büyüme hızından sonra artar (44). Cinsiyetler arasındaki bu yağ dokusu farklılığı puberte boyunca artarak sürer. 16 yaştan önce adolesanlarda vücut kitle indeksi (VKİ) yıllık artışı öncelikli olarak yağ-kas kitle değişiklikleri ile saptanırken; 16 yaştan sonra kızlarda yağ dokusu artışı belirgin olduğu için VKİ artışı daha fazladır (45).

2.1.4. Puberte Zamanlamasında Gelişimsel Varyasyonlar

Prematür Telarş; Prepubertal dönemde ek puberte bulgusu olmaksızın bir ya da iki taraflı meme gelişimidir. Kızlar çocuklarda görülen en sık erken olgunlaşma formudur (sıklığı 21/100.000). İlk 2 yaşta mini puberte nedeniyle görülme oranı çok yüksekken 4. yaşa doğru giderek azalır. Meme büyümesinin aylık flüktüasyonu tanıyı destekleyici bir bulgudur ve PT tanılı hastaların üçte birinde pubertal bulgular ilerleyebilir ve PP gelişebilir. PT’da beden gelişmesinin hızlanması, erişkin final boyunun etkilenmesi, pubik, aksiller kıllanmanın eklenmesi beklenmez. PT tanısı alan kızlarda kemik yaşı değerlendirmesi takvim yaşına göre 2 SDS içindeyse ileri tetkik yapılmadan 3 aylık periyotlarla izlenmesi önerilir (46, 47).

Prematür Adrenarş (Prematür Pubarş); Kızlarda 8 yaş, erkeklerde ise 9 yaştan önce aksiller kıllanma ile birlikte ya da tek başına pubik kıllanmadır. Adrenarş ile ilişkili değişiklikler arasında cilt yağ dokusunda ve aknede artış, iskelet olgunlaşması gibi bulgular da yer alır (48, 49). Diğer puberte bulguları eşlik etmez ancak başlangıçta geçici bir büyüme hızlanması görülebilir. Yine buna bağlı olarak kemik yaşında minimal ilerleme görülebilmekle birlikte erişkin final boyunda bir kayıp söz konusu değildir (2, 50). Adrenarş, üç adrenal steroid hormon düzeylerindeki dramatik artışla belirlenir: androstendion, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve ikincisinin sülfatı (DHEAS) dır (48, 49). Prematür adrenarşın ayırıcı tanısında hiperandrojenizme sebep olan non-klasik KAH, adrenal ya da over orjinli tümörler akılda tutulmalıdır. Ayırıcı tanı için 17-hidroksiprogesteron düzeyi, DHEA-S, androstenedion ve testosteron düzeylerine bakılması gerekir (51, 52).

İzole prematür adrenarş normalin varyantı iyi huylu bir durum olmakla birlikte olguların bir bölümünde özellikle de SGA doğan bebeklerde ileriki yıllarda

obezite, polikistik over sendromu, insulin direnci, dislipidemi, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklara eğilim oluşturduğu bilinmektedir. Hastalar özellikle bu riskli durumlar açısından izlenmelidir (51, 52).

Prematür Menarş; Kız çocuklarında pubertal gelişimin diğer bulguları olmaksızın geçici over aktivitesine bağlı olarak bir kez veya tekrarlayan prepubertal vajinal kanama olmasıdır (53). Ancak bu tanıya varmadan önce erken östrojen salınımına yol açan tüm nedenler vajina tümörleri, granülomu ve enfeksiyonları; vajende yabancı cisim olasılığı gözden geçirilmeli ve dışlanmalıdır (54). Kanamaya yol açabilecek vulvovajinit, tümörler, üretral prolapsus, travma, yabancı cisim ve cinsel istismar dikkatlice araştırılmalıdır. Takiplerde kanamanın sıklığı, diğer puberte bulgularının eşlik edip etmediği öğrenilmelidir. Olguların % 25’lik bölümünde altta yatan bir neden bulunamaz. Bu çocuklar ilerde menarş, fertilité ve menstrüasyon açısından problem yaşamazlar (51, 55-57).

2.2. Puberte Prekoks

Puberte prekoks, ergenliğin fiziksel belirtilerinin o cinsiyet ve nüfus için normal yaştan önce ortaya çıkmasını ifade eder (58). Farklı ırklarda başlangıç yaşları farklı saptanmıştır. Bu nedenle puberte prekoksun tanımı dünya çapında farklılık gösterir (59). Yaygınlık oranı her çocukta yaklaşık % 2 olarak saptanmıştır.

Genel olarak erkek çocuklarda 9 yaş, kız çocuklarda ise 8 yaşından önce ikincil cinsiyet karakterlerinin başlamasını ifade eder (60). Ayrıca kızlarda 9.5 yaşından önce menarş olması da puberte prekoks olarak kabul edilir (59). PP kızlarda erkeklere kıyasla 5 kat daha yaygındır. Ergenliğin başlangıcı ne kadar erkense; altta yatan önemli bir bozukluk olma ihtimali o kadar yüksektir (61). PP tanılı erkek çocuklarda patoloji kız çocuklarına nazaran daha sık görüldüğü için, dokuz yaşından küçük tüm ergen erkek çocuklar tam olarak değerlendirilmelidir (62, 63).

Ergenliğin erken başlaması, etkilenen çocuklarda birçok fiziksel ve psikolojik soruna neden olur. Bu nedenle, optimum yönetim, etiyolojiyi belirlemek ve uygun tedavi ve takip planı oluşturmak için sistematik bir yaklaşım gerektirir (59).

2.2.1 Puberte Prekoks Sınıflandırması

PP, merkezi veya periferik olarak iki gruba ayrılır (60). Santral puberte prekoksda (SPP, daha iyi bilinen adıyla gonadotropin veya gonadotropin salgılatıcı hormon bağımlı puberte prekoks, GDPP), hipotalamus-hipofiz-gonadal (HHG)

ekseninin erken aktivasyonu olur ve bu da normal ergenliğin fiziksel ve hormonal değişikliklerine neden olur, ancak erken yaşta ve daha hızlı bir tempoda gerçekleşir. Periferik puberte prekoksda ise (PPP veya gonadotropin salgılatıcı hormon bağımsız puberte prekoks, GIPP), seks steroidlerinin üretimindeki artış HHG ekseninden bağımsızdır (60, 64).

Tablo 2.3. Puberte prekoks olası nedenleri (54, 65)

• Santral erken puberte (GnRH bağımlı)	• Periferik erken puberte (GnRH'a bağımlı olmayan)
- İdyopatik (Ailesel veya ailesel olmayan) - SSS tümörleri • Astrositom, optik gliom • Hipotalamik hamartom (GnRH salgılanması) • hCG sekresyonu (koriokarsinoma, korioepiteloma, disgerminoma) • Ependimoma, kraniofaringioma - SSS'inin diğer lezyonları • Abse, ensefalit, travma • Hidrosefali • Araknoid kist • Kemoterapi • Granuloma • Seks steroidlerine uzun süre maruziyet (Virilize konjenital adrenal hiperplazi, McCune-Albright sendromu gibi)	- Gonadal • McCune-Albright sendromu • LH reseptör aktive edici mutasyonlar (Ailesel testotoksikozis) • Ovarian tümörler: benign kist, granuloza hücre, teka hücre, seks kord, karsinoma, lipoid, kistadenom, gonadoblastoma • Testiküler tümörler: Leydig hücre - Adrenal • Virilize konjenital adrenal hiperplazi • Adenom, karsinom - hCG sekrete eden tümörler • SSS: korioepitelliom, disgerminom, teratom, • Diğer: koryokarsinom, hepatoma, teratom • Diğerleri - Primer hipotiroidizm - İatrojenik

PPP' nin başlangıç yaşı hastalığa bağlıdır. Mc Cune Albright Sendromlu (MAS, klasik olarak puberte prekoks, kemik lifli displazisi ve café au lait lezyonları) kızlarda PP yaklaşık 3 yaşında karşımıza çıkar ve 4 aya kadar küçük bebeklerde bile vajinal kanama bildirilmiştir (66). Estradiol seviyeleri MAS'ta belirgin şekilde yüksektir (64, 67). FMPP'li erkekler, ilerleyici sekonder cinsiyet karakterleri ve hızlı doğrusal ve kemik büyümesiyle yaşamın ilk birkaç yılında görülür (68). Klasik olmayan KAH, ileri fiziksel büyüme, kemik yaşı ve erken pubarş ile herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir (69). Daha önce etkilenen kardeşlerin öyküsü, FMPP (otozomal dominant) veya KAH (otozomal resesif) gibi durumlara işaret eder. FMPP, yalnızca etkilenen çocuğun babasında ve kardeşlerinde ve PP öyküsü olan erkek çocuklarda görülür (67, 68). KAH, önceki kürtaajlar ve yenidoğan ölümleriyle ilişkili olabilir (69). Büyüme duraklaması varlığında hipotiroidizm ve GH eksikliğinden şüphelenilmelidir. 11 β -hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH'da ve adrenal tümörlerde yüksek kan basıncı görülür. Karın muayenesinde elle muayenede adrenal veya over

tümörü görülebilir. Sert hepatomegali, hepatoblastoma gibi hCG salgılayan tümörlerin bir belirtisi olabilir (70).

2.2.2. Puberte Prekoks Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Bazal LH düzeyi, GDPP'yi teşhis etmek için en iyi tarama testidir. Çok hassas bir testle 0.1 IU/L'den düşük LH düzeyi, prepubertal evreyi gösterir (71). Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) veya onun analogu (GnRHa) olan löprolid kullanılarak yapılan stimülasyon testleri GDPP tanısını doğrulamaya yardımcı olur (72, 73). GDPP'li kızlarda, gece LH salgılanması ve LHRH uyarı testine LH yanıtı, telarş evresi 2 ila erken 3 arasında, LH zirvesi <5 IU/L ile düşük olabilir ve LH:FSH oranı ergenliğin ortasına kadar düşük kalabilir. Bu tür kızlarda, GDPP, löprolid ile stimülasyondan 20-24 saat sonra pubertedaki östradiol seviyelerinin (>50 pg/mL) saptanmasıyla doğrulanabilir (74).

Erkeklerde sabahın erken saatlerinde serum testosteron ölçümü tercih edilir. Tümörlerde testosteron seviyeleri çok yüksektir. Baskılanmış gonadotropinlere sahip puberte testosteron seviyeleri FMPP'de görülür. Estradiol ölçümleri daha az güvenilirdir. Seviye haftadan haftaya dalgalanabilir ve hastalığın erken evrelerinde düşük olabilir (58).

Zayıf büyüme veya büyük over kisti(leri) varsa serbest T4 ve TSH bakılması endikedir. Büyüme durması ve galaktore varsa serum prolaktin yardımcı olabilir. Kısa boy ile ilişkiliyse GH ve IGF-1 çalışmaları endikedir. Adrenal androjenler (DHEA ve DHEAS) erken pubarşta yükselir ve virilize edici adrenal tümörlerde çok yüksektir. Serum 17-hidroksiprogesteron (17OHP), özellikle klasik olmayan KAH (sabah değeri >200 ng/dL) ve 11β-hidroksilaz eksikliği olmak üzere 21-hidroksilaz eksikliğini doğrulamaya yardımcı olur. İnsan koryonik gonadotropini (hCG), hCG salgılayan tümörleri olan hastalarda yükselir. Alfa-fetoprotein düzeyleri hepatoblastomada yükselir (64, 67).

Kemik yaşının değerlendirilmesi, puberte büyümesini saptamak için hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. GDPP'de kemik yaşı kronolojik yaştan 2 yıl ileridir (75).

Pelvik USG, iç genital yapıları görüntüleyerek pubertal gelişimi doğrulamaya yardımcı olur. Uterusun östrojenizasyonunun en erken özelliği, uterusun şeklinin prepubertal tübüler şekilden (fundus ve serviks çapları eşittir) pubertal dönemde armut şekline (fundus çapı serviksin çapından daha büyüktür) dönüşmesidir. 6-8

mm'lik bir endometrial kalınlık, yakın menarş olduğunu gösterir (61). Battaglia, Mancini (76) ve ark. ları tarafından yapılan çalışmada GnRH testine pubertal yanıt veren kızlarda (Grup II), prepubertal yanıt veren kızlara (Grup I), izole pubarş (Grup III) veya izole telarş (Grup IV) gösteren kızlara göre uterus boyutu daha büyüktü. Puberte dönemi over hacmi genellikle 3 mL'nin üzerindedir (77). Çapı 4 mm'den büyük, çoklu kistlere (>6 kist) sahip bilateral olarak büyümüş overler karakteristiktir (60). Daha büyük kistler prematür telarşta (<3 kist), telarş varyantlarında (3-6 kist), hipotiroidizmde ve MAS'ta görülür (64, 78). Testis ultrasonu, leydig hücreli tümörler ve adrenal rest tümörleri gibi testis tümörlerini teşhis etmeye yardımcı olur (60, 67, 77).

Pelvis ve karın USG, BT veya MR da kızlarda erken ergenliğin adrenal veya over kaynaklı nedenlerini, erkeklerde testis kaynaklı nedenlerini ekarte etmede yardımcıdır. Yumurtalıkların veya adrenal bezlerin tek taraflı veya asimetrik büyümesi tümör ve kistleri gösterir (67, 74). MAS'ta yumurtalıklar asimetriktir ve büyük tek taraflı over kistleri vardır. Hipotiroidizmle birlikte önemli ölçüde büyük over kistleri gelişebilir (74).

Bu grupta organik nedenlerin yüksek yaygınlığı göz önüne alındığında, beynin yüksek çözünürlüklü MR' ı özellikle genç erkeklerde endikedir. Glioma veya astrositom gibi ciddi SSS patolojileri ve hipofiz bezinin büyümesini gösterir. Hamartom, genellikle tuber cinereum ile mamiller cisimler arasında posterior hipotalamusa bağlı sapsı veya oturaklı kitle olarak görünür (64, 77).

Kemik taramaları ve iskelet incelemesi, polioyotik fibröz displaziye tespit etmek için MAS'ta faydalıdır (68).

2.2.3. Puberte Prekoks Tanı

PP tanısı, öyküde, fizik muayenede ve laboratuvar değerlendirmesinde erken ve ilerleyici cinsel gelişimin belgelenmesiyle yapılır. Varsa adet, akne veya davranış değişiklikleri öyküsü almak önemlidir. Özellikle meme, kasık kılları ve büyüme hızı ile boy ve kilo persentillerinin ve de Tanner evrelemesi yapılarak kaydedilen tam bir fizik muayene, gerekli bilgileri sağlayacaktır (79-81). Anamnez, ebeveynlerin ve kardeşlerin ergenliğe giriş zamanlaması ve sırası, perinatal olaylar, dönüm noktaları ve nörolojik tutulumun ayrıntılarını içermelidir (70). Hastanın cinsel olgunluk derecesi, akne ve aksiller ve yüz kıllarının miktarı not edilmelidir. Belirgin androjen

etkisi gelişimine de dikkat edilmelidir (ör. ses değişiklikleri, akne, yüz kılları) Kızlarda, donuk pembe vajinal mukoza östrojen maruziyetini gösterir; virilizasyon (örn. klitoromegali) dışlanmalıdır (4, 82-84). Kasık kıl gelişimi, apokrin kokusu ve kız ve erkeklerde aksiller kıllar adrenal androjen üretimi ile ilişkilidir ve ergenliğin güvenilir belirtileri değildir (85).Büyümenin hızlanıp hızlanmadığını belirlemek için büyüme tablosuna bakılmalıdır. Hızlandırılmış somatik büyüme (örneğin, büyüme çizelgesinde en az 1 doğrusal büyüme yüzdelik oranının geçilmesi), PP'nin ilk belirtilerinden biri olabilir. İleri araştırma gerekliliği için ebeveynlerin boylarına dayanarak hedef boy (yani, öngörülen yetişkin boyunu) hesaplanmalıdır (85). Hedef boy (ebeveynlerin orta boyu) şu denklem kullanılarak belirlenebilir: (baba boyu + anne boyu + erkeklerde 13 cm veya kızlarda - 13 cm) ÷ 2 (86). Büyüme eğrisindeki tahmini boy ile hedef boy arasında 10 cm'den fazla farklı olan bireylerde patolojik bir durum olabileceği düşünülmelidir (86).Tüm çocuklar cilt değişiklikleri (benler, kahve lekeleri, nörofibromlar, koltuk altı çilleri, akantozis ve hiperpigmentasyon) açısından muayene edilmelidir. Herhangi bir dismorfik özellik veya café au lait lekeleri McCune-Albright sendromunu düşündürebilir (69, 70, 87). Öyküde jelastik nöbetlerin olması hipotalamik hamartoma işaret eder (88). Puberte bulgularına eşlik eden baş ağrısı, kusma, görmede bozulma, proptozis ve alan kusurları olması beyin tümörünü düşündürür (89). İzole menarşi olan kızlarda cinsel taciz, yabancı cisim veya vajinal enfeksiyon olasılığı araştırılmalıdır (70). Hap, krem ve şurup formundaki ekzojen steroidlerin uygulanması araştırılmalıdır (63).

Erken bulguların PP için değerlendirilmesindeki ilk aşama, FSH, LH ve seks steroidlerinin (östrojen veya testosteron) seviyelerinin ölçülmesi gerekir. İlk adım testlerden LH, FSH ve E2 veya testosteron referans aralığındaysa, bir sonraki adım LHRH uyarı testidir. Herhangi bir temel laboratuvar test sonucu zaten pubertal aralıktaysa, bir sonraki adım erken ergenliğin santral nedenini bulmak için hipotalamus ve hipofiz bezlerine özel dikkat göstererek beyin (MRG) yapılmalıdır (85).LH ve FSH seviyeleri düşük ve östradiol veya testosteron seviyesi pubertal aralıktaysa, PPP sebebi olabilecek patolojiler açısından pelvik veya testiküler ultrasonografi düşünülmeli (85).

Gonadotropinler, hipofiz bezinden pulsatil olarak salınır, bu nedenle LH ve FSH'ın günün herhangi bir saatinde alınmasıyla elde edilen sonuçlar prepubertal ve

vadeli etkisi, gonadotropin seviyelerinde düşüşe ve ardından seks steroidlerinin puberte öncesi seviyelere düşmesine neden olarak yolağın negatif olarak etkilenmesini sağlar (58, 59). Tedavi ile kızlarda meme boyutu gerileyebilir; adetler kesilir ve vajinal mukoza östrojeniz hale gelir (95). İlk uyarıya bağlı olarak çekilme kanaması atağı olabilir. Tedavi sırasında azalmış over ve uterus hacmi, seri takip USG taramalarıyla gösterilebilir (58, 64). Erkeklerde testis hacimleri sabit kalır veya azalır ve genital büyüme geriler. Meme büyüklüğünde veya testis hacminde ilerleme, tedavi başarısızlığını gösterir. Vajinal kanamanın devam etmesi, yanlış tanı veya tedavi seçeneğini düşündürür (96). Tedavi, büyüme hızında genellikle yaşa uygun düzeylerde azalma ve kemiksel olgunlaşma ile sonuçlanır. Kemik yaşı çok ilerlemiş çocuklarda büyüme hızlarında belirgin bir yavaşlama ve kemiksel olgunlaşma hızında tam bir durma görülebilir. Ayrıca, tahmin edilen boyda artışla sonuçlanır (95, 97).

Çeşitli endikasyonlar için GnRH analogları ile birlikte yardımcı tedaviler denir. Bunlara aromataz inhibitörleri, anti-androjenler ve seks steroidleri dahildir. PP ile birlikte GH eksikliği varsa GH tedavisi endikedir(örn . lösemi ve beyin tümörleri için radyasyon tedavisi) (98).

Boy, kilo, VKİ, büyüme hızı, Tanner meme evrelemesi ve testis hacmi dahil olmak üzere fiziksel gelişim açısından her 3 ila 6 ayda bir izlem yapılmalıdır. Gonadotropin seviyeleri, baskılanmayı gözlemlemek için tedavinin başlangıcından itibaren 6-8 hafta içinde ölçülür. (99).

Steril apse en yaygın yan etki olup çocukların % 10-15'inde görülür. Hipoöstrojenizm nedeniyle ateş basması ve baş ağrısı gibi sistemik komplikasyonlar yaygındır. Uzun süreli hipoöstrojenizm durumu tedavi süresince kemik yoğunluğunda minimal kayıp yaşanır, ancak bu durum ilacı bıraktıktan sonra geri döndürülebilir.

Tedavinin kesilmesi kronolojik yaş, kemik yaşı, büyüme hızı, beklenen son boy ve çocuğun psikolojik durumuna göre yapılır. 11 yıllık kronolojik yaşta ve 12 yıllık kemik yaşında tedavinin kesilmesi, normal nüfus normlarında maksimum yetişkin boyu ve menarş ile ilişkilendirilmiştir (60, 67, 77). GnRH analoglarının etkileri tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlüdür ve tedavinin bitiminden sonraki üç ay içinde normal fonksiyona geri dönülür (92). Gonadal işlevler her iki cinsiyette de

bozulmaz. Adet döngüleri genellikle tedavinin kesilmesinden 16-18 ay sonra ortaya çıkar (58, 92). Kemik yoğunluğu kaybı da sonunda düzeltilecektir (100).

PPP tedavisi SPP tedavisinden daha zordur. PPP de tedavi nedene yönelik planlanmalıdır. Glukokortikoid tedavisi KAH'da etkilidir. GH veya aromataz inhibitörleri genellikle doğrusal büyümeyi teşvik etmek için glukokortikoidlerle birlikte verilir. İkincil SPP meydana gelmişse, GnRH analog tedavisi önerilir. Tiroksin, hipotiroidizme bağlı PP için tercih edilen tedavidir. MAS ve FMPP gibi otonom gonadal steroid üretimi olan hastalarda, tedavi seks steroid üretimini veya etkilerini azaltmayı, böylece büyüme hızlanmasını ve pubertal ilerlemeyi durdurmayı hedefler. Siproteron ve ketokonazol kombinasyonları ve bikalutamid (anti-androjen) ve anastrozol ile testolakton ve spironolakton, FMPP'de değişken başarı oranlarıyla kullanılmıştır (101, 102). Ancak durumların çoğunda etkili bir tedavi yoktur. Adrenal, over ve testis tümörleri için cerrahi tercih edilen tedavidir. Fonksiyonel over kistleri kendiliğinden gerileme bilindiği için takip edilir. Sadece torsiyon veya rüptür olasılığı olduğunda çıkarılmalıdır.

2.3. Ses

Ses, doğadaki esnek cisimlerin titreşmesi sonucunda oluşan enerji çeşitidir, insanda ses komplike ve koordineli bir fonksiyon olan konuşma olarak ortaya çıkar. Bu zamana kadar sesin net bir tanımı yapılamamış olup; bilinen gerçek şudur ki: insanın dünyaya gelişinde gerçekleştirdiği ilk eylem çığlık veya ağlama şeklinde bir sestir ve bu eylem insan yaşamının ilerleyen yıllarında konuşma olarak devam edecektir. Ses çıkarma veya konuşma canlılar için muhtemelen önce korunma sonra barınma ve sonuçta gayri nizami toplu yaşamının iletişimin ve canlılığın ortak bir paydasıdır (103).

Ses ve konuşma, insanda merkezi nöral düzenleyicilerin, pulmoner ve larengeal fonksiyonların, rezonans ve artikülasyon işlevlerinin hep birlikte ve uyum içinde gerçekleşmesi sonucu oluşan komplike bir fonksiyondur (103). Konuşma üretimi dört süreçten oluşup bunlar sırasıyla; Solunum; sesin üretimi için enerji üretir(nefes alma), Fonasyon; Ses tellerinin titreşimi ile sesin üretilmesini sağlar, Rezonasyon; sese konuşmacıyı tanımlayan benzersiz bir özelliğin kazandırılmasıdır, Artikülasyon; ciğerlerden gelen havanın, ağız ve dildeki çeşitli nokta ve bölgelerde ses haline gelmesidir (104).

2.3.1. İnsan Sesinin Tanımı

İnsanda ses oluşturma, konuşma ile eş anlamda, yani fonetik bir hadisedir. Konuşma ise, kısaca düşüncelerin sözler aracılığıyla anlatılması olarak tanımlanabilmiş ve çeşitli komponentleri bir arada bulunduran kompleks bir olaydır (105). İnsan işlevlerinden en karmaşık ve en gelişmiş olanlarından biri olan konuşma; sadece sosyalleşme ve iletişim için değil, aynı zamanda kimliğini tanıma ve cinsiyet belirleme için de temel öneme sahiptir.

İnsan sesi güçlü bir sosyal sinyal ve bireysel kimliğin güçlü bir belirteçidir. Bireyler puberte döneminden geçerken, sesleri akustik değişikliklere uğrar ve bu da onları diğerlerinden ayıran seslere sahip olmalarını sağlar (106). Bu sayede insan sesi farklı perdelere, çeşitli tınılarda her kişide farklılaşan, bireye özgü biçimde çıkar. İnsanları sesinden tanırız ve genel olarak biz fark etmesek dahi ses insanın varlığını, kişiliğini belirler (103).

2.3.2 İnsan Ses Sistemi

İnsan ses sistemi karmaşık bir organizasyon olup dışardan alınan verilerin işlenip iletilmesi ve görevli organların senkronize olması sonucu ses (konuşma) ortaya çıkmaktadır. İnsan sesinin oluşmasında nörokontrol altında olup; güç kaynağı akciğer kaynaklı, basınçlı ekspirasyon havasıdır, titreşen yapılar ise larenksdeki vokal kordlardır (107).

Ekspirasyon havası sesin oluşması için gerekli enerjiyi taşımakla kalmayıp sesin çevreye yayılımını da sağlar. Bunu sağlamak için havanın yeterli bir basıncı ve akım hızı olmalıdır. Vokal kordların hareketi sonucu vokal traktusta hava dalgaları oluşabilmesi için 5-10 cm su basıncı kadar bir fark ve saniyede 200 ml düzeyinde hava akımına ihtiyaç duyulur (103). İnsan sesinin oluşmasında ikinci bölüm titreşen elemanlar yani larenksdeki vokal kordlardır, titreşen ses telleri, hızla salınıp ve belli sıklıkta birbirleriyle temas edip kapanıp açılarak ses perdesi olarak algılanan temel bir frekans (F0) ortaya çıkarır (108). Vokal kordların arasındaki boşluğa rima glottis denir. Rima glottis, derin inspirasyonda maksimum açık iken spontan solunum ve fısıldarken kısmen açık, fonasyonda ise neredeyse tamamen kapalıdır (103). Üçüncü ve son olarak da ses yolu aracılığıyla, glottal ses eklemlenir ve seçici olarak yükseltilir ve eşsiz bir ses tınısı elde edilir (108). Trakeadan gelen basınçlı ekspiryum havası, larenksin müdahalesi olmadan yükselir ve yalnızca ağızda artikülasyon gerçekleşirse oluşan bu sese fısıltı denir. Buna karşılık trakeadan gelen ekspiryum

havası larenksin işe dahil olması ve kord vokallerin aktif rol alması sonucu vibrasyon kazanır ve supraglottik vokal bölgede rezonans ve artikülasyona uğrarsa, konuşma sesi oluşur (103).

Konuşma nörokontrol ile belirlenen bir sistem olup konuşma ile ilgili organlardan dil, çene, dudak, yanak, gırtlak, solunum kaslarının kontrol merkezleri gyrus presentralisin alt bölümünde yer alır. Konuşmanın oluşturulması için sol hemisferdeki motor konuşma merkezi (Brocca) ile gyrus presentralisin alt bölümü arasında iletişim sağlanması gereklidir. Bu bağlantıyı kapsula eksterna içinde seyreden lifler sağlar (109, 110). Brocca konuşma merkezinden çıkan uyarı gyrus presentralisin alt yüzündeki motor merkezlere ulaşınca konuşma gerçekleşmiş olur. Bu motor kortikal nöron aksonları piramidal bölge içinde aşağı yönde hareket eder ve çaprazlaşarak, pons ve bulbusda V. (Trigeminus), VII. (Fasialis), X. (Vagus) ve XII. kafa çifti (Hipoglossus) 'nin çekirdeklerinde sonlanır. Buradaki sinaps sonrası 2. nöronların aksonları kranial sinir olarak ilgili dil, damak, dudak, yanak, çene, gırtlak ve solunum kaslarına ulaşırlar. Sonuçta solunum havasının ekspirasyonu, fonatuar ve artikülatör kasların koordineli çalışması ile konuşma oluşur (103).

Ayrıca sesin oluşumunda karın, pelvis, boyun gibi bazı yapılar, metabolik ihtiyaçlar, psikoaffektif duygulanım ve emosyonel durum da dolaylı veya doğrudan etkili olabilirler (103).

Ses, özetle "akciğerlerden gelen basınçlı havanın larenksde vibrasyon kazanması, supraglottik traktusta rezonans ve artikülasyona uğraması sonucu ağızdan harf, hece, kelime ve cümle şeklinde ortaya çıkan eylemdir" şeklinde tanımlanabilir.

İnsanlarda ses oluşumu, mekanizması açısından çeşitli fizyolojik ve psikolojik yönleri içine bulunduran, kompleks ve oldukça beceri gerektiren bir fiili davranıştır.

2.4. Ses Sistemi

İnsan ses sistemi nefesli bir müzik aletine benzetilebilir. Bu sistem solunum aygıtı (nefes borusu, akciğerler, diyafram, kostalar ve karın kasları), titreşim aygıtı (gırtlak) ve yankı aygıtı (nefes borusu, göğüs, larenks, farenks, ağız, alt çene, damak, burun ve sinüsler) olmak üzere üç bölümde incelenebilir (111). İnsan sesi, bu üç sistem içindeki organların birbiri ardına koordineli çalışması sonucu meydana gelmektedir (112).

2.4.1. Postür

Normal bir posture sahip olmanın (duruş), etkili bir solunum ve konuşmanın temel koşulu olduğu bilinmektedir. Kişinin postürünün sağlıklı olabilmesi için, öncelikle vücuttaki hiçbir kasa tüm koşullarda yük binmemelidir (113). Torasik ve abdominal seviyedeki vücut değişiklikleri sonucunda solunum klaviküler (akciğerlerin üst kısmı) hale gelir, bu da zayıf solunum desteği sağlar ve solunumu zahmetli hale getirir, bu da maksimum fonasyon süresini (MPT)'nin düşmesine neden olur. Sonuç olarak, hasta hem miyoelastik laringeal kuvvetleri hem de aerodinamik akciğer kuvvetlerini kontrol etmekte zorlanır (114). Sağlıklı bir postürden söz edebilmek için baş ve vertebraların dik durması, omuz ve kolların ise gevşek olması gerekmektedir (113).

2.4.2. Solunum ve Diyafram

Ses oluşumunun sağlanmasında ilk adım nefesin rahat ve derin bir şekilde alınmasıdır. Bu da diyafram ve diğer kas gruplarının birlikte kullanımı ile gerçekleşmektedir (115). Ses oluşurken; ilk adımda inspiryum ile göğüs boşluğu ile karın boşluğunu ayıran diyafram kası aşağı doğru hareket eder. Böylece inhale edilen havanın etkisi ile akciğerler genişler. Kostalar etrafındaki yardımcı kaslar diyafram rahat konumdayken akciğerleri yavaşça sıkıştırır ve havanın trakeadan yukarı ve dışarı yönde itilmesi için güç oluştururlar (116). Bu sebeple nefes kontrolünün sağlanmasında diyafram desteği önemli bir role sahiptir. Nefes kontrolünün sağlanması ise ses oluşumu için elzemdir. Konuşmakta olan bir kişi, inspiryum sırasında aldığı hava miktarını ve ekspiryum süresini konuşma uzunluğuna göre ayarlar. İspiryum dinlenme sırasındakinin aksine konuşma sırasında çok daha kısadır, ekspiryum süresi ise uzundur. Söylenmesi planlanan sözcenin uzunluğuna göre 300 ms ile 40 s arasında değişiklik gösterir (115, 117). Nefesin sağlıklı olması için vücutta herhangi bir sertlik ve kasılma olmamalıdır. Nefes alıp vermenin en rahat hali beden serbestken ve kaslar tamamen istemli hareket ettiği zaman yapılabilir (115).

2.4.3. Larinks ve Farinks

Tüp benzeri yutak (farenks), burun ile gırtlak (larenks) birbirine bağlar. Aynı zamanda ağız boşluğu ile yemek borusu arasındaki bağlantıyı oluşturur, böylece yutağın büyük kısmı hem yiyecek hem de hava yolu olarak hizmet eder (118). Farenks: Farengeal boşluk Türkçedeki konuşma sesleri için yalnızca bir rezonatör

görevi görür, Türkçe’de artikülasyon noktası farenkste olan konuşma sesi yoktur (119).

Huni şeklindeki gırtlak (larenks), yutak ile soluk borusunu birbirine bağlar. Üst ucunda hyoid kemiğe sıkıca bağlıdır, alt ucunda ise nefes borusuna bağlanır. Ses oluşumunda en önemli organ olup, hava akışı ve basınç, solunum tipine ve laringeal valfing'e bağlıdır (118, 120).

Larenks kasları iki grupta sınıflanabilir: iç ve dış kaslar. Bu kasların temel işlevi, larenksi boyunda tutmak ve sabitlemektir. Larenksi yükseltme veya alçaltma eylemiyle, kıkırdaklar arasında aç ve gerginlik değişiklikleri meydana gelir (121). İç kasların kökeni ve yerleşimi larenkstedir ve fonasyon mekanizmasıyla doğrudan bir ilişkisi vardır. Bu kaslar, adduksiyon, abdüksiyon ve ses tellerinin gerginliği yoluyla ses frekansını ve yoğunluğunu kontrol ederek subglottal hava basıncını ve titreşen kütleyi değiştirir (121, 122). Larenks sistemlerin çalışabilmesi için larenks kaslarının inervasyonunun sağlanması gerekmektedir.

Ses oluşumunda önemli rol alan vokal kordlar ise, larenksin yan duvarlarında bulunan sağ ve sol olarak 2 tane olup; önde tiroid kıkırdak iç yüzüne Broyles ligamanı şeklinde yapışan bölüme ön komissür; arkada ise aritenoid kıkırdağa yapışan, istirahat halinde ayrı durup fonasyonda yaklaşan bölüme arka komissür adı verilir (103).

Doğumdaki larenks, yetişkin bir larenksin yaklaşık üçte biri büyüklüğündedir. Bebeğin larenksinin konfigürasyonu, omega şeklindeki bir epiglottis, eliptik bir glottis lümeni ve krikoid kıkırdağın yuvarlak alt yönü ile erişkinden oldukça farklıdır. Çocukluk döneminde, krikoid kıkırdak kademeli alçalarak C4 servikal vertebra seviyesinden C6 vertebra seviyesine ulaşır. Larenks ve bağlantılarının bağ ve submukozal yapıları çocukluk döneminde daha az lifli daha yumuşaktır, daha fazla esnekliğe sahip olup inflamatuvar durumlarda daha fazla şişme tepkisi gözlenir (123).

Puberte ile birlikte ses oluşumunda görevli yapılarda da cinsiyete bağlı önemli değişiklikler oluşur ve larenks, ses yolu ve ses telleri büyür ve uzar. Erkekler kadınlara göre daha dramatik değişiklikler yaşarlar; kadınlarda 1.0 cm olan ortalama uzunluğa kıyasla 1.6 cm'lik ortalama ses teli uzunluğuna ve kadınlarda 14.1 cm olan ortalama ses yolu uzunluğuna kıyasla 16.9 cm'lik ortalama ses yolu uzunluğuna

ulaşırlar (124). Bu farklılık ile birlikte, erkeklerde temel frekans (F0) ortalama bir oktav azalırken, kadın sesinde F0 yaklaşık 3-4 yarı ton düşer. Ses aralığında paralel bir değişim gözlenir (125).

Tablo 2.4. Puberte döneminde ses değişiklikleri (7)

	Ortalama ses teli uzunlukları	Ortalama ses yolu uzunluğu	Ortalama ses derinleşiyor
Dişiler	1,0 cm	14,1 cm	3-4 yarı ton
Erkekler	1,6 cm	16,9 cm	1 oktav

Ses yaşlanması, cinsiyete bağlı bir fenomendir, endokrin sisteminin cinsiyete bağlı yaşlanma kalıpları, muhtemelen erkekler ve kadınlar arasındaki ses değişim süreçleri arasındaki farklılıkları açıklar. Kadınlar, menopozdan sonrası kan östrojen düzeylerindeki ani ve dramatik düşüş ile birlikte androjen düzeylerinde göreceli bir artış yaşarlar. Bunun aksine, erkekler androjen düzeylerinde ilerleyici bir azalma yaşar ve bunun neticesinde östrojen/androjen oranında göreceli bir yükseliş gerçekleşir (126, 127). Birkaç yazarın da gösterdiği gibi, ses tellerinde seks hormonu reseptörleri bulunduğundan, yaşlılık döneminde seks hormonu düzeylerindeki değişikliklerin yaşlılarda sesin cinsiyete göre değişmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (128-131).

Tablo 2.5. Yaşlılıkta ses değişiklikleri (7)

	Seks hormonları modifikasyonu	Ses telleri modifikasyonları	Algısal ve işitsel değişiklikler
Kadınlar	Östrojen seviyelerinin düşmesi, androjen seviyelerinin göreceli artışı	Ses tellerinin kalınlaşması ve ödemi. Ses sürecinin belirginleşmesi. Fonasyon sırasında glottal temasın artması	Azalmış solukluk, daha derin ses tonu ve sesin erkekleşmesiyle birlikte düşen F0
Erkekler	Testosteron seviyelerinin ilerleyici azalması	Ses tellerinin incilmesi ve eğilmesi. Fonasyon sırasında glottal temasın azalması	Artan nefeslilik, daha net ses tonu ve vokal feminizasyonu ile daha yüksek F0

Tablo 2.6. Yaş Grubuna Göre Erkeklerde ve Kadınlarda Ortalama Fo Değerleri

Yaş Grubu	Erkekler	Dişiler
6 yaşında	268,9 Hz	260,92 Hz
7 yaşında	252,7 Hz	255,98 Hz
8 yaşında	259,42 Hz	282,83 Hz
9 yaşında	233,04 Hz	264,28 Hz
10 yaşında	255,23 Hz	251,73 Hz
11 yaşında	228,7 Hz	244,84 Hz
12 yaşında	234,42 Hz	239,43 Hz

Tablo 2.7. Yaş Grubuna Göre Ortalama Jitter ve Shimmer Değerleri

6 yaşında	0,008	0,423
7 yaşında	0,013	0,519
8 yaşında	0,013	0,43
9 yaşında	0,029	0,559
10 yaşında	0,013	0,526
11 yaşında	0,017	0,456
12 yaşında	0,021	0,471

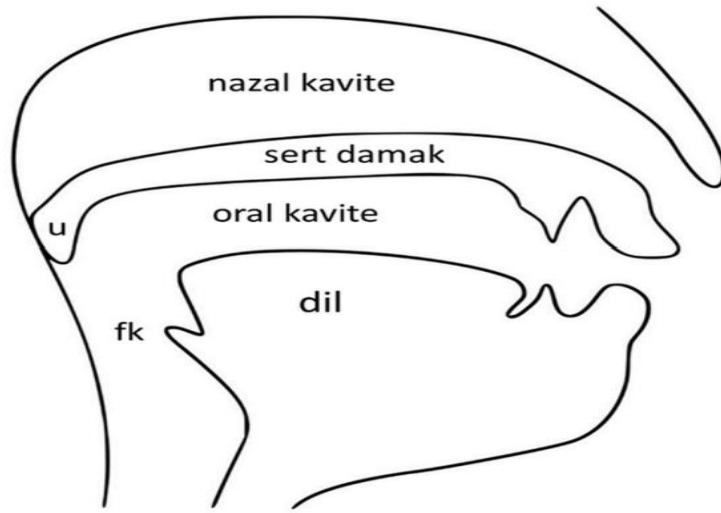
2.4.4. Ses Yolu-Artikülatör Organlar (Dil, Diş, Dudak, Damak)

Glottis ile başlayan dudak ve burun deliklerini de içine alan birbiriyle bağlantılı boşluklardan meydana gelen bölge ses yolu olarak adlandırılır. Uzunluğu, erkeklerde yaklaşık olarak 17 cm, kadınlarda 15 cm'dir. Çevre organların ve kasların hareketiyle ses yolunun şeklinin değişmesi, rezonasyon ve artikülasyon fizyolojisinin temelini oluşturur. Ses yolu; faringeal, oral ve nazal boşluk olmak üzere üç ana bölümden meydana gelir (119). Faringeal kavite (yutak boşluğu): Supraglottik larengeal, hipofaringeal ve orofaringeal kavitelerden oluşur. Faringeal ve oral kavite arasındaki sınır anatomik olmaktan çok fizyolojiktir (119). Oral kavite (ağız boşluğu): Oral kavite sert ve yumuşak damak, dişler, dil, alveolar çıkıntılar ve dudak tarafından çevrelenir (119). Nazal kavite (burun boşluğu): Nazofarengeal kavite ile sol ve sağ nazal boşluklardan oluşur (119).

Konuşma organlarının hareketleri sonucu artikülasyon gerçekleşir ve heceler bütünleşerek konuşma gerçekleşir (132). Ses yolundaki kaviteyi çevreleyen artikülasyon ve rezonasyon organları, aktif (mobil) artikülatörler ve pasif (immobil) artikülatörler şeklinde iki gruba ayrılır (119). Dil en önemli aktif artikülatördür, konuşma seslerinin büyük bir kısmının artikülasyonunda görevi vardır. Konuşma üretiminin son aşaması, ses yolunda oluşan basınç dalgalarının dudaklardan dışarı çıkarak serbest alanda ses dalgalarına dönüşmesidir ve bu olaya dudakların radyasyon özelliği de denir. Dudaklardan dış ortama yayılma, ses yolundaki dalgaların ortam değiştirmeye bağlı olarak özellik değiştirmesidir. Bu dönüşüm sırasında daha çok yüksek frekansları ilgilendiren genlik artışı ortaya çıkar (133).

Pasif artikulatorler; üst alveloer çıkıntının ve dişlerin konuşma için rolü daha fazla olmakla birlikte alttaki yapılar da görev alır. Oklüzyon bozukluğu, dişlerin eksik veya çarpık olması, protezler ve ortodontik apareyler artikülasyonu olumsuz etkiler. Sert damak oral kavitenin tavanını oluşturur. Burun (m) ve (n) gibi nazal ünsüzlerin artikülasyonunda önemlidir. Burun, velofarengeal kapının açılmasıyla ses yoluna dahil olur (119).

Larenkste üretilen ses tınlarken konuşma organları dahil olur; vokal kordların titreşimi neticesinde oluşan ses, supraglottik vokal bölgede rezonans kazanır; damak, dil ve dudak hareketlerinin dinamik aktiviteleri neticesinde ise ses artikülasyonu tamamlanarak konuşma oluşur (103).



Şekil 2.6. Ses yolunu oluşturan kaviteler (u:uvula fk: faringeal kavite) (119)

2.5. Ergenlik ve Ses

Ses, bir kişinin karakterine ve kişiliğine benzersiz bir izlenim veren önemli bir ikincil cinsel özellik olarak kabul edilir (128). Ses, yaşam boyunca değişen cinsiyet hormonlarına yanıt olarak değişir. İlk ve en belirgin değişiklikler her iki cinsiyette de pubertede meydana gelir (134, 135). Puberteden önce çocuk sesleri akustik olarak oldukça benzerdir ve birbirinden ayırt edilmesi daha zordur (136). İnsan türünün bebekleri (137) ve yetişkin insanlar (138) üzerindeki çalışmalarda da belirtildiği üzere, seks steroidlerinin çeşitli türler arasında vokal

öğrenmeyi ve iletişimi dinamik olarak düzenlediğine dair ikna edici kanıtlar mevcuttur (9).

Mini puberte olarak da bilinen erken doğum sonrası seks steroidleri dalgası, ses ve erken dil gelişimini derinden etkiler ve kendiliğinden ağlamanın temel frekansı (F0) ve melodisi (139, 140), bebek gevezeliği (137) ve ifade edici kelime dağarcığı (141) gibi parametrelerde önemli cinsiyet farklılıklarına katkıda bulunur.

Ses üretimi ve algısında önemli rol oynayan sağ üst temporal sulkus gibi beyin bölgeleri de yaşamın bu erken döneminde önemli olgunlaşma değişiklikleri gösterir (142). Birkaç gen, HHG ekseninin de aktif olduğu 12 ila 14 haftalık gebelik arasında insan temporal bölgesinde sağ tarafa doğru asimetrik olarak ifade edilir (143).

Puberte döneminde aktive hale gelen HHG aksı ve sonucunda oluşan hormon artışı, artan ses esnekliği dönemini tetikler ve ses akustiğinde cinsiyete göre farklılık gösteren, kendi-diğer ses ayrımcılığında cinsiyet farklılıklarına yol açabilecek cinsel açıdan dimorfik yörüngeleri harekete geçirir (144). Her iki cinsiyet de ses yolu uzunluğunda ve hacminde artış deneyimleseler de akustik ses değişiklikleri erkeklerde daha belirgindir (145). Pubertede, erkeğin ses yolu ve gırtlığının boyutları artar ve vokal kordlar daha kalın ve uzun hale gelerek sesin temel frekansını düşürür. Bunun aksine, kadının ses yolu ve vokal kordları daha kısadır bu da parlak ses tınısı ve daha yüksek ses perdesi ile sonuçlanır (146).

Erkek ve kadın F0 ve formant frekans örüntülerinin farklılaşması tipik olarak 11 yaş civarında başlar (136, 147) ve 15 yaş civarında tamamen yerleşir (147). Larinksin ikinci inişinden sonra, erkek ergenler perdede önemli bir azalma yaşar ve bu da kız ergenlere (148) veya erkek çocuklara (135) göre daha derin ve daha rezonanslı sesle sonuçlanır. Ortalama olarak, erkeklerde pubertede ses perdesi değişimi 0.5 ila 4 yıl içinde tamamlanır (149). Bazı erkek ergenler, testosterondaki hızlı artış nedeniyle sesin modülasyonunda ani bir bozulma (yani, perdede ve kalitede istemsiz bir değişiklik) yaşarlar (150). Tersine, kadınlarda ses değişiklikleri daha kademelidir (7) ve perde, kız çocuklarına göre yaklaşık 1/3 oranında daha düşük hale gelir (135).

Erkeklerde pubertede daha belirgin bir ilk ses değişikliği yaşanır ancak daha sonra yaşam süreleri boyunca nispeten sabit dolaşımdaki seks hormonları seviyeleri

olur ve daha sonra daha az ses değişikliğine uğrarlar. Kadınlarda, her adet döngüsünde döngüsel ses ve gırtlak değişiklikleri meydana gelir ve menopozda ikinci bir kalıcı değişiklik meydana gelir (134). Bununla birlikte, ses değişikliği aynı zamanda F0 (151) ve titreme (7) dahil olmak üzere temporospektral ses parametrelerinde geçici istikrarsızlığı da beraberinde getirir. Puberte döneminde, bir bireyin kendi sesi diğer gelişim aşamalarına kıyasla en önemli akustik değişimleri geçirir (124) ve bu da benzersiz bir yetişkin ses imzasına yol açar.

Çocuk ve ergenlerde puberte sürecinde değişen vücut boy ve kilo artışının ses üzerine etkisi konusunda literatürde kısıtlı çalışmalar mevcut olup; Abdel Hamid, Soliman (152) ları çocuklarda solunum kas kuvveti, ses basınç seviyesi ve vokal akustik parametrelerin bel çevresi ve beslenme durumu ile ilişkisini araştırmış ve artmış karın çevresi değerlerinin ekspiratuvar kuvvet ve ses basıncını artırdığını tespit etmişlerdir. Karın çevresi arttıkça, akciğer fonksiyonları ve fonasyon üzerindeki etki de artabilmektedir (152). Literatürdeki diğer bir araştırmada ise obezite ile takip edilen çocukların ses kalitesi araştırılmış ve jitter ve NHR ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptanmış; artan perde ve düşük ses yüksekliği ile karakterize olan 2. derece disfoni saptanmıştır (153). Yine kilonun ses üzerine değişiminin araştırıldığı 8-10 yaş aralığında, 82 çocuğun dahil edildiği çalışmada beslenme durumuna göre solunum ve ses değişkenlerinde fark bulunmamıştır ancak karın çevresi arttıkça maksimal ekspiratuvar kuvvet ve ses basıncının da arttığı bildirilmiştir. Ayrıca yazarlar akustik ölçümler (MDVP ile yapılmış) arasında şu şekilde pozitif bir ilişki bulmuşlardır: HNR ve PPQ, $v f_0$ APQ, PPQ, vAm , SPI ve VTI parametrelerin ile üst hava yollarındaki organlardaki yağlanmanın artışından etkilendiğini bildirmişlerdir (154). 5 ile 9 yaşları arasındaki 39 kız ve 29 erkek olmak üzere 68 çocukta yapılan araştırmada ise F0, jitter, shimmer ölçümlerinde yaş, boy ve kilo ile ilgili etkiler bulunmamış; buna dayanarak yaş, boy ve kilodaki bireysel farklılıkların 10 yaşın altındaki çocuklarda F0, jitter ve shimmer'ın klinik uygulamasında önemli bir karıştırıcı faktör olmadığı sonucuna varılmıştır (155).

Özetle insan sesi, çocukluktan yaşlılığa kadar yaşam boyunca seks hormonlarından güçlü bir şekilde etkilenir. İkincil bir cinsel özelliği olarak ses, cinsiyet hormonu değişikliklerinden cinsiyet farklılıklarıyla derinden etkilenir.

Erkeklerin ve kadınların sesleri farklı bir yörünge izler, puberte döneminde maksimum farklılığına ulaşır ve yaşlanma süreciyle tekrar birleşme eğilimi gösterir (7).Hormon dengesizlikleri ve işlev bozukluğu genellikle sesi etkiler ve disfoni ciddi bir sistemik hastalığın ilk belirtisi olabilir. Ses sorunları olan hastalarda hormonal işlev bozukluğuna karşı sürekli tetikte olunmalıdır (134).

2.6. Akustik Analiz

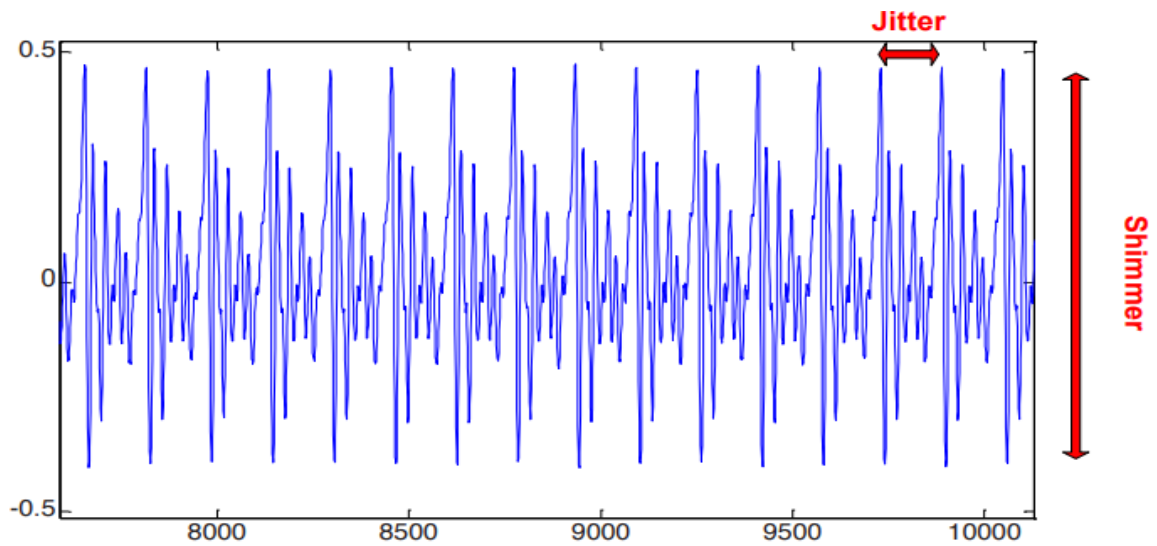
Ses bozukluklarının objektif olarak değerlendirilmesindeki yöntemlerden biri de akustik ses analizidir (156).Bilgisayarlı akustik ses analizi, ses çalışmalarındaki en önemli ilerlemelerden biridir ve bu alandaki teşhisin doğruluğunu arttırır. Bu, ses fiziolojisi ve biliminin anlaşılmasındaki gelişmelerle birlikte klinisyenlere fonasyonu daha iyi anlamaları için bol miktarda objektif ve niceliksel veri sağlayan bir prosedürdür (157, 158). Ses alanındaki teknolojik ve bilimsel gelişmeler nedeniyle piyasada çok çeşitli bilgisayarlı ses değerlendirme yazılımları bulunmaktadır; her birinin avantajları ve dezavantajları mevcut (159). Multi-Dimensional Voice Program (MDVP, Kay Elemetrics), PRAAT, Doctor Speech Sciences (Tiger elemetrics), CSL 4300 (Kay Elemetrics) gibi bir dizi akustik analiz yazılımı bulunmaktadır. Uluslararası literatürde ses koşullarıyla ilgili yayınlanmış birçok çalışma, PRAAT yazılımının patolojik sesi normal sestten ayırma konusundaki işlevselliğini ortaya koymuştur (160). Ücretsiz ve kolay kullanılan bir yazılım olduğundan dünya çapında ses araştırmalarında uygulanmıştır (161). Bu programlar aracılığıyla sesin birçok akustik parametresi analiz edilebilmektedir. Akustik analiz yazılımı, sinyalleri işleyerek ve algoritmalar uygulayarak ses dalgası formlarını izleyebilir (157). Akustik analizler, terapist veya doktorun algısal değerlendirmesini destekleyici olarak kullanılmaktadır (162). Ses laboratuvarlarının sunduğu akustik ölçümler arasında klinik uygulamaları olanlar şunlardır: temel frekans, ses yoğunluğu, gürültü ölçümleri ve frekans ve yoğunluk pertürbasyon ölçümleri (159). Böylece temel frekansın analizi, titreşim ve titreşim gibi bozulma ölçümleri ve gürültü ölçümleri insan sesini neredeyse tamamen tanımlamayı mümkün kılar (157).

Frekans: Frekans, hertz – Hz – olarak ifade edilen saniye başına döngü oranıdır (163). Kişinin normal konuşması esnasında vokal kordlarda bir saniyede oluşan titreşim miktarına "temel frekans" (F0) adı verilir (164). Erkekler için 100-150 (ortalama 130) Hz, kadınlarda 200-300 (ortalama 250) Hz civarında olan temel

frekans ses kıvrımlarının uzunluk, kalınlık, katılık, gerginlik gibi özelliklerine bağlı olarak değişebilmektedir. (103, 164). F0, klinisyenler tarafından insan sesini karakterize etmek için en sık kullanılan ölçütlerden biridir; yaş, cinsiyet ve bireysel boy hakkında ipuçları verir (165).

Şiddet: Sesin F0 dan sonraki ikinci önemli özelliği şiddetidir. Sesin şiddeti, titreşimi sağlayan havanın volümüne ve glottik düzeyden geçiş hızına bağlıdır. Sesin şiddeti primer olarak subglottik basınç, sekonder olarak ses kıvrımlarının addüksiyonuyla belirlenir. Artmış subglottik basınç rimayı fazla açarak, şiddetli kapanmasına neden olur ve sonuçta sesin şiddetini artırır. Ses yolundaki rezonansın ve dudaklardan yayılmanın da ses şiddeti üzerinde etkisi vardır (103, 164).

Jitter ve Shimmer: Jitter ve shimmer pertürbasyon ölçümleridir. Art arda gelen döngüler arasında istemsiz ortaya çıkan frekans değişikliklerini gösterir. Jitter fonasyon esnasında döngüden döngüye frekans farklılıklarını tanımlanırken; shimmer ise döngüden döngüye genlik değişimlerini yansıtır (166). Jitter esas olarak vokal kordların titreşiminin kontrol edilememesinden etkilenir; ses patolojisi olan hastalarda genellikle daha yüksek bir jitter yüzdesi vardır. Çoğu araştırmacı, genç yetişkinlerde sürekli fonasyonun tipik değerini % 0,5 ila % 1,0 arasında olarak değerlendirdi (167).



Şekil 2.7. Konuşma sinyalinde Jitter ve Shimmer bozulma ölçümlerinin gösterimi (167)

Harmoniklerin Oluşumu: Fonasyonla ortaya çıkan glottik atım dalgalarıdır. Bu dalgaların F0 ve daha yüksek frekanslarda harmonik adı verilen dalgalar da

mevcuttur. En düşük frekanslı harmoniğin frekansı temel frekansa eşit olup 1. harmonik (H1) olarak adlandırılır. Şiddet değeri en yüksek olan harmonik birincisidir, diğerlerin şiddeti her oktavda (frekans ikiye katlandıkça) 12 dB azalır. Ses kıvrımları ne kadar güçlü bir şekilde kapanırsa bu azalma o kadar az olur, dolayısıyla tiz harmoniklerin şiddeti o kadar yüksek olur. Glotik atım dalgalarının ses yolunda filtrelemesiyle formantlar oluşur (168).

Formantlar: Ünlülerin ve rezonan ünsüzlerin temel akustik özelliği olan formantlar ses yolunda rezonasyonun gerçekleşmesi ile ortaya çıkar. Formantların frekans, bant genişliği ve genlik şeklinde üç temel özelliği vardır. Erkekler için 0-5000 Hz, kadınlar için 0-5500 Hz aralığında 5 formant olduğu düşünülür ve sırayla 1. formant (F1), 2. formant (F2) ... olarak isimlendirilir.

HNR ve NHR: Harmonik gürültü oranı (Harmonic-to-Noise Ratio, HNR): F0 ve onun katları olan harmoniklerin toplam enerjisinin gürültü enerjisine oranıdır. Birimi dB ile ifade edilir ve yüksek değerler sesteki gürültü oranının düşük olması ile ilgilidir (119). NHR ve HNR değerleri ters orantılıdır ve ses sinyalindeki gürültünün varlığını değerlendirir. NHR değeri ne kadar düşük ve HNR seviyesi ne kadar yüksekse, gürültü o kadar az ve ses kalitesi o kadar yüksektir (169). Yapılan birçok araştırma, disfoninin tanımlanmasında F0, shimmer, jitter ve HNR değerlerinin önemli belirteçler olduğunu göstermiştir (167).

Kent, Eichhorn (170) ve ark. larının 4-19 yaş aralığındaki kız ve erkek çocuklar ile yaptığı çalışmada MDVP analiz programı kullanılmış ve çocuklar için ses analiz verileri oluşturmaya katkı sağlamış bir çalışmadır. Tablo 2.8. da erkek ve kız olarak ayrı ayrı ses değerleri ortalamaları ve SD ları verilmiştir.

Tablo 2.8. Her grubun kendi içindeki kadınlar (K) ve erkekler (E) için MDVP ve CSID parametrelerinin ortalamaları (ve standart sapmaları). CPP SD, CPP'nin standart sapmasıdır ve L/H oranı SD, L/H oranının standart sapmasıdır. (170)

Parameter (measure unit)		Group 1 4-6; 11 yrs	Group 2 7-9; 11 yrs	Group 3 10-12; 11 yrs	Group 4 13-15; 11 yrs	Group 5 16-19; 11 yrs
Fo (Hz)	F	257.0 (15.0)	244.8 (22.9)	253.9 (24.8)	219.2 (32.2)	214.5 (27.7)
	M	245.2 (25.48)	241.6 (31.08)	239.4 (29.33)	151.4 (43.33)	107.3 (20.33)
STD (Hz)	F	7.32 (3.72)	6.65 (3.79)	4.84 (1.97)	3.64 (1.75)	3.25 (1.81)
	M	7.52 (4.16)	4.30 (1.42)	7.68 (1.62)	2.61 (1.73)	1.41 (0.75)
vFo (%)	F	2.79 (1.55)	2.72 (1.54)	1.90 (0.73)	1.67 (0.74)	1.49 (0.74)
	M	3.09 (1.64)	1.75 (0.52)	1.81 (0.64)	1.76 (1.04)	1.36 (0.82)
Jitt (%)	F	2.53 (3.72)	2.35 (1.69)	1.84 (0.91)	1.54 (0.91)	1.38 (0.86)
	M	2.17 (1.36)	1.14 (0.48)	1.89 (0.78)	1.20 (0.72)	0.90 (0.94)
vAm (%)	F	17.50 (5.41)	19.76 (9.58)	23.91 (9.72)	15.35 (5.04)	16.97 (7.42)
	M	20.61 (6.17)	24.16 (7.69)	19.52 (6.16)	16.13 (8.38)	20.71 (12.41)
Shim (%)	F	6.67 (2.58)	6.81 (2.46)	5.58 (2.11)	4.92 (1.84)	4.39 (0.98)
	M	6.86 (3.12)	4.48 (1.43)	5.00 (1.58)	4.78 (1.84)	6.05 (2.43)
PPQ (%)	F	1.42 (1.05)	1.39 (1.02)	1.06 (0.52)	0.91 (0.54)	0.81 (0.54)
	M	1.15 (0.86)	0.67 (0.28)	1.12 (0.45)	0.68 (0.37)	0.53 (0.56)
APQ (%)	F	4.60 (1.87)	4.72 (1.68)	3.78 (1.33)	3.56 (1.84)	3.10 (0.64)
	M	4.78 (1.86)	3.19 (0.98)	3.46 (0.90)	4.59 (1.12)	4.59 (1.86)
NHR	F	0.16 (0.06)	0.16 (0.04)	0.14 (0.02)	0.14 (0.05)	0.13 (0.02)
	M	0.17 (0.06)	0.13 (0.02)	0.13 (0.02)	0.16 (0.04)	0.16 (0.06)
VTI	F	0.08 (0.04)	0.07 (0.02)	0.06 (0.02)	0.05 (0.01)	0.06 (0.01)
	M	0.08 (0.03)	0.05 (0.01)	0.05 (0.01)	0.05 (0.01)	0.06 (0.02)
SPI	F	4.49 (3.32)	5.36 (3.13)	8.91 (7.77)	8.97 (3.70)	7.69 (4.08)
	M	4.75 (3.04)	5.23 (4.79)	8.98 (5.46)	11.39 (6.91)	9.83 (4.92)
CPP (dB)	F	9.28 (1.79)	9.46 (1.29)	9.175 (1.84)	10.82 (1.81)	11.06 (1.54)
	M	9.70 (1.79)	11.02 (1.72)	9.82 (1.82)	12.67 (1.96)	14.08 (2.14)
CPP SD (dB)	F	1.02 (0.38)	0.98 (0.24)	1.16 (0.47)	0.79 (0.56)	0.75 (0.29)
	M	1.04 (0.38)	0.94 (0.25)	0.99 (0.24)	1.50 (0.63)	1.30 (0.60)
L/H ratio (dB)	F	25.38 (4.86)	28.96 (2.89)	28.16 (4.50)	29.24 (2.62)	28.67 (3.25)
	M	26.37 (4.86)	30.36 (4.61)	28.94 (2.76)	31.81 (3.43)	33.04 (4.02)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28/02/2024 tarih ve 2024/33 karar no ile onay alınmıştır. Çalışmaya katılanların ebeveynlerinden veya yasal vasilerinden yazılı onam formu alındı.

3.1. Olguların Seçimi

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde Eylül 2023- Eylül 2024 tarihleri arasında çocuk endokrin polikliniğine puberte prekoks bulguları ile başvuran ve tanı alan 7-9 yaş aralığındaki kız hastalar ve çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine, büyüme geriliği şüphesi (-1 ile -2 sds aralığındaki çocuklar), ile başvurmuş FSH, LH, E2 bakılmış fakat patoloji saptanmamış ek hastalığı olmayan 7-9 yaş arasındaki kız çocuklar sağlıklı grup olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilecek birey sayısının belirlenmesi için power analiz yapılmış ve raporunda; PP tanısı alma oranının % 0.6 olacağı düşünülerek % 5 kesinlik ve % 95 güven ile tahmin edebilmek için hasta sayısı minimum 10 olarak belirlenmiş. Çalışmada oluşturulacak sağlıklı ve PT gruplarının da puberte prekoks grubu ile dengeli olması için aynı sayıda kişi dahil edilmesine karar verilmiştir. Çalışmamızda bu rapor doğrultusunda 12 PP, 11 PT ve 10 sağlıklı kız olmak üzere toplam 33 kişilik bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Hasta yaşları desimal yaş hesaplanarak kaydedilmiştir.

3.2. Vücut Ağırlığı ve Diğer Ölçümler

Çocukların boy ve ağırlık ölçümleri çocuk polikliniklerindeki boy kilo ölçüm odasında yapılarak Enlil sitemine kaydedildi. Kilo ölçümü, çıplak ayak ile üzerinde hafif kıyafetler var iken yapıldı ve bu esnada çocuklardan hareketsiz durması istenildi. Boy ölçümleri ise ayakta dik duruş pozisyonunda topuk, kalça ve skapula ölçüm tahtasına temas edecek şekilde ve kafaları Frankfurt düzleminde iken 0.1cm hassasiyetle yapıldı. VKİ: vücut ağırlığının boyun metrekaresine bölünmesiyle elde edilen bir değer olup hastalar için hesaplanıp kaydedildi. ($VKİ=kg/m^2$) Türk çocukları için oluşturulmuş kız ve erkeklerde ayrı ayrı olan VKİ, boy ve vücut ağırlığı persentil eğrileri kullanıldı. VKİ ve SDS hesaplamaları ücretsiz ve çevrimiçi erişilebilen bilimsel araç seti ÇEDD Çözüm/Child Metrics kullanılarak yapılmıştır (171, 172).

3.3. Kemik Yaşı Ölçümü

Kemik yaşı kişinin biyolojik yaşını ortaya koyar. Özellikle kemik yaşı hesaplama kemiklerin olgunlaşma düzeyini ortaya koyan bir ölçüttür. Bu ölçüt gerçek yaşla kıyaslandığında bireylerin ne kadar geliştiğini ortaya koyar. Bizim hastalarımızda kemik yaşı tayini için hastalardan sol el bilek grafisi istenmiş olup el ve bileklerin tercih edilmesinin sebebi bu bölgelerde çocuklar veya ergen bireyler için kemiklerin büyüme plaklarının bulunmasıdır. Bu plaklar yaşa göre farklılaşır ve yapılan değerlendirmelerinde kişinin röntgen görüntüsünde bu farklılıklar gözlemlenir. Çekilen grafiler Greulich ve Pyle yöntemi kullanılarak yaşlara ait gelişim evrelerine işaret eden kriterlerle karşılaştırılarak kemik yaşı tayini yapılmıştır (173).

3.4. Tanner Evrelemeleri

Pubertal muayenede meydana gelen değişiklikler Tanner-Marshall Evrelemesi kullanılarak yapıldı (27). Tanner-Marshall Sınıflandırması kızlarda meme gelişimi (telarş) ve pubik kıllanma (pubarş) olmak üzere cinsel gelişim evreleri içerir.(bkz. tablo2.1 ve tablo 2.2) Tanner evre 1 prepuberal, evre 5 erişkin tipi temsil ediyor olup; hastalara bu evreler göz önünde bulundurularak Tanner-Marshall cinsiyet gelişim evrelemesi yapıldı.

3.5. Numunelerin Alınması

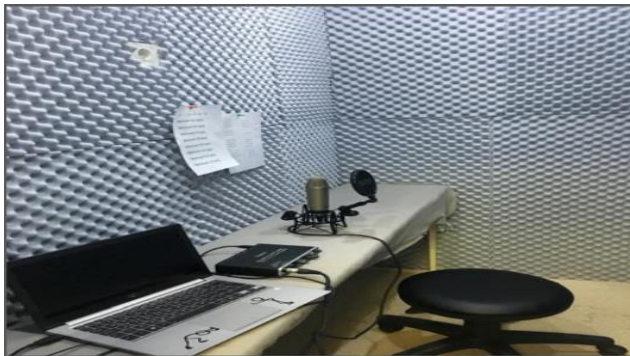
Olgulardan daha önceden çalışılmış olan FSH, LH ve E2 değerleri için hastanemiz kan alma laboratuvarında kan örnekleri alınarak 4000 rpm de 5 dk santrifüj edildikten sonra Beckman coulter ünicel DXI 800 markalı cihazlarda Accesimmunaassay sistemi ile çalışılmaktadır. PP için anlamlı laboratuvar sonucu, LH için >0.3 mIU/mL olarak belirlendi. Klinik bulgusu olan ve bazal hormon düzeyleri tanı koymada netlik sağlamayan hastalara çocuk endokrin test ünitemizde LHRH uyarı testi yapılarak; 30 ve 60. dk FSH, LH düzeyleri ölçülmüştür. Pik LH değeri için sınır >5 mIU/mL olarak belirlenmiştir.

3.6. Ses Kayıtlarının Alınması ve Akustik Analiz

Ses kayıtları Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda bu amaç için oluşturulmuş, gürültü oranı 30 dB'in altında olan sestten izole edilmiş ve akustik izolasyonu yapılmış, gürültüsüz ses kayıt odasında alınmıştır. Ses kayıtları hasta grubundaki çocuklarda tedavi başlamadan alınmıştır.

Kayıt esnasında hastalara, baş pozisyonuna dikkat ederek dik ve rahat bir şekilde oturmaları gerektiği anlatılmıştır. Yapılacak kayıtların benzer standartlarda olması ve doğru şekilde değerlendirilebilmesi için çocuklar, konuşma hızları ve okunması gereken harf hakkında bilgilendirilmiştir. Hasta ağzı ile arasına şok emici pop-up filter yerleştirilen kondenser bir mikrofon (RODE NT1-A) hastadan 10 cm uzağa ve oluşacak aerodinamik gürültüyü azaltmak amacıyla ağız, mikrofon kapsülüyle aynı ekseninde olacak şekilde yerleştirilmiştir. Kızlardan derin bir nefesin ardından alışılmış bir frekans ve yoğunlukta sürekli fonasyonlarla /a/ sesini üretmesi istendi ve ekspiratuar rezerv havayı kullanmadan maksimum fonasyon süresine ulaşmaları istendi. Hastalardan en az 5 saniye süren fonasyonlar istenerek üç ses kaydı alındı. Alınmış ses kayıtlarının analizleri PRAAT (version 6.2.23 Paul Boersma; David Weenink www.praat.org) programı ile yapıldı. Analiz edilen ana segment, rahat perde ve ses seviyesinde üretilen sesli harf üretiminden gelen akustik sinyallerin orta segmentindeki 1 saniyeydi. Daha sonra, seçilen segmentler 50 kHz örnekleme hızında sayısallaştırıldı. Bakılan parametreler şunlardı: temel frekans (f_0), titreşim (yerel), titreşim (yerel, mutlak), titreşim (rap), titreşim (ppq5), titreşim (ddp), ışıltı (yerel), ışıltı (konum, dB), ışıltı (apq3), ışıltı (apq5), ışıltı (apq11), ışıltı (ddp), gürültü-harmonik oranı (NHR) ve harmonik gürültü oranı (HNR).

Ses kayıt işlemi sırasında harici ses kartı (Roland Ua-55 Quad Capture) kullanılmıştır. Audacity (version 2.0.5, <http://audacity.sourceforge.net/>) programı kullanılarak kayıtlar yapılmış ve bilgisayar ortamında korunmuştur. Ses kayıtları, 44100 Hz örnekleme hızında, 16 bit niceleme düzeyinde ve mono olarak alınmış ve “.wav” formatında kaydedilmiştir.



Şekil 3.1. Ses Kayıt Odası



Şekil 3.2. Harici ses kartı ve mikrofon

3.7. Ultrason ile Yapılan Ölçümler

Pelvik usg GE marka Volison S6 model USG cihazı ile yapılmış olup longütinal kesitte uterusun uzunluğu ölçüldü. Transvers kesit boyunca korpusun maksimum genişliği ölçüldü. Overler uzunlukları ve genişlikleri tek bir uzunlamasına düzlemde her iki over için ölçüldü, over volümü her bir over için uzunluk (mm) x genişlik (mm) x genişlik (mm) x $\pi/6$ olarak hesaplandı ve iki overin ortalaması alınarak kaydedildi. Haber, Wollmann (174) ve ark. larının yaptığı çalışmada uterus uzun eksen çapının >36 mm ve uterus volümünün $>1,8$ mL olmasının duyarlılık ve özgünlüğünün SPP tanısında % 100 olduğu bildirilirken, over volümleri için ise $>1,2$ ml değerinin alınmasının SPP tanısı için özgünlüğün % 95, duyarlılığın % 82 olduğu bildirilmiş olup çalışmada sınır değerler bu şekilde belirlendi.

3.8. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. PP ve PT tanısı alan hastalar
2. 7-9 yaş aralığında kız çocuk olması
3. Çocuk sağlığı polikliniğine büyüme geriliği şüphesi ile başvurup araştırılmış ancak patoloji saptanmamış sağlıklı olan hastalar

3.9. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. 7-9 yaş grubunun dışında olması
2. PP için tedavi başlanmış olması
3. Şiveli ve aksanlı konuşma
4. Diş gelişimi tamamlanmamış olması

3.10. PP ve PT Tanı Kriterleri, LHRH Uyarı Testi

SPP ve PT ayrımında USG bulguları, bazal ve uyarılmış FSH, LH düzeyleri, E2 düzeyleri ile büyüme hızı, kemik yaşı gibi klinik bulgular değerlendirilmelidir (175). 7-9 yaş aralığında ergenlik bulguları ile başvurmuş hastaların kemik yaşı (yıl), takvim yaşı (yıl), antropometrik ölçümleri, (VA, boy, VKİ ve standart sapma skorları (SSS)), pubertal Tanner evreleri, FSH, LH ve E2 düzeyleri, pelvik USG ile over volümleri ve uterus çapları incelendi. Dokuz yaştan önce ergenlik bulguları ile başvuran 7-9 yaş gurubu arasındaki kızlardan; somatik gelişimi ve kemik yaşı ileri olan (kemik yaşı takvim yaşına göre 2 SSS den fazla ileride olan) bazal LH düzeyleri >0.3 mIU/mL saptanan hastalara LH-releasing hormon (LH-RH) uyarı testi uygulandı. LHRH uyarı testine pubertal düzeyde yanıt alınan olgular (pik LH ≥ 5 mIU/mL) SPP, bu kriterleri uymayan olgular PT olarak çalışmaya dahil edildi. İV LHRH stimülasyon testi LH baskılanmasını değerlendirmek için altın standarttır (176). LHRH testi uygulaması ise şu şekildeydi: LH-RH Ferring adı verilen bir doz LHRH (LH veya FSH salgılatıcı hormon) reçete edildi ve İV olarak 100 µg ilaç uygulandı. Uygulama sonrası 30 ve 60. dk da serum FSH, LH düzeyleri ölçülerek pik değerler kaydedildi.

3.11. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası analizinde Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile normallik analizleri yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerin gruplar arası analizlerinde Tek yönlü Varyans Analizi, uymayanların analizinde ise Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması Ki-Kare Testi ile yapıldı. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Pearson Korelasyon testi ile test edildi. Analizler IBM SPSS versiyon 27.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi. Kruskal Wallis Testi için anlamlılık düzeyi ise $p = 0.017$ olarak belirlendi.

Korelasyon Katsayıları İçin Ekstra Açıklamalar

Korelasyonun derecesi, korelasyon katsayısı (r) ile ölçülür. Değeri -1 ile +1 arasında değişir. Mutlak değeri 1'e ne kadar yakınsa korelasyon (değişkenler arası

doğrusal ilişki) o kadar kuvvetlidir. Korelasyon katsayısı (r) değerinin mutlak değerine göre korelasyonun derecelendirilmesi aşağıdaki gibi olmalıdır.

Tablo 3.1. Korelasyon derecelendirmesi

Korelasyon katsayısı	Anlamı
0.05-0.30	Düşük veya önemsiz korelasyon
0.30-0.40	Düşük orta düzeyde korelasyon
0.40-0.60	Orta düzeyde korelasyon
0.60-0.70	İyi düzeyde korelasyon
0.70-0.75	Çok iyi düzeyde korelasyon
0.75-1.00	Çok güçlü korelasyon

Bir de korelasyonu istatistiksel anlamlılığı ve yönü var. P değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ise karşılaştırılan parametreler birlikte yükseliyor veya birlikte düşüyor iken, negatif yönde olması birisinin yükselirken, diğerinin düştüğü yönünde yorumlanır.

4. BULGULAR

Gruplar arasında yaş, ortalamaları arasında anlamlı fark yok iken ($p=0.102$), kemik yaşları açısından anlamlı fark olduğu ($p<0.001$), bu farkın PP grubunda yer alan hastalarda kemik yaşının hem PT grubuna göre hem de kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olmasından kaynaklandığı saptandı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Gruplar arasında boy, boy SDS, kilo, kilo SDS VKİ, VKİ SDS değerleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Tanner sınıflamasına bakıldığında; Tanner P sınıfları açısından anlamlı fark yok iken, Tanner T sınıfları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0.064$ ve $p<0.001$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların bazı sosyo-demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=10)	PT grubu (n=11)	PP grubu (n=12)	<i>p</i>
Yaş (yıl) (Ort±Ss)	8,20±0,82	8,36±0,69	8,79±0,40	0.102*
Kemik yaşı (yıl) (Ort±Ss)	8,45±0,86	8,63±0,92	10,45±0,81	<0.001*
Boy (cm) (Ort±Ss)	127,02±5,03	129,64±5,84	130,25±5,24	0.354*
Boy SDS (median (min-maks))	-0,25 (-0,80-1,59)	0,26 (-1,67-2,25)	0,03 (-1,89-1,97)	0.694**
Kilo (kg) (Ort±Ss)	27,92±3,87	29,32±6,61	31,27±6,17	0.398*
Kilo SDS (median (min-maks))	0,37 (-1-2)	-0,01 (-2-3)	0,23 (-1-2)	0.962**
VKİ (kg/m ²) (Ort±Ss)	17,22±1,81	17,35±3,43	18,27±2,64	0.612*
VKİ SDS (Ort±Ss)	0,60 (-2-2)	0,11 (-2-3)	1,02 (-1-2)	0.639**
Tanner P (n, %)	9 (% 90,0)	9 (% 81,8)	5 (% 41,7)	0.064***
1	1 (% 10,0)	2 (% 18,2)	4 (% 33,3)	
2	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	3 (% 25,0)	
2-3	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	
Tanner T (n, %)	10 (% 100,0)	1 (% 9,1)	1 (% 8,3)	<0.001***
1	0 (% 0,0)	8 (% 72,7)	7 (% 58,3)	
2	0 (% 0,0)	2 (% 18,2)	4 (% 33,3)	
2-3	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	

* Tek yönlü Varyans Analizi (Posthoc:Bonferroni), ** Kruskal Wallis Testi, *** Ki-kare Testi

4.1. PP ve PT Ve Kontrol Grubunun Laboratuvar ve Görüntüleme Özellikleri

Gruplar arasında FSH, LH, E2, Uterus longitudinal çapı, Uterus transvers çapı ve uterus ön-arka çap değerlerinin anlamlı fark yarattığı ($p<0.05$), bu farkın PP grubunda yer alan hastalardaki değerlerin hem PT hem de kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılıkta ve yüksek düzeylerde olmasından kaynaklandığı saptandı (sırasıyla $p=0.005$, $p<0.001$, $p=0.003$, $p=0.039$, $p=0.001$ ve $p=0.003$). Over hacmi değerlerinde ise anlamlı bir fark bulunmadığı belirlendi ($p=0.523$) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Grupların laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (median (min- maks)) (n=10)	PT grubu (median (min- maks)) (n=11)	PP grubu (median (min- maks)) (n=12)	p
FSH (mIU/mL)	2,12 (1,04-3,70)	2,01 (1,28-4,22)	4,18 (0,94-9,83)	0.005*
LH (mIU/mL)	0,07 (0,01-0,16)	0,06 (0,01-0,16)	0,83 (0,10-7,79)	<0.001*
E2 (pg/mL)	15 (1,61-22,90)	8,38 (0,0-22,78)	30,82 (3,47-88,54)	0.003*
Over Hacmi (mm3) (n=5)	0,50 (0,29-1,30)	0,54 (0,39-1,90)	0,76 (0,49-1,31)	0.523*
Uterus Longitudinal Çapı (n=9)	17,5 (13-35)	20 (15-30)	27,5 (19-39)	0.039*
Uterus Transvers Çapı (n=9)	7,5 (6-15)	10 (8-16)	16,5 (13-21)	0.001*
Uterus Ön-Arka Çapı (n=9)	5 (4-10)	7 (5-11)	9,75 (7-18)	0.003*

* Kruskal Wallis Testi (Posthoc: Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testi), PT; prematür telarş, PP; puberte prekoks, FSH; folikül stimulan hormon, LH; luteinizan hormon, E2;östradiol

4.2. PP PT ve Kontrol Grubunun Ses Özellikleri

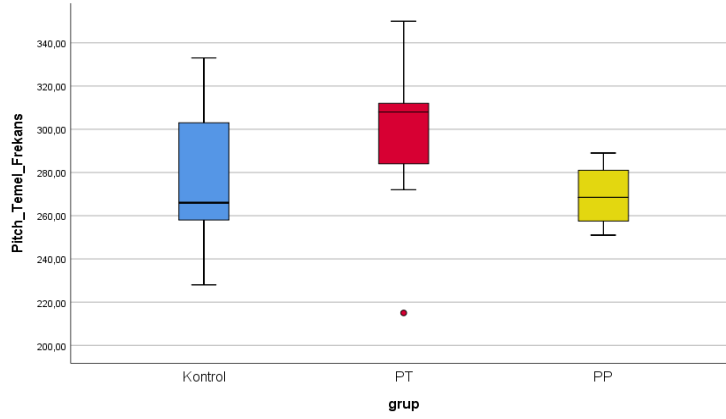
Gruplar arasında Pitch Temel Frekans düzeyleri açısından anlamlı bir fark olduğu ($p=0.041$), bu farkın PP grubunda yer alan hastalardaki değerlerin PT grubuna göre anlamlı şekilde düşük düzeylerde olmasından kaynaklandığı saptandı ($p=0.006$).

Jitter local %, Jitter rap %, Jitter ppq5 %, Jitter ddp %, Shimmer local %, Shimmer local dB %, Shimmer apq3 %, Shimmer apq5 %, Shimmer apq11 %, Shimmer dda %, mean noise to harmonics ratio (NHR) ve mean harmonics to noise ratio (HNR) dB değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

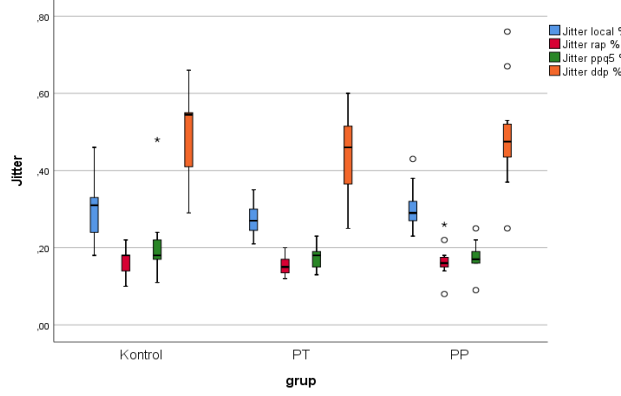
Tablo 4.3. Grupların akustik analiz sonuçlarının karşılaştırılması

	Kontrol grubu (median (min- maks)) (n=10)	PT grubu (median (min- maks)) (n=11)	PP grubu (median (min- maks)) (n=12)	p
Pitch Temel Frekans (Ort±Ss)	276 (228-333) 278,60±34,81	308 (215-350) 295,72±34,12	268,5 (251-289) 269,00±13,17	0.041*
Jitter local % (Ort±Ss)	0,31 (0,18-0,46) 0,30±0,08	0,27 (0,21-0,35) 0,27±0,04	0,29 (0,23-0,43) 0,30±0,05	0.475*
Jitter rap % (Ort±Ss)	0,18 (0,10-0,22) 0,16±0,03	0,15 (0,12-0,20) 0,15±0,02	0,16 (0,08-0,26) 0,16±0,04	0.419*
Jitter ppq5 % (Ort±Ss)	0,18 (0,11-0,48) 0,20±0,10	0,18 (0,13-0,23) 0,17±0,03	0,17 (0,09-0,25) 0,17±0,03	0.686*
Jitter ddp % (Ort±Ss)	0,54 (0,29-0,66) 0,50±0,10	0,46 (0,25-0,60) 0,43±0,10	0,47 (0,25-0,76) 0,48±0,13	0.242*
Shimmer local % (Ort±Ss)	3,5 (2-4) 3,30±0,82	3 (2-4) 3,27±0,64	3 (2-5) 2,91±0,90	0.320*
Shimmer local dB % (Ort±Ss)	0,30 (0,15-0,34) 0,28±0,06	0,27 (0,21-0,39) 0,27±0,05	0,29 (0,13-0,91) 0,37±0,24	0.829*
Shimmer apq3 % (Ort±Ss)	2 (1-2) 1,70±0,48	2 (1-3) 1,63±0,67	2 (1-3) 1,66±0,65	0.922*
Shimmer apq5 % (Ort±Ss)	2 (1-3) 2,10±0,56	2 (1-3) 2,00±0,44	2 (1-4) 2,00±0,95	0.817*
Shimmer apq11 % (Ort±Ss)	3 (1-4) 2,80±0,91	2 (2-4) 2,54±0,68	2 (1-5) 2,66±1,23	0.628*
Shimmer dda % (Ort±Ss)	5 (3-7) 5,10±1,19	5 (3-6) 4,54±1,03	5 (2-7) 4,83±1,33	0.552*
Mean noise to harmonics ratio (NHR) (Ort±Ss)	0,0070 (0,004- 0,012) 0,0078±0,0023	0,0074 (0,004- 0,016) 0,0083±0,0034	0,0079 (0,001- 0,020) 0,0086±0,0047	0.965*
Mean harmonics to noise ratio (HNR) dB (Ort±Ss)	22 (12-25) 21,20±3,48	22 (19-25) 21,81±1,60	21,5 (18-24) 21,25±1,86	0.773*

$p>0.05$ *, Kruskal Wallis Testi (Posthoc:Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testi), PT;prematür telarş, PP;puberte prekoks, PPQ; perde düzensizlik katsayısı, APQ;genlik düzensizlik katsayısı

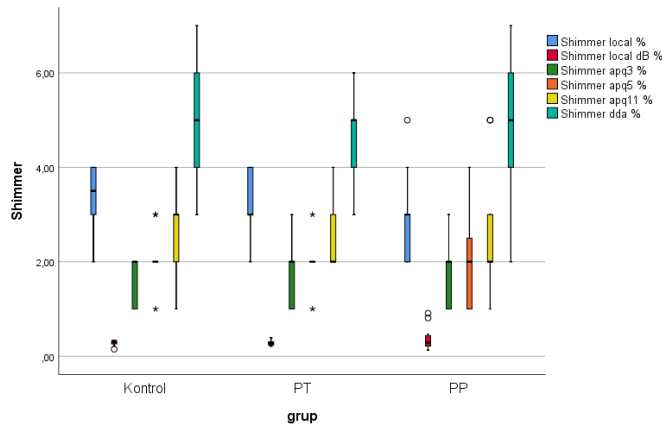


Şekil 4.1. Grupların Pitch Temel Frekans değerlerinin karşılaştırılması (p değeri: **0.041**)
PT; prematür telarş, PP; puberte prekoks

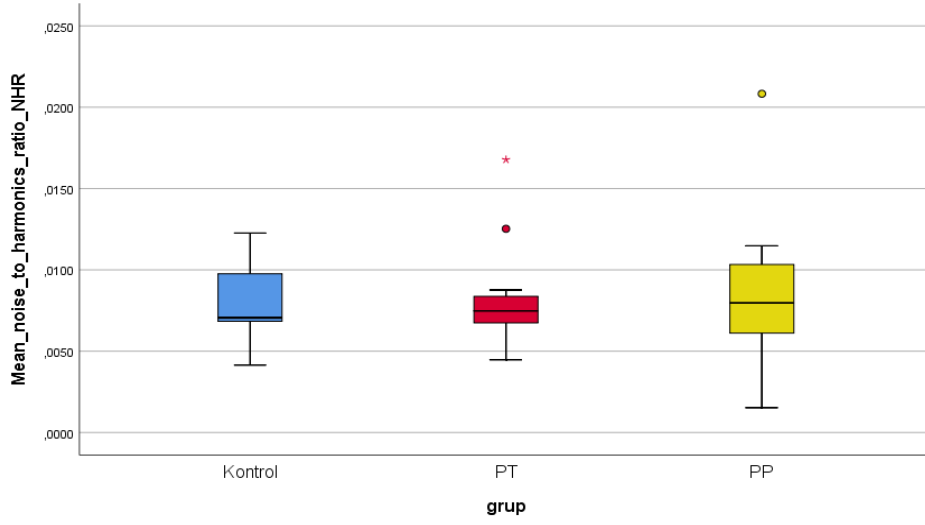


Şekil 4.2. Grupların Jitter (local %, rap %, ppq 5 %, ddp %) değerlerinin karşılaştırılması

(p değeri:local;0.475, rap;0.419, ppq5;0.686, ddp;0.242) PT; prematür telarş, PP; puberte prekoks

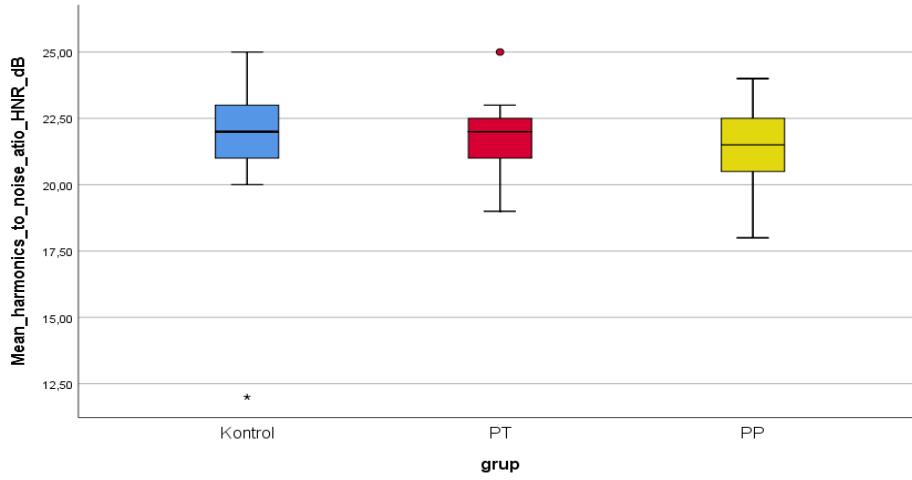


Şekil 4.3. Grupların Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %) değerlerinin karşılaştırılması (p değeri: local;0.320, local dB;0.829, apq3;0.922, apq5;0.817, apq11;0.628, dda;0.552) PT; prematür telarş, PP; puberte prekoks



Şekil 4.4. Grupların NHR değerlerinin karşılaştırılması (p değeri: 0.965)

PT; prematür telarş, PP; puberte prekoks



Şekil 4.5. Grupların HNR değerlerinin karşılaştırılması (p değeri: 0.773)

PT; prematür telarş, PP; puberte prekoks

4.3. Korelasyonlar

4.3.1 Kontrol Grup Özellikleri ile Temel Frekansın Değerlendirilmesi

Kontrol grubunda Pitch Temel Frekans değerleri ile FSH değeri arasında negatif yönde, iyi derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=-0,686$, $p=0.029$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kontrol grubunda Pitch Temel Frekans değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

	Pitch Temel Frekans	
Yaş (Yıl)	r	-,433
	p	,211
	N	10
Kemik Yaşı	r	-,106
	p	,771
	N	10
Boy	r	-,373
	p	,288
	N	10
Boy SDS	r	,119
	p	,744
	N	10
Kilo	r	-,188
	p	,603
	N	10
Kilo SDS	r	,135
	p	,709
	N	10
VKİ	r	,027
	p	,942
	N	10
VKİ SDS	r	,122
	p	,737
	N	10
FSH	r	-,686*
	p	,029
	N	10
LH	r	-,456
	p	,185
	N	10
E2	r	-,169
	p	,642
	N	10
Over Hacmi	r	,132
	p	,832
	N	5
Uterus Longitudinal Çapı	r	,076
	p	,858
	N	8
Uterus Transvers Çapı	r	-,264
	p	,528
	N	8
Uterus Ön-Arka Çapı	r	-,215
	p	,610
	N	8

*Pearson Korelasyon Testi

4.3.2. PT Grubu Özellikleri ile Temel Frekansın Değerlendirilmesi

PT grubunda Pitch Temel Frekans değerleri ile uterus transvers ve ön-arka çap ölçüm değerleri arasında negatif yönde, çok güçlü derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla $r=-0,861$, $p=0.003$ ve $r=-0,824$, $p=0.006$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. PT grubunda Pitch Temel Frekans değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

	Pitch Temel Frekans	
	r	p
Yaş (Yıl)	,417	,202
	N	11
Kemik yaşı	,069	,839
	N	11
Boy	-,367	,267
	N	11
Boy SDS	-,538	,088
	N	11
Kilo	-,111	,745
	N	11
Kilo SDS	-,216	,523
	N	11
VKİ	,025	,941
	N	11
VKİ SDS	,041	,904
	N	11
FSH	,358	,280
	N	11
LH	-,276	,412
	N	11
E2	-,079	,818
	N	11
Over Hacmi	,073	,908
	N	5
Uterus Longitudinal Çapı	-,439	,237
	N	9
Uterus Transvers Çapı	-,861	,003
	N	9
Uterus Ön-Arka Çapı	-,824	,006
	N	9

*Pearson Korelasyon Testi

4.3.3. PP Grubunun Özellikleri ile Temel Frekansın Değerlendirilmesi

PP grubunda Pitch Temel Frekans değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. PP grubunda Pitch Temel Frekans değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

		Pitch Temel Frekans
Yaş (Yıl)	r	,338
	p	,282
	N	12
Kemik yaşı	r	,472
	p	,121
	N	12
Boy	r	,038
	p	,907
	N	12
Boy SDS	r	-,116
	p	,719
	N	12
Kilo	r	,147
	p	,648
	N	12
Kilo SDS	r	,011
	p	,973
	N	12
VKİ	r	,154
	p	,634
	N	12
VKİ SDS	r	,078
	p	,810
	N	12
FSH	r	-,323
	p	,306
	N	12
LH	r	,294
	p	,354
	N	12
E2	r	-,138
	p	,669
	N	12
PİK LH	r	,019
	p	,953
	N	12
PİK_FSH	r	,080
	p	,804
	N	12
Over Hacmi	r	-,750
	p	,144
	N	5
Uterus Longitudinal Çapı	r	-,075
	p	,861
	N	8
Uterus Transvers Çapı	r	-,068
	p	,874
	N	8
Uterus Ön-Arka Çapı	r	,344
	p	,403
	N	8

*Pearson Korelasyon Testi

4.3.4. Kontrol Grubunun Özellikleri ile Jitter Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Kontrol grubunda Jitter local % değerleri ile LH değeri arasında pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0,647$, $p=0.043$).

Jitter rap % değerleri ile boy ve LH değerleri arasında pozitif yönde, çok iyi ve çok güçlü derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla $r=0,645$, $p=0.044$, $r=0,768$, $p=0.010$).

Jitter ddp % değerleri ile boy ve LH değeri arasında pozitif yönde, çok iyi ve çok güçlü derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla $r=0,639$, $p=0.047$ ve $r=0,747$, $p=0.013$) (Tablo 4.7).

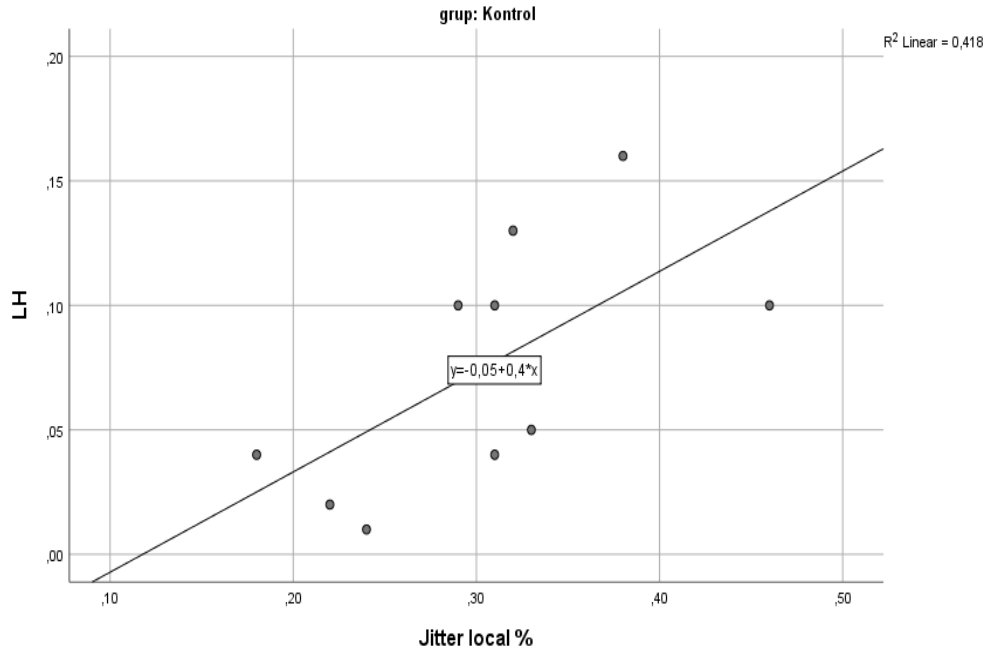
Tablo 4.7. Kontrol grubunda Jitter (local %, rap %, ppq5 %, ddp %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

		Jitter local %	Jitter rap %	Jitter ppq5 %	Jitter ddp %
Yaş (Yıl)	r	-,010	,397	,426	,396
	p	,978	,256	,219	,258
	N	10	10	10	10
Kemik Yaşı	r	,011	,500	-,013	,506
	p	,975	,141	,971	,136
	N	10	10	10	10
Boy	r	,187	,645	,184	,639
	p	,605	,044	,611	,047
	N	10	10	10	10
Boy SDS	r	,234	,263	-,232	,254
	p	,515	,463	,519	,478
	N	10	10	10	10
Kilo	r	,360	,481	,062	,490
	p	,308	,159	,865	,150
	N	10	10	10	10
Kilo SDS	r	,323	,125	-,183	,134
	p	,363	,731	,612	,713
	N	10	10	10	10

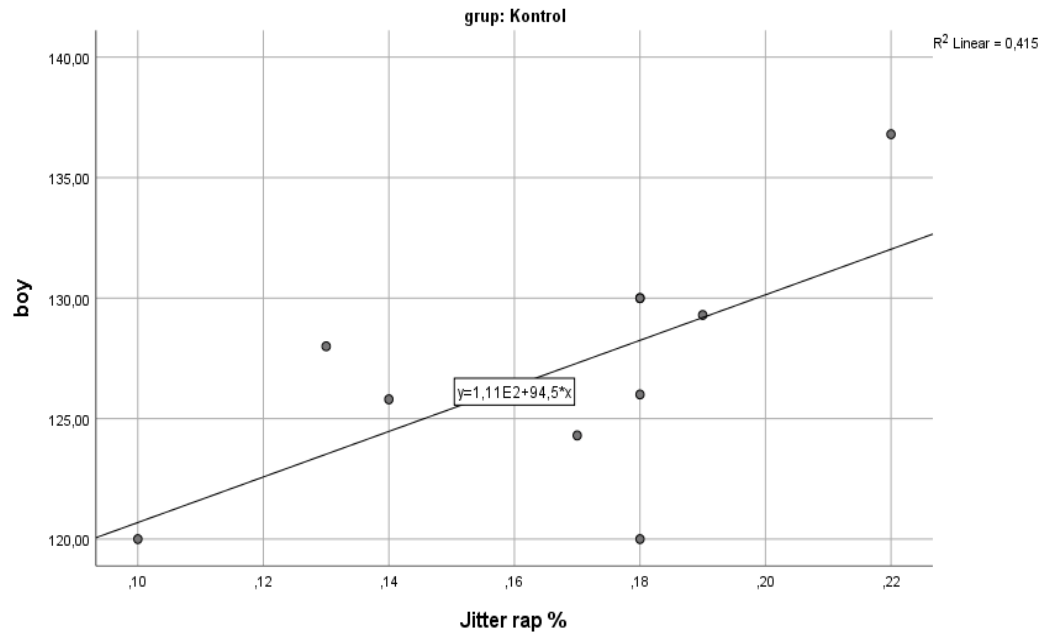
Tablo 4.7. (Devamı) Kontrol grubunda Jitter (local %, rap %, ppq5 %, ddp %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

VKİ	r	,365	,164	-,057	,184
	p	,300	,650	,876	,610
	N	10	10	10	10
VKİ SDS	r	,282	,017	-,097	,030
	p	,429	,963	,791	,935
	N	10	10	10	10
FSH	r	,371	,373	-,132	,411
	p	,292	,288	,716	,239
	N	10	10	10	10
LH	r	,647	,768	-,235	,747
	p	,043	,010	,514	,013
	N	10	10	10	10
E2	r	-,152	,206	-,115	,221
	p	,675	,568	,751	,540
	N	10	10	10	10
Over Hacmi	r	,291	,253	-,138	,269
	p	,635	,681	,825	,661
	N	5	5	5	5
Uterus Longitudinal Çapı	r	-,115	,120	-,280	,131
	p	,787	,778	,503	,757
	N	8	8	8	8
Uterus Transvers Çapı	r	,086	,434	-,339	,444
	p	,839	,283	,411	,270
	N	8	8	8	8
Uterus Ön-Arka Çapı	r	,051	,264	-,339	,271
	p	,905	,528	,411	,517
	N	8	8	8	8

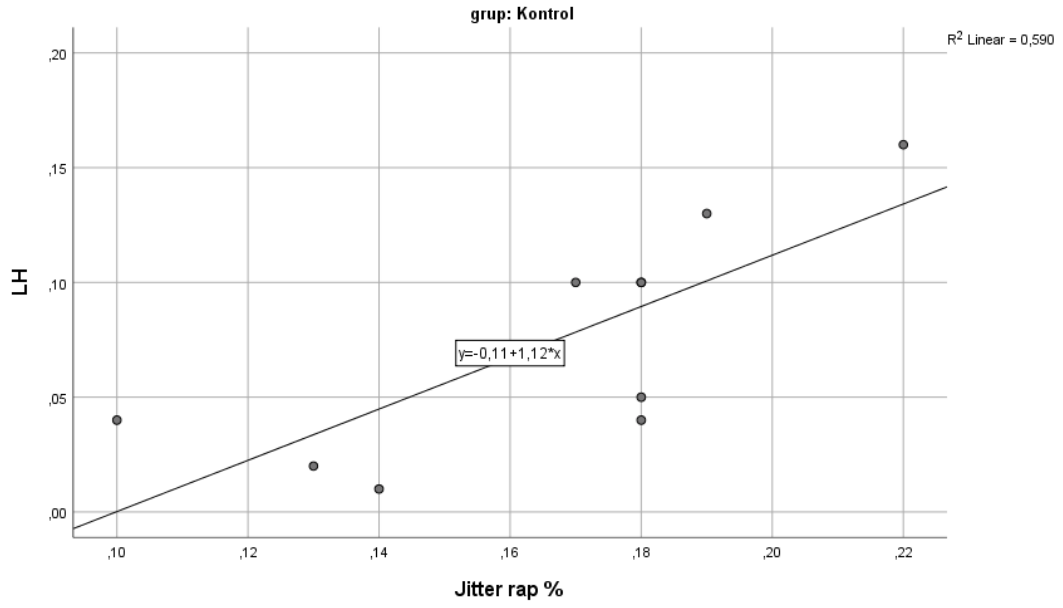
*Pearson Korelasyon Testi



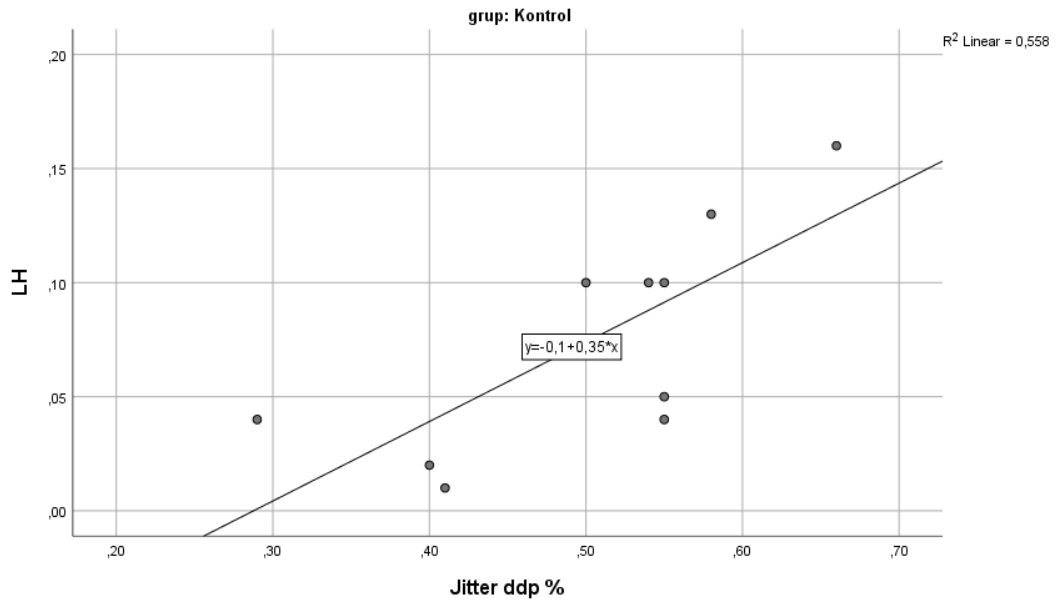
Şekil 4.6. Kontrol grubunda Jitter local % ve LH değerlerinin korelasyonu



Şekil 4.7. Kontrol grubunda Jitter rap % ve boy değerlerinin korelasyonu



Şekil 4.8. Kontrol grubunda Jitter rap % ve LH değerlerinin korelasyonu



Şekil 4.9. Kontrol grubunda Jitter ddp % ve LH değerlerinin korelasyonu

4.3.5. PT Grubunun Özellikleri ile Jitter Parametrelerinin Değerlendirilmesi

PT grubunda Jitter local % değerleri ile yaş değerleri arasında pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli, kilo, kilo SDS, VKİ ve VKİ SDS değerleri arasında ise negatif yönde, çok güçlü derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla $r=0,663$, $p=0.026$, $r=-0,759$, $p=0.007$, $r=-0,832$, $p=0.001$, $r=-0,843$, $p=0.001$ ve $r=-0,889$, $p<0.001$).

PT grubunda Jitter rap % değerleri ile kilo, kilo SDS, VKİ ve VKİ SDS değerleri arasında negatif yönde, çok iyi ve çok güçlü derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla $r=-0,716$, $p=0.013$, $r=-0,761$, $p=0.006$, $r=-0,740$, $p=0.009$ ve $r=-0,787$, $p=0.004$).

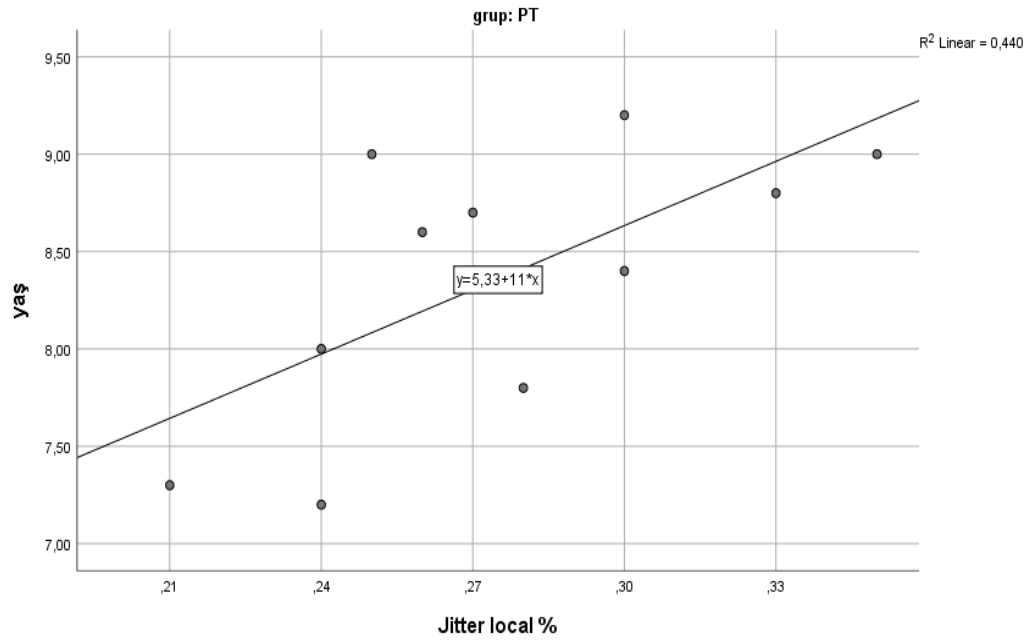
PT grubunda Jitter ppq5 % değerleri ile yaş değerleri arasında pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli kilo, kilo SDS, VKİ ve VKİ SDS değerleri arasında ise negatif yönde, iyi ve çok güçlü derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla $r=0,685$, $p=0.020$, $r=-0,684$, $p=0.020$, $r=-0,779$, $p=0.005$, $r=-0,817$, $p=0.002$ ve $r=-0,878$, $p<0.001$).

PT grubunda Jitter ddp % değerleri ile kilo SDS, VKİ ve VKİ SDS değerleri arasında ise negatif yönde, iyi derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla $r=-0,656$, $p=0.028$, $r=-0,606$, $p=0.048$ ve $r=-0,677$, $p=0.022$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. PT grubunda Jitter (local %, rap %, ppq5 %, ddp %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

		Jitter local %	Jitter rap %	Jitter ppq5 %	Jitter ddp %
Yaş (Yıl)	r	,663	,553	,685	,579
	p	,026	,077	,020	,062
	N	11	11	11	11
Kemik yaşı	r	,212	,062	,298	,175
	p	,532	,856	,374	,607
	N	11	11	11	11
Boy	r	-,060	-,183	,076	-,080
	p	,860	,590	,824	,816
	N	11	11	11	11
Boy SDS	r	-,396	-,420	-,297	-,367
	p	,228	,199	,376	,267
	N	11	11	11	11
Kilo	r	-,759	-,716	-,684	-,557
	p	0.007	,013	,020	,075
	N	11	11	11	11
Kilo SDS	r	-,832	-,761	-,779	-,656
	p	0.001	0.006	0.005	,028
	N	11	11	11	11
VKİ	r	-,843	-,740	-,817	-,606
	p	0.001	0.009	0.002	,048
	N	11	11	11	11
VKİ SDS	r	-,889	-,787	-,878	-,677
	p	<0.001	0.004	<0.001	,022
	N	11	11	11	11
FSH	r	,283	,209	,276	,424
	p	,399	,537	,411	,194
	N	11	11	11	11
LH	r	,455	,436	,487	,521
	p	,159	,181	,129	,101
	N	11	11	11	11
E2	r	,037	-,179	,083	,186
	p	,913	,599	,808	,585
	N	11	11	11	11
Over Hacmi	r	-,182	-,216	-,200	-,202
	p	,769	,727	,746	,744
	N	5	5	5	5
Uterus Longitudinal Çapı	r	-,023	-,151	,025	,078
	p	,953	,698	,950	,842
	N	9	9	9	9
Uterus Transvers Çapı	r	-,379	-,527	-,212	-,237
	p	,314	,145	,583	,539
	N	9	9	9	9
Uterus Ön-Arka Çapı	r	-,365	-,456	-,207	-,135
	p	,335	,217	,593	,729
	N	9	9	9	9

*Pearson Korelasyon Testi



Şekil 4.10. PT grubunda Jitter local % ve yaş değerlerinin korelasyonu

4.3.6. PP Grubunun Özellikleri ile Jitter Parametrelerinin Değerlendirilmesi

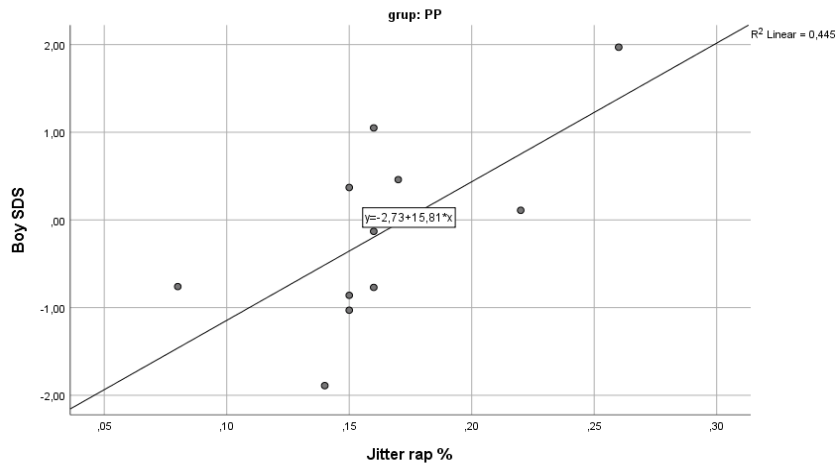
PP grubunda Jitter rap % değerleri ile kilo SDS ve boy SDS değerleri arasında pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla $r=0,667$, $p=0.018$ ve $r=0,641$, $p=0.025$).

PP grubunda Jitter ddp % değerleri ile yaş değerleri arasında negatif yönde, orta derecede kuvvetli boy SDS, kilo SDS ve over hacmi değerleri arasında ise pozitif yönde, iyi ve çok güçlü derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla $r=-,398$ $p=0.200$, $r=0,661$, $p=0.019$, $r=0,648$, $p=0.023$ ve $r=0,909$, $p=0.033$) (Tablo 4.9).

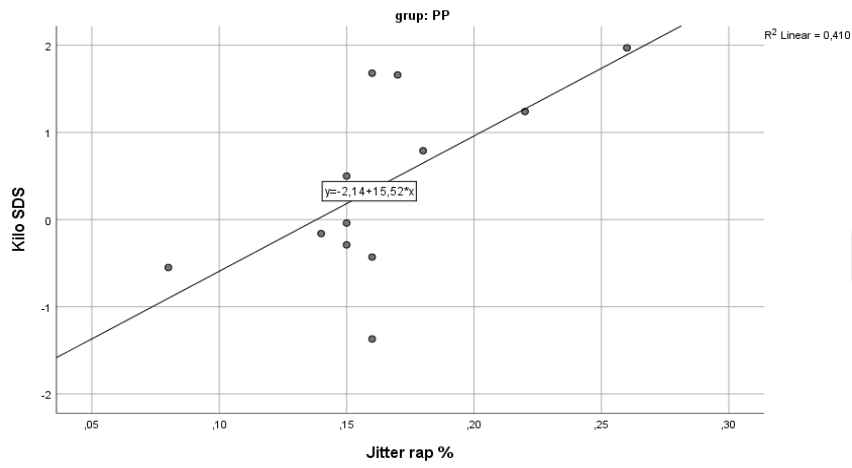
Tablo 4.9. PP grubunda Jitter (local %, rap %, ppq5 %, ddp %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

		Jitter local %	Jitter rap %	Jitter ppq5 %	Jitter ddp %
Yaş (Yıl)	r	-,323	-,422	-,414	-,398
	p	,305	,172	,181	,200
	N	12	12	12	12
Kemik yaşı	r	-,446	-,341	-,341	-,401
	p	,146	,278	,278	,197
	N	12	12	12	12
Boy	r	,466	,558	,400	,568
	p	,127	,059	,197	,054
	N	12	12	12	12
Boy SDS	r	,551	,667	,554	,661
	p	,063	,018	,062	,019
	N	12	12	12	12
Kilo	r	,424	,515	,329	,537
	p	,169	,087	,296	,072
	N	12	12	12	12
Kilo SDS	r	,527	,641	,469	,648
	p	,079	,025	,124	,023
	N	12	12	12	12
VKİ	r	,317	,398	,239	,421
	p	,315	,200	,454	,172
	N	12	12	12	12
VKİ SDS	r	,369	,435	,272	,444
	p	,237	,158	,393	,148
	N	12	12	12	12
FSH	r	,025	,065	,176	,115
	p	,937	,842	,584	,722
	N	12	12	12	12
LH	r	,027	-,504	-,520	-,443
	p	,933	,095	,083	,149
	N	12	12	12	12
E2	r	,091	,313	,352	,324
	p	,778	,321	,261	,304
	N	12	12	12	12
PİK LH	r	,024	-,098	-,062	-,059
	p	,941	,763	,848	,855
	N	12	12	12	12
PİK FSH	r	,061	,010	,038	-,012
	p	,849	,977	,906	,971
	N	12	12	12	12
Over Hacmi	r	,838	,808	,605	,909
	p	,076	,098	,279	,033
	N	5	5	5	5
Uterus Longitudinal Çapı	r	,237	,304	,255	,429
	p	,572	,464	,542	,288
	N	8	8	8	8
Uterus Transvers Çapı	r	,364	,519	,331	,656
	p	,376	,188	,424	,077
	N	8	8	8	8
Uterus Ön-Arka Çapı	r	,106	,464	,273	,496
	p	,803	,246	,513	,211
	N	8	8	8	8

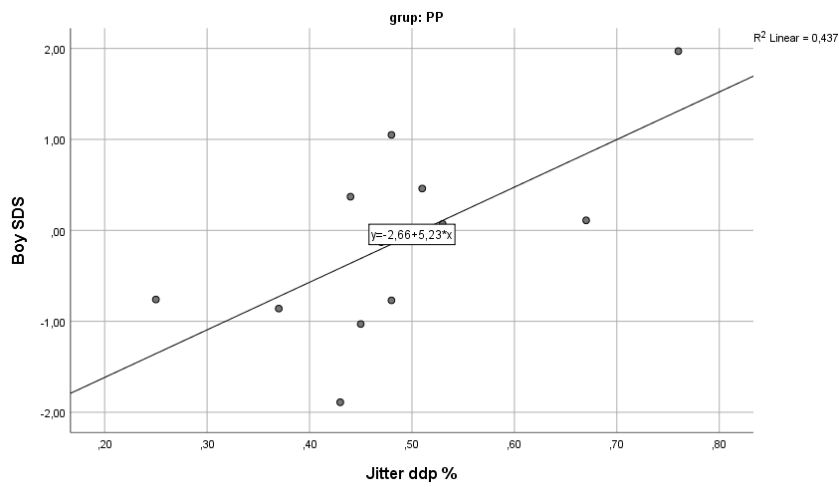
*Pearson Korelasyon Testi



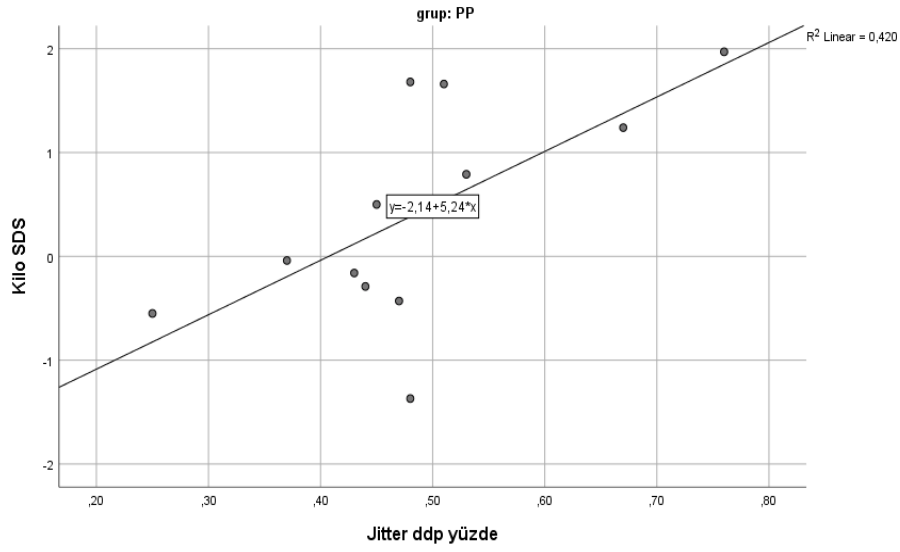
Şekil 4.11. PP grubunda Jitter rap % ve boy SDS değerlerinin korelasyonu



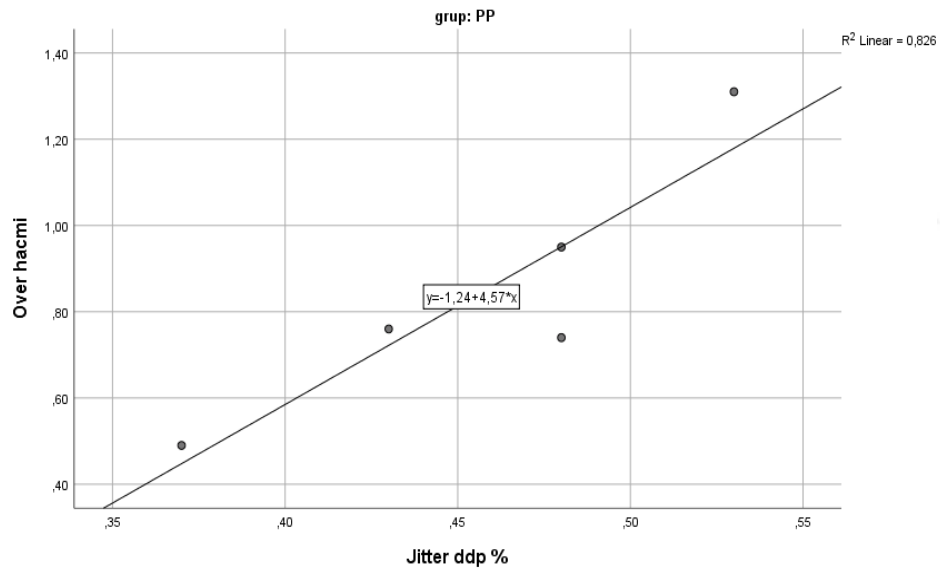
Şekil 4.12. PP grubunda Jitter rap % ve kilo SDS değerlerinin korelasyon



Şekil 4.13. PP grubunda Jitter ddp % ve boy SDS değerlerinin korelasyonu



Şekil 4.14. PP grubunda Jitter ddp % ve kilo SDS değerlerinin korelasyonu



Şekil 4.15. PP grubunda Jitter ddp % ve over hacmi değerlerinin korelasyonu

4.3.7. Kontrol Grubunun Özellikleri ile Shimmer Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Kontrol grubunda Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kontrol grubunda Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

		Shimmer local %	Shimmer local dB %	Shimmer apq3 %	Shimmer apq5 %	Shimmer apq11 %	Shimmer dda %
Yaş (Yıl)	r	,262	,073	,447	-,404	,103	-,011
	p	,464	,841	,195	,247	,777	,975
	N	10	10	10	10	10	10
Kemik yaşı	r	,258	,157	,625	,011	-,154	,435
	p	,472	,665	,053	,975	,671	,209
	N	10	10	10	10	10	10
Boy	r	,505	,269	,505	,038	,256	,269
	p	,136	,452	,136	,917	,476	,453
	N	10	10	10	10	10	10
Boy SDS	r	,271	,222	,034	,500	,204	,293
	p	,449	,537	,926	,141	,573	,411
	N	10	10	10	10	10	10
Kilo	r	,033	-,162	,081	,130	-,149	,016
	p	,928	,655	,824	,719	,682	,964
	N	10	10	10	10	10	10
Kilo SDS	r	-,174	-,205	-,240	,352	-,190	-,016
	p	,630	,570	,504	,319	,599	,965
	N	10	10	10	10	10	10
VKİ	r	-,350	-,424	-,274	,145	-,415	-,178
	p	,322	,222	,443	,688	,234	,622
	N	10	10	10	10	10	10
VKİ SDS	r	-,365	-,388	-,317	,212	-,338	-,177
	p	,299	,268	,372	,556	,339	,624
	N	10	10	10	10	10	10
FSH	r	-,006	-,153	-,193	-,282	-,138	-,263
	p	,986	,674	,594	,431	,705	,464
	N	10	10	10	10	10	10
LH	r	,122	,147	,161	-,020	,194	,251
	p	,738	,685	,656	,957	,592	,484
	N	10	10	10	10	10	10
E2	r	,498	,283	,200	,046	,203	,080
	p	,143	,428	,580	,901	,574	,826
	N	10	10	10	10	10	10
Over Hacmi	r	-,577	-,722	,216	.	-,730	-,170
	p	,308	,168	,727	-	,161	,785
	N	5	5	5	5	5	5
Uterus Longitudinal Çapı	r	,096	,134	,414	,116	-,082	,189
	p	,821	,752	,308	,785	,847	,653
	N	8	8	8	8	8	8
Uterus Transvers Çapı	r	,007	,017	,426	-,089	-,280	,182
	p	,987	,969	,293	,834	,502	,666
	N	8	8	8	8	8	8
Uterus Ön- Arka Çapı	r	-,101	-,032	,351	-,066	-,227	,108
	p	,812	,940	,394	,876	,589	,799
	N	8	8	8	8	8	8

*Pearson Korelasyon Testi

4.3.8. PT Grubunun Özellikleri ile Shimmer Parametrelerinin Değerlendirilmesi

PT grubunda Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. PT grubunda Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

		Shimmer local %	Shimmer local dB %	Shimmer apq3 %	Shimmer apq5 %	Shimmer apq11 %	Shimmer dda %
Yaş	r	,024	,175	,183	,129	-,206	,016
	p	,943	,607	,590	,705	,543	,962
	N	11	11	11	11	11	11
Kemik Yaşı	r	,015	-,048	-,153	,000	-,129	-,242
	p	,965	,888	,653	1,000	,706	,473
	N	11	11	11	11	11	11
Boy	r	,126	,126	,268	,386	-,071	-,018
	p	,712	,711	,425	,241	,835	,959
	N	11	11	11	11	11	11
Boy SDS	r	,097	,018	,159	,247	,054	,014
	p	,776	,957	,640	,465	,876	,968
	N	11	11	11	11	11	11
Kilo	r	-,018	-,067	-,397	,071	,282	-,477
	p	,957	,845	,227	,836	,400	,138
	N	11	11	11	11	11	11
Kilo SDS	r	-,040	-,115	-,347	,042	,270	-,373
	p	,907	,737	,295	,903	,422	,259
	N	11	11	11	11	11	11
VKİ	r	-,069	-,116	-,544	-,059	,364	-,513
	p	,839	,733	,084	,864	,271	,106
	N	11	11	11	11	11	11
VKİ SDS	r	-,143	-,205	-,579	-,114	,285	-,533
	p	,674	,546	,062	,739	,396	,091
	N	11	11	11	11	11	11
FSH	r	-,347	-,201	-,178	,029	-,253	-,334
	p	,296	,553	,602	,932	,453	,316
	N	11	11	11	11	11	11
LH	r	-,194	-,133	,302	,149	-,170	,294
	p	,568	,697	,366	,662	,617	,380
	N	11	11	11	11	11	11
E2	r	-,251	-,404	-,364	-,282	-,337	-,434
	p	,457	,218	,270	,401	,310	,182
	N	11	11	11	11	11	11
Over Hacmi	r	.	-,434	-,702	-,737	-,343	-,709
	p	-	,466	,186	,156	,572	,180
	N	5	5	5	5	5	5
Uterus Longitudinal Çapi	r	,368	,178	,160	,080	,412	,304
	p	,329	,646	,682	,839	,271	,427
	N	9	9	9	9	9	9
Uterus Transvers Çapi	r	-,100	-,438	-,204	-,216	-,252	-,183
	p	,798	,238	,599	,577	,513	,637
	N	9	9	9	9	9	9
Uterus Ön-Arka Çapi	r	-,259	-,576	-,378	-,401	-,267	-,286
	p	,500	,105	,316	,285	,487	,456
	N	9	9	9	9	9	9

*Pearson Korelasyon Testi

4.3.9. PP Grubunun Özellikleri ile Shimmer Parametrelerinin Değerlendirilmesi

PP grubunda Shimmer local % değerleri ile over hacmi değerleri arasında negatif yönde, çok güçlü derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=-0,902$, $p=0.036$).

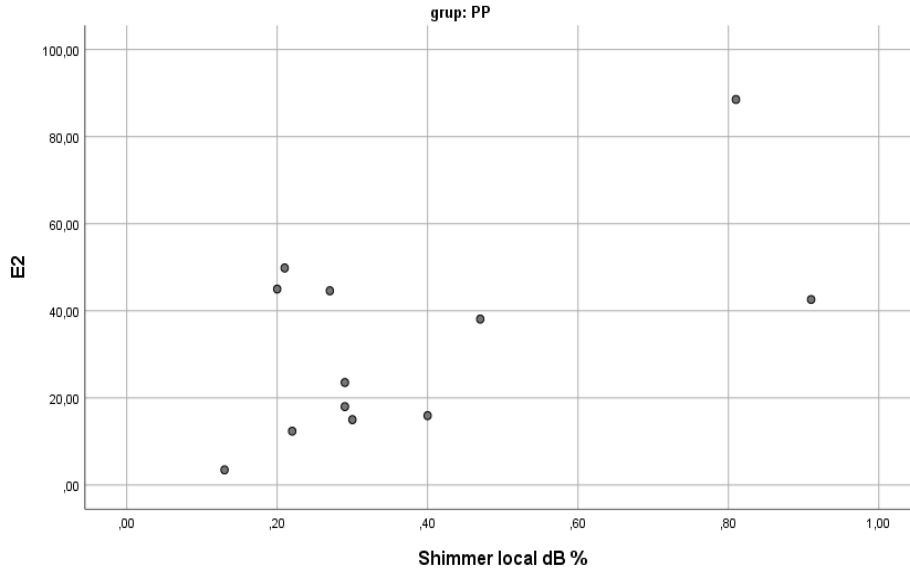
PP grubunda Shimmer local dB % değerleri ile E2 değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli, over hacmi değerleri arasında ise negatif yönde, çok güçlü derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla $r=0,591$, $p=0.043$, ve $r=-0,927$, $p=0.023$)

PP grubunda Shimmer apq5 değerleri ile over hacmi değerleri arasında negatif yönde, çok güçlü derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=-0,902$, $p=0.036$).

PP grubunda Shimmer dda % değerleri ile LH ve over hacmi değerleri arasında negatif yönde, iyi ve çok güçlü derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla $r=-0,659$, $p=0.020$ ve sırasıyla $r=-0,902$, $p=0.036$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. PP grubunda Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

		Shimmer local %	Shimmer local dB %	Shimmer apq3 %	Shimmer apq5 %	Shimmer apq11 %	Shimmer dda %
Yaş (Yıl)	r	-,076	-,478	-,285	-,304	,030	-,336
	p	,814	,116	,369	,337	,926	,285
	N	12	12	12	12	12	12
Kemik yaşı	r	-,130	-,299	-,459	-,294	,121	-,342
	p	,688	,345	,133	,354	,707	,276
	N	12	12	12	12	12	12
Boy	r	-,010	,023	-,018	-,069	-,212	-,044
	p	,974	,942	,956	,831	,508	,892
	N	12	12	12	12	12	12
Boy SDS	r	,122	,249	,193	,161	-,124	,176
	p	,705	,434	,547	,618	,700	,584
	N	12	12	12	12	12	12
Kilo	r	-,087	-,035	-,124	-,199	-,269	-,100
	p	,788	,915	,700	,535	,397	,758
	N	12	12	12	12	12	12
Kilo SDS	r	,014	,080	,027	-,051	-,207	,061
	p	,965	,805	,933	,876	,518	,850
	N	12	12	12	12	12	12
VKİ	r	-,108	-,077	-,156	-,234	-,236	-,098
	p	,739	,813	,628	,464	,460	,763
	N	12	12	12	12	12	12
VKİ SDS	r	-,046	-,085	-,067	-,164	-,186	-,032
	p	,887	,793	,837	,611	,563	,921
	N	12	12	12	12	12	12
FSH	r	-,313	-,172	-,354	-,326	-,234	-,115
	p	,322	,592	,260	,302	,465	,721
	N	12	12	12	12	12	12
LH	r	-,233	-,001	-,459	-,278	-,435	-,659
	p	,465	,998	,133	,381	,157	,020
	N	12	12	12	12	12	12
E2	r	,063	,591	-,172	,098	-,079	,037
	p	,846	,043	,593	,761	,808	,909
	N	12	12	12	12	12	12
PİK LH	r	-,120	-,325	-,002	-,198	-,053	-,031
	p	,709	,302	,996	,538	,870	,925
	N	12	12	12	12	12	12
PİK FSH	r	-,145	-,443	-,091	-,236	,031	,039
	p	,652	,149	,778	,460	,925	,905
	N	12	12	12	12	12	12
Over Hacmi	r	-,902	-,927	-,839	-,902	-,857	-,902
	p	,036	,023	,076	,036	,063	,036
	N	5	5	5	5	5	5
Uterus Longitudinal Çapı	r	,033	,720	,017	,238	-,238	,107
	p	,938	,044	,967	,571	,571	,801
	N	8	8	8	8	8	8
Uterus Transvers Çapı	r	-,185	,303	-,134	-,107	-,306	-,018
	p	,660	,466	,752	,801	,461	,966
	N	8	8	8	8	8	8
Uterus Ön-Arka Çapı	r	,240	,263	,141	,158	,063	,158
	p	,567	,529	,739	,708	,881	,708
	N	8	8	8	8	8	8



Şekil 4.16. PP grubunda Shimmer local dB % ve E2 değerlerinin korelasyonu

4.3.10. Kontrol Grubunun Özellikleri ile NHR ve HNR Değerlendirilmesi

Kontrol grubunda NHR değerleri ile boy ve kilo değerleri arasında pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla $r=0,649$, $p=0,042$ ve $r=0,687$, $p=0,028$) (Tablo 4.13).

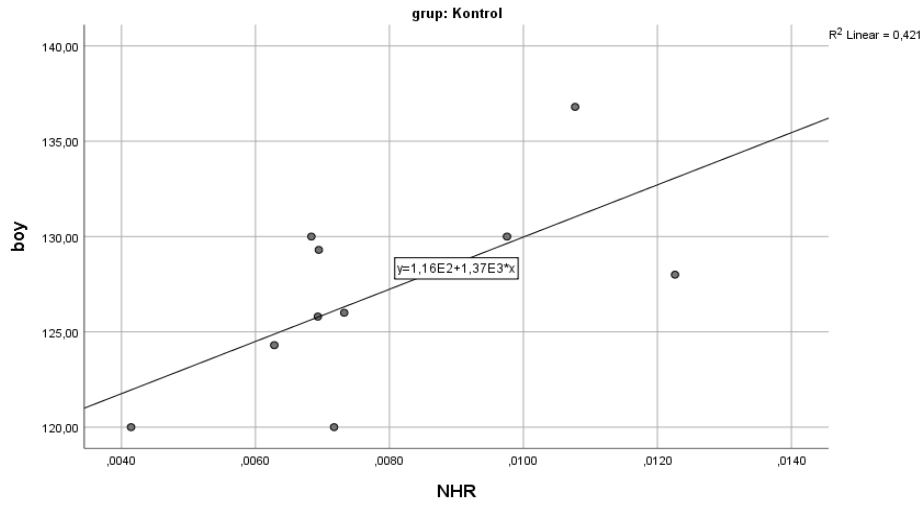
Tablo 4.13. Kontrol grubunda NHR ve HNR değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

		NHR	HNR
Yaş (Yıl)	r	,189	-,209
	p	,602	,563
	N	10	10
Kemik Yaşı	r	,308	-,236
	p	,387	,512
	N	10	10
Boy	r	,649	-,363
	p	,042	,302
	N	10	10
Boy SDS	r	,492	-,126
	p	,149	,729
	N	10	10
Kilo	r	,687	-,346
	p	,028	,328
	N	10	10
Kilo SDS	r	,427	-,139
	p	,218	,701
	N	10	10

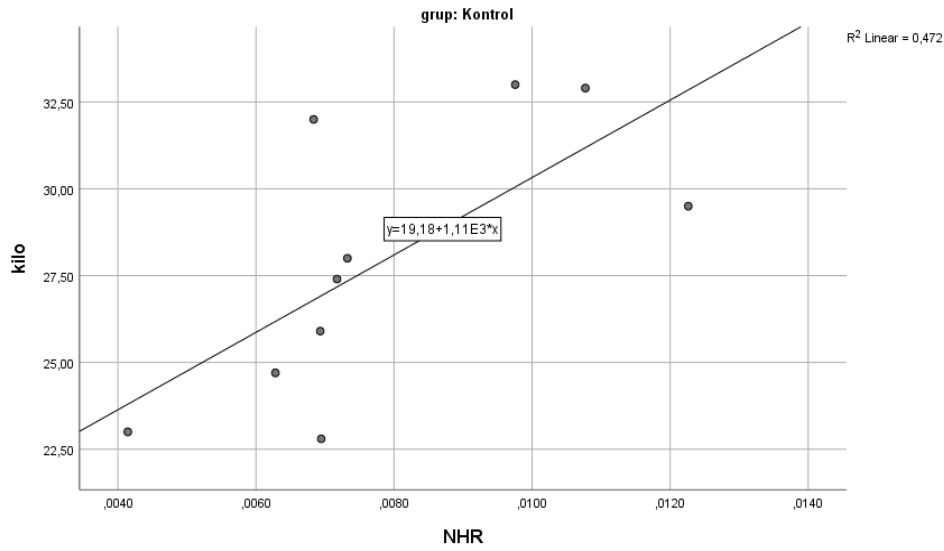
Tablo 4.13.(Devamı) Kontrol grubunda NHR ve HNR değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

VKİ	r	,425	-,195
	p	,221	,590
	N	10	10
VKİ SDS	r	,333	-,140
	p	,348	,700
	N	10	10
FSH	r	,250	-,189
	p	,486	,601
	N	10	10
LH	r	,168	,159
	p	,642	,660
	N	10	10
E2	r	,315	-,171
	p	,375	,638
	N	10	10
Over Hacmi	r	,347	-,216
	p	,568	,727
	N	5	5
Uterus Longitudinal Çapı	r	-,043	-,130
	p	,919	,760
	N	8	8
Uterus Transvers Çapı	r	,040	-,259
	p	,926	,535
	N	8	8
Uterus Ön-Arka Çapı	r	-,095	-,133
	p	,823	,753
	N	8	8

*Pearson Korelasyon Testi



Şekil 4.17. Kontrol grubunda NHR ve boy değerlerinin korelasyonu



Şekil 4.18. Kontrol grubunda NHR ve kilo değerlerinin korelasyonu

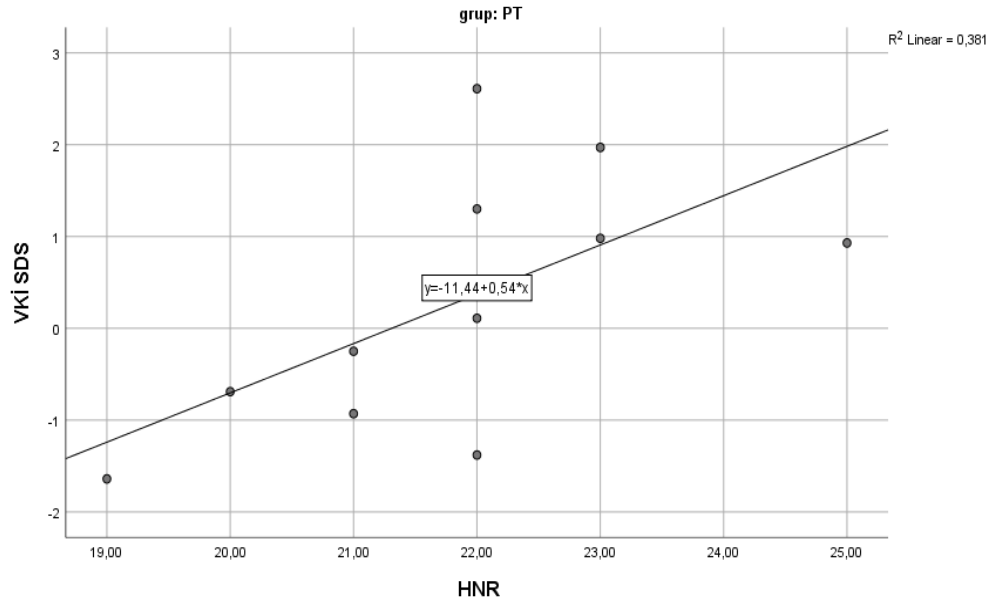
4.3.11. PT Grubunun Özellikleri ile NHR ve HNR Değerlendirilmesi

PT grubunda HNR değerleri ile VKİ SDS değerleri arasında pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0,617$, $p=0.043$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. PT grubunda NHR ve HNR değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

		NHR	HNR
Yaş	r	,061	-,187
	p	,858	,582
	N	11	11
Kemik yaşı	r	-,065	-,049
	p	,850	,886
	N	11	11
Boy	r	,573	-,487
	p	,066	,128
	N	11	11
Boy SDS	r	,484	-,339
	p	,132	,307
	N	11	11
Kilo	r	-,278	,289
	p	,407	,389
	N	11	11
Kilo SDS	r	-,205	,283
	p	,546	,399
	N	11	11
VKİ	r	-,539	,528
	p	,087	,095
	N	11	11
VKİ SDS	r	-,570	,617
	p	,067	,043
	N	11	11
FSH	r	-,269	,511
	p	,424	,108
	N	11	11
LH	r	,532	-,193
	p	,092	,570
	N	11	11
E2	r	,024	,345
	p	,944	,299
	N	11	11
Over Hacmi	r	-,253	-,117
	p	,681	,852
	N	5	5
Uterus Longitudinal Çapı	r	,507	-,340
	p	,164	,370
	N	9	9
Uterus Transvers Çapı	r	,572	-,211
	p	,107	,586
	N	9	9
Uterus Ön-Arka Çapı	r	,466	-,139
	p	,206	,722
	N	9	9

*Pearson Korelasyon Testi



Şekil 4.19. PT grubunda HNR ve VKİ SDS değerlerinin korelasyonu

4.3.12. PP Grubunun Özellikleri ile NHR ve HNR Değerlendirilmesi

PP grubunda NHR ve HNR değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. PP grubunda NHR ve HNR değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

		NHR	HNR
Yaş	r	-,021	-,033
	p	,947	,919
	N	12	12
Kemik yaşı	r	-,069	,098
	p	,831	,763
	N	12	12
Boy	r	,047	,132
	p	,886	,682
	N	12	12
Boy SDS	r	,138	,049
	p	,670	,879
	N	12	12
Kilo	r	-,118	,441
	p	,714	,151
	N	12	12
Kilo SDS	r	-,031	,396
	p	,925	,202
	N	12	12
VKİ	r	-,165	,533
	p	,609	,074
	N	12	12
VKİ SDS	r	-,122	,472
	p	,706	,121
	N	12	12
FSH	r	,129	-,056
	p	,689	,862
	N	12	12
LH	r	-,402	-,329
	p	,195	,297
	N	12	12
E2	r	,007	,560
	p	,984	,058
	N	12	12
PİK LH	r	-,077	,212
	p	,812	,508
	N	12	12
PİK FSH	r	,091	,059
	p	,778	,855
	N	12	12
Over Hacmi	r	-,788	,517
	p	,113	,372
	N	5	5
Uterus Longitudinal Çapı	r	-,281	,522
	p	,501	,184
	N	8	8
Uterus Transvers Çapı	r	-,147	,553
	p	,729	,155
	N	8	8
Uterus Ön-Arka Çapı	r	,108	,494
	p	,799	,214
	N	8	8

*Pearson Korelasyon Testi

4.3.11. Tüm Grup Özellikleri ile Temel Frekans ve Jitter Paramaterelerinin Korelasyonu

Tüm hasta grubunda Pitch Temel Frekans değerleri ile uterus transvers çap değerleri arasında negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=-0,455$, $p=0.022$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Tüm hasta grubunda Pitch Temel Frekans, Jitter (local %, rap %, ppq5 %, ddp %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

		Pitch Temel Frekans	Jitter local %	Jitter rap %	Jitter ppq5 %	Jitter ddp %
Yaş (Yıl)	r	-,077	,103	,163	,234	,211
	p	,670	,569	,366	,191	,238
	N	33	33	33	33	33
Kemik yaşı	r	-,171	,016	,054	-,113	,078
	p	,342	,930	,767	,532	,666
	N	33	33	33	33	33
Boy	r	-,255	,175	,334	,109	,305
	p	,152	,331	,057	,545	,085
	N	33	33	33	33	33
Boy SDS	r	-,170	,101	,199	-,036	,134
	p	,344	,574	,267	,844	,457
	N	33	33	33	33	33
Kilo	r	-,108	,050	,140	-,086	,114
	p	,551	,783	,437	,633	,529
	N	33	33	33	33	33
Kilo SDS	r	-,072	,021	,058	-,153	,009
	p	,692	,907	,750	,397	,959
	N	33	33	33	33	33
VKİ	r	-,010	-,028	-,007	-,167	-,024
	p	,958	,878	,971	,354	,893
	N	33	33	33	33	33
VKİ SDS	r	,011	-,024	-,032	-,167	-,060
	p	,952	,894	,861	,354	,740
	N	33	33	33	33	33

Tablo 4.16.(Devamı) Tüm hasta grubunda Pitch Temel Frekans, Jitter (local %, rap %, ppq5 %, ddp %) değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

		Pitch Temel Frekans	Jitter local %	Jitter rap %	Jitter ppq5 %	Jitter ddp %
FSH	r	-,279	,170	,145	-,041	,212
	p	,116	,343	,421	,821	,237
	N	33	33	33	33	33
LH	r	-,111	,083	-,260	-,219	-,183
	p	,540	,647	,144	,220	,307
	N	33	33	33	33	33
E2	r	-,260	,102	,233	,032	,276
	p	,144	,574	,193	,858	,120
	N	33	33	33	33	33
PİK LH	r	-,156	,080	-,010	-,088	,028
	p	,385	,656	,957	,627	,878
	N	33	33	33	33	33
PİK FSH	r	-,257	,132	,075	-,080	,090
	p	,148	,464	,678	,657	,620
	N	33	33	33	33	33
Over Hacmi	r	-,045	,143	,044	-,149	,112
	p	,873	,611	,875	,597	,691
	N	15	15	15	15	15
Uterus Longitudinal Çapı	r	-,247	-,125	-,028	-,245	,049
	p	,234	,552	,896	,237	,815
	N	25	25	25	25	25
Uterus Transvers Çapı	r	-,455	-,147	-,063	-,342	-,017
	p	,022	,485	,764	,095	,936
	N	25	25	25	25	25
Uterus Ön-Arka Çapı	r	-,341	-,154	-,016	-,279	,017
	p	,095	,462	,940	,177	,935
	N	25	25	25	25	25

*Pearson Korelasyon Testi

4.3.12. Tüm Grup Özellikleri ile Shimmer Paramatereleri, NHR ve HNR nin Korelasyonu

Tüm hasta grubunda Shimmer local dB% değerleri ile E2 ve Uterus longitudinal çap değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli, over hacmi değerleri arasında ise negatif yönde, çok güçlü derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla $r=0,571$, $p=0.001$, $r=0,539$, $p=0.005$ ve $r=-0,553$, $p=0.032$).

Tüm hasta grubunda Shimmer apq3% değerleri ile VKİ ve over hacmi değerleri arasında negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla $r=-0,346$, $p=0.048$ ve $r=-0,535$, $p=0.040$).

Tüm hasta grubunda Shimmer apq5% değerleri ile over hacmi değerleri arasında negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=-0,583$, $p=0.022$).

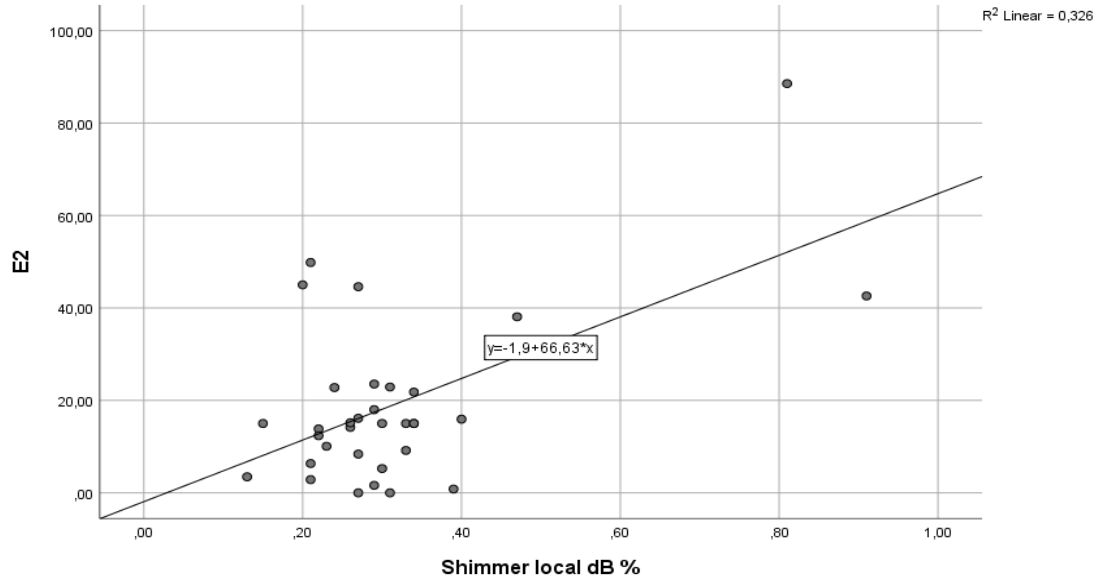
Tüm hasta grubunda Shimmer apq11% değerleri ile VKİ ve over hacmi değerleri arasında negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=-0,524$, $p=0.045$).

Tüm hasta grubunda Shimmer dda% değerleri ile LH ve over hacmi değerleri arasında negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla $r=-0,354$, $p=0.043$ ve $r=-0,610$, $p=0.016$). (Tablo 4.17).

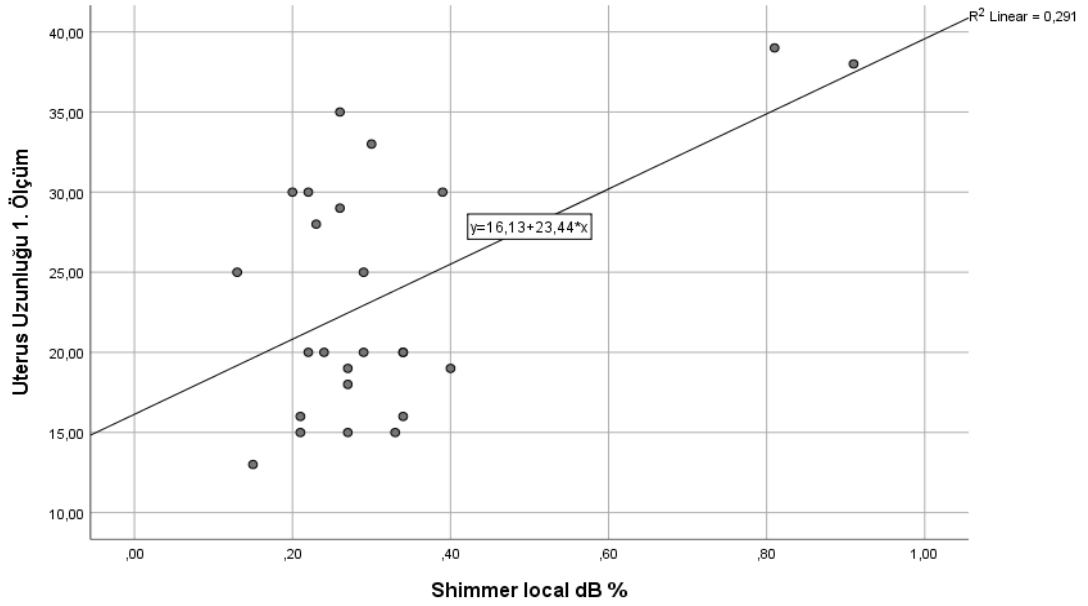
Tablo 4.17. Tüm hasta grubunda Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %), NHR ve HNR değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasındaki korelasyon

		Shimmer local%	Shimmer local dB%	Shimmer apq3%	Shimmer apq5%	Shimmer apq11%	Shimmer dda%	NHR	HNR
Yaş (Yıl)	r	-,003	-,018	,121	-,193	-,016	-,092	,084	-,162
	p	,988	,922	,503	,283	,930	,609	,641	,368
	N	33	33	33	33	33	33	33	33
Kemik yaşı	r	-,147	,124	-,056	-,118	-,022	-,053	,057	-,094
	p	,413	,491	,758	,514	,905	,768	,754	,602
	N	33	33	33	33	33	33	33	33
Boy	r	,127	,102	,195	,044	-,065	,014	,339	-,208
	p	,482	,574	,276	,807	,718	,939	,053	,246
	N	33	33	33	33	33	33	33	33
Boy SDS	r	,159	,122	,144	,224	-,010	,114	,308	-,098
	p	,377	,499	,426	,210	,955	,526	,081	,586
	N	33	33	33	33	33	33	33	33
Kilo	r	-,087	,024	-,204	-,079	-,093	-,205	-,046	,101
	p	,629	,896	,255	,663	,608	,252	,798	,576
	N	33	33	33	33	33	33	33	33
Kilo SDS	r	-,059	,015	-,195	,055	-,048	-,114	-,023	,127
	p	,744	,933	,277	,760	,789	,527	,900	,482
	N	33	33	33	33	33	33	33	33
VKİ	r	-,173	-,036	-,346	-,110	-,076	-,252	-,212	,224
	p	,336	,843	,048	,543	,675	,157	,237	,210
	N	33	33	33	33	33	33	33	33
VKİ SDS	r	-,176	-,070	-,339	-,061	-,062	-,223	-,211	,223
	p	,328	,698	,054	,738	,730	,213	,239	,213
	N	33	33	33	33	33	33	33	33
FSH	r	-,328	,052	-,212	-,236	-,173	-,137	,092	-,032
	p	,062	,774	,236	,187	,336	,447	,613	,860
	N	33	33	33	33	33	33	33	33
LH	r	-,254	,162	-,242	-,208	-,273	-,354	-,216	-,158
	p	,153	,367	,175	,245	,124	,043	,227	,379
	N	33	33	33	33	33	33	33	33
E2	r	-,071	,571	-,112	,027	-,043	,004	,061	,153
	p	,697	,001	,535	,882	,813	,982	,735	,396
	N	33	33	33	33	33	33	33	33
PİK LH	r	-,190	-,053	,006	-,150	-,028	-,008	-,006	,047
	p	,289	,768	,974	,405	,879	,966	,974	,795
	N	33	33	33	33	33	33	33	33
PİK FSH	r	-,262	-,064	-,068	-,163	-,008	-,010	,085	-,020
	p	,141	,722	,708	,366	,963	,957	,637	,913
	N	33	33	33	33	33	33	33	33
Over Hacmi	r	-,451	-,553	-,535	-,583	-,524	-,610	-,119	-,090
	p	,092	,032	,040	,022	,045	,016	,673	,749
	N	15	15	15	15	15	15	15	15
Uterus Longitudinal Çapı	r	,008	,539	,105	,093	-,042	,081	,047	-,046
	p	,971	,005	,618	,658	,842	,702	,823	,828
	N	25	25	25	25	25	25	25	25
Uterus Transvers Çapı	r	-,242	,352	-,079	-,151	-,133	-,097	-,011	-,085
	p	,244	,084	,707	,473	,528	,644	,960	,685
	N	25	25	25	25	25	25	25	25
Uterus Ön-Arka Çapı	r	-,139	,329	-,057	-,061	-,017	-,059	,044	,027
	p	,507	,108	,785	,773	,934	,780	,833	,897
	N	25	25	25	25	25	25	25	25

*Pearson Korelasyon Testi



Şekil 4.20. Tüm hasta grubunda Shimmer local dB% ve E2 değerlerinin korelasyonu



Şekil 4.21. Tüm hasta grubunda Shimmer local dB% ve uterus longitudinal çap değerlerinin korelasyonu

5. TARTIŞMA

Puberte hipotalamustan GnRH salgılanması ve HHG aksının uyarılması ile başlar (177). GnRH salgısı hipofizden pulsatil LH ve FSH salınmasına neden olur. Gonadların aktive olması ile gonadal steroidler olan E2 ve testosteron salgılanmaya başlar (177).

PP, sekonder cinsiyet karakterlerinin toplum ortalamasına göre erken gelişimi ile karakterize klinik bir durumdur. Puberte prekoks; SPP, PPP ve normal pubertenin varyantları olmak üzere sınıflandırılabilir (178, 179). Yücel Ekici, Demet Akbaş (180) ve ark. ları SPP tanısı almış 6-9 yaş aralığında 54 kız çocuğu ve kontrol grubu olarak 51 sağlıklı prepubertal kız çocuğu içeren pubertede ses değişimini incelemiştir. Bizim çalışmamızda 7-9 yaş aralığında 12 PP, 11 PT ve 10 sağlıklı kontrol kız grubu olmak üzere 3 grup mevcuttu. Örneklem sayımız bu çalışmaya göre az olup bu çalışmadan farklı olarak PT grubunu da çalışmamıza dahil ettik.

Yücel Ekici, Demet Akbaş (180) ve ark. larının çalışmasında hasta grubunun ve kontrol grubunun ortalama ondalık yaşı sırasıyla 8.14 ± 1.22 ve 8.34 ± 0.99 yıl olarak bulundu. Bizim çalışma gruplarımız 7-9 yaş kız hasta olarak belirlediğimiz için gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı. Yaş ortalamaları kontrol grubunda $8,20 \pm 0,82$, PT grubunda $8,36 \pm 0,69$ ve PP grubunda $8,79 \pm 0,40$ yıl olarak saptandı.

SPP ve PT ayırıcı tanısında kullanılan parametreler bazal/pik LH düzeyi, over volümü, boy SS değeri ve östrodiol düzeyidir. SPP ve PT olgularını ayırt etmede antropometrik ölçümler önemli değişkenlerdir. SPP olgularında, kemik yaşında ilerilik, büyüme hızında ve vücut ağırlığında artış cinsiyet hormonlarının etkileri nedeni ile beklenen bulgulardır (181).Kendirci and Kaba (182)'nin yaptığı çalışmada SPP'li olguların PT'li yaşlılarından daha uzun boylu olduklarını, daha yüksek LH, FSH ve östrodiol düzeylerine, kemik yaşlarının daha ileri ve kemik yaşı/takvim yaşı oranlarının daha yüksek olduğunu, ayırıcı tanıda en önemli parametrenin bazal LH düzeyi olduğunu saptamıştır. Biz ise çalışmamızda PP grubunun hem PT grubuna göre hem de kontrol grubuna göre kemik yaşının ileri olduğunu, telarş puanının yüksek olduğu, daha yüksek FSH, LH, E2, değerlerinin olduğunu belirledik. Aynı şekilde Della Manna, Setian (183) ve ark. ları tarafından yapılan çalışmada SPP'li

hastalarda kemik yaşının ileri, boy ve büyüme hızının yanı sıra uterus ve over hacimlerinin artmış olduğu saptanmıştır. Vurallı, Gönç (184) ve ark. larının çalışmasında SPP'li olguların tanıda kemik yaşı, boy ve VKİ SS'ları PT'li hastalardan daha yüksek bulunmuştur.

Kılıç, Durmuş (185) ve ark. larının yaptığı çalışmada ise SPP olgularında boy, ağırlık ve VKİ-SS değerlerini PT grubuna göre anlamlı yüksek saptamıştır. Bizim çalışmamızda gruplar arasında boy, boy SDS, kilo, kilo SDS VKİ, VKİ SDS değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Çatlı, Erdem (186) çalışmasında ise SPP grubunda VKİ-SS değeri PT grubuna göre iki kat yüksek saptanmış, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda SPP'li olgularımızın bazal LH düzeyleri PT'li ve sağlıklı yaşlılarından daha yüksek saptanırken, SPP tanısı ve PT ayırıcı tanısında kullanılan parametreler arasında en önemlisinin bazal LH düzeyi olduğu bulundu. Bu sonuç, bazal LH düzeyinin SPP tanısında tarama testi olarak kullanılabileceği bilgisini desteklemektedir.

Pelvik USG, ucuz, kolay ulaşılabilir, hızlı, güvenilir, tekrarlanabilir oluşu ve invazif olmayışı, radyasyon maruziyetine neden olmaması gibi iyi bilinen avantajları nedeniyle kızların iç genital organ görüntülenmesinde sıklıkla kullanılır. Uterus ve overlerin büyüklüğü, fundo-servikal oran, endometriyal kalınlık, over foliküllerinin boyutu ve dağılımı hakkında detaylı bilgi sağlar (187, 188). Kendirci and Kaba (182) nın yaptığı çalışmada SPP'li olguların PT'li yaşlılarından daha büyük over ve uterus volümlerine sahip olduklarını ifade etmiştir. Haber, Wollmann (174) ve ark.'nın çalışmalarında, SPP olan hastaları PT'li hastalardan ayırt etmede uterus ve over boyutlarının ölçümlerinin faydalı olduğunu bildirmişlerdir. Battaglia, Mancini (76) ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada uterus uzunluğu ve over volümlerinin SPP'li hastalarda artmış olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda PP grubunun hem PT grubuna göre hem de kontrol grubuna göre daha yüksek uterus uzunluğu olduğu ve anlamlı fark yarattığını belirledik fakat bizim çalışmamızda 3 grup arasında over hacmi açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Akustik ses analizi, farklı ses gerçeklikleri için normatif veya temel veriler sağlar ve bize objektif veriler sunar. Akustik analizde elde edilen önemli miktarda bilgi hala çok az bilinmektedir (156, 159). Ses fizyolojisi ve bilimi yeni gelişmelerle birlikte klinisyenlere fonasyonu daha iyi anlamak için bol miktarda nesnel ve

niceliksel veri sağlayan bir prosedürdür (157). Normal standartlar ses profesyonellerine rehberlik etmek için önemlidir, çünkü normal ses kişisel bir özellik olduğu ve hiçbir ses diğerine mükemmel şekilde eşit olmadığı için büyük ölçüde değişir (157, 165). Geniş bir normal ses yelpazesi vardır bu durum muhtemelen bireysel farklılıklardan kaynaklanmaktadır, çünkü ses kişisel bir özelliktir ve hiçbir ses diğerine mükemmel şekilde eşit değildir (157, 158). Ses üretimi ayrıca bireylerde solunum, kardiyovasküler, kas-iskelet, nörolojik ve psikososyal sistemlerin yeterli şekilde çalışmasına da bağlıdır (189). Özellikle çocuk ve ergenlerde normal sesin akustik ölçümlerini içeren çalışmaların yetersizliği nedeniyle, ses bakımı profesyonellerine rehberlik etmek için kesin olarak tanımlanmış ses sinyali standartlarının çıkarılması ve sayısal olarak normal standartlara ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de özellikle çocuk ve ergenlerle ilgili ses analizi çalışmasının literatür yetersizliği ve yokluğu nedeniyle bu konuda literatüre katkı sunmayı amaçladık. Ana hedefimiz, PP hastalarında ses değerlendirmesini yapmak ve PP de ne yönde değiştiğini araştırmaktır. Çalışmamızda PRAAT ses akustik analiz programı ile ölçüm yaptık ve yapılan ölçümler şunlardı: temel frekans (f_0); minimum frekans; maksimum frekans; titreşim (yerel); titreşim (yerel, mutlak); titreşim (rap); titreşim (ppq5); titreşim (ddp); ışıltı (yerel); ışıltı (konum, dB); ışıltı (apq3); ışıltı (apq5); ışıltı (apq11); ışıltı (ddp); gürültü-harmonik oranı (NHR); ve harmonik gürültü oranı (HNR). Bu çalışmada PP hastalarının ses akustik analizinin yapıldığı literatürde yayınlanmış makalelerin azlığı göz önüne alındığında, farklı yazılımlar kullanılsa bile, bu tema üzerindeki mevcut araştırmalara dayanarak sonuçları kavramsal olarak tartışmaya karar verdik.

Uluslararası literatürde ses koşulları üzerine yayınlanmış birçok çalışma, PRAAT yazılımının patolojik sesi normal sestten ayırmada işlevselliğini göstermiştir (160). Ücretsiz ve kullanımı kolay bir yazılım olduğundan, dünya çapında ses araştırmalarında uygulanmıştır (161). Finger, Cielo (169) ve ark. yaptığı çalışmada 18-40 yaş arası 56 kişilik laringeal patolojisi ve ses ile ilgili şikayet olmayan sağlıklı kadınlarla yaptığı çalışmanın akustik verilerin ölçümleri tablo 5.1. de gösterilmiştir. Elde edilen veriler ulusal ve uluslararası literatürde bulunanlara benzer sonuçlar göstermiştir.

Tablo 5.1. Akustik analiz sonuçları (169)

Variable	< value	> value	Mean	SD	SW-W	p	Normal	Tresh
f0 (Hz)*	164,60	268,94	210,92	20,17	0,9703	0,1812	-	-
Frequência mínima (Hz)	95,53	259,33	199,10	30,49	0,08416	0,0003	-	-
Frequência máxima (Hz)	145,17	273,86	214,99	22,20	0,957812	0,0481	-	-
Jitter local (%)*	0,032	0,972	0,426	0,148	0,959001	0,0546	0,633	<1,040
Jitter local, absoluto (ms)*	8,568	41,85	20,647	6,978	0,963804	0,0910	26,927	< 83,200
Jitter rap (%)	0,106	0,585	0,256	0,088	0,946248	0,0145	0,378	< 0,680
Jitter ppq5 (%)*	0,012	0,553	0,251	0,086	0,963	0,0831	0,366	< 0,840
Jitter ddp (%)*	0,062	1,754	0,753	0,275	0,9644	0,0965	-	-
Shimmer local (%)	1,393	4,861	2,964	2,199	0,903555	0,0003	1,997	< 3,810
Shimmer local dB (dB)	0,122	0,692	0,268	0,197	0,8961	0,0002	0,176	< 0,350
Shimmer apq3 (%)	0,760	2,763	1,789	1,068	0,922022	0,0014	-	-
Shimmer apq5 (%)	0,890	4,977	2,109	1,488	0,906422	0,0004	-	-
Shimmer apq11 (%)	1,060	5,981	2,753	2,170	0,897392	0,0002	1,997	< 3,070
Shimmer dda (%)	2,281	9,089	5,063	3,210	0,92163	0,0014	-	-
NHR	0,002	0,996	0,040	0,135	0,231068	0,0001	0,112	< 0,190
HNR dB	12,64	26,51	19,332	3,688	0,944217	0,0118	-	-

*Variables with a normal distribution - Shapiro-Wilk Test

F0, klinisyenler tarafından insan sesini karakterize etmek için en sık kullanılan ölçümlerden biridir; yaş, cinsiyet ve bireysel boy hakkında ipuçları verir (165). Brum (190) tarafından MDVP analiz programı kullanılarak oluşturulmuş ses değişikliği olmayan ve normal gırtlaklı beş yetişkin kadın denekle yapılan çalışmalarda bulunan 190 ila 225 Hz'lik F0 aralığı mevcuttu. Araújo, Grellet (157) ve ark. larının, Analise da Voz yazılımını kullanarak 20-40 yaş arası 40 kadın denek üzerinde yaptığı çalışmada /a/ ünlüsü söylendiğinde ortalama F0 değeri 215,42 Hz olarak bulundu. Çalışmamızın 7-9 yaş kız grubundan oluşan sağlıklı grupta ortalama temel frekans değeri 276 (228-333) Hz, PP grubunda ise 268,5 Hz (251-289) olarak saptandı. Erişkin kadın çalışmalarında saptanan F0 değerlerinden daha yüksek bir değer saptamamız çocuk yaş grubu ile uyumlu olup hormonal değişimlerin yeni başlamış olması ve gelişimin tamamlanmamış olması ile açıklanabilir. Biz çalışmamızda F0 düzeyleri arasında gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu saptanmış olup bu farkın PP hastalarının F0 değerlerinin PT grubuna göre anlamlı şekilde düşük düzeylerde olmasından kaynaklandığı belirledik ancak Yücel Ekici, Demet Akbaş (180)ve ark. larının çalışmasında ise bizim çalışmamızın aksine F0

hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. F0 gruplarımız arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen PP grubunun F0 değerleri ile genel özellikler, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. Bunun sebebi grup büyüklüğümüzün bunu tespit edecek güçte olmaması olarak düşünüldü.

Jitter (frekanstaki pertürbasyonlar) ve shimmer (amplitüddeki pertürbasyonlar) belirli bir glottik titreşim periyodunun, takip eden periyottan ne kadar farklı olduğuyla ilgilidir. Jitter ve shimmer ölçümlerinin kullanılan yazılıma bağlı olduğunu ve yaşa, cinsiyete ve kullanılan sesli harfe göre değişebileceğini belirtmek önemlidir; bu ölçümler henüz standartlaştırılmamıştır (158, 159). Jitter değişiklikleri mukozal dalga düzensizliği ve uyumsuzlukla ilişkili olabilir. PP hastalarında hormonal değişikliklerle ortaya çıkan mukozal değişiklikler bozukluk seviyelerini yükseltebilir. Östrojen ve testosterona erken maruz kalma PP hastalarında mukozal farklılaşmaya yol açabilir (191).

Jitter (yerel) ölçümleri, ardışık dönemler arasındaki ortalama mutlak farkın ortalama döneme bölünmesiyle elde edilir; jitter (yerel, mutlak), ardışık dönemler arasındaki ortalama mutlak farktan oluşur; jitter (ppq5), bir dönem ile o dönemin ortalaması ve ona en yakın dört komşu dönem arasındaki ortalama mutlak farkın ortalama döneme bölünmesiyle elde edilir ve jitter (ddp), ardışık dönemler arasındaki ardışık farklar arasındaki ortalama mutlak farkın ortalama döneme bölünmesiyle elde edilir. Pubertal dönemde sınır değeri % 1'in altında olmalıdır. Yani, çocuklarda veya erken ergenlerde sağlıklı bir ses için jitter değeri % 1 veya altında kabul edilir.

Jitter ölçümü için Schwarz and Cielo (192) ve ark. larının MDVP (Kay Elemetrics) kullanılan çalışmasında, PRAAT yazılımıyla elde edilenlere benzer sonuçlar elde edilmiş (193), ortalama bir jitter (ppq) % 0.56 olarak bildirilmiş ve bu değer % 0.25 ile % 1 arasında değişmiştir. Bu sonuçlar, analiz için MDVP'yi kullanan Brum (190) in sonuçlarına benzerdir ve bu çalışmada aralık % 0,33 ile % 1,5 arasındadır. Oğuz H (194) ve ark. ları ses değişikliği olmayan Türk kadınları üzerinde yaptığı bir çalışmada ortalama jitter (local) değerlerini % 0,3; ortalama jitter

(yerel, mutlak) değerini 1,227 ms ve jitter (ppq5) değerini % 0,17, jitter (rap) için ise % 0,17'lik bir ortalama ölçüm değeri bulmuşlardır; PRAAT yazılımını uygulamıştır.

Bu çalışmaların hepsi erişkin kadınlarda yapılan çalışmalar olup literatürdeki birkaç çalışmadan biri olan Erol, Yücel (191) ve ark. larının erken ergenliğe giren çocuklarla (PP grubunda 32 (8 erkek ve 24 kız) ve kontrol grubunda 22 (10 erkek ve 12 kız) olmak üzere toplam 54 çocuk ve kızların yaş ortalamaları sırasıyla 8,17 ve 7,92 yıl, erkeklerin yaş ortalamaları ise 8,83 ve 7,90 idi) yaptığı çalışmada MDVP analiz programı kullanılmış eşik değerler Jitter için 1,31 belirlenmiş ve jitter parametresinin PP'li kızlarda sağlıklı kızlara kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yücel Ekici, Demet Akbaş (180) ve ark. larının çalışmasında jitter (lokal %, rap, ppq5) hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi; jitter local % 0.38, jitter rap % 0.22 ve jitter ppq5 % 0.23 ortalama olarak saptandı. Bizim çalışmamızda 3 grup ortalamasında Jitter local % 0.29, Jitter rap % 0.16, Jitter ppq5 % 0.17, Jitter ddp % 0.49 idi. % 1 in altındaki değerler bize seslerin sağlıklı olduğunu göstermektedir. Jitter parametrelerini her grup için değerlendirdik fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Jitter'in özellikle hastalık ve değişim dönemlerindeki seste meydana gelen dengesizlik ve düzensizlikleri yansıttığı düşünüldüğünde; elde edilen veriler dahil edilen kızların ses patolojisi olmaması ve ergenlik dönemindeki ses değişimin çok belirgin olmaması nedeniyle gruplar arasında fark saptanamadığını düşündürdü. Erkek çocuklarla yapılan çalışmaların bize daha iyi yol gösterebileceği kanaatindeyiz.

Shimmer (yerel, dB), ardışık periyotlar arasındaki genlik farklarının mutlak ortalamasının (log10) ile çarpılmasıyla elde edilir; shimmer (yerel), ardışık periyotların genlikleri arasındaki mutlak ortalama farkın genel ortalama genliğe bölünmesiyle elde edilir; shimmer (apq3), bir periyodun genliği ile komşularının ortalama genlikleri arasındaki mutlak ortalama farkın ortalama genliğe bölünmesiyle elde edilir; shimmer (apq5), bir periyodun genliği ile onun genliğinin ortalaması ve ona en yakın dört komşusunun genliği arasındaki mutlak ortalama farkın genel ortalama genliğe bölünmesiyle elde edilir; shimmer (apq11), bir periyodun genliği ile onun genliğinin ortalaması ve ona en yakın on komşusunun genliği arasındaki mutlak ortalama farkın genel ortalama genliğe bölünmesiyle elde edilir; ve shimmer (dda),

ardışık periyotların ardışık genlik farkları arasındaki mutlak ortalama farktır çocukluk yaş grubunda sınır değeri yaklaşık % 3'ün altında olmalıdır. Yani, shimmer % 3 veya altında olduğunda, sesin sağlıklı olduğu varsayılır (193). Oğuz H (194) ve ark. ları ortalama shimmer (yerel) değerlerini % 4,42; shimmer (yerel, dB) değerlerini 0,4 dB; shimmer (apq3) değerlerini % 2,37; ve shimmer (apq5) değerlerini % 2,98 olarak bulmuştur. Schwarz and Cielo (192) tarafından yapılan çalışmada % 2,46'lık ortalama shimmer (APQ) ölçüsü (% 1,68 ile % 5,61 arasında değişmektedir) mevcuttu.

Ergen çocukları içeren şu an için literatürdeki tek çalışma olan Yücel Ekici, Demet Akbaş (180) ve ark. larının çalışmasında Shimmer (lokal %, lokal dB ve APQ) hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Biz çalışmamızda 3 grup için ortalama alınarak Shimmer (local) % 3.1, Shimmer(local, dB) % 0.28 Shimmer (apq3) % 2, Shimmer (apq5) % 2, Shimmer (apq11) % 2.3, Shimmer (dda) % 5 olarak hesaplandı. Bütün bu parametreler açısından 3 grup karşılaştırmış olup; gruplar arasında shimmer parametreleri arasında anlamlı fark saptamadık. Yücel Ekici, Demet Akbaş (180) ve arkadaşlarının çalışmasındaki ortalama serum LH değeri ve telarş evrelemesi bizim çalışmamıza göre daha yüksek olup; bizim çalışmada fark saptanamamasının sebebinin ergenliğin erken dönemlerinde farkın belirginleşmemiş olabileceğini düşündük.

Jitter ve shimmer'ın daha düşük değerleri daha iyi ses kalitesiyle ilişkili olup (195) bu değerlere bakıldığında özellikle jitter değerlerimiz erişkin Türk kadınları ile yapılan çalışma ile benzerdi. Çalışılan iki grubun yaş dağılımının farklı olmasına rağmen bu benzerlik bize jitterin hormonal ve fiziki gelişimden etkilenmeyen bir parametre olduğunu düşündürdü. Fakat bizim çalışmamızda saptanan shimmer değerleri Oğuz H (194) ve ark larının yaptığı çalışmaya göre düşük değerlerdeydi, onların shimmer (yerel) ve shimmer (yerel, dB) sonuçları ise analiz programı tarafından önerilen maksimum normal değerlerden daha yüksekti. Bizim çalışmamızda saptanan değerler; Teixeira, Oliveira (167) ve ark. yaptığı çalışmada sağlıklı ses için belirlenen eşik değerlerin (Tablo 5.2.) altındaydı bu da çalışma grubumuzun ses kalitesinin iyi olduğunu destekler niteliktedir.

Tablo 5.2. Jitter ve shimmer için sınır değerler (167)

Parameter	Threshold value
Jitt (%)	1.04
Jitta (μ s)	83.2
Rap (%)	0.68
ppq5 (%)	-
Shim (%)	3.81
ShdB (dB)	0.35
Apq3 (%)	-
Apq5 (%)	-

NHR (gürültü/harmonik oranı) ve HNR (harmonik/gürültü oranı) ölçümleri, bir ses sinyalinde gürültünün varlığını değerlendiren ters orantılı değerlerdir; doğrudan ses kalitesiyle ilişkilidirler. Daha düşük bir NHR ve daha yüksek bir HNR, üstün ses kalitesini gösterir. Bu ölçümler, bir ses sinyalinde gürültü ve ses kısıklığının genel bir algısını oluşturur (194).

Erol, Yücel (191) ve ark. ergenler ile yaptığı çalışmada HNR için eşik değer 6,39 olarak kabul edilmiş ve PP'li kızlarda sağlıklı kızlara kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yücel Ekici, Demet Akbaş (180) ve ark. ları hasta ve kontrol grupları arasında HNR karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydetmiş; ancak Erol, Yücel (191) ve ark. larının aksine hasta grubu kontrol grubuna göre daha düşük HNR değerlerine sahip idi. HNR bizim çalışmamızda 3 grup için ortalama 21.7 dB olarak saptanmış olup gürültü oranı düşük olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında HNR (dB) değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Brum (190) un çalışma sonucunda NHR değeri 0,03 ile 0,14 arasında değişmektedir ve Schwarz and Cielo (192) nun NHR sonucu ortalama 0,14 (0,09 ile 0,17 arasında değişmekte) idi. Yücel Ekici, Demet Akbaş (180) ve ark. ları hasta ve kontrol grupları arasında NHR değerlerini karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydetmiş; hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek NHR saptanmıştır. Çalışmamızda NHR için ise 3 grup için anlamlı fark olmamakla birlikte ortalama değer 0.0074 olarak saptandı. Yapılan çalışmalardan, Yücel Ekici, Demet Akbaş (180) ve ark. larının çalışmasında NHR iki grup için ortalama 0.01255

saptanmış, daha düşük ortalamaya sahipti. Daha düşük NHR oranı ise daha kaliteli ses ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yanları vardır. Çalışma grubumuzun sayısı gereği çıkan sonuçlar bir gruba genelleme yapmak için yeterince büyük değil. Çalışmamız devam ettiği sırada SPP tanısı alan hastalarımızın yalnızca 2 sine santral görüntüleme yapılmış olup yeterli istatistiksel anlamlılık sağlayamayacağı için değerlendirmeye alınmadı. Başka çalışmalarda görüntüleme ile ses özellikleri arasında karşılaştırmalar yapılabilir. Çalışmamız başlangıcında planladığımız ancak hasta uyumsuzluğu ve daha önce çok az deneyime sahip olunması nedeniyle tamamlayamadığımız boyun usg non-invaziv olması nedeniyle tekrar çalışmalara dahil edilerek ayrıntılı bir çalışma yapılabilir. Özellikle çocuk ve kızlarda normal sesin akustik ölçümlerini içeren çalışmaların azlığı nedeniyle, ses bakımı uzmanlarına rehberlik etmek için kesin olarak tanımlanmış ses sinyali standartlarının çıkarılması ve niceliksel eştirilmesine dayanan normal standartlara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın güçlü yönü; 3 farklı grubu karşılaştıran tek çalışma olması bizi diğer çalışmalardan farklı kılmaktadır. Hastaların hepsine tedavi öncesi değerlendirme yapılabilmesi doğru ses özelliklerini yansıtmak açısından önemli idi. Üç grup da biyokimyasal tetkikleri, antropometrik ölçümleri, tanner evrelemesi, ultrasonografik ölçümleri ve akustik ses analizi ile değerlendirilip birçok parametrenin korelasyonu değerlendirilmiştir. Hastaların ses kayıtları dışardan oluşabilecek gürültüleri tamamen engelleyen özel yalıtımlı bir odada kaydedildi. Akustik ses analizinde sadece F0, jitter, shimmer, HNR bakılmayıp elde edilen bütün veriler karşılaştırılmış olup bu da bizim çalışmamızı akustik analiz yönünden daha geniş bir çalışma haline getirmiştir. Çalışmanın çıkarımları arasında;

Kontrol grubunda;

Fo ile FSH arasında negatif korelasyon

Jitter(local %) ile LH değerleri arasında pozitif korelasyon

Jitter (rap %) ile boy ve LH değerleri arasında pozitif korelasyon

Jitter (ddp %) ile boy ve LH değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Prematür Telarş grubunda;

Fo ile uterus transvers ve ön-arka çap ölçümü ile negatif korelasyon

Jitter (local %) ile yaş arasında pozitif korelasyon/ kilo, kilo SDS, VKİ, VKİ SDS arasında negatif korelasyon

Jitter (rap%) ile kilo, kilo SDS, VKİ, VKİ SDS arasında negatif korelasyon

Jitter (ppq5%) ile yaş arasında pozitif korelasyon/kilo, kilo SDS, VKİ, VKİ SDS arasında negatif korelasyon

Jitter (ddp%) ile yaş ile pozitif korelasyon / kilo SDS, VKİ, VKİ SDS arasında negatif korelasyon

HNR ile VKİ SDS arasında pozitif korelasyon saptandı.

Puberte Prekoks grubunda;

Jitter (rap%) ile kilo SDS ve boy SDS arasında pozitif korelasyon

Jitter (ddp%) ile boy SDS, kilo SDS ve over hacmi negatif korelasyon / yaş ile pozitif korelasyon

Shimmer (local %) over hacmi arasında negatif korelasyon

Shimmer (local Db %) ile over hacmi arasında negatif korelasyon / E2 değeri arasında pozitif korelasyon

Shimmer (apq5 %) ile over hacmi arasında negatif korelasyon

Shimmer (data %) ile LH ve over hacmi arasında negatif korelasyon saptandı.

6. SONUÇ

Pubertede gerçekleşen hormonal değişimin ve sekonder olarak fiziksel büyümenin ses oluşumu ve değişimi üzerine etkisi göz ardı edilmemeli ve kliniğe PP şikayeti ile başvuran hastalarda destekleyici bulgu olarak kullanılabileceği akılda tutulmalı. F0, klinisyenler tarafından insan sesini karakterize etmek için en sık kullanılan ölçütlerden biridir; yaş, cinsiyet ve bireysel boy hakkında ipuçları verir (165). Çalışmamızda F0 parametresi puberte prekoks grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olarak bulundu. Kontrol grubunda F0 ile FSH arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı. PT grubunda F0 ile uterus longitudinal çapı arasında negatif yönde orta derecede kuvvetli; transvers ve ön-arka çap değerleri arasında ise negatif yönde, çok güçlü derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı; bu da bize puberte bulgularının başlamasıyla uterus boyutlarının arttığını aynı zamanda da sesteki perde düşüşünün başladığını gösteriyor.

PT grubunda Jitter (local %, rap %, ppq5 %, ddp %) değerleri ile yaş değerleri arasında pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli; kilo, kilo SDS, VKİ ve VKİ SDS değerleri arasında ise negatif yönde, çok güçlü derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı. PP grubunda Jitter ddp % değerleri boy SDS, kilo SDS ve over hacmi değerleri arasında ise pozitif yönde, iyi ve çok güçlü derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar; Shimmer (dda %, local dB %) değerleri ile LH ve over hacmi değerleri arasında negatif yönde, iyi ve mükemmel derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar Shimmer local dB % değerleri ile E2 değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli korelasyon saptandı.

Kontrol grubunda NHR değerleri ile boy ve kilo değerleri arasında pozitif yönde; HNR ile boy ve kilo arasında ise negatif yönde, iyi derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı. PT grubunda HNR değerleri ile VKİ SDS değerleri arasında pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı

Tüm hasta grubuna bakıldığında ise F0 değerleri ile uterus transvers çap değerleri arasında negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı

bir korelasyon olduğu saptandı. Elimizdeki verilerle uterus boyut artışı ve frekanstaki düşüş ergenliğe giren hastalarda gözlenen durumlardır. Tüm hasta grubunda Shimmer local dB% değerleri ile E2 ve Uterus longütidinal çap değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli, PP grubunda Shimmer (local %, local dB %, apq3 %, apq5 %, apq11 %, dda %) ile over hacmi değerleri arasında negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu saptandı. Shimmer ile over hacminin negatif korelasyonu da daha önce yaşla birlikte düşüş tespit edilen shimmer ve yaşla birlikte artış gösterilen over hacmini destekler. PP'yi teşhis etmede yardımcı olabilecek daha önceki çalışmaları destekleyen ve daha fazla çalışmayla doğrulanması gereken veriler saptamış olup bu konuda daha fazla veriye ihtiyacımız vardır. Gelecekte, ayrıntılı laringoskopik muayeneler, sosyoekonomik faktörleri içeren çok değişkenli analizler, daha fazla sayıda çocuk arasında farklı ses analiz programları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Avendaño MS, Vazquez MJ, Tena-Sempere M. Disentangling puberty: novel neuroendocrine pathways and mechanisms for the control of mammalian puberty. *Hum Reprod Update*. 2017;23(6):737-763.
2. Styne D. Physiology of puberty. *Horm Res Paediatr*. 1994;41(Suppl. 2):3-6.
3. Read JE, Vasile-Tudorache A, Newsome A, Lorente MJ, Agustín-Pavón C, Howard SR. Disorders of puberty and neurodevelopment: A shared etiology? *Ann N Y Acad Sci*. 2024;1541(1):83-99.
4. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2366-2377.
5. Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(3):101273.
6. Hari Kumar KV, Garg A, Ajai Chandra NS, Singh SP, Datta R. Voice and endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(5):590-594.
7. Zamponi V, Mazzilli R, Mazzilli F, Fantini M. Effect of sex hormones on human voice physiology: from childhood to senescence. *Hormones (Athens)*. 2021;20(4):691-696.
8. Afsah O. Effects of hormonal changes on the human voice: a review. *Egypt J Otolaryngol*. 2024;40(1):22.
9. Sisk CL, Zehr JL. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Front Neuroendocrinol*. 2005;26(3):163-174.
10. 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;24(5):668-693.
11. Gajdos ZK, Henderson KD, Hirschhorn JN, Palmert MR. Genetic determinants of pubertal timing in the general population. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;324(1-2):21-29.
12. Fauser Bart CJM, "Reproductive medicine molecular, cellular and genetic fundamentals" 2 rd ed., Parthenon, 2003.
13. Parlaz EA, Tekgöl N, Karademirci E, Öngel K. Ergenlik dönemi: fiziksel büyüme, psikolojik ve sosyal gelişim süreci. *Türk Aile Hekim Derg*. 2012;3(2):10-16.
14. Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual maturation in Turkish girls. *Ann Hum Biol*. 1975;2(1):49-59.
15. Tekgöl B, Uslu Tek P. Puberte. In: *Adolesan Sağlığı. Pratisyen Hekimlik Derneği Yayını*; 2005:23-37.

16. Tanner JM. Growth at adolescence. With a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. 1962.
17. Sanfilippo JS, Hertweck SP, Reading VS. Pediatric and adolescent gynecology. In: Primary Care in Obstetrics and Gynecology: A Handbook for Clinicians. 1998;417.
18. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969;44(235):291.
19. Kınık E. Adolesan dönemde fiziksel büyüme ve cinsel gelişme. Katkı Pediatr Derg. 2000;21(6):720-740.
20. Hatipoğlu N. Pubertal dönem ve sorunları. Turk Aile Hekim Derg. 2012;16(1).
21. Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Pubertal staging in boys. J Pediatr. 1995;127(1):100-102.
22. Ercan O. Adolesanın Fiziksel Gelişimi. "Adolesan Sağlığı, II. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri" Sempozyum Dizisi No: 63. İstanbul, Aksu Basım Yayın. 2008;13-18.
23. Günöz H, ÖG Yordam N, Kurtoğlu S, editors. Puberte fizyolojisi. In: Kalkan Matbaacılık; 2003. p. 137-153.
24. Genç A. Normal puberte gelişimi ve puberte prekoks. Hacettepe Tıp Derg. 2009;40.
25. Roa J, García-Galiano D, Castellano JM, Gaytan F, Pinilla L, Tena-Sempere M. Metabolic control of puberty onset: New players, new mechanisms. Mol Cell Endocrinol. 2010;324(1):87-94.
26. Largo R, Prader A. Pubertal development in Swiss girls. Helv Paediatr Acta. 1983;38(3):229-243.
27. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969;44(235):291.
28. Bourguignon J, Rosenfield R. Precocious pubarche. In: Algorithms of Pediatric Endocrinology. Karger; 2007.
29. Güneş SO, Ergür AT. Normal puberte. In: Puberte.1.2017.
30. Bundak R, Darendeliler F, Günöz H, Bas 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.
31. Roemmich JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999;28(4):749-764.
32. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. Nature. 1996;382(6588):250-252.
33. Ebling FJ. The neuroendocrine timing of puberty. Reproduction. 2005;129(6):675-683.

34. Clarke IJ, Pompolo S. Synthesis and secretion of GnRH. *Anim Reprod Sci.* 2005;88(1):29-55.
35. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):547-564.
36. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res.* 2002;57(Suppl. 2):2-14.
37. Blaustein JD. The year in neuroendocrinology. *Mol Endocrinol.* 2010;24(1):252-260.
38. Herbison AE. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(8):452-466.
39. Tanner J. *Growth at Adolescence.* 2nd ed. Oxford: Blackwell; 1962.
40. Abbassi V. Growth and normal puberty. *Pediatrics.* 1998;102(Suppl 3):507-511.
41. Bass S, Delmas PD, Pearce G, Hendrich E, Tabensky A, Seeman E. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. *J Clin Invest.* 1999;104(6):795-804.
42. Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Analysis of puberty and pubertal growth in healthy boys. *Eur J Pediatr.* 2007;166:595-600.
43. Magarey A, Boulton T, Chatterton B, Schultz C, Nordin B, Cockington R. Bone growth from 11 to 17 years: relationship to growth, gender and changes with pubertal status including timing of menarche. *Acta Paediatr.* 1999;88(2):139-146.
44. 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):344-350.
45. Sharma K, Talwar I, Sharma N. Age at menarche in relation to adult body size and physique. *Ann Hum Biol.* 1988;15(6):431-434.
46. Stanhope R, Brook CG. Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation? *Eur J Endocrinol.* 1990;123(5):481-486.
47. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr.*
48. Rey R, Campo S, Ropelato M, Bergada I. *Puberty: physiology and abnormalities.* Berlin, Germany: Springer; 2016.
49. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: Part I: The endocrine basis of puberty. *Pediatrics Rev.* 2011;32(6):223-229.
50. Rosenfeld RG. Evaluation of growth and maturation in adolescence. *Pediatrics Rev.* 1982;4(6):175-183.
51. Ibañez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche—normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev.* 2000;21(6):671-696.

52. Ibañez L, Potau N, Zegher FD. Endocrinology and metabolism after premature pubarche in girls. *Acta Paediatr.* 1999;88:73-77.
53. Yüksel Ş, Çaksen H, Kurtoğlu S, Kendirci M, Çiftçi A. Prematür Menarş: İki Olgu Sunumu. *Turk Pediatri Arş.* 1998;33(3).
54. Berberoğlu, Merih. "Puberty precocious." *Turkish Journal of Pediatric Disease* 4.1 (2010): 56-64.
55. Heller M, Dewhurst J, Grant D. Premature menarche without other evidence of precocious puberty. *Arch Dis Child.* 1979;54(6):472-475.
56. Zarzycki J, Pawlikowska-Haddal A, Hilczer M, Domagalska-Nalewajek H. Premature menarche--a legend or a defined clinical syndrome. *Endokrynol Pol.* 1992;43(4):475-479.
57. Saggese G, Ghirri P, Del Vecchio A, Papini A, Pardi D. Gonadotropin pulsatile secretion in girls with premature menarche. *Horm Res Paediatr.* 1990;33(1):5-10.
58. Garibaldi L, Chemaitilly W. Disorders of pubertal development. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 2011:1886-1894.e3.
59. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In: *Pediatric Endocrinology.* Elsevier Inc.; 2008. p. 530-609.
60. Bajpai A, Menon PN. Contemporary issues in precocious puberty. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(Suppl3):S172-S179.
61. Brooke C, Brown R. Problems of puberty and adolescence. In: Brooke CGD, Brown RS, eds. *Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology.* 1st ed. USA. 2008:59-67.
62. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JJ, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4305-4313.
63. Styne DM. Disorders of puberty. In: *Pediatric Endocrinology: A Clinical Handbook.* Springer; 2023. p. 241-300.
64. Dattani MT, Tziaferi V, Hindmarsh PC. Evaluation of disordered puberty. In: *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology.* 2009:213-238.
65. CP. Pubertal sorunlar. *J Curr Pediatri.* 2007 Mar;5.
66. Bercaw-Pratt JL, Moorjani TP, Santos XM, Karaviti L, Dietrich JE. Diagnosis and management of precocious puberty in atypical presentations of McCune-Albright syndrome: a case series review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25(1):e9-e13.
67. Lee P, Houk C. Puberty and its disorders. In: *Pediatric Endocrinology.* Marcel Dekker Inc.; 2003.
68. Jeha GS, Lowenthal ED, Chan WY, Wu SM, Karaviti LP. Variable presentation of precocious puberty associated with the D564G mutation of the LHCGR gene in children with testotoxicosis. *J Pediatr.* 2006;149(2):271-274.

69. Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(5):1281-1300.
70. JE R. Ergenlik. In: Çocuklarda Pratik Endokrinoloji ve Diyabet. 2nd ed. 2006:69-90.
71. Menon P, Vijayakumar M. Precocious puberty—perspectives on diagnosis and management. *Indian J Pediatr*. 2014;81:76-83.
72. Dons RF, Wians FH Jr. Endocrine and metabolic disorders: clinical lab testing manual. CRC Press; 2009.
73. Sathasivam A, Garibaldi L, Shapiro S, Godbold J, Rapaport R. Leuprolide stimulation testing for the evaluation of early female sexual maturation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(3):375-381.
74. Sathasivam A, Rosenberg HK, Shapiro S, Wang H, Rapaport R. Pelvic ultrasonography in the evaluation of central precocious puberty: comparison with leuprolide stimulation test. *J Pediatr*. 2011;159(3):490-495.
75. Lazar L, Phillip M. Pubertal disorders and bone maturation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(4):805-825.
76. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(3):277-283.
77. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; E-LGACC Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123(4):e752-e762.
78. Sharma Y, Bajpai A, Mittal S, Kabra M, Menon P. Ovarian cysts in young girls with hypothyroidism: follow-up and effect of treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(7):895-900.
79. Stein DT. Southwestern Internal Medicine Conference: new developments in the diagnosis and treatment of sexual precocity. *Am J Med Sci*. 1992;303(1):53-71.
80. Wheeler MD, Styne DM. Diagnosis and management of precocious puberty. *Pediatr Clin North Am*. 1990;37(6):1255-1271.
81. Lee PA. Advances in the management of precocious puberty. *Clin Pediatr (Phila)*. 1994;33(1):54-61.
82. Gürel G. Oral Mukoza Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. Akademisyen Kitabevi; 2024.
83. Kaplowitz P, Bloch C, Sills IN, et al. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics*. 2016;137(1).
84. Holland-Hall C, Quint EH. Sexuality and disability in adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(2):435-449.
85. Taş FF, Haspolat, YK. (2019). Santral puberte prekoks.
86. Barstow C, Rerucha C. Evaluation of short and tall stature in children. *Am Fam Physician*. 2015;92(1):43-50.

87. Shah KN. The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(5):1131-1153.
88. Striano S, Striano P, Coppola A, Romanelli P. The syndrome gelastic seizures–hypothalamic hamartoma: severe, potentially reversible encephalopathy. *Epilepsia.* 2009;50:62-65.
89. Packer RJ, MacDonald T, Vezina G. Central nervous system tumors. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55(1):121-145.
90. ÇEvD Derneği. Endokrin hastalıklarında tanı algoritmaları. <https://cocukendokrindiyabet.org/wp-content/uploads/endokrin-hastaliklarda-tani-algoritmaları.pdf>
91. Mieszczaek J, Houk CP, Lee PA. Management of disordered puberty. In: *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology.* 2009:239-249.
92. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Pediatr Drugs.* 2004;6:211-231.
93. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1862-1867.
94. Fuld K, Chi C, Neely EK. A randomized trial of 1-and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr.* 2011;159(6):982-987.e1.
95. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):190-195.
96. Kauschansky A, Orvieto R, Yeshaya A, Shterental B, Naor Z. Insight: prolonged vaginal bleeding during central precocious puberty therapy with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist: a proposed mechanism and management plan. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24(6):365-367.
97. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2198-2207.
98. Gillis D, Karavani G, Hirsch HJ, Strich D. Time to menarche and final height after histrelin implant treatment for central precocious puberty. *J Pediatr.* 2013;163(2):532-536.
99. Bhatia S, Neely EK, Wilson DM. Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy. *Pediatrics.* 2002;109(2):e30.
100. Javed A, Lteif A, Kumar S. Update on treatment strategies for optimization of final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;10(1):164-173.

101. Almeida MQ, Brito VN, Lins TSS, et al. Long-term treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with cyproterone acetate or ketoconazole. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(1):93-98.
102. Kreher NC, Pescovitz OH, Delameter P, Tiulpakov A, Hochberg Z. Treatment of familial male-limited precocious puberty with bicalutamide and anastrozole. *J Pediatr*. 2006;149(3):416-420.
103. Gerçeker M, Yorulmaz İ, Ural A. Ses ve konuşma. *KBB ve Baş Boyun Cerrah Derg*. 2000;8(1):71-78.
104. Kirk SA, Gallagher J, Coleman MR. Özel gereksinimli çocukların eğitimi. Nobel Akademik Yayıncılık; 2017.
105. Erkan M, Aslan T. Konuşma ve ses bozuklukları. *Erciyes Tıp Derg*. 1992:297-313.
106. Pinheiro AP, Aucouturier JJ, Kotz SA. Neural adaptation to changes in self-voice during puberty. *Trends Neurosci*. 2024;47(10):777-787.
107. Günhan Ö. İşitme ve fonasyon üstüne fizyolojik bilgiler. *Ses ve Konuşma Bozuklukları Sempozyumu*. 1978.
108. Sundberg, Johan. "The Acoustics of the Singing Voice." *Scientific American* 236, no. 3 (1977): 82–91.
109. D Ö. Afazi, agnozi, apraxi. In: *Sinir Hastalıkları Semiyolojisi ders kitabı*. 1977:422-449.
110. Zileli T, BA. Klinik nöroanatomi ve nörofizyoloji. 1978:65-68.
111. Çevik S. Koro eğitimi ve yönetimi. *Müzik Eğitimi Yayınları*; 2015.
112. Say A. Müziğin Kitabı, *Müzik Ansiklopedisi Yayınları*. Basım, Ankara; 2001.
113. Ömür M, Ökçün E. Profesyonel ses hastalıkları ve tedavisi. In: *Ses ve Ses Hastalıkları*. İstanbul: Ekin Tıbbi Yayın; 1996:1130-1140.
114. Behlau M, Madazio G, Feijó D, Pontes P. Avaliação de voz. In: Behlau M, ed. *Voz: o livro do especialista*. 2001;1:85-246.
115. Evren GF. Programlı Bir Ses Eğitimi Kapsamında Dil-Konuşma Öğesi. *Dil Edebiyat Eğit Derg*. 2013;2(5):50.
116. Zsiga E, Gouskova M. On the Status of Voiced Stops in Tswana: Against ND. 2006.
117. Lieberman P, Blumstein SE. Speech physiology, speech perception, and acoustic phonetics. Cambridge University Press; 1988.
118. Schneider D.T, Brecht I.B., Olson Th.A., Ferrari A. (Eds.) ' Tumours of the throat and larynx' 2024, Competence Network Paediatric Oncology and haematology
119. KILIÇ MA. Larenksin fonksiyonel anatomisi ve ses fizyolojisi. *Türkiye klinikleri journal of ENT*, 2002, 2.3: 1-8.
120. Casper JK, Leonard R. Understanding voice problems: A physiological perspective for diagnosis and treatment. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

121. Behlau M. Voz: o livro do especialista. Revinter Ltda; 2001.
122. Koyama T, Harvey JE, Ogura JH. Mechanics of voice production. II. Regulation of pitch. *Laryngoscope*. 1971;81(1):47-65.
123. Kakodkar KA, Schroeder Jr JW, Holinger LD. Laryngeal development and anatomy. *Pediatr Airway Surg*. 2012;73:1-11.
124. Markova D, Richer L, Pangelinan M, et al. Age-and sex-related variations in vocal-tract morphology and voice acoustics during adolescence. *Horm Behav*. 2016;81:84-96.
125. am Zehnhoff-Dinnesen A, Neumann K, Wiskirska-Woźnica B, Nawka T. *Phoniatrics I*. Springer; 2020.
126. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2005;26(6):833-876.
127. Lamberts SW, Van den Beld AW, Van Der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science*. 1997;278(5337):419-424.
128. Newman SR, Butler J, Hammond EH, Gray SD. Preliminary report on hormone receptors in the human vocal fold. *J Voice*. 2000;14(1):72-81.
129. Kirgezen T, Sunter AV, Yigit O, Huq GE. Sex hormone receptor expression in the human vocal fold subunits. *J Voice*. 2017;31(4):476-482.
130. Voelter C, Kleinsasser N, Joa P, et al. Detection of hormone receptors in the human vocal fold. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265:1239-1244.
131. Brunings JW, Schepens JJ, Peutz-Kootstra CJ, Kross KW. The expression of estrogen and progesterone receptors in the human larynx. *J Voice*. 2013;27(3):376-380.
132. Vural B, Demir R. Uygulama ve örneklerle doğru ve güzel konuşma sanatı: fonetik diksiyon artikülasyon. Hayat Yayınları; 2005.
133. Behrman A. *Speech and voice science*. Plural Publishing; 2021.
134. Anderson TD, Anderson DD, Sataloff RT, Sataloff R. Endocrine function. *Clin Assess Voice*. 2017;2:275-289.
135. Abitbol J, Abitbol P, Abitbol B. Sex hormones and the female voice. *J Voice*. 1999;13(3):424-446.
136. Perry TL, Ohde RN, Ashmead DH. The acoustic bases for gender identification from children's voices. *J Acoust Soc Am*. 2001;109(6):2988-2998.
137. Quast A, Hesse V, Hain J, Wermke P, Wermke K. Baby babbling at five months linked to sex hormone levels in early infancy. *Infant Behav Dev*. 2016;44:1-10.
138. Zhu X, Niu Y, Li W, et al. Menstrual cycle phase modulates auditory-motor integration for vocal pitch regulation. *Front Neurosci*. 2016;10:600.
139. Wermke K, Hain J, Oehler K, Wermke P, Hesse V. Sex hormone influence on human infants' sound characteristics: melody in spontaneous crying. *Biol Lett*. 2014;10(5):20140095.

140. Borysiak A, Hesse V, Wermke P, Hain J, Robb M, Wermke K. Fundamental frequency of crying in two-month-old boys and girls: do sex hormones during mini-puberty mediate differences? *J Voice*. 2017;31(1):128.e21-128.e28.
141. Kung KT, Browne WV, Constantinescu M, Noorderhaven RM, Hines M. Early postnatal testosterone predicts sex-related differences in early expressive vocabulary. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;68:111-116.
142. Glasel H, Leroy F, Dubois J, Hertz-Pannier L, Mangin JF, Dehaene-Lambertz G. A robust cerebral asymmetry in the infant brain: the rightward superior temporal sulcus. *Neuroimage*. 2011;58(3):716-723.
143. Sun T, Patoine C, Abu-Khalil A, et al. Early asymmetry of gene transcription in embryonic human left and right cerebral cortex. *Science*. 2005;308(5729):1794-1798.
144. Orepic P, Kannape OA, Faivre N, Blanke O. Talking heads: bone conduction facilitates self-other voice discrimination. 2022.
145. Xue SA, Cheng RW, Ng LM. Vocal tract dimensional development of adolescents: an acoustic reflection study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(8):907-912.
146. Nygren U, Södersten M, Falhammar H, Thoren M, Hagenfeldt K, Nordenskjöld A. Voice characteristics in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(1):18-25.
147. Lee S, Potamianos A, Narayanan S. Acoustics of children's speech: developmental changes of temporal and spectral parameters. *J Acoust Soc Am*. 1999;105(3):1455-1468.
148. Fitch WT, Giedd J. Morphology and development of the human vocal tract: a study using magnetic resonance imaging. *J Acoust Soc Am*. 1999;106(3):1511-1522.
149. Hollien H, Green R, Massey K. Longitudinal research on adolescent voice change in males. *J Acoust Soc Am*. 1994;96(5):2646-2654.
150. Busch AS, Hollis B, Day F, et al. Voice break in boys—temporal relations with other pubertal milestones and likely causal effects of BMI. *Hum Reprod*. 2019;34(8):1514-1522.
151. Sussman JE, Sapienza C. Articulatory, developmental, and gender effects on measures of fundamental frequency and jitter. *J Voice*. 1994;8(2):145-156.
152. Abdel Hamid A, Soliman H, Abdelhalim R. A study of voice quality in obese Egyptian children. *Egypt J Otolaryngol*. 2021;37(1):49.
153. Krohling LL, de Paula KMP, Behlau MS. Behavior, social competence, and voice disorders in childhood and adolescence. *J Voice*. 2016;30(6):677-683.
154. Pascotini FS, Ribeiro VV, Christmann MK, et al. Respiratory muscle strength, sound pressure level, and vocal acoustic parameters and waist circumference of children with different nutritional status. *J Voice*. 2016;30(1):30-35.

155. Brockmann-Bauser M, Beyer D, Bohlender JE. Reliable acoustic measurements in children between 5;0 and 9;11 years: gender, age, height and weight effects on fundamental frequency, jitter and shimmer in phonations without and with controlled voice SPL. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(12):2035-2042.
156. Bengisu S. Ses analiz programlarının KBB pratiğinde kullanım alanları. *Curr Pract ORL*. 2018;14(1):43-46.
157. Araújo SA, Grellet M, Pereira JC, Rosa MO. Normatização de medidas acústicas da voz normal. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2002;68:540-544.
158. IR S. Análise acústica da voz de indivíduos na terceira idade. Universidade de São Paulo (USP); 2005.
159. Barros A, Carrara-de angelis E. Métodos de avaliação e diagnóstico da laringe e voz. São Paulo: Lovise; 2002.
160. Oguz H, Tarhan E, Korkmaz M, et al. Acoustic analysis findings in objective laryngopharyngeal reflux patients. *J Voice*. 2007;21(2):203-210.
161. van As-Brooks CJ, Koopmans-van Beinum FJ, Pols LC, Hilgers FJ. Acoustic signal typing for evaluation of voice quality in tracheoesophageal speech. *J Voice*. 2006;20(3):355-368.
162. Tadıhan E. Disfonisi olan ilköğretim çağı çocuklarında vokal fonksiyon egzersizleri ve vokal hijyen önerilerinden oluşan ses terapisi programının etkililiğinin incelenmesi. Anadolu Üniversitesi; 2012.
163. Nascimento A, Korn GP, Sacaloski M, Azevedo RR. Effects of Mechanical Vibration Stimulation of the Larynx on Voice Production. *J Voice*. 2023;37(2):291.e11-291.e19.
164. Zhang Z. Mechanics of human voice production and control. *J Acoust Soc Am*. 2016;140(4):2614-2635.
165. Guimarães I, Abberton E. Fundamental frequency in speakers of Portuguese for different voice samples. *J Voice*. 2005;19(4):592-606.
166. Asiaee M, Vahedian-Azimi A, Atashi SS, Keramatfar A, Nourbakhsh M. Voice quality evaluation in patients with COVID-19: an acoustic analysis. *J Voice*. 2022;36(6):879.e13-879.e19.
167. Teixeira JP, Oliveira C, Lopes C. Vocal acoustic analysis—jitter, shimmer and hnr parameters. *Procedia Technol*. 2013;9:1112-1122.
168. Titze IR. How are harmonics produced at the voice source? *J Singing*. 2009;65(5):575-577.
169. Finger LS, Cielo CA, Schwarz K. Acoustic vocal measures in women without voice complaints and with normal larynxes. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75:432-440.
170. Kent RD, Eichhorn JT, Vorperian HK. Acoustic parameters of voice in typically developing children ages 4–19 years. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;142:110614.

171. Turan S, Bereket A, Omar A, Berber M, Ozen A, Bekiroglu N. Upper segment/lower segment ratio and armspan–height difference in healthy Turkish children. *Acta Paediatr.* 2005;94(4):407-413.
172. Bundak R, Bas F, Furman A, et al. Sitting height and sitting height/height ratio references for Turkish children. *Eur J Pediatr.* 2014;173:861-869.
173. Pyle SI, Greulich WW. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Press; 1959.
174. Haber H, Wollmann H, Ranke M. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr.* 1995;154:182-186.
175. Vurallı D, Gönç EN, Özön ZA, Alikışifoğlu A. Adequacy of basal luteinizing hormone levels in the diagnosis of central precocious puberty. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(2):131-138.
176. Lawson ML, Cohen N. A single sample subcutaneous luteinizing hormone (LH)-releasing hormone (LHRH) stimulation test for monitoring LH suppression in children with central precocious puberty receiving LHRH agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4536-4540.
177. Haspolat YK, Unal E, Aktar F. Adolesanda büyüme testleri. *Adolesanda Büyüme ve Puberte.* 2016;46.
178. Çayır Y, Çayır A. Birinci basamakta erken puberteli çocuğa yaklaşım. *Tıp Araş Derg.* 2013;11:1-4.
179. Gönç N. Normal puberte gelişimi ve puberte prekoks. *Hacettepe Tıp Derg.* 2009;40:164-168.
180. Yücel Ekici N, Demet Akbaş E, Kadir Arslan A. Voice aspects in children with precocious puberty. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2024;180:111962.
181. Giabicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva AC, Brauner R. Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: a single-center study. *PLoS One.* 2013;8(7):e70931.
182. Kendirci HNP, Kaba İ. Evaluation of clinical, laboratory and radiological findings in the differential diagnosis of premature telarche and central puberty precocious. *JAREM J Acad Res Med.* 2022;12(1):10.
183. Della Manna T, Setian N, Damiani D, Kuperman H, Dichtchekian V. Premature thelarche: identification of clinical and laboratory data for the diagnosis of precocious puberty. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2002;57:49-54.
184. Vurallı D, Gönç EN, Özön ZA, Alikışifoğlu A. Adequacy of basal luteinizing hormone levels in the diagnosis of central precocious puberty. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(2):131.
185. Kılıç A, Durmuş MS, Ünüvar E, et al. Clinical and laboratory characteristics of children referred for early puberty: preponderance in 7-8 years of age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(4):208.

186. Çatlı G, Erdem P, Anık A, Abacı A, Böber E. Clinical and laboratory findings in the differential diagnosis of central precocious puberty and premature thelarche. *Turk Pediatri Ars.* 2015;50(1):20.
187. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis A, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):819-827.
188. Eksioglu AS, Yilmaz S, Cetinkaya S, Cinar G, Yildiz YT, Aycan Z. Value of pelvic sonography in the diagnosis of various forms of precocious puberty in girls. *J Clin Ultrasound.* 2013;41(2):84-93.
189. Kandagan T, SE. Influence of aging and sex on voice parameters in patients with unilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope.* 2005;115:655-660.
190. Brum D. Modificações vocais e laríngeas ocasionadas pelo som basal. 2006.
191. Erol U, Yücel L, Genç H, Bolat A, Aşık MB. Can Multi-Dimensional Voice Program (MDVP) Be Used as A Diagnostic Tool for Precocious Puberty? *J Voice.* 2024;38(4):965.e25-965.e31.
192. Schwarz K, Cielo CA. Modificações laríngeas e vocais produzidas pela técnica de vibração sonorizada de língua. *Pró-Fono Rev Atual Científ.* 2009;21:161-166.
193. Boersma P. 17 Acoustic analysis. *Res Methods Linguist.* 2014:375.
194. Oğuz H, Demirci M, Şafak MA, Arslan N, İslam A, Kargın S. Tek taraflı ses teli paralizisinin Praat ile elde edilen objektif ses ölçümleri üzerine etkileri. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264(3):257-262.
195. Pavela Banai I. Voice in different phases of menstrual cycle among naturally cycling women and users of hormonal contraceptives. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183462