



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HEMATOLOJİ
ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

PREMATÜR ADRENARŞ TANISI ALAN ÇOCUK HASTALARIN KLİNİK
VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sezgin MUTLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2017



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HEMATOLOJİ
ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

PREMATÜR ADRENARŞ TANISI ALAN ÇOCUK HASTALARIN KLİNİK
VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sezgin MUTLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU

ANKARA/2017

ONAY

T.C. Sağlık Bakanlığı'na;

Bu çalışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Rehber Eğitim Görevlisi: Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Üye: Prof. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Üye: Doç. Dr. Bahar ÇUHACI ÇAKIR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Üye: Prof. Dr. Zehra AYCAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sürecinde engin bilgi, tecrübeleriyle ile bana her konuda yardımcı olan, verdiği fikirler ile ufkumu açan, destek ve anlayışını benden esirgemeyen tanımaktan ve kendisiyle birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Emine Dibek Mısırlıoğlu'na,

Tezimin her aşamasında, yapmış olduğum çalışmalarda yardımını ve bilgisini esirgemeyen, sunduğu kaynaklarla ile beni aydınlatan ve geliştiren ve bana destek olan Doç. Dr. Seyit Ahmet Uçaktürk' e

Asistanlık sürecinde her zaman yanımda olan beni ailelerinin bir bireyi olarak gören Başasistanımız Uzm. Dr. Cüneyt Karagöl ve Uzm. Dr. Ali Güngör 'e, birlikte her türlü sevincin yanında sıkıntıları da paylaştığımız, Dr. Arif İsmet Çatak, Dr. Enes Kaan Kılıç, Dr. Metin Yiğit, Dr. Mehmet Orhan Erkan ve Dr. Hasan Arı'ya

Dört yıllık süreçte birlikte geçirdiğimiz anlardan hep keyif ve mutluluk duyduğum hayatımda ayrı bir yerleri olan Uzm. Dr. Büşra Filiz Genç, Dr. Aysu Arıcı Altan, Dr. Betül Pehlivan, Dr. Meltem Kürtül, Dr. Orcan Altan ve Dr. Necati Emrehan Türk 'e

Her konuda destek vererek değerli bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde katkıları bulunan hocalarıma, başasistan ve uzmanlarıma,

Asistanlık eğitim sürecinde bana her zaman destek ve yardımcı olan, birçok güzel anıyı ve zorluğu paylaştığım, asistan arkadaşlarıma ve bütün hastane personelimize;

Bu günlere gelebilmemde en büyük pay sahibi olan sevgi, şefkat ve dualarını hiçbir zaman eksik etmeyen annem, babam ve kardeşlerime; sonsuz teşekkürlerimle

Dr. Sezgin MUTLU

ÖZET

Mutlu S. Prematür adrenarş tanısı alan çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2017.

Prematür adrenarş kızlarda 8 erkeklerde 9 yaşından önce pubertenin diğer bulguları olmadan androjen kaynaklı pubik ve/veya aksiller kıllanma, yetişkin tipi vücut kokusu, yağlı cilt, akne ve komedonları başlaması olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada çocuk endokrinoloji kliniğinde prematür adrenarş tanısı alan hastaların başvuru sırasındaki yakınmalarının, demografik verilerinin, fizik muayene bulgularının, oksolojik ölçümlerinin, biyokimyasal ve hormonal düzeylerinin, kemik yaşının değerlendirilmesi; obezite, insülin direnci, dislipidemi açısından irdelenmesi ve geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan olguların tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Metot: Çalışmada 1 Ocak 2012- 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Endokrinoloji polikliniklerinde pubik/aksiller kıllanma şikâyeti ve/veya bulgusu olan prematür adrenarş ön tanılı olguların klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların cinsiyet, başvuru yaşı, yakınmanın başlangıç yaşı, başvuruya kadar geçen süre, başvuru yakınması, akne, ter kokusu gibi ek bulgu varlığı, doğum öyküsü, aile öyküsü, başvuru anındaki pubertal evrelemesi, fizik muayene bulguları oksolojik ölçümleri, lipid parametreleri, bazal glukoz ve insülin düzeyleri hormonal parametreleri ve takip süreleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamız 176'sı (%86) kız, 28'si (%14) erkek olmak üzere 204 olgu dahil edildi. Yakınmaların başlangıç ortalama yaşı kızlarda $6,79 \pm 1,13$ yıl (1,92-8,58 yıl), erkeklerde $7,35 \pm 1,25$ yıl (2,25 -8,58 yıl) idi. İzole pubik kıllanmanın kızlarda %78, erkeklerde %82 ile en fazla görülen başvuru yakınması olduğu görüldü. Prematür adrenarş ile takipli 17 kız ve 2 erkek olgu toplam 19 olgu (%11)

gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı idi. 58 (%28) olgunun kemik yaşı takvim yaşı farkının 1 yıldan fazla idi. Vücut kitle indeksi SDS değerlerine göre olguların 105 (%51,5)'i normal kilolu, 77 (%37,5)'si aşırı kilolu ve 22 (%11)'si obezdi. Normal kilolu, aşırı kilolu ve obez olan gruplar arasında boy SDS'leri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,001$). Lipit parametleri değerlendirilen 51 olgunun 27 (%53)'sinde dislipidemi saptandı. İnsülin direnci Homeostasis model of assesment for insülin resistance yöntemi ile değerlendirilen 51 olgunun 10 (%20)'unda insülin direnci saptandı. İnsülin direnci saptanan olguların tamamının kız olduğu görüldü. Olguların 183 (%90)'ünde başvuru anındaki dehidroepiandrosteron sülfat düzeyi 40 mcg/dl üstünde idi. Kemik yaşı ile dehidroepiandrosteron sülfat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. ($r = 0,36$, $p<0,001$). Olguların başvuru yaşı ile dehidroepiandrosteron sülfat arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif bir ilişki saptandı ($r= 0,36$, $p<0,001$). İzlemde 10 olgunun santral puberte prekoks ve 2 olgu geç başlangıçlı ve 1 olgu klasik konjenital adrenal hiperplazi tanısı aldığı diğer olguların ise prematür adrenarş tanısıyla takiplerine devam edildiği görüldü.

Sonuç: Prematür adrenarş pubertenin normal bir varyantı olmakla birlikte izlemde obezite, insulin direnci, dislipidemi, gelişimi açısından risk oluşturmaktadır. Olguların izlemlerinde puberte prekoks ve konjenital adrenal hiperplazi açısından değerlendirimi önemlidir.

Anahtar kelimeler: *Prematür adrenarş, obezite, insülin direnci, dislipidemi*

ABSTRACT

Mutlu S, Evaluation of clinical and laboratory features of children who diagnosed with premature adrenarche. Health Sciences University Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Health Practice and Research Center, Theesis, Ankara, 2017

Premature adrenarche is defined as starting of pubic and/or axillary hair growth, adult type body odor, oily skin, acne and comedones without other pubertal findings before 8 years for girls and 9 years for boys. In this study, we aimed to evaluate the complaints, physical examination findings, anthropometrics measures, biochemical and hormonal levels, bone age of children with premature adrenarche on time of diagnosis; analyze these children for obesity, insulin resistance, dyslipidemia and identify the patients considered to have late-onset congenital adrenal hyperplasia.

Methods: Clinical and laboratory features of children with premature adrenarche with pubic / axillary hair complaints and / or findings who admitted to endocrinology outpatient clinic between January,1.2012 and December,31,2016 were evaluated retrospectively. This study was carried out by the Department of Health Sciences University of Ankara Health and Diseases Hematology Oncology Hospital Endocrine Polyclinic. The age of the patients, age at onset of complaints, gender, birth weight, family history, pubertal stage at admission, physical examination findings, lipid parameters, basal glucose and insulin levels, hormonal parameters and follow-up periods were recorded.

Results: In our study, 204 cases, 176 (86%) female and 28 (14%) male, who were diagnosed as premature adrenarche were included. The mean ages at onset of complaints were $6,79 \pm 1,13$ years (1,92-8,58 years) for females and $7,35 \pm 1,25$ years (2,25-8,58 years) for males. It was seen that isolated pubic hair growth was the most common complaint with 78% in girls and 82% in boys. A total of 19 cases (11%) of 17 girls and 2 boys admitted with the diagnosis of premature adrenarche were found to have small for gestational age birth story. There were more than 1 year difference between bone age and chronological age in 58 patients. According to body mass index SDS values; 105 cases (51,5%) were at normal weight, 77 cases (37,5%)

were overweight and 22 cases (11%) were obese. A statistically significant difference was found between the height SDS's of normal weight, overweight and obese groups ($p < 0,001$). Lipid parameters of 51 patients were evaluated and dyslipidemia was detected in 27 cases (53%). Insulin resistance was assessed by Homeostasis model of assesment for insülin resistance in 51 patients and insulin resistance was detected in 10 (20%) patients. It was also seen that all of the cases who were detected insulin resistance were girls. Dehydroepiandrosterone sulfate levels were higher than 40 mcg/dl in 90% ($n=183$) of the patients. There was a statistically significant weak positive correlation between dehydroepiandrosterone sulfate and age of admission ($r = 0,36$, $p < 0,001$). There was a statistically significant positive correlation between bone age and dehydroepiandrosterone sulfate values ($r = 0,36$, $p < 0,001$). In the follow-up, 10 cases were diagnosed as central pubic precocious, 2 cases were late onset congenital adrenal hyperplasia and 1 case was diagnosed as classical congenital adrenal hyperplasia and other cases were followed up with premature adrenarche.

Conclusion: Premature adrenarche is a normal variant of puberty and is a risk factor for the development of obesity, insulin resistance and dyslipidemia. It is important for patients to be evaluated for puberte precox and congenital adrenal hyperplasia.

Key words: *Premature adrenarche, obesity, insülin resistance, dyslipidemia*

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Normal Puberte	3
2.1.1. Pubertede Meydana Gelen Fiziksel Değişiklikler.....	5
2.1.1.1. Erkeklerde Gözlenen Değişiklikler	6
2.1.1.2. Kızlarda Gözlenen Değişiklikler	7
2.1.2. Pubertede Boy Gelişimi	10
2.1.3. Pubertede Kemiklerde ve Vücut Yağ Oranında Meydana Gelen Değişiklikler.....	11
2.2. Adrenarş	11
2.3. Normal Puberte Varyantları	16
2.3.1. Prematür Adrenarş	16
2.3.1.1. Prematür Adrenarşta Klinik ve Laboratuvar Bulguları	17
2.3.1.2. Prematür Adrenarşta Puberte Zamanı, Büyüme ve Boydaki Değişimler	19
2.3.1.3. Tanı Koyma Sürecinde ve Postpubertal İzlemde Dikkat Edilmesi Gerekenler.....	19
2.3.1.4. Prematür Adrenarş Ayırıcı Tanısı	20
2.3.1.5. Prematür Adrenarşla İlişkili Kardiyometabolik ve Over Değişiklikleri	24
2.3.1.6. Fetal Büyüme ve Prematür Adrenarş Arasındaki İlişki	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Araştırmanın Tipi ve Yeri	30
3.2. Olguların Seçimi ve Laboratuvar Bulguları	30
3.3. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri.....	32
3.4. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR.....	33

4.1. Prematür Adrenarşlı Kız Olgularının Özellikleri:	33
4.1.1. Kız Olguların Demografik ve Antropometrik Özellikleri:.....	33
4.1.2. Kız Olguların Laboratuvar Bulguları	36
4.2. Prematür Adrenarşlı Erkek Olguların Özellikleri	38
4.2.1. Erkek Olguların Demografik ve Antropometrik Özellikleri:	38
4.2.2. Erkek Olguların Laboratuvar Bulguları	40
4.3. Genel Değerlendirme	41
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	54



KISALTMALAR

17-OHP	: 17-hidroksiprogesteron
17βHSD5	: 17 β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz 5
3βHSD1	: 3 β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz 1
3βHSD2	: 3 β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz 2
AAP	: Adrenal androjen prekürsörler
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AS	: Androstenedion
DDA	: Düşük doğum ağırlıklı
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
FOH	: Fonksiyonel over hiperandrojenizm
FSH	: Folikül sitümüle edici hormon
GB-KAH	: Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi
GnRH	: Gonadotropin serbestleştirici hormon
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment-insulin resistance
HPG	: Hipotalamus-hipofiz-gonad
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktör
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1
IGFBP-3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3
IUBG	: İntrauterin büyüme geriliği
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
KY	: Kemik yaşı
KY-TY	: Kemik yaşı takvim yaşı farkı

LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	: Luteinize edici hormon
P450c17, CYP17A1	: 17 alfa hidroksilaz/17, 20-liyaz
P450scc, CYP11A1	: Kolesterol yan zincir kırma enzimi
PA	: Prematür adrenarş
PKOS	: Polikistik over sendromu
POMC	: Proopiomelanokortinin bir parçası
PP	: Prematür pubarş
POR	: P450 oksidoredüktaz
SGA	: Gebelik yaşına göre küçük bebek
SHBG	: Seks hormonu bağlayıcı globülin
SPP	: Santral puberte prekoks
SRD5A	: 5 α -redüktaz
SULTA2A1	: DHEA sulfotransferaz
TG	: Trigliserit
TK	: Total kolesterol
T-M	: Tanner-Marshall
TS	: Testosteron
TY	: Takvim yaşı
VKİ	: Vücut kitle indeksi
β-HCG	: Serum insan koryonik gonadotropin hormonu

ŞEKİLLER

Şekil 1. T-M evrelendirmesine göre erkeklerdeki pubik kıllanma ve genital gelişim evreleri	6
Şekil 2. T-M evrelendirmesine göre kızlarda meme gelişim evreleri	8
Şekil 3. T-M evrelendirmesine göre kızlarda pubik kıllanma evreleri	9
Şekil 4. Kızlarda sekonder cinsiyet karakterlerinin görülme zamanları	10
Şekil 5. Erkeklerde sekonder cinsiyet karakterlerinin görülme zamanları	10
Şekil 6. DHEA-S düzeyinin yaşa göre değişimi.....	15
Şekil 7. Adrenal bezde ve periferik dokularda androjen sentezi.....	15
Şekil 8. Prematür adrenarşlı kız olguların kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bazal androjen düzeyleri	18
Şekil 9. Pubik kıllanma ile başvuran olgularda tanısal algoritma	23
Şekil 10. Prematür adrenarşlı kız olguların SGA doğum öyküsüne göre dağılımı....	34
Şekil 11. Kız olguların başvurudaki pubik kıllanma evrelerinin dağılımı.....	36
Şekil 12. VKİ SDS'ine göre grupların DHEA-S düzeylerinin karşılaştırılması.....	42
Şekil 13. VKİ SDS'ine göre grupların boy SDS'lerinin karşılaştırılması	43

TABLÖLAR

Tablo 1. T-M evrelendirmesine göre erkeklerde genital gelişimin evreleri.....	6
Tablo 2. T-M evrelendirmesine göre erkeklerde pubik kıllanma evreleri.....	7
Tablo 3. T-M evrelendirmesine göre kızlarda meme gelişim evreleri	8
Tablo 4. T-M evrelendirmesine göre kızlarda pubik kıllanma evreleri.....	9
Tablo 5. Pubik kıllanma ile başvuran hastalarda ayırıcı tanı	24
Tablo 6. Kız olguların başvuru yakınmalarının dağılımı	33
Tablo 7. Kız olguların başvuru antropolometrik özellikleri	35
Tablo 8. Kız olguların başvuru fizik muayene bulguları.....	36
Tablo 9. Kız olguların başvuru laboratuvar bulguları	37
Tablo 10. Kız olguların serum lipid düzeyleri	38
Tablo 11. Erkek olguların başvuru yakınmalarının dağılımı.....	38
Tablo 12. Erkek olguların başvuru antropolometrik özellikleri	39
Tablo 13. Erkek olguların laboratuvar bulguları	40
Tablo 14. Erkek olguların serum lipid düzeyleri.....	41
Tablo 15. VKİ SDS'ine göre grupların boy SDS'lerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 16. SGA öyküsü olan ve olmayan grupların laboratuvar bulguların karşılaştırılması	44
Tablo 17. DHEA-S düzeylerine göre grupların göre kemik yaşı değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 18. DHEA-S düzeylerine göre grupların göre KY-TY farkının karşılaştırılması	45
Tablo 19. KY-TY farkına göre grupların VKİ SDS gruplarına göre dağılımının karşılaştırılması	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematür adrenarş (PA) kızlarda 8 erkeklerde 9 yaşından önce pubertenin diğer bulguları olmadan androjen kaynaklı pubik ve/veya aksiller kıllanma, yetişkin tipi vücut kokusu, yağlı cilt, akne ve komedonları başlaması olarak tanımlanmıştır. (7). Prematür adrenarş; polikistik over sendromu (PKOS), metabolik sendrom, tip 2 diyabet gibi sorunlara zemin oluşturabileceğinden yakın izlem gerektirdiği düşünülen bir klinik tablodur (7). Adrenal bezlerin zona retikülarisinden salgılanan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyleri 40 mcg/dl'nin üstünde olması adrenarş olarak kabul edilmektedir (6). Etnik kökene bağlı olarak klinik seyirde belirgin farklılıklar gözlenebilmekle birlikte PA tanısıyla izlenen tüm olguların büyüme gelişme parametreleri yanında fizik muayenede obezite, hipertansiyon, laboratuvar da ise dislipidemi, insülin direnci gibi sağlığı tehdit edici durumlar açısından izlenmesinin gerekliliği üzerinde durulmaktadır (7). Bu olgularda virilizasyon dikkatle incelenmesi ve gerekirse konjenital adrenal hiperplazinin geç başlangıçlı formları düşünülen olgularda adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarı testi yapılarak testin öncesindeki ve test sonrası 60. dakikadaki kortizol ve 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeylerine bakılarak bu tanı dışlanmalıdır (7, 8). Prematür adrenarş etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bir dışlama tanısıdır. Normalde 6 yaşa kadar biyokimyasal olarak sessiz olan adrenarşın erken aktivasyonu etiyolojiden sorumlu tutulmuş, genetik faktörlerinde bu durum üzerine etkisi Karayipliler'de ve Hispanikler'de daha sık olarak görülmesi nedeniyle vurgulanmaktadır (9). Prematür adrenarş tanılı olgularda cinsiyete bağlı klinik seyirde farklılıklar olup olmadığı ayrı bir tartışma konusunu oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda kız/erkek oranının 10/1 olup kızlarda daha sık gözlenmesinin nedeni de henüz aydınlatılamamıştır (7, 10). Prematür adrenarşın ortaya çıkışında fetüsün intrauterin dönemdeki gelişiminin de rol oynadığı düşünülmektedir. Prematür adrenarş pubertenin normal varyant benign bir durum olmakla beraber metabolik sendromun uyarıcı bir bulgusu olabileceği de ileri sürülmektedir (11, 12). Prematür adrenarş tanısı ile izlenen olgularda PKOS ve fonksiyonel over hiperandrojenizm (FOH) insidansında artış bildirilmiştir (10, 13). Bu nedenle PA'lı olguların obezite,

insülin direnci, hiperinsülinemi, dislipidemi, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve PKOS açısından izlenmelidir.

Bu çalışmada PA nedeniyle izleme alınan hastaların; başvuru sırasındaki yakınmalarının, fizik muayene bulgularının, oksolojik ölçümlerinin, biyokimyasal ve hormonal düzeylerinin, kemik yaşının değerlendirilmesi; obezite, insülin direnci, dislipidemi açısından irdelenmesi ve geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi (GB-KAH) tanısı alan olguların belirlenmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Puberte

Puberte, çocukluktan erişkinliğe geçiş sürecidir. Bu süreçte büyüme gibi fiziksel değişikliklerinin yanında üreme fonksiyonlarının kazanılması ve cinsel yönelim gibi gelişimsel değişiklikler olmaktadır. Birçok etkenin rol aldığı bu dönem, insan yaşamının bebeklik dönemi gibi kritik süreçlerindendir. Puberte, daha çok bu süreçte vücutta oluşan hormonal, biyolojik ve buna eşlik eden fiziksel (kız ve erkeklerde farklı şekilde oluşan cinse özgü bedensel değişiklikler) belirtileri içerir (14). Vücutta meydana gelen bu fiziksel değişiklikleri; birincil seksüel karakterlerinin olgunlaşması (gonadlar ve genital organlar), ikincil seksüel karakterlerinin belirmesi (pubik kıllanma, ses kalınlaşması, meme gelişimi), kemik gelişimi ve boy uzaması, vücut yağ dağılımının ve oranının değişmesi ile erkeklerde spermarşın, kızlarda menarşın başlaması oluşturur (2, 4, 15).

Pubertenin başlama yaşı zaman içinde değişmekle birlikte erkek çocuklarda 9-14 yaşları, kız çocuklarda 8-13 yaşları arasındadır. Pubertal süreç yaklaşık 4,5 yıl (1,5-6 yıl) içerisinde tamamlanmaktadır. Pubertal bulgular erkeklerde kızlara göre bir yıl geç başlamaktadır. Cinsiyet, etnik köken, sosyoekonomik durum ve yüzyılın eğilimi gibi etkenlere bağlı olarak pubertenin başlangıç yaşı değişkenlik gösterebilmektedir (3, 16). Gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik koşulların düzelmesinin etkisi ile birlikte puberte başlangıç yaşı 100-150 yılda, her 10 yılda 2-3 ay erkene kaymaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise örneğin Çin ve Hindistan'da da buna benzer değişiklikler görülmektedir (17). Kızlarda puberte bulgularının erkeklere göre bir yıl daha önce başladığı görülmekte ve bu durumun prenatal programlamanın bir sonucu olduğu düşünülmektedir (18). Irklar arasında pubertenin başlangıç yaşına bakıldığında siyah ırkta beyaz ırka göre puberte bulguları daha erken görülmekte; yine yaşam koşulları benzer özellikte olan Akdeniz ülkelerinde diğer Avrupa ülkelerine göre puberte daha erken yaşlarda görülebilmektedir (19, 20). Olumsuz yaşam koşullarının özellikle ağır malnütrisyon, kronik sistemik hastalıklar, yaşa göre ağır fiziksel aktiviteler, psikolojik baskı gibi durumların puberte bulgularının gecikmesine neden olduğu gösterilmiştir (21). Türkiye'de 1975 yılında

İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada sosyoekonomik düzeyi yüksek olan çocuklarda ilk menarş yaşı 12,8 yaş olarak saptanmış olup (22); 1992 yılında Kolukısa ve Günöz'ün yaptığı çalışmada, 12,6 yaş (23), 2005 yılında Gerçek ve arkadaşlarının çalışmasında 12,5 yaş saptanmıştır (24) . Ersoy ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada ise menarş yaşını 12,7 olarak bulunmuştur (25). Bundak ve arkadaşlarının yaptıkları yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada ise meme gelişim yaşı 10,3 yaş, pubik kıllanma başlangıcı 11,2 yaş ve ortalama menarş yaşı 12,2 bulunmuştur (26). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada kızlarda ortalama telarş yaşı 10,1, menarş yaşı 12,4; erkeklerde evre 2 testis gelişim yaşının 12,8 yıl olduğu gösterilmiştir (27). Ayrıca 2011 yılında yayınlanan çalışmada ülkemizde puberteye giriş yaşının erkene kayma eğiliminde (telarş başlangıç yaşı ortalama 9.65 yaş) olduğu saptanmasına rağmen kızlarda menarş yaşında son 30-40 yıllık zaman diliminde önemli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (27, 28). Ülkemizde erkek çocuklardaki normal puberte başlangıç yaşının dünyadaki diğer popülasyonlarla aynı yaşta olduğu fakat kız çocuklardaki normal puberte başlangıç yaşının daha erkene kaydığını gösteren çalışmalar mevcuttur (27).

Puberte önemli bir gelişimsel süreç olup bu süreçte cinsiyet matürasyonu ve üreme fonksiyonları kazanılmaktadır. Bu sürecin olağan şekilde devam edebilmesi için sağlam bir hipotalamus-hipofiz-gonad (HPG) aksına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu aksta oluşabilecek herhangi bir aksama, üreme hormonal fonksiyonlarında geçici veya kalıcı bozukluklara neden olabilir. Hipotalamus-hipofiz-gonad aksı fetal yaşamda etkinleşir, yenidoğan ve erken bebeklik döneminde mini puberte adı verilen aktif bir dönemden sonra çocukluk döneminde sessiz duruma geçer ve daha sonra puberte ile birlikte yeniden etkinleşir. Mini puberte süresi cinsler arasında değişebilmekle beraber erkeklerde 6. aya, kızlarda ise 12-24 aya kadar sebat edebilmektedir. Bu süreçte testisler ve overler; luteinize edici hormon (LH) ve folikül sitümüle edici hormonun (FSH) vücutta artmasının etkisi ile hormon üretmektedir. Üretilen bu hormonların germ hücre matürasyonu ve testislerin skrotuma inmesi gibi etkilerinin olduğu ileri sürülmektedir (14).

Puberte başlaması ile birlikte hipotalamus üzerindeki baskılanma durumunun ortadan kalkması üzerine vücutta LH ve FSH düzeyleri artmaktadır. LH düzeyi vücutta daha belirgin bir şekilde yükselmekte ve pubertal matürasyon için en duyarlı

belirteçtir. LH artışı olmadan belirgin FSH artışı ise prepubertal döneme özgü bir durumdur. Pubertal matürasyonu göstermek amaçlı yapılan Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) testinin yorumlanmasında LH/FSH oranı da kullanılmaktadır. LH/FSH oranının $>0,66$ olması ise pubertal matürasyonu işaret etmektedir. Pubertenin başlangıç döneminde, daha çok gece olan epizodik GnRH ve LH salınımı pubertenin ilerleyen dönemlerinde gün boyunca devamlı bir şekilde olmaktadır (14).

Pubertenin gonadarş ve adrenarş olmak üzere iki ayrı bileşeni mevcuttur. Her iki cinste hipotalamus-hipofiz bölgesinden salgılanan gonadotropinler FSH, LH etkisi ile gonadarş başlamaktadır. Bu hormonlar over ve testis dokusunda, yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana getirmektedir. Kızlarda FSH granüloza hücrelerinde androjenlerin aromatizasyonu yoluyla östrojen oluşumunu, LH ise teka hücrelerinden androstenedion (AS) ve testosteron (TS) salgılanmasını sağlar (29). Erkeklerde ise FSH sertoli hücrelerini etkileyerek spermatogenezi başlatmakla görevli iken, LH ise leydig hücrelerinde TS sentezini uyarmanın yanı sıra spermatogenezin devamından sorumludur (14).

Adrenarş genellikle gonadarştan önce başlamaktadır. Adrenal korteksin aktivasyonu ve androjenlerin salgılanması ile adrenarş başlamaktadır. Pubik ve aksiller tüylenmenin yanı sıra erişkin türü ter kokusu ve akne gibi cilt bulgularının gelişiminden androjenler sorumludur. Pubik tüylenme gelişiminde etkili olan androjenler erkeklerde testislerden, kızlarda ise adrenal bezden salgılanmaktadır. Ayrıca seks steroidleri doğrudan ve büyüme hormonu sekresyonunu uyararak pubertedeki büyüme hızlanmasını sağlarlar. Bu sayede erişkin boyun yaklaşık %20 si bu dönemde kazanılmaktadır.

2.1.1. Pubertede Meydana Gelen Fiziksel Değişiklikler

Pubertede meydana gelen fiziksel değişiklikler Tanner-Marshall (T-M) sınıflandırması ile değerlendirilmektedir. Tanner-Marshall sınıflandırması erkeklerde dış genital organlardaki gelişimin ve pubik kıllanmanın kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanmanın; evrelendirilmesi ile oluşturulmuştur (2, 4). Kızlarda puberte başlangıcı meme gelişimi ile erkeklerde ise testis hacminin veya testisin uzun çapının

artması ile olmaktadır. Her iki cinste de puberte gelişimi 5 evrede değerlendirilmektedir (14, 30).

2.1.1.1. Erkeklerde Gözlenen Değişiklikler

Erkeklerde pubertenin başlangıç bulgusu testis hacminin >4 ml ve testis çapının 25 mm üzeri olmasıdır. Sırasıyla pubik ve aksiller kıllanma ve spermarş izlenir. Erkeklerde testis büyümesi seminifer tübül epitelinin kalınlaşması, sertoli ve leydig hücrelerinin farklılaşması ve büyümesi sonucunda gerçekleşir. Testi hacminin değerlendirilmesi Prader orşidometresi kullanılarak yapılır. Erkeklerde androjenlerin etkisiyle oluşan penis gelişimi ve pubik kıllanma eş zamanlı bir seyir izlemektedir. Bazı durumlarda testis gelişimi olmadan da pubik kıllanma olabilmektedir. Bu durum genellikle adrenal androjenlerin artışıyla oluşmaktadır (14). Aksiller kıllanma genellikle pubertenin ortasında başlar ve bunu ilerleyen dönemlerde ise yüz, karın, sırt, meme gibi androjene duyarlı bölgelerde kıllanma takip etmektedir. Tanner-Marshall sınıflandırması ile erkeklerdeki genital gelişim ve pubik kıllanma evreleri şekil-1, ve tablo-1, 2' de gösterilmiştir.



Şekil 1. T-M evrelendirmesine göre erkeklerdeki pubik kıllanma ve genital gelişim evreleri (1, 4)

Tablo 1. T-M evrelendirmesine göre erkeklerde genital gelişimin evreleri

Evre 1	Prepubertal. Penis, skrotum ve testisler çocukluk dönemindeki oran ve boyutlardadır.
Evre 2	Testis ve skrotumda büyüme başlar, skrotum derisinde koyulaşma görülür.
Evre 3	Skrotum ve testisteki büyüme ilerler, penis büyümeye başlar.
Evre 4	Penis genişliği artar ve boyu uzamaya devam eder. Skrotum ve testisler daha büyüktür ve skrotum daha koyudur.
Evre 5	Genital yapılar yetişkin boyut ve şeklini almıştır.

Tablo 2. T-M evrelendirmesine göre erkeklerde pubik kıllanma evreleri

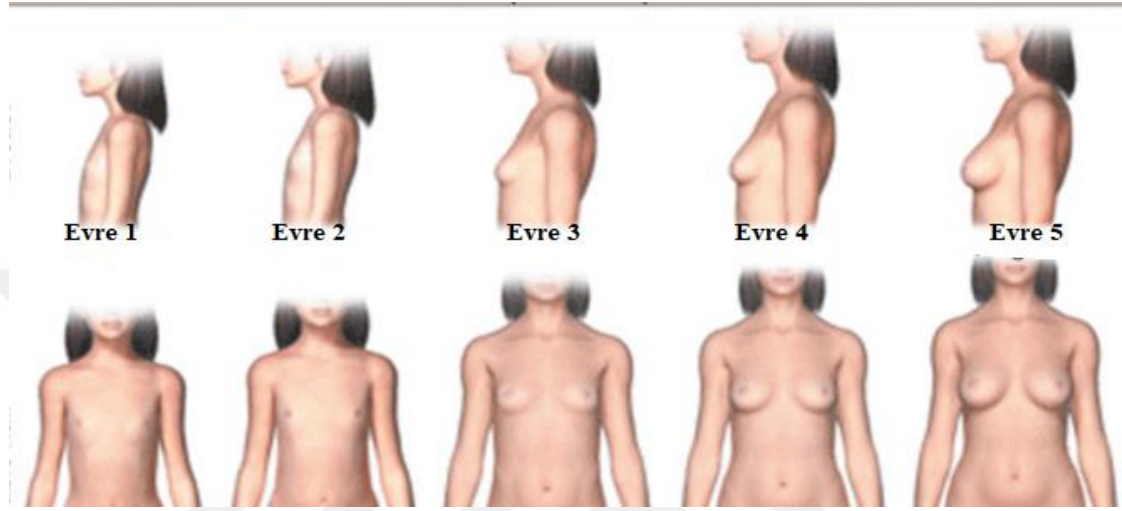
Evre 1	Prepubertal, Pubik kıllanma yoktur.
Evre 2	Penis kökünde seyrek koyu renkli kıllar belirmeye başlar
Evre 3	Kıllar sıklaşır, koyulaşır ve pubis üzerinde yayılmaya başlar.
Evre 4	Kıllar sık, kıvrık, koyu renkli ve yaygınlaşmıştır.
Evre 5	Kıllar erişkin tipindedir, uyluğa ve göbeğe doğru yayılım gösterirler

Erkeklerde yaklaşık olarak 13,4 yaş olduğunda spermarş görülmeye başlar. Spermarş pubik kıllanma evre 2-4, gonadal evre 3-4 arasında görülmektedir. 11-15 yaş arasında ise histolojik olarak spermatogenez saptanabilmektedir (3, 16) . Puberte sırasında erkeklerde gözlenen bir durum ise seste meydana gelen değişikliklerdir. Bu değişiklikler larinks, krikotiroid kıkırdak ve laringeal kaslardaki büyüme ve vokal kordların uzamasıyla oluşur. Sesteki bu değişiklikler testis hacmi 8 ml iken (13,9 yaş) başlar ve 12 ml (15 yaş) olduğunda daha belirgin hale gelir. Erkeklerde pubertenin ilk evrelerinde meme dokusu üzerinde androjen ve serbest östrojen etkisi arasındaki dengesizlikten kaynaklanan tek ya da çift taraflı jinekomasti görülebilmektedir (15). Bu durum pubertenin ilerleyen dönemlerinde genellikle kendiliğinden gerilemektedir (31).

2.1.1.2. Kızlarda Gözlenen Değişiklikler

Kızlarda pubertede en fazla görülen ilk bulgu meme gelişimidir. Ancak olguların %10-20'sinde pubik kıllanma pubertenin ilk bulgusu olabilmektedir (2, 32). Meme gelişimi telarş olarak tanımlanmakta ve bunu, sırasıyla pubik kıllanma, aksiller kıllanma ve menarş takip etmektedir. Meme gelişimi overlerden salgılanan östrojen hormonunun etkisiyle kontrol edilmektedir. Pubertenin ilk evrelerinde meme gelişimi tek taraflı olabilmekte ve belli bir süre bu şekilde kalabilmektedir (33). Kızlarda meme gelişimi T-M sınıflandırmasına göre 5 evrede değerlendirilmekte ve ortalama 5 yıl içerisinde tamamlanmaktadır (2). Kızlarda T-M'ye göre meme gelişim evreleri Şekil-2 ve Tablo-3'te pubik kıllanma evreleri Şekil-3 ve Tablo-4'te gösterilmiştir.

Pubertede gözlenen periyodik vajinal kanamalar menarş olarak tanımlanmaktadır. Menarş genellikle meme gelişimi başladıktan 2 yıl sonra ve büyüme atağından sonra olmaktadır. Menarş ortalama 12,5-13 yaş aralığında görülmektedir. Menarşın başlangıç döneminde siklusların düzensiz seyretmesi, anovulatuvar özellik göstermesi sık rastlanan bir bulgudur (34).



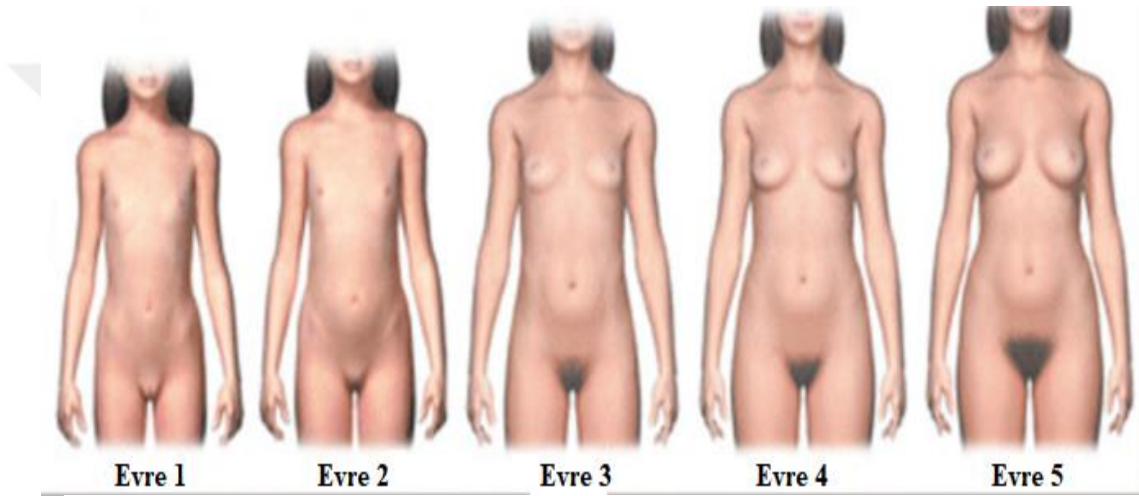
Şekil 2. T-M evrelendirmesine göre kızlarda meme gelişim evreleri (1, 2)

Tablo 3. T-M evrelendirmesine göre kızlarda meme gelişim evreleri

Evre 1	Prepubertal. Sadece meme başı (papilla) gözlenir. Meme dokusu palpe edilemez.
Evre 2	Memede tomurcuklanma başlamıştır. Areola halkası hafifçe genişler, papilla belirgin hale gelir.
Evre 3	Meme dokusu ve areola belirginleşir ancak konturları henüz belirgin değildir.
Evre 4	Papilla ve areola meme üzerinde ikinci bir çıkıntı oluşturmuştur.
Evre 5	Memeler erişkin halini alır. Areola kabarıklığı gerilemiştir. Papilla belirgin hale gelir.

Kızlarda puberte döneminde gözlenen diğer değişiklikler ise östrojenin etkisiyle oluşan vajina ve hymen mukozasında kalınlaşma, prepubertal dönemde vajinal salgıların alkali pH'dan asidik pH'ya dönüşmesi, pubis ve monsta yağlanma ve klitoriste büyümedir. Ayrıca bu dönemde uterus ve gonadlarda pelvik

ultrasonografi ile saptanabilen değişiklikler olmaktadır. Çocukluk döneminde gözyaşı şeklinde olan prepubertal uterus boyutlarının artması sonucu armuta benzeyen bir şekil almaktadır (3, 32). Puberte öncesi uterus yüksekliği 3,5 cm'in altında iken, puberte de bu yükseklik 5-8 cm kadar ulaşmaktadır. Prepubertal dönemde uterusun 3,5-4 cm'in üzerinde olması erken puberte açısından dikkat edilmesi gereken bir bulgudur. Puberte döneminde overlerin de boyutlarında artış olmaktadır. İki yaşındaki bir kızda yaklaşık 1 ml olan over hacmi; 12 yaşında puberte dönemindeki bir kızda 2-2,5 ml olarak ölçülebilmektedir (34).



Şekil 3. T-M evrelendirmesine göre kızlarda pubik kıllanma evreleri (1, 2)

Tablo 4. T-M evrelendirmesine göre kızlarda pubik kıllanma evreleri

Evre 1 Prepubertal, pubik kıllanma yok

Evre 2 Labiaların medial kenarında seyrek, ince, uzun tüyler görülmeye başlar.

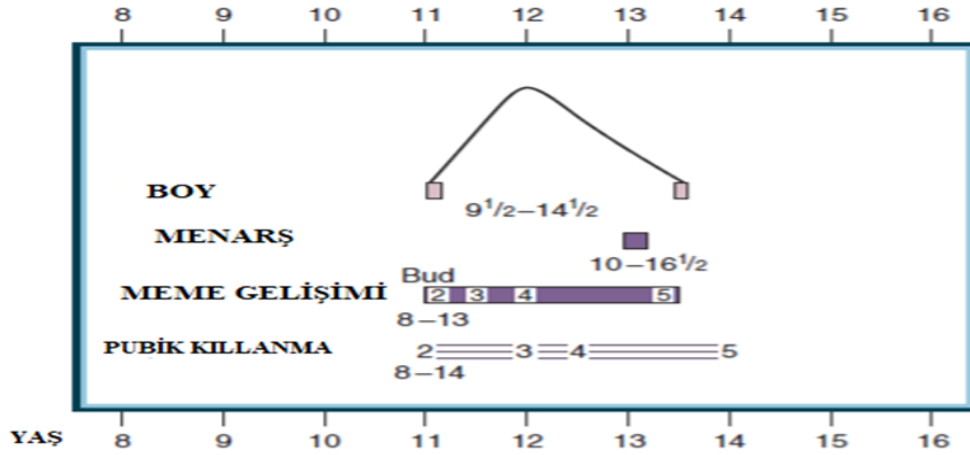
Evre 3 Kıllar koyulaşır ve sıklaşır, mons, pubis üzerine yayılmaya başlar.

Evre 4 Kıllar sık, koyu renkli ve daha yaygındır, ancak erişkindeki kadar yaygın değildir.

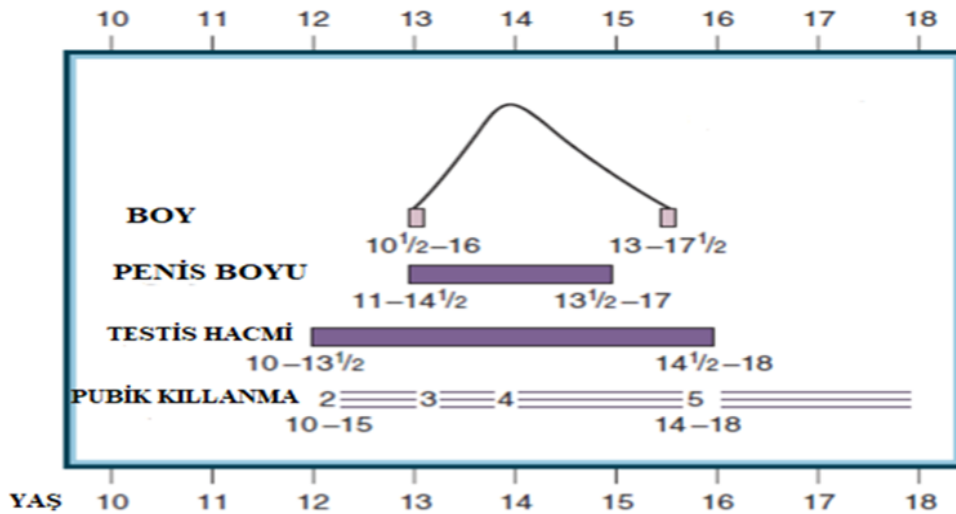
Evre 5 Erişkin tipi, kıllar tüm pubik bölgeyi kaplamış ve bacakların medialine yayılmıştır.

2.1.2. Pubertede Boy Gelişimi

Yenidoğan döneminden sonra en hızlı büyüme pubertede görülür. Puberte döneminde erişkin yaşamdaki boyun yaklaşık %17-18'i kazanılır (35). Pubertal büyüme atağında cinsiyet hormonlarının doğrudan kıkırdak üzerine etkisiyle birlikte, dolaylı olarak büyüme hormonu salgısını artırması rol oynar (33). Pubertede görülen büyüme atağına zirve büyüme hızı denir. Zirve büyüme hızı görülme yaşı cinsiyete göre değişir ve erkeklerde kızlardan ortalama 2 yıl sonra görülür. Önce ekstremitelerde, daha sonra gövdede uzama görülür (Şekil 4,5) (36). Büyüme atağı kızlarda ortalama 11,5 yaşta, meme gelişimi Tanner evre 2-3'te erkeklerde ise ortalama 13,5 yaş Tanner evre 3-5 arasında görülür. Kızlarda menarş sonrası boy



Şekil 4. Kızlarda sekonder cinsiyet karakterlerinin görülme zamanları (2, 3)



Şekil 5. Erkeklerde sekonder cinsiyet karakterlerinin görülme zamanları (3, 4)

uzaması azalır ve kemik yaşı 15 yaşa ulaştığında ise final boyunun %99'u kazanılmıştır. Erkeklerde yaklaşık 18 yaşa kadar büyüme devam eder (2, 4, 34).

2.1.3. Pubertede Kemiklerde ve Vücut Yağ Oranında Meydana Gelen Değişiklikler

Puberte döneminde fizyolojik olgunlaşmanın bir belirtisi de kemik yaşıdır. Kemik yapısı genetik, seks steroidleri, egzersiz, büyüme hormonu salgısından etkilenmektedir (33). Puberte döneminde kemik yaşında hızlı bir ilerleme görülür ve bunu takiben kemik, epifiz plakları ile birleşir. Kemik yaşının saptanmasında genellikle Tanner-Whitehouse ve Greulich-Pyle atlasları kullanılmaktadır (37, 38). Sol el bilek grafisinde sesamoid kemiğin görülmesi erişkin final boyunun yaklaşık %89'una ulaşıldığını gösterir (34).

Prepubertal dönemde vücut yağ oranı, iskelet kitlesi ve yağsız vücut kitlesi erkeklerde kızlarda eşittir. Puberteye doğru ilerleyen süreçte kızlarda vücut yağ oranı ve yağsız vücut kitlesi artarken erkeklerde ise iskelet kitlesi ve yağsız vücut kitlesi artmaktadır (39).

2.2. Adrenarş

Adrenal bezin pubertesi adrenarş olarak tanımlanmaktadır. Yaklaşık 6 yaşından itibaren çocuklarda adrenal androjen salgılarında kademeli bir artış olmaktadır. Bu durum sağlıklı çocuklarda üriner 17-ketosteroid atılımındaki artışları ölçen Talbot ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (40). Daha sonra Albright ve arkadaşları ise, gonadal disgenezisi olan ve bu nedenle gonadal androjen sentezi olmayan hastalarda pubik ve aksiller kılın varlığını gözlemledikten sonra bu gelişimsel süreci adrenarş olarak tanımlamışlardır (7).

Adrenal korteksin morfolojik ve fonksiyonel değişikliği orta yaşlı çocuklarda özellikle 5-8 yaşlarında adrenal androjen prekürsörlerinin (AAP) üretilmesine yol açmaktadır. AAP'nin üretimindeki bu artış, adrenal korteksin en iç bölgesi olan zona retikularisin histolojik gelişimi ile aynı döneme denk gelmektedir (41). Dehidroepiandrosteron (DHEA), onun sülfat konjugatı olan DHEA-S ve AS en önemli AAP'lerdir. Adrenarş, yalnızca insanlarda ve bazı diğer yüksek primatlarda

görülür ve bu durumda daha ileri çalışmalar yapılmasını kısıtlamaktadır (42, 43). Adrenal androjen prekürsörlerinin artan salınımının ve bunların biyolojik açıdan aktif androjenlere dönüşmelerinin neden olduğu klinik bulgular, serum veya idrar örneklerinde adrenarşın hormonal değişikliklerinden daha sonra saptanabilir (44).

Prenatal yaşam süresince, adrenal korteksin fetal zon bölgesi, plasental östrojen üretimi için esas olarak DHEA ve DHEA-S olan androjen öncülerini salgılar (45). Doğumdan sonraki ilk aylarda fetal zone bölgesi apoptoz ile gerilemekte ve AAP'lerin salınımı adrenarşa kadar düşük kalmaktadır (46).

Adrenal korteks sırasıyla glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve adrenal androjenleri salgılayan zona fasciculata, zona glomerulosa ve zona retikularis olmak üzere üç bölgeye ayrılır. Zona retikularis, DHEA, DHEA-S ve AS gibi zayıf androjenik aktiviteye sahip AAP'lerin salgılanmasından sorumludur (46, 47). Doğumdan sonra inaktif durumda olan zona retikularis ince bir tabaka halindedir, daha sonra yaklaşık 3 yaşında fokal adacıklar şeklinde belirginleşir, 4-5 yaşında ise geniş bir tabaka haline gelir. Zona retikularisin fonksiyonel bir hal kazanması ilk olarak 6 yaşında olur ve bu dönemde özellikle 17-20 liyaz enziminin aktivitesinde bir artışla beraber adrenal androjenlerin salgısında bir artış görülür. Zona retikularisin gelişimi 12-13 yaşına kadar devam eder (41, 48, 49).

Adrenarş üriner 17-ketosteroid ve serum DHEA ve DHEA-S düzeylerinde dramatik artışlarla seyreden bir durumdur. Adrenarş sırasında zona fasciculatada üretilen AS ve zona retikularis'te üretilen olan 11-hidroksiandrostenodione yükselmemektedir. Adrenarşta DHEA ve DHEA-S'in dolaşımdaki konsantrasyonları giderek artarken, kortizol ve ACTH konsantrasyonları önemli derecede değişmemekte olup, bu durum da adrenarşın sadece hipofiz-adrenal ekseninin global bir aktivasyonu olmadığını göstermektedir (7, 50). Yapılan çalışmalarda 6 ila 8 yaş arasında DHEA, DHEA-S ve diğer adrenal androjenlerin idrarla atılımı ve dolaşımdaki konsantrasyonları giderek artarken (Şekil 6) buna paralel olarak lineer büyümenin ve kemik olgunlaşmasının eşlik ettiği görülmüştür (50). Adrenal androjen seviyeleri, 20 yaşına kadar düzenli bir şekilde yükselmeye devam eder ve DHEA-S düzeyi bu dönemde 20 kat kadar artarken, 17-ketosteroidlerin salgılanması da bu artışa aynı oranda eşlik eder. Adrenal androjen salgısının önemli belirteçleri DHEA,

DHEA-S düzeyleridir. Dehidroepiandrosteron sülfat düzeyinin $\geq 40\mu\text{dl}$ olması adrenarş ile uyumlu olarak kabul edilmektedir (6, 44). Hem DHEA hem de DHEA-S, zayıf androjenik aktiviteye sahip olup TS ve dihidrotestosteron (DHT) için prekürsör görevi görürler. Adrenal DHEA-S'in TS'ye ve ardından DHT'ye dönüşümü, her iki cinsiyetteki çocukların çoğunda aksiller ve pubik kılların ortaya çıkmasını sağlar. Androjene bağımlı tüy gelişimi adrenarşın evrensel klinik bir bulgusudur. Bu aktif androjenlerin periferik dokularda dönüşümü ciltteki apokrin bezlerin gelişimine dolayısıyla vücut kokusuna; yağ bezleri etkilemesiyle de akneye neden olabilir. Fakat aktif androjenlerin düzeyleri adrenarşta çok fazla değişkenlik göstermemektedir. Bu farklılık periferik ve hedef dokulardaki androjen aşırı duyarlılığına ve bu bölgelerin DHEA'yı metabolize etme kapasitelerine bağlıdır. Pubarşta önemli olan lokal olarak DHEA'nın DHT'ye dönüşümüdür (50).

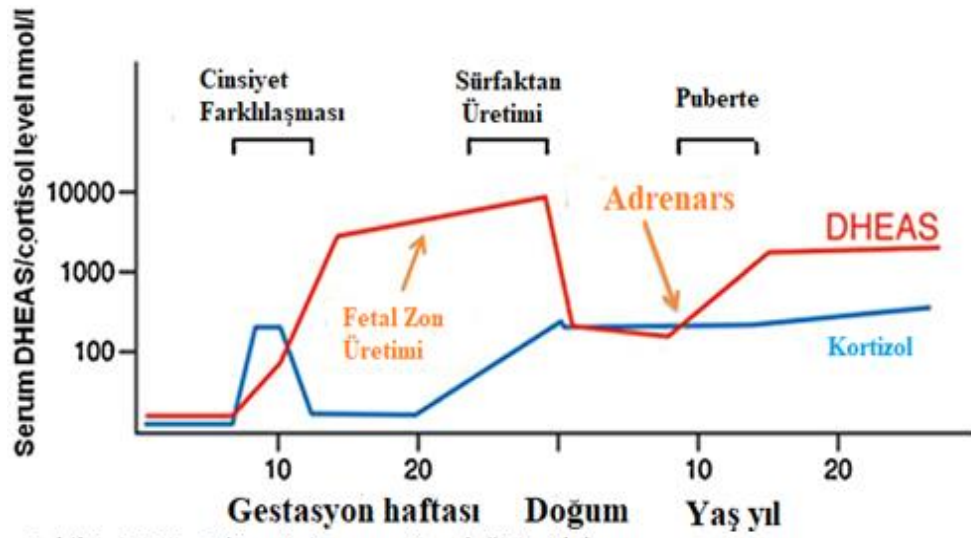
Adrenal bezde özellikle zona retikularis tabakasında üretilen DHEA-S üretiminde "steroidojenik akut regülatör protein (StAR), kolesterol yan zincir kırma enzimi (P450_{scc}, CYP11A1), 17 alfa hidroksilaz/17, 20-liyaz (P450_{c17}, CYP17A1), DHEA sulfotransferaz (SULTA2A1) enzimleriyle birlikte, elektron vericisi P450 oksidoredüktaz (POR), allosterik faktör sitokrom b5 görev almaktadır (Şekil 7). 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz 2 (3 β HSD2) enzimi ise DHEA-S'in öncü mineralokortikoid ve glukokortikoidlerin sentezine geri dönüşümsüz olarak yönlendirerek üretimi olumsuz yönde etkilemektedir. Periferik dokulardaki dönüşümde ise 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz 1 (3 β HSD1, 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz 5 (17 β HSD5) ve 5 α -redüktaz (SRD5A) enzimleri görev almaktadır (Şekil 7) (6). Bu yolların regülasyonunda oluşabilecek herhangi bir sapma halinde sürrenal korteksle ilgili çeşitli patolojiler meydana gelebilir. Prematüre adrenarş sürrenal bezlerdeki hormon sentezleyen hücreler arasındaki koordinasyonun santral veya lokal etkilerle değişikliğe uğraması sonucu gelişen klinik tablodur.

Dehidroepiandrosteron sülfatın üretim hızı, genç erkeklerde yaklaşık 31 mg/gün, genç kadınlar için 19 mg/gün olup, bu durum DHEA-S'ı insanlarda en fazla bulunan steroid yapmaktadır. DHEA-S'in yarı ömrü 9-11 saat arasında iken, konjuge olmayan DHEA için 30-60 dakikadır. Dehidroepiandrosteron sülfat plazma konsantrasyonu üriner 17-ketosteroidlerle yüksek korelasyon gösterir ve bu durumda adrenal androjen üretim oranlarını değerlendirmek için kullanılabilir (51).

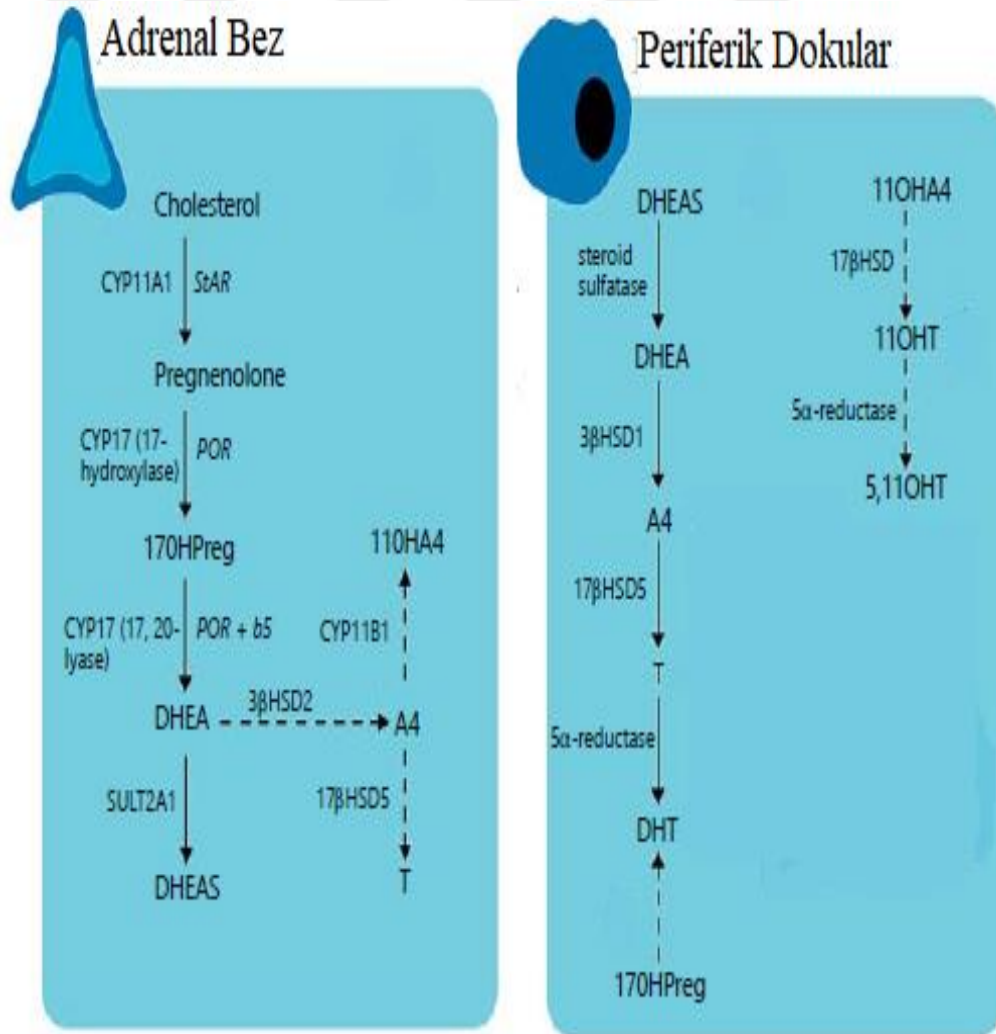
İnsan dolaşımında en fazla konsantrasyonda olan steroid hormonu olan DHEA-S, kolestrol sülfat ve pregnenolon sülfat gibi diğer sülfatlanmış öncüllerden de sentezlenebilir (Şekil 7) (52). Plazma DHEA-S konsantrasyonları, hafif derecede dalgalanmalar gösterirken, DHEA'nın kortizolüne benzer sirkadiyen bir paterni izlediği görülmektedir. Adrenal androjen sentezinin 20-25 yaşlarındaki zirve artışından sonra plazma DHEA-S düzeyleri hızlı ve sürekli azalma gösterir (Şekil 6). Aldosteron ve kortizol düzeyleri ise yaşla çok fazla değişkenlik göstermez (50).

Adrenal bezlerde androjen sentezini kontrol eden mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Yaygın görüş ACTH adrenal androjen sentezinde önemli bir görevinin olduğudur (53, 54). Dekametazon ile adrenal androjenlerin supresyonu ACTH'nın düzenleyici bir görevi olduğunun göstergesidir. Aynı şekilde ACTH reseptör defekti olan ailesel glukokortikoid eksikliği hastalarında adrenarşın başlamaması da bunu destekleyen bir diğer durumdur (55). Topor ve ark. yaptığı in vitro bir çalışmada, kortizolün zona retikulariste bulunan 3 β -HSD2 inhibe ederek, DHEA sentezini arttırdığı gösterilmiştir (56). Fakat özellikle adrenal kortizol düzeyi düşük olan klasik konjenital adrenal hiperplazili (KAH) hastalarda, adrenarşın gelişimi ile yüksek DHEA-S düzeyinin saptanması, bu durumu zayıflatır özelliğindedir (57). Yine yapılan bazı çalışmalarda ise ACTH ve kortizolün adrenarş kontrolünde birlikte etki gösterdiği düşünülmektedir fakat bu durumda ACTH ile kortizolün, DHEA ve C19 steroidlerden farklı olarak, sıkı feedback mekanizmalarla birbirine bağlı olmasıyla açıklanabilir (58).

Adrenal androjen sekresyonunda, izole edilmiş insan fetal adrenal hücrelerini kullanarak yapılan in vitro çalışmalara dayanarak etkileri olduğu düşünülen çok sayıda faktör vardır. Bunlara prolaktin, östrojenler, sitokinler, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) ve proopiomelanokortinin bir parçası (POMC) dahildir. Ancak henüz hiçbirinin etkisi tam olarak ispatlanamamıştır. Ayrıca, obez çocuklarda adrenarş sırasında DHEA-S ve leptin seviyeleri arasında bir ilişki vardır. Leptinin obez çocuklara AAP üretimine etki ettiği düşünülmektedir. Adrenarştaki kontrol mekanizmalarının tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (59).



Şekil 6. DHEA-S düzeyinin yaşa göre değişimi (44)



Şekil 7. Adrenal bezde ve periferik dokularda androjen sentezi (6)

2. 3. Normal Puberte Varyantları

Erken puberte tek bir pubertal bulgu ile belirginleşiyorsa, ilerleme, göstermiyorsa, tabloya yeni bir pubertal bulgu eklenmiyorsa, somatik gelişimdeki ilerleme hafif ölçülerle kalıyorsa, tedavi gerektirmiyorsa ve bulgular zaman içinde kendiliğinden gerileme gösteriyorsa bu durum pubertenin normal varyasyonu olarak değerlendirilebilir. Pubertenin normal varyant durumları: prematür telarş, prematür adrenarş ve prematür menarştır (60).

2.3.1. Prematür Adrenarş

Prematür adrenarş kızlarda 8 erkeklerde 9 yaşından önce pubertenin diğer bulguları olmadan androjen kaynaklı pubik ve/veya aksiller kıllanma, yetişkin tipi vücut kokusu, yağlı cilt, akne ve komedonları başlaması olarak tanımlanmıştır (6, 7, 44, 50). Bu durum ilk olarak Wilkins tarafından prematür pubarş olarak tanımlanmış; daha sonra yapılan çalışmalar sonucunda prematür adrenarş adını almıştır (7).

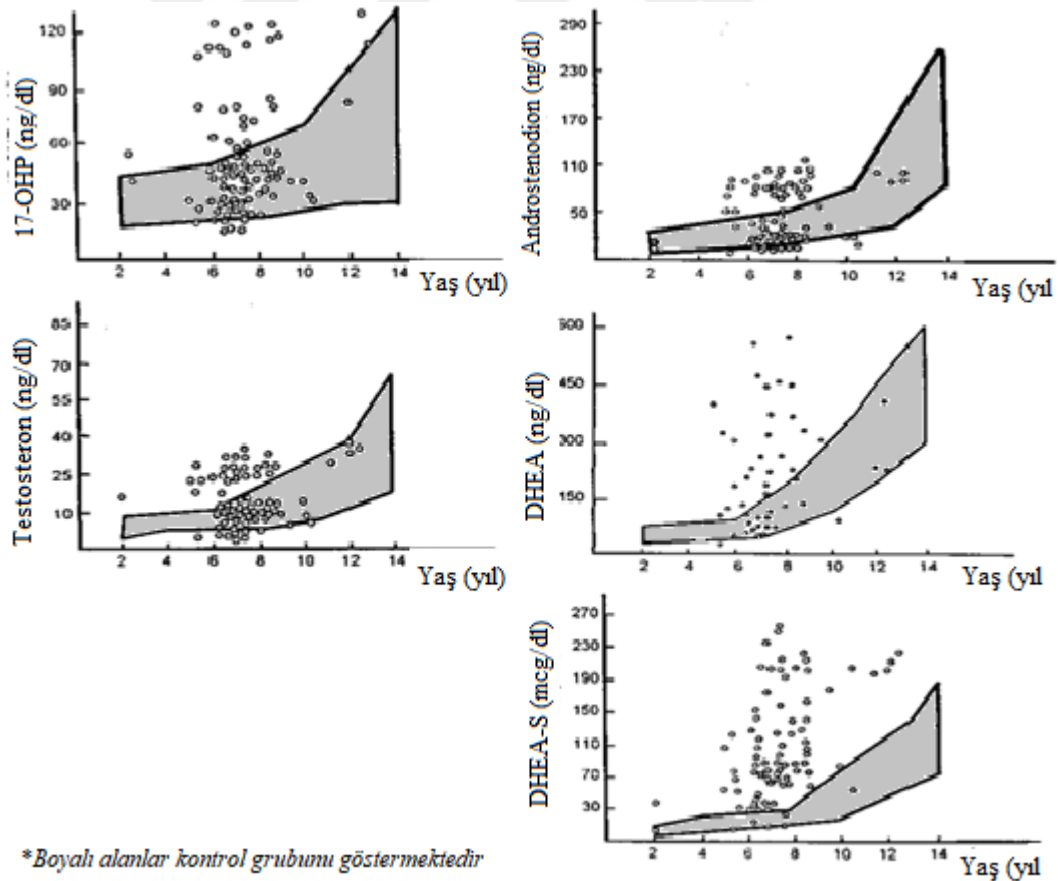
Prematür adrenarş insidansı %2,3-%18 arasında değişmekle birlikte toplumlara göre değişkenlik göstermektedir. Türkiye yapılan çalışmalarda ise 4–8 yaş arası kızlarda %4,3 olarak bulunmuştur (61). Prematür adrenarş 3-8 yaş aralığında artan sıklıkla görülmekle birlikte altı aylık kadar erken görülen vakalar da bildirilmiştir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kız çocuklarında erkeklerden 10 kat daha fazla görülmektedir (7).

Prematür adrenarş pubertenin normal varyantı olarak kabul edilmekle birlikte, özellikle kız çocuklarında ileride gelişebilecek metabolik sendrom ve FOH için risk faktörü olduğu, özellikle intrauterin büyüme geriliği olup ve yaşitlarını hızla yakalayan çocuklarda bu riskin daha da belirgin olduğu tanımlanmıştır (62). Serebral disfonksiyonu olan çocuklarda prematür adrenarş görülme sıklığında artış bildirilmiştir fakat PA'lı çocuklarda davranış veya gelişimsel problemlerin sıklığında artış gözlenmemiştir. Çocuklarda hızlı kilo alımı adrenarş için tetikleyici olabilir. Obez olanlarda PA sıklığının arttığı bildirilmiştir (57).

2.3.1.1. Prematür Adrenarşta Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Erken adrenarşın klinik bulguları, yağlı saç ve cilt, yetişkin tipi vücut kokusu ve pubik ve aksiller kıllanmadır. Erken adrenarştaki androjenik bulgular genellikle belli bir düzende ortaya çıkar ancak olgularda etkili olan androjen düzeyleri ile değişkenlik göstermektedir. Finlandiya’da yapılan bir çalışma, adrenarşın ilk klinik bulgusu çoğunlukla erişkin tip vücut kokusu iken pubik ve aksiller kıllanma ise en son ortaya çıkan bulgu ve teşhis konulan hastaların sadece yarısında olduğunu göstermektedir (63, 64). Klitoromegali veya penil büyüme genellikle görülmemekte ve meme boyutu ve testis hacmi prepubertal dönemle uyumludur. Prematür adrenarşlı çocuklar tipik olarak akranlarından daha kiloludur. Aşırı kilolu çocuklarda, akantozis nigrikans da eşlik edebilmektedir Akantozis nigrikans özellikle obez bireylerde ve PKOS’u olan bireylerde gözlenebilir ve PKOS olan kadınlarda insülin direncinin işaretidir. Yapılan çalışmaların çoğunda çocuklarda ortalama prepubertal boy artmıştır. Büyüme hızı bu dönemde artabilir, kemik yaşında ilerleme olabilir, ancak bu ilerleme boy yaşı ile uyum içindedir (6, 7, 44, 50, 65). Serum DHEA-S konsantrasyonları, sadece pubik veya aksiller kıllanması olan hastalarda diğer belirtilere sahip olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. DHEA-S adrenal androjen sekresyonunun en iyi göstergesi olarak düşünülmektedir (6, 7). Ayrıca diğer adrenal androjenler yaş artabilir. Öte yandan, PA’ya özgü bulgulara sahip bir çocuğun prepubertal serum DHEA-S konsantrasyonu normal aralıkta bulunabilmektedir (44, 64). Prematür adrenarşlı kızların takip edildiği bir çalışmada serum AAP’lerin konsantrasyonundaki artışlar yavaş bir seyir izlerken, düzeyleri de pubik kıllanma evresi için genellikle uygun aralıkta saptanmıştır.

Dehidroepiandrosteron ve DHEA-S diğer androjenlerle kıyaslandığında daha düşük potente sahiptirler ve kendilerinden daha potent olan AS ve TS gibi androjenlerin sentezinde kullanılırlar. Prematür adrenarşta, DHEA ve daha az oranda olan AS, TS'nin serumdaki bazal düzeyleri ve bu idrar ile atılan metabolitlerinin düzeyleri prepubertal dönemdeki değerleriyle aynı aralıktadır. Dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri ise daha yüksek olabilir (7). Pilosebaceöz bezler gibi androjenlerin hedef dokularında DHEA gibi daha düşük potentli androjenlerin dönüştürülmesiyle oluşan 3β -androstenediol glukronid, periferik androjenik aktivitenin göstergesidir. Prematür adrenarşlı olgularda bu metabolitin serum ve idrardaki düzeyleri artar ve serum DHEA, DHEA-S ve AS düzeyleri ile korelasyon göstermektedir (Şekil 8). Prematür adrenarşlı olgularda ACTH'ya 17-OHP ve 11-deoksikortizol cevabı olguların %90'ında prepubertal ve yetişkin değerleri arasında olmaktadır (66, 67).



Şekil 8. Prematür adrenarşlı kız olguların kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bazal androjen düzeyleri (7)

2.3.1.2. Prematür Adrenarşta Puberte Zamanı, Büyüme ve Boydaki Değişimler

Prematür adrenarşlı olguların pubertal gelişim basamaklarında herhangi bir aksama saptanmamıştır. Benzer etnik özelliklere sahip PA'lı kız olgularda yapılan takip çalışmalarında, izlemin başlangıç yıllarında görülen boy uzamasında hızlanma ve kemik yaşı ilerlemesinin takipte yavaşladığı saptanmıştır (6, 7). İzlenen olguların gonadarş yaşı $9,7 \pm 0,9$ yaş ve menarş yaşı 12 ± 1 yaş saptanmış, genel popülasyonla ve annelerinin menarş yaşları ile uyumlu olduğu görülmüştür (7, 12). Prematür adrenarşlı olgularda kemik gelişimi ve büyümenin geçici bir süre hızlandığı görülmekte ancak bu durumun puberte başlangıcına, ilerlemesine ve yetişkin boy üzerinde çok fazla bir etkisi olmamaktadır (7, 68, 69). Düşük doğum ağırlığı öyküsü olanlarda PA oluşması halinde puberte erken yaşlarda görülebilir, puberteye giriş hızlanabilir, 8-10 ay gibi kısa bir sürede menarş görülebilir ve bu olgular normal doğum ağırlığı olan PA'lı kızlarla kıyaslandığı takdirde yetişkin boyları yaklaşık 6,5cm (1SD) kısa kalabilir (44, 70).

2.3.1.3. Tanı Koyma Sürecinde ve Postpubertal İzlemde Dikkat Edilmesi Gerekenler

Prematür adrenarş bulgularıyla başvurulduğunda hastanın dikkatli bir fizik muayenesi ve antropometrik ölçümlerinin yapılması önemlidir. Genellikle PA tanısı prepubertal hiperandrojenizmin diğer nedenlerinin dışlanmasıyla konmaktadır. Prematür adrenarş tanısı konduktan sonra aileye androjenik bulguların benign karakterde olduğunun anlatılması önemlidir. Prematür adrenarş olgularının takibinde yapılması gerekenlerle ilgili öneriler kısıtlıdır (68). Prematür adrenarşlı çocukların özellikle de androjenik belirtileri hafif olduğunda kısa aralıklarla izlenmesi önerilmemektedir. İnsülin direnci ve obezite gibi metabolik bozuklukları olan olgularda FOH ve PKOS gelişme riski mevcuttur. Bu nedenle düşük doğum ağırlığı veya akantozis nigrikans gibi bulguları olan hastalarda glikoz ve insülin düzeylerinin bakılması önerilmektedir (6, 71). Ayrıca obezitesi olan ve ailede metabolik sendrom veya tip 2 diyabet öyküsü olanlarda insülin direnci açısından dikkatli olunması gerekir (49). Hiperandrojenizm, hiperinsülinizm ile birlikte düşük doğum ağırlığı öyküsü olan PA'lı olguların ise yakın takip edilmesi önerilmektedir. Bu takip

sürecindeki nihai amacın hastanın fiziksel aktivite ve düzenli ve dengeli beslenme ile hastanın yaşam tarzı değişikliklerini sağlayarak normal kilosunu korumak ve ulaştırmak olmalıdır (6). Düşük doğum ağırlığı öyküsü olan PA'lı kızlarda hirsutizm, PKOS ve androjen fazlalığının diğer etkilerinin önlenmesi için erken dönemde metformin tedavisi önerilmiştir (72), fakat metforminin uzun süreli kullanımının güvenliği ve etkinliği hakkındaki verilerin yetersizliği göz önüne alındığında bu ilaçların PA'lı çocuklarda kullanılması klinik araştırmalar dışında önerilmemektedir (68).

2.3.1.4. Prematür Adrenarş Ayırıcı Tanısı

Prematür adrenarş tanısı genellikle prepubertal hiperandrojenizmin diğer nedenlerinin dışlanmasıyla konmaktadır. Pubik kıllanmaya testislerde, memede ya da klitoriste büyüme, kemik yaşında ilerlemenin eşlik ettiği olgularda puberte prekoks, virilize edici adrenal veya gonadal tümörler akla gelmelidir ve bunlar mutlaka dışlanmalıdır (Şekil 7) (6, 7, 49, 68). Dikkatli bir şekilde alınmış anamnez ve iyi bir fizik muayene bu nedenlerin dışlanmasında yardımcı olabilmektedir. Prematür adrenarşlı olguların bir kısmında gonadotropin ve gonadal steroidlerin düzeyine bakılması gerekebilmektedir (Tablo 5). Konjenital adrenal hiperplazi olgularından ayırt edilmesinde ACTH uyarı testi kullanılır (73).

Prematür adrenarş ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar ve özellikleri tablo-5'te verilmiştir.

Gonadotropin Bağımlı Erken Puberte

Santral veya periferik olabilir. Santral puberte prekoks (SPP) genellikle komplet ve ya idiyopatik olabilirken, periferik puberte prekoks genellikle inkomplet olur ve daima patolojiktir (74). İdiyopatik SPP pubik veya aksiller kıllanma ile birlikte olabilir, ancak klinik olarak meme veya testis gelişiminin varlığı ile PA'dan ayırt edilir. Hipotalamus-hipofiz-gonad aksının erken matürasyonundan kaynaklanır ve Afrikalı ve Amerikalı çocuklarda, Kafkas ya da İspanyol kökenlilere kıyasla daha yaygın görülür (75, 76). Androjenler yaşa göre daha yüksek seviyelerde olurken gonadotropinler ise erken ergenlik dönemindeki düzeydedir (Tablo 5). Kemik yaşı ileride olması ve büyüme hızının artması yetişkin dönemdeki boyun kısılmasına

neden olabilir (Şekil 7) (77) . Yüksek serum androjenlere maruz kalma, hipotalamusun erken maturasyonuna neden olur ve bu durumda SPP'ye neden olabilir (78) .

Virilize Edici Adrenal veya Gonadal Tümörler:

Prematür pubarşın nadir nedenlerinden biridir. Klinik olarak bu tümörler, klitoromegali veya hızlı penil büyüme gibi hızla ilerleyen ve/veya abartılı virilizasyon semptomları ile ortaya çıkabilir. Büyüme hızı belirgin bir şekilde artar ve kemik yaşı ileridir (Şekil 9, Tablo 5). Gonadotropinler prepubertal seviyede veya baskılanmışken, serum androjenleri belirgin şekilde artmıştır (74). Testosteron üretimini uyarmak için gonadal LH reseptörlerinde görev yapan serum insan koryonik gonadotropin (β -HCG) hormonu, testis, beyin veya karaciğerin β -HCG üreten tümörlerinde yükselebilir (78).

Ekzojen Steroid Maruziyeti

Ayrıca ekzojen steroid maruziyetine kalınması durumunda da prematür pubarş oluşabilmektedir. Bu hastalarda pubik kıllanma olurken meme gelişimi, klitoromegali ve penil büyüme gibi bulgular her zaman görülmeyebilir. Serum gonadotropin düzeyleri prepubertal dönemle uyumlu iken, kemik yaşı ileride ve büyüme hızı artmıştır (Tablo 5) (78).

Geç Başlangıçlı Konjenital Adrenal Hiperplazi

Prepubertal adrenal hiperandrojenizmin patolojik nedenleri arasında, 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi (GB-KAH) en yaygın olanıdır (6). Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi olgularının PA klinik tablosu ile başlayabileceği ileri sürülmüş, daha sonra bazı araştırmacılar tarafından PA olgularında streoidogenezde görevli olan özellikle 21-hidroksilaz, 3- β -hidroksisteroid dehidrogenaz ve 11-hidroksilaz enzimlerinde hafif düzeyde eksiklik bildirilmiştir (6-8, 79). ACTH uyarısı sonrasında eksik enzimin olduğu basamak öncesindeki streoidlerin artışına bakılarak GB-KAH tanısı konmaktadır. Streoidogenezdeki bu eksikliklerin görülme oranı kesin olarak bilinmemekle birlikte olgularda %0-40 arasında değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle Ortadoğu ve Akdenizde ve Aşkenaz yahudilerde daha yaygındır (6, 7).

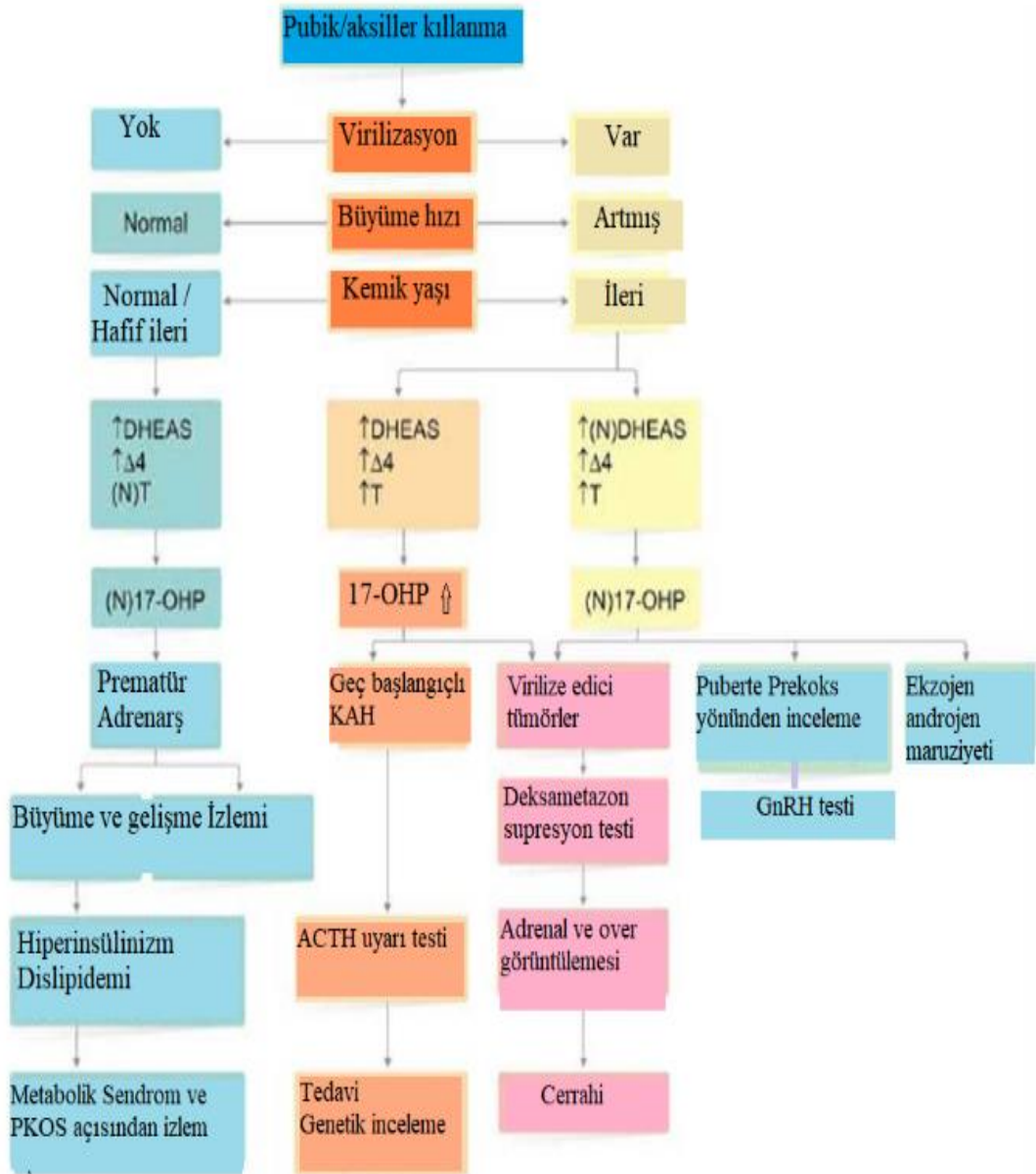
Sistemik virilizasyon bulguları, kistik akne ve kemik yaşı ileriliği ile oluşan klinik tablo atipik PA olarak tanımlanmaktadır. Bu hastaların bazal androjen düzeylerine bakılması, belirgin şekilde yüksek androjen düzeyleri saptananların tümör veya Cushing sendromu açısından araştırılması önerilmektedir. DHEA-S dışındaki serum androjen düzeylerindeki artış (17-OHP) GB-KAH tanısının dışlanması için ACTH uyarı testinin yapılmasını gerekli kılmaktadır. Serum androjen düzeylerindeki artış sadece DHEA-S ile sınırlı kalmış ise PA tanısı konabilmektedir (7).

Geç başlangıçlı KAH ikincil gelişen PA'lı olgularının klinik bulguları atipik PA'la uyumludur ve bazal 17-OH pregnenolon, 17-OHP, AS ve TS düzeyleri yükselmiştir (Şekil 9, Tablo 5). ACTH uyarı testinin streoidogenezde hafif eksiklikleri olan olgularda bazal hormon düzeylerinin normal aralıkta olması nedeniyle tüm olgulara yapılıp yapılmaması konusunda tartışmalar sürmektedir (7). Atipik PA klinik bulguları olan, kemik yaşı, boy yaşı oranı 1,2'nin üzerinde olan ve/veya bazal androjen düzeylerinde artış olan olgularda ACTH uyarı testi yapılması önerilmektedir (Şekil 9) (80).

Prepubertal çocuklarda 17-OHP'nin sabah bakılan bazal düzeyi 2 ng/ml üzerinde olması durumunda 21-hidroksilaz eksikliğini dışlamak için ACTH uyarı testi yapılmalıdır (7). 17-OHP düzeyinin 15 ng/ml üzerinde olduğu durumlarda genetik incelemeler istendiği takdirde yapılabilir, ama 12-15 ng/ml arasındaki değerlerde ise değer aralığı belirsiz olduğu için genetik incelemeler mutlaka yapılmalıdır. Prematür adrenarşlı olguların %1-13'ünde, menstrual bozukluklukları olan kadınların %3-50'sinde 3 β -HSD enziminin eksikliği bildirilmiştir. Bu enzimin hafif formunda hormonal kriterleri üzerinde tartışmalar devam etmektedir (7, 50, 79). ACTH ile uyarı sonrası bu enzim eksikliğinin hafif formlarında steroid düzeyleri normal ortalama değerden 10 SDS daha fazla saptanmıştır (7).

ACTH uyarı testi: Menstrüal siklusun herhangi bir aşamasında, gün içerisinde herhangi bir zamanda yapılabilir. Bu testte intravenöz yolla 0,25 mg sentetik ACTH verilip 0. 30. ve 60.dakikalarda alınan kan örneklerinde (bebeklerde kan örneği sadece 60. dakikada alınır) 17-OHP düzeyi bakılır. Bu testle ayrıca androstenodion, kortizol ve KAH tiplerinin ayırıcı tanısında kullanılmak üzere DHEA, deoksikortikosteron, 11-deoksikortizol ve 17-OH pregnenolon düzeyleri

bakılabilir. ACTH uyarı testi sonucunda ölçülen 17-OHP değerinin pik değerinin < 6 ng/ml olması sağlıklı, 6-12 ng/ml olması heterozigot 21 hidroksilaz eksikliği taşıyıcılığı, 12-40 ng/ml GB-KAH, 40 ng/ml'den yüksek olması tanısı klasik KAH olarak değerlendirildi (81). Hipotalamus-hipofiz aksının değerlendirilmesinde düşük doz ACTH uyarı testinden (1mcg sentetik ACTH) yararlanılır (82).



Şekil 9. Pubik kıllanma ile başvuran olgularda tanısal algoritma (5)

Tablo 5. Pubik kıllanma ile başvuran hastalarda ayırıcı tanı (78)

Ayırıcı Tanılar	Pubik Kıllanma	Meme Gelişimi, Testis Büyümesi,	Androjenler	LH ve FSH	Kemik Yaşı	Büyüme Hızı	Ek Notlar
İzole Pubik kıllanma	Var	Yok	Prepubertal, DHEA-S artmaz	Prepubertal	↔	↔	Androjen reseptör duyarlılığının artması ile ilişkili olabilir
Prematür Adrenarş	Var	Yok	↑ ancak Tanner II-III ile uyumlu	Prepubertal	Hafif↑	Hafif↑	PP'nin en yaygın nedeni
Puberte Prekoks	Var	Meme gelişimi + Testis büyümesi +	Erkeklerde ↑↑, Kızlarda ↑	Prepubertal	↑	↑↑	Kızlarda daha yaygın; erkeklerde sıklıkla patolojik
GB-KAH	Var	Penil/klitoral genişleme +/- Meme/testis gelişimi yok	Tanner evresine göre ↑↑, AAP ↑	Prepubertal	↑	↑	21-hidroksilaz eksikliğinde 17-OHP↑
Virilizan Tümörler	Var	Meme gelişimi +/- Penil/klitoral genişleme +, infantil testis	Tümöre göre değişmekle birlikte genellikle ↑	Prepubertal veya ↓	↑	↑	DHEA, DHEA-S, TS, AS veya β-hCG ↑ olabilir.
Ekzojen Hormon Maruziyeti	Var	Değişken; meme gelişimi, küçük testisler ve/veya penis/klitoral büyüme	Değişken,	Prepubertal	↑	↑↑	İlaç kullanım öyküsü ve maruziyeti iyi sorgulanmalı

(Artmış ↑, azalmış ↓, belirgin şekilde artmış ↑↑, belirgin bir şekilde azalmış ↓↓, yaş için normal ↔)

2.3.1.5. Prematür Adrenarşla İlişkili Kardiyometabolik ve Over Değişiklikleri

Lipid Profili ve Kan Basıncıdaki Değişiklikler

Prematür adrenarşın, hiperinsülinemi, dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44). Dislipidemi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, total kolesterol trigliserit azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ile hipertrigliseridemi olarak tanımlanmaktadır. İnsülin lipid profilinin ana belirleyicisi konumundadır. Androjenlerin veya östrojenlerin ise lipid profiline çok

fazla etkisi olmamaktadır (83). Özellikle pubertal gelişim sürecindeki PA'lı kız çocuklarında, trigliserid (TG) ve LDL/HDL düzeylerinde artış gösterilmiştir. Böylece ateroskleroza zemin hazırlayan risk faktörlerinin çocukluk çağında başlayabileceği düşünülmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada PA'lı kız çocuklarının sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol (TK), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol, LDL/HDL, TK/HDL oranları ve atreojenik indeksi kontrol grubundaki kız çocuklarına göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur ve bu durumu desteklemektedir (84). Hiperinsülinemi ilişkili dislipidemide ateroskleroza yatkınlık artar dolayısıyla koroner arter hastalığının görülme sıklığı da genellikle artar (85).

Obezite ve Kemik Yapısı

Obezite ve aşırı kilolu olma durumu PA'lı çocuklarda kontrollere veya genel nüfusa göre daha sık görülmektedir. Uzun süreli yapılan çalışmalar neticesinde prepubertal ve pubertal çocuklarda kandaki ve idrardaki adrenal androjen seviyelerinin kilo artışı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Böylece vücuttaki yağ dokusunun artmasının adrenal androjen seviyesini pozitif yönde etkilediği kanıtlanmıştır (57). Bu durumun obezitenin adrenal steroidegenezin periferik dokulardaki dönüşümüne etkisiyle olduğu ileri sürülmektedir (86). Prematür adrenarşlı kız olgular ile aynı yaş ve pubertal evredeki kontrol grubu karşılaştırıldığında; PA'lı kız olgularında belirgin olarak artmış bel çevresi, bel/kalça oranı, total, trunkal ve abdominal yağ kütlelerinde artış bulunmuştur (44, 87). Abdominal yağ oranı, açlık insülin düzeyi, lipid düzeyleri ve hiperandrojenimi doğru orantılı iken; doğum ağırlığıyla ters orantılıdır (87). Prematür adrenarşta gözlenen kemik mineral dansitesi ve leptin düzeyindeki artışlarda androjen artışıyla ilişkilidir (88, 89).

Hiperinsülinizm ve İnsülin Direnci

Periferik dokulardaki insülin duyarlılığının azalması sonucunda glukozun dokularda kullanımı glikojene dönüşümünün yetersiz bir hal alır ve insülin düzeyinde artış olur. İnsülin düzeyindeki bu artışa rağmen yeterli etkinin görülmemesi insülin direnci olarak tanımlanmaktadır. Pubertal dönemde açlık kan

şekeri ve kan şekerine insülin cevabı artarken buna bağlı olarak insülin duyarlılığında azalma izlenir (7, 90). Puberte boyunca insülin duyarlılığındaki değişiklikler cinsiyete ve ırka bağlı farklılıklar gösterir. Pubertede görülen insülin direnci periferik glukoz metabolizması ile sınırlıdır. Bu dönemde oluşan insülin direncine büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeylerinde artış, seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeylerinde azalma eşlik eder ve bu değişiklikler hiperandrojenizmin derecesi ile ilişkili olup tanı anından itibaren saptanabilir (7, 83). Prematür adrenarşlı olguların prepubertal dönemden itibaren artmış insülin düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir (91, 92). Oral glukoz yükleme sonrası hiperinsülinemi PA tanısı olan kızlarda puberte gelişimi öncesi ve pubertede sık görülen bir bulgudur (83). İnsülin direnci; total kolesterol yüksekliği ve trunkal obezite gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir (44). Prematür adrenarşlı olgularda pubertede görülen artmış insülin düzeyi ve IGF-1 aktivitesinin PKOS'u uyarıcı faktörler olduğu ileri sürülmüştür. Over kaynaklı teka-intertisyel hücrelerinden androjen üretimini uyarıcı etkileri olan IGF-1 ve insülin in vitro streoidogenezde insan adrenokortikal hücrelerinin ACTH 'ya yanıtı arttırmaktadır (7, 90). Normal endojen insülin salgısına sahip olan olgularda hiperinsülinemi ve/veya insülin direnci açısından SHBG ve IGFBP-1 düzeyleri iyi birer göstergedir (7, 93). Prematür adrenarşlı olgularda bu iki parametrenin düşüklüğü ile birlikte hiperinsülinemi olması insülin direnci gelişimi açısından risk faktörü olarak gösterilmektedir. Prematür adrenarşlı olgularda insülin direncinin izleminde açlık glukoz/insülin oranı yararlı bulunmuştur (7, 94).

İnsülin direnci hem endojen hem de ekzojen insüline normal biyolojik yanıtın bozulması, ya da hücre, doku veya organizmanın kantitatif olarak normal yanıtının ortaya çıkması için gerekli insülin miktarının normalden fazla olduğu bir durumdur. İnsülin duyarlılığı ise insülinin karaciğerden şeker salınımını azaltma ve periferik glikoz kullanımını artırma etkisidir. İnsülin salgısı beta hücre fonksiyonunun bir göstergesidir. Beta hücre fonksiyonu, insülin duyarlılığı ile ters ilişki gösterir. Dolayısıyla insülin direnci arttığı durumlarda pankreastan insülin salınımı da artmaktadır. Glikoz metabolizması değerlendirilirken her iki faktör de göz önünde bulundurulmalıdır. İnsülin direncinin değerlendirilmesinde Matthews ve arkadaşları

tarafından 1985’de tanımlanan, ‘Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) testi hem insülin rezistansı hem de β -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir. Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak insülin direnci saptanır ve $[HOMA = \text{açlık insülini } (\mu\text{u/ml}) \times \text{açlık plazma glukozu } (\text{mg/dl}) / 405]$ denklemi ile hesaplanır (95, 96).

Over Fonksiyonları ve Polikistik Over Sendromu

Prematüre adreanarş öyküsü olan, peripubertal ve postpubertal kızlarda, hirsutizm ve ultrasonografide overlerin polikistik görünümünün artmış insidansı üzerinde durulmaktadır (92). Prematür adreanarşlı kızların, postpubertal izleminde, FOH ve ovulatuvar disfonksiyon prevalansında 10 kattan fazla artış görülmüştür bu nedenle bu hastaların yakın takip edilmesi önerilmektedir (92, 97, 98). Prematür adreanarş öyküsü olan kız olguların overlerinin pelvik ultrasonografi ile değerlendirmesi sonucu polikistik görünümün aynı yaştaki normal popülasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır. Bu durum, PA tanısı sırasında artmış DHEA-S ve/veya AS düzeyleri olanlarda daha fazla görülmektedir (97). Prematür adreanarşlı olgularda insülin düzeyi prepubertal dönemden başlayarak artış göstermektedir (91, 94). Hiperinsülineminin ovaryan ve adrenal androjen salınımında bir tetikleyici bir rolü olduğu bilinmektedir (7, 99). Anovulasyon, obezite, hiperandrojenizm, artmış plazma LH konsantrasyonları, ultrasonografide overlerin polikistik görünümü ve menstrüel siklus anormallikleri PKOS açısından uyarıcı bulgulardır. Polikistik over sendromu tanısı adölesan dönemde konabilir bu nedenle erken çocukluk döneminde öncü bulguları açısından dikkatli olmak gerekmektedir. Kadınlarda anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişimi açısından da risklidir (98).

İdiyopatik Fonksiyonel Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizmi olan adölesanlarda ve PA’lı çocuklarda ACTH testine abartılı öncü androjen yanıt bildirilmiştir (98). Bu olgularda ACTH testine 17-OH pregnenolon ve DHEA yanıtı yaşa ve cinse göre normalleri ile karşılaştırıldığında 2 SDS’nin üzerinde saptanmıştır. Bu değerler aynı pubertal evredeki kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında da daha yüksek saptanmıştır. Olguların yarısında 17-OHP ve AS abartılı yanıtı izlenir. Bu olgularda ACTH testi sonrası serum 17-ketostereoidlerin kortizole oranı artmış 17,20 liyaz enziminin aktivitesi ile uyumlu saptanmıştır (98). Adrenal bezin bu salgılama şekli adrenarşın abartılması olarak değerlendirilerek “idiyopatik” olarak tanımlanmıştır. İdiyopatik fonksiyonel hiperandrogenizmin nedeni tam olarak bilinmese de zona retikularis hiperplazisi veya adrenal P450C17 aktivitesi ile ilişkili olarak 17-hidroksilaz ve 17,20 liyaza bağlı androjen sentezinin regülasyonundaki anormalliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir (7, 50).

2.3.1.6. Fetal Büyüme ve Prematür Adrenarş Arasındaki İlişki

Yenidoğan bebekler doğum haftasına göre term (≥ 37 hafta) preterm (< 37 hafta) doğum ağırlığına göre normal doğum ağırlıklı (> 2500 gr), düşük doğum ağırlıklı (DDA) (< 2500 gr), çok düşük doğum ağırlıklı (< 1500 gr) ve ya aşırı düşük doğum ağırlıklı (< 1000 gr) olarak sınıflandırılır. Ayrıca bir diğer sınıflandırma yöntemi ise gebelik yaşına göre ağırlığı baz alarak yapılan sınıflandırmadır. Vücut ağırlığı gebelik yaşına göre 90. persentilin üzerinde olanlar gebelik yaşına göre iri bebek (LGA), vücut ağırlığı 10. ile 90. persentil arasında olanlar gebelik yaşına göre uygun bebek (AGA), vücut ağırlığı 10. persentilin altında olanlar gebelik yaşına göre küçük bebek (SGA) olarak sınıflandırılır (100). Gebelik yaşına göre küçük bebeklerin bir kısmında fetal büyüme hızı normal olabilir, ancak ortalama değerden daha yavaş bir fetal büyüme hızı söz konusudur. Bir fetüsün potansiyel ve o fetüs için olan optimal büyüme ve gelişme hızından daha düşük büyüme ve gelişme göstermesi intrauterin büyüme geriliği (IUGR) olarak tanımlanmaktadır. İntrauterin büyüme geriliği son derece değişken olup büyümeyi engelleyen bozuklukların etki süresi ve zamanlamasına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir.

Prematür adrenarş hiperinsülinizm, düşük IGFBP-1, dislipidemi, anovulasyon ve hiperandrogenizmin azalmış fetal büyüme ile ilişkili olduğu, bu bulguların doğum öncesi başlangıçlarının olabileceği düşünülmüştür (7, 101, 102). Daha sonra yapılan çalışmalar sonucunda puberte öncesi dönemde insülin direnci ve DDA arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Kızlarda PA gelişimi ve puberte öncesi erken ve abartılı adrenal androjen sekresyonunu, DDA ile doğma öyküsü ile ilişkilendirilmiştir (97). Prematür

adrenarşlı kız olgularda kontrol grubuna göre ve takipte FOH geliştirenlerde öyküde DDA oranı yüksek oranda pozitif bulunmuştur (7) . Gebelik yaşına göre küçük bebek doğum öyküsü olan PA olgularda bakılan serum lipidleri düzeyi yüksek ve IGFBP-1 düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur. Bundan dolayı PA olgularında görülen dislipidemi ve düşük IGFBP-1 düzeyleri de yine azalmış fetal büyüme ile ilişkilendirilmiştir (7, 102). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda doğumda normale göre küçük olan ve muhtemelen IUBG bağlı SGA olan yetişkinlerde insülin direnci, obezite, lipid profil bozuklukları, diyabet, ve kardiyovasküler hastalıkların daha sık görüldüğü saptanmıştır (6, 7).Yapılan bu çalışmalar sonucunda elde edilen verilerde fetal büyümenin adrenarşın bir düzenleyicisi olduğunu düşündürmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi ve Yeri

Bu çalışma, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine 1 Ocak 2012–31 Aralık 2016 tarihleri arasında 8 yaşından önce başlayan izole pubik /aksiller kıllanması olan kız olgular ve 9 yaşından önce başlayan izole pubik /aksiller kıllanması olan erkek olguların retrospektif değerlendirildiği klinik bir araştırmadır.

3.2. Olguların Seçimi ve Laboratuvar Bulguları

Bu çalışmada 01.01.2012– 31.12.2016 tarihleri arasında çocuk endokrinoloji polikliniğe pubik/aksiller kıllanma şikâyeti ve/veya bulgusu olan olgular klinik ve laboratuvar özellikleri açısından geriye dönük olarak değerlendirildi. Dosya bilgilerine ulaşılabilen hastalar çalışma kapsamına alındı. Olguların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar bulguları standart veri toplama formuna kaydedildi.

İzole pubik/aksiller kıllanma şikâyeti veya bulgusu olan PA nedeniyle takibe alınan olguların dosyalarından cinsiyet, başvuru yaşı, yakınmanın başlangıç yaşı, başvuruya kadar geçen süre, başvuru yakınması, akne, ter kokusu gibi ek bulgu varlığı, başvuru anındaki pubertal evrelemesi, fizik muayene bulguları ve takip süreleri kaydedildi.

Olguların boy ölçümleri Aytron stadiyometrisi, vücut ağırlığı ölçümleri standart elektronik tartı (SEKA ®) ile yapıldı. Boy, kilo, vücut kitle indeksi SDS değerlendirmesinde Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocukları için hazırlanmış büyüme çizelgelerinden faydalanıldı (103). Vücut kitle indeksi (VKİ) [$VA=(kg)/boy^2(m^2)$] formülü ile hesaplandı. Hastalar VKİ SDS 'ye göre normal ($<+1SDS$), aşırı kilolu [$(+1SDS- (+2SDS))$] ve obez ($>+2SDS$) olarak gruplandı (104). Kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre değerlendirildi (37). Tüm olgular için kemik yaşı takvim yaşı farkı hesaplandı. Ergenlik bulgularının evrelemesinde T-M yöntemi kullanıldı (2, 4).

Çalışmaya alınan olguların gestasyon haftası ve doğum ağırlıkları kaydedildi. Olgular doğum haftasına göre ve doğum kilolarına göre gruplandırıldı. Gebelik haftası ≥ 37 hafta term, ve doğum ağırlığı >2500 gr ise normal tartılı olarak tanımlandı. Olgular Lubchenko büyüme eğrileri kullanılarak doğum haftası ve doğum kilosuna göre 10. persentilin altında olan olgular SGA olarak değerlendirildi. Olgular SGA varlığına göre gruplandırıldı (100).

Olguların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri (anne menarş yası, ailede tip 2 diyabet ve hipertansiyon öyküsü) kaydedildi. Hedef boy kız çocukları için [(anne boyu baba boyu -13)/2], erkek çocuklar için [(anne boyu + baba boyu+13)/2] formülü; hedef boy SDS erkek çocuklar için [(hesaplanan hedef boy-176)/6.24] kız çocuklarında [(hesaplanan hedef boy-163,1)/5,9] formülü kullanılarak hesaplandı (38).

Hastanemizde hormon testleri Beckman Coulter Unicel Dx1 800 otoanalizör ile elektrokemilüminesans yöntemi ile çalışılmaktadır. Olguların başvurusundaki FSH, LH, AS, DHEA-S, TS, 17-OHP değerleri kaydedildi. Değerlendirmede DHEA-S için 40 mcg/dl, AS için 0,75 ng/ml, 17-OHP için 2 ng/ml, total testosteron için 0,3 ng/ml sınır değer olarak alındı (105). DHEA-S düzeylerine göre hastalar (idiyopatik prematür adrenarş <40 mcg/dl, tipik prematür adrenarş 40-130 mcg/dl, abartılı adrenarş >130 mcg/dl) gruplara ayrıldı (106).

ACTH uyarı testi sonucunda ölçülen 17-OHP değerinin pik değerinin <6 ng/ml olması sağlıklı, 6-12 ng/ml olması heterozigot 21 hidroksilaz eksikliği taşıyıcılığı, 12-40 ng/ml GB-KAH, 40 ng/ml'den yüksek olması klasik KAH olarak değerlendirildi (81).

Lipit profili değerlendirilen hastaların TK, LDL kolesterol, HDL kolesterol, TG düzeyleri kaydedildi. Lipid profil bulgularının değerlendirilmesinde çocuklar için yayınlanmış rehberlerden yararlanıldı ve TK için >170 mg/dl, LDL kolesterol için >100 mg/dl, HDL kolesterol için <40 mg/dl, TG için >150 mg/dl sınır değer olarak alındı ve birinin varlığı dislipidemi olarak kabul edildi (107, 108). Hemoglobin, eritrosit sayısı, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz düzeyleri kaydedildi. Bazal glukoz ve insülin değerleri, insülin direnci/duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanılan indeks HOMA-IR'e göre değerlendirildi. HOMA-IR'nin prepubertal çocuklar için olan 2,5 değeri cut-off değer kabul edildi (109, 110).

3.3. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri

Araştırma için aşağıda belirtilen makamlardan gerekli izinler alınmıştır:

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 09.06.2017, Toplantı No: 2017-063)

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel veri analizleri IBM SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. Betimleyici istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve en küçük en büyük değerleri ile birlikte sunulmuştur. Kategorik değişkenler için sıklık değerleri (olgu sayısı), yüzdeleri ile birlikte gösterilmiştir. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı.

İki grubun normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun verilerinin karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Normal dağılıma uyan iki sürekli değişken arasında korelasyonu belirlemek için Pearson, normal dağılıma uymayan için korelasyon değerlendirimi Spearman Rho ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda pubarş yakınması veya bulgusu olan 176'sı kız (%86), 28'i (%14) erkek olmak üzere toplamda 204 olgu değerlendirildi. Son değerlendirmede olguların 192 (%94)'sinin prematür adrenarş tanısı ile izlemi devam ederken, 10 (%5)'u santral puberte prekoks, 2'si GB-KAH ve 1'i klasik KAH tanıları ile takip edilmekteydi.

4.1. Prematür Adrenarşlı Kız Olgularının Özellikleri:

4.1.1. Kız Olguların Demografik ve Antropometrik Özellikleri:

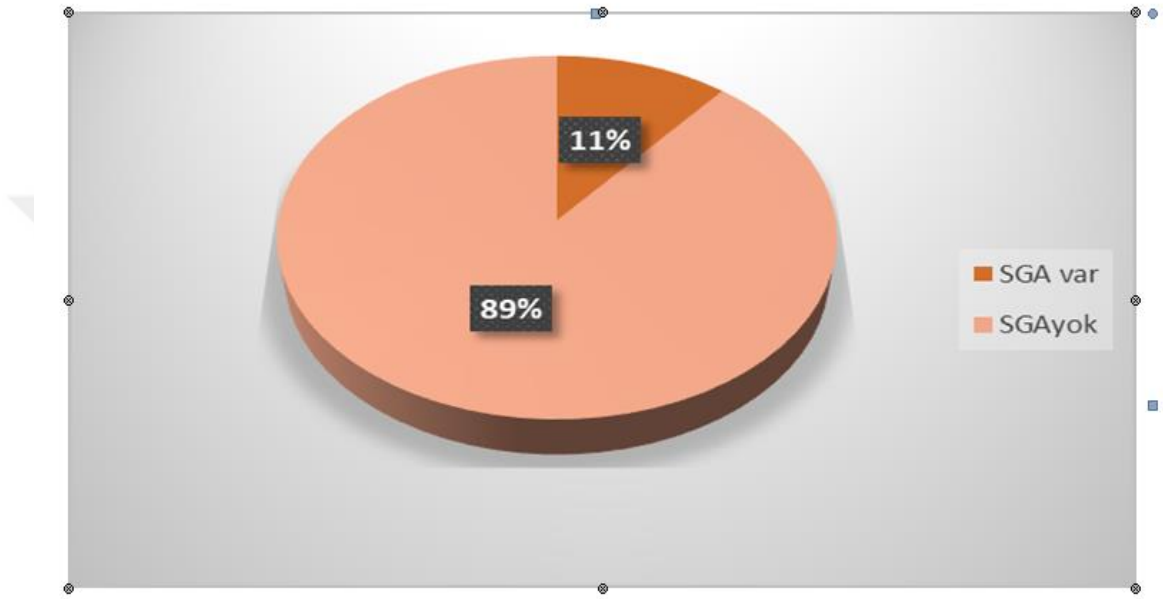
Prematür adrenarşlı 176 kız olgunun yakınmaların başlangıç yaşı ortalama $6,79 \pm 1,13$ yıl (1,92-8,58 yıl) idi.

Başvuru yakınmalarına bakıldığında en çok başvuru yakınmasının pubik kıllanma olduğu görüldü (n=138; %78). Bunu sırasıyla aksiller kıllanma (n=19; %11), obezite (n=8; %4), pubik ve aksiller kıllanma (n=5; %3), boy kısalığı (n=3; %2) ve diğer nedenler (akne, ter kokusu) (n=3; %2) izlemekteydi (Tablo 6).

Tablo 6. Kız olguların başvuru yakınmalarının dağılımı

Başvuru Yakınmaları	n (%)
Pubik Kıllanma	138 (78)
Aksiller Kıllanma	19 (11)
Obezite	8 (4)
Pubik ve Aksiller Kıllanma	5 (3)
Boy Kısalığı	3 (2)
Diğer (Akne +Ter Kokusu)	3(2)

Kız olguların 153'ünün doğum öyküsü bilgisine ulaşıldı. Doğum ağırlığı ortalaması 3030 ± 300 gr (2000-3600gr), doğum haftası ortalaması $38,4 \pm 1,29$ hafta (34-42 hafta) olarak saptandı. Olgular Lubchenko büyüme eğrileri kullanılarak doğum haftası ve doğum kilosuna göre sınıflandırıldığında 17 olgu (%11) SGA idi (Şekil 10). Aile öyküsü bilgisine ulaşılan olguların 3'ünde puberte prekoks, 15'inde tip 2 diyabet, 18'inde obezite, 12'sinde kalp hastalığı olduğu saptandı.



Şekil 10. Prematür adrenarşlı kız olguların SGA doğum öyküsüne göre dağılımı

Olguların başvuruındaki ortalama takvim yaşı (TY) $7,3 \pm 1,1$ yıl (1,9-10,2 yıl), kemik yaşı (KY) ortalaması $7,6 \pm 1,5$ yıl (1-11,4 yıl), kemik yaşı takvim yaşı farkı (KY-TY) ortalaması $0,45 \pm 0,9$ yıl (-1,5-3,0), vücut ağırlığı SDS ortalaması $0,9 \pm 1,1$ (-2,6-3,5), boy SDS ortalaması $0,7 \pm 1,1$ (-2,3-3,7), hedef boy SDS ortalaması $-0,3 \pm 1,1$ (-3,2-2,0) olarak bulundu (Tablo 7). Kemik yaşı ile takvim yaşı arasında 1 yıldan fazla fark olan 50 (%28) kız olgu saptandı.

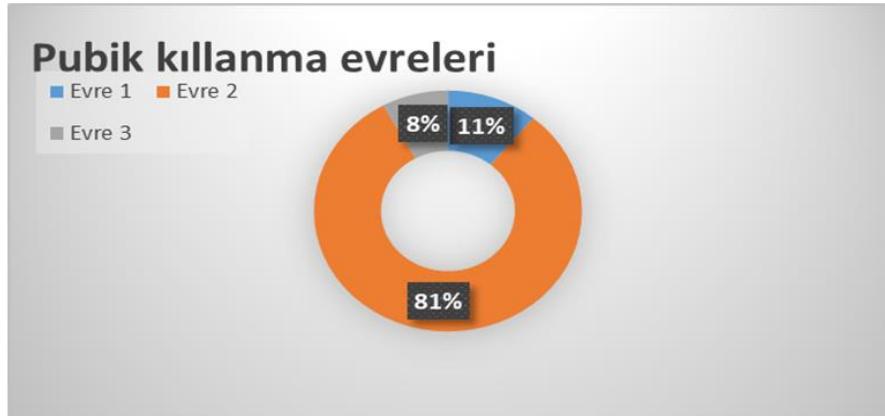
Olguların VKİ SDS ortalaması $0,8 \pm 1,1$ (-1,8-3,5) (Tablo 7), olup olguların %49,5'inde (n=87) VKİ SDS'si $> +1$ SDS'nin üzerinde olduğu görülmüştür. Kız olguların %11 (n=19)'inin VKİ SDS'si $> +2$ SDS'nin üzerinde saptanmıştır.

Tablo 7. Kız olguların başvuruındaki antropometrik özellikleri

Antropometrik Özellikleri	n	Ortalama± Standart Sapma (en küçük-en büyük değer)
Takvim Yaşı (yıl)	176	7,3 ± 1,1 (1,9-10,2)
Vücut Ağırlığı SDS	176	0,9 ± 1,1 (-2,6-3,5)
Boy SDS	176	0,7 ± 1,1 (-2,3-3,7)
Vücut Kitle İndeksi SDS	176	0,8 ± 1,1 (-1,8-3,5)
Kemik Yaşı (yıl)	176	7,6 ± 1,5 (1,0-11,4)
Δ (KY-TY) (yıl)	176	0,5 ± 0,9 (-1,5-3,0)
Hedef Boy SDS	75	-0,3 ± 1,1 (-3,2-2,0)

Prematür adrenarş ile takipli kız olgularda başvuruındaki fizik muayenesinde 94'ünde (%53) izole pubik kıllanma, 19'unda (%11) izole aksiller kıllanma, 63'ünde(%36) pubik ve aksiller kıllanma birlikteliği mevcuttu (Tablo 8).

Kız olguların pubarş değerlendirmesinde 19 olguda (%11) pubarş evre 1, 142 olguda pubarş evre 2 (%81), 15 olguda pubarş evre 3 (%8) saptandı. Telarş değerlendirmesinde 149 olguda (%85) Tanner evrelemesine göre telarş evre 1, 27 olguda (%15) lipomasti olarak değerlendirildi (Tablo 8, Şekli 11). Olguların 16'sında (%9) ter kokusu, 13'ünde (%7) somatik gelişimde hızlanma, 8'inde (%5) akne kaydedilmişti.



Şekil 11. Kız olguların başvuruındaki pubik kıllanma evrelerinin dağılımı

Tablo 8. Kız olguların başvuruındaki fizik muayene bulguları

Fizik Muayene Bulgusu			n	%
Pubik kılınma evresi	Evre 1		19	11
	Evre 2		142	82
	Evre 3		15	8
Pubik/aksiller kılınma	İzole aksiller kılınma		19	11
	Pubik + aksiller kılınma		63	36
Meme gelişim evresi	Evre 1		149	85
	Lipomasti		27	15
Menarş			0	0

Prematür adrenarşı olan kız olguların ortalama izlem süresi $14,9 \pm 12,5$ ay (3 ay-45 ay) idi

4.1.2. Kız Olguların Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya dahil edilen olguların DHEA-S değeri ortalaması $88,2 \pm 44,6$ mcg/dl (22,54 -260,0 mcg/dl). 17-OHP değeri ortalaması $0,4 \pm 0,6$ ng/ml (0,0-7,5 ng/ml), bazal LH ortalaması $0,3 \pm 0,7$ mIU/ml (0,0-6,6 mIU/ml) bazal FSH ortalaması $1,7 \pm 1,2$ mIU/ml (0,1-10,2 mIU/ml), total TS ortalaması $0,1 \pm 0,1$ ng/ml (0,1-10,2 ng/ml) ve AS ortalaması $0,4 \pm 0,3$ ng/ml (0,1-1,7 ng/ml) olarak saptandı

(Tablo 9). Ayrıca olgular başvuruındaki DHEA-S düzeylerine göre sınıflandırıldığında 16 olgu (%9) idiopatik PA, 131 olgu(%74) tipik PA, 29 olgu (%17) abartılı PA olarak saptanmıştır.

Tablo 9. Kız olguların başvuruındaki laboratuvar bulguları

Laboratuvar Bulguları	n	Ortalama± Standart sapma (en küçük-en büyük değer)
DHEA-S(mcg/dl)	176	88,2 ± 44,6 (22,54-260,0)
17-OHP (ng/ml)	176	0,4 ± 0,6 (0,0-7,5)
Bazal LH(mIU/ml)	176	0,3 ± 0,7 (0,0-6,6)
Bazal FSH(mIU/ml)	176	1,7 ± 1,2 (0,1-10,2)
Total testosteron (ng/ml)	130	0,1 ± 0,1 (0,0-0,6)
Androstenedion (ng/ml)	41	0,4 ± 0,3 (0,1-1,7)

Onbeş kız olguya ACTH uyarı testi yapılmış olup bu olgulardan 2'si geç başlangıçlı KAH 1'i klasik KAH tanısı almıştır. Geç başlangıçlı KAH tanısı alan 2 olgunun başvuruındaki takvim yaşları 7 yaş 9 ay ve 8 yaş 2 ay, DHEA-S düzeyleri 83 ve 178 mcg/dl, 17-OHP düzeyleri 2,68 ve 2,1 ng/ml, total TS 0,23 ve 0,35 ng/ml, ACTH uyarı testi sonrasındaki pik 17-OHP değerleri 27,8 ve 19,3 ng/ml idi. Klasik KAH tanısı alan olgunun başvuru yaşı 8 yaş 1 ay, DHEA-S düzeyi 110 mcg/dl, 17-OHP düzeyi 7,5 ng/ml, total TS 0,39 ng/ml, ACTH uyarı testi sonrasındaki pik 17-OHP değerleri 44,2 ng/ml idi. Üç olgunun da başvuru yakınmasının pubik kıllanma ve fizik muayenede pubarş evre 2 oldukları görüldü.

Prematür adrenarşi olan 44 kız olgunun insülin direnci açısından HOMA-IR ile değerlendirilmesi sonucu 10 olguda(%23) insülin direnci saptanmıştır. Olguların ortalama HOMA-IR indeksi ortalaması $2,0 \pm 1,3$ (0,3-7,8) olarak saptandı.

Prematür adrenarşlı 44 kız olgunun lipid parametreleri değerlendirildiğinde TK ortalaması $161,3 \pm 32,4$ mg/dl (85,0-261,0 mg/dl), TG ortalaması $105,4 \pm 48,7$ mg/dl (34,0-257,0 mg/dl), HDL kolesterol ortalaması $52,1 \pm 12,1$ mg/dl (29,0-89,0 mg/dl), LDL kolesterol ortalaması $89,6 \pm 27,3$ mg/dl (18,2-171,0 mg/dl) olarak bulundu (Tablo 10). Total kolesterol ≥ 170 mg/dl olan 18 hasta, LDL kolesterol ≥ 100 olan 13 hasta, HDL kolesterol < 40 mg/dl olan 7 hasta, TG ≥ 150 mg/dl olan 7 hasta saptanmıştır

Tablo 10. Kız olguların serum lipid düzeyleri

Serum Lipid Düzeyleri	n	Ortalama $\pm$ Standart Sapma (en küçük-en büyük değer)
Total Kolesterol (mg/dl)	44	$161,3 \pm 32,4$ (85,0-261,0)
Trigliserit (mg/dl)	44	$105,4 \pm 48,7$ (34,0-257,0)
HDL Kolesterol (mg/dl)	44	$52,1 \pm 12,1$ (29,0-89,0)
LDL Kolesterol (mg/dl)	44	$89,6 \pm 27,3$ (18,2-171,0)

4.2. Prematür Adrenarşlı Erkek Olguların Özellikleri

4.2.1. Erkek Olguların Demografik ve Antropometrik Özellikleri:

Çalışmaya dahil edilen 28 erkek olgunun yakınmaların başlangıç yaşı ortalaması $7,35 \pm 1,25$ yıl (2,25 -8,58 yıl) idi. Erkek olguların başvuru yakınmalarına bakıldığında en fazla kızlarda da olduğu gibi pubik kıllanma %82 (n=23) idi. %11 (n=3) aksiller ve pubik, %7 (n=2) aksiller kıllanma yakınması olan olgular vardı (Tablo 11).

Tablo 11. Erkek olguların başvuru yakınmalarının dağılımı

Başvuru Yakınmaları	n (%)
Pubik Kıllanma	23 (82)
Aksiller ve Pubik Kıllanma	3 (11)
Aksiller Kıllanma	2 (7)

Olguların 20'sinin doğum haftası ve doğum ağırlığına ulaşılabildi. Doğum ağırlığı ortalaması 3050±523gr (1200gr-3500gr), doğum haftası ortalaması 37,8±2,57 hafta (28-41 hafta) olarak saptandı Olguların ikisinde prematüre doğum öyküsü saptandı. Olgular Lubchenko büyüme eğrileri kullanılarak doğum haftası ve doğum kilosuna göre sınıflandırıldığında 2 olgu (%10) SGA olarak saptandı. Aile öyküsü bilgisine ulaşılan olgularda herhangi bir özellik yoktu.

Olguların başvurdaki ortalama yaşı 7,75±1,30 yıl (2,3-9,5 yıl), kemik yaşı ortalaması 8,1±1,84 yıl (2,25 –11,5), kemik yaşı takvim yaşı farkı ortalaması 0,3±1,2 yıl (-2,3–2,6 yıl), vücut ağırlığı SDS ortalaması 1,0 ± 1,1 (-1,4-2,8), boy SDS ortalaması 1,0 ± 1,2 (-1,3-3,3) hedef boy SDS ortalaması -0,8 ± 0,9 (-2,2-0,9) olarak bulundu (Tablo 12). Kemik yaşı ile takvim yaşı arasında 1 yıldan fazla fark olan 8 (%26) olgu saptandı.

Olguların VKİ SDS ortalaması 0,7 ± 1,1 (-2,1-2,1) (Tablo 12) olup olguların %43'ünde (n=12) VKİ SDS'si > +1SDS'nin üzerinde olduğu görülmüştür. Erkek olguların %11 (n=3)'inin VKİ SDS'si > +2SDS'nin üzerinde olup saptanmıştır

Tablo 12. Erkek olguların başvurdaki antropometrik özellikleri

Antropometrik Özellikleri	n	Ortalama± Standart Sapma (en küçük-en büyük değer)
Takvim Yaşı (yıl)	28	7,75±1,30 (2,3-9,5)
Vücut Ağırlığı SDS	28	1,0 ± 1,1 (-1,4-2,8)
Boy SDS	28	1,0 ± 1,2 (-1,3-3,3)
Vücut Kitle İndeksi SDS	28	0,7 ± 1,1 (-2,1-2,1)
Kemik Yaşı (yıl)	28	8,1±1,84 (2,25 –11,5)
Δ (KY-TY) (yıl)	28	0,3 ± 1,2 (-2,3-2,6)
Hedef Boy SDS	13	-0,8 ± 0,9 (-2,2-0,9)

Erkek olguların başvurdaki fizik muayenesinde %57'sinde (n=16) izole pubik kıllanma, %7'sinde (n=2) izole aksiller kıllanma, %36'sında (n=10)pubik ve aksiller kıllanma birlikteliği mevcuttu. Erkeklerin pubarş değerlendirmesinde 23 olguda pubarş evre 2 (%82), 3 olguda pubarş evre 3 (%11) saptandı. Erkek olguların

testis hacimleri 4 ml'nin altındaydı. Olguların 4'ünde (%14) ter kokusu, 4'ünde (%14) somatik gelişimde hızlanma, 1'inde (%4) akne kaydedilmişti.

Prematür adrenarşlı 28 erkek olgunun ortalama izlem süresi $13,5 \pm 9,9$ ay (3-36 ay) idi.

4.2.2. Erkek Olguların Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya dahil edilen erkek olguların DHEA-S değeri ortalaması $120,7 \pm 78,3$ mcg/dl (15,0-389,0 mcg/dl), 17-OHP değeri ortalaması $0,6 \pm 0,5$ ng/ml (0,0-2,0 ng/ml) bazal LH ortalaması $0,4 \pm 0,3$ mIU/ml (0,0-2,0 mIU/ml) bazal FSH ortalaması $0,8 \pm 0,4$ mIU/ml (0,1-10,2 mIU/ml), total TS ortalaması $0,1 \pm 0,1$ ng/ml (0,1-0,6 ng/ml) ve AS ortalaması $0,5 \pm 0,2$ ng/ml (0,2-0,9 ng/ml) olarak saptandı (Tablo 13). Erkek olguların 3'üne ACTH uyarı testi yapılmış olup sonuçları normal saptanmıştır. Ayrıca olgular başvuruındaki DHEA-S düzeylerine göre sınıflandırıldığında 5 olgu (%18) idiyopatik PA, 11 olgu (%39) tipik PA, 12 olgu (%43) abartılı PA olarak saptanmıştır.

Tablo 13. Erkek olguların laboratuvar bulguları

Laboratuvar Bulguları	n	Ortalama $\pm$ Standart sapma (en küçük-en büyük değer)
DHEA-S(mcg/dl)	28	$120,7 \pm 78,3$ (15,0-389,0)
17-OHP (ng/ml)	28	$0,6 \pm 0,5$ (0,0-2,0)
Bazal LH(mIU/ml)	28	$0,4 \pm 0,3$ (0,0-1,6)
Bazal FSH(mIU/ml)	28	$0,8 \pm 0,4$ (0,2-2,0)
Total Testosteron(ng/ml)	28	$0,1 \pm 0,1$ (0,0-0,6)
Androstenodion(ng/ml)	8	$0,5 \pm 0,2$ (0,2-0,9)

Prematür adrenarşlı 7 erkek olgunun insülin direnci açısından HOMA-IR ile değerlendirilmesi sonucu hiçbir olguda insülin direnci saptanmamıştır. Olguların HOMA-IR indeksi ortalaması $1,5 \pm 0,3$ (1,16-2,0) olarak saptandı.

Prematür adrenarşlı 7 erkek olgunun lipid parametreleri değerlendirildiğinde TK ortalaması $145,0 \pm 14,2$ mg/dl (133,0-174,0 mg/dl), TG ortalaması $93,4 \pm 29,8$ mg/dl (38,0-133,0 mg/dl), HDL kolesterol ortalaması $58,6 \pm 7,2$ mg/dl (48,0-71,0 mg/dl), LDL kolesterol ortalaması $87,8 \pm 15,8$ mg/dl (53,4-102,0 mg/dl) olarak bulundu (Tablo14). Total kolesterol ≥ 170 mg/dl olan 1 hasta, LDL kolesterol ≥ 100 mg/dl olan 1 hasta saptanmıştır.

Tablo 14. Erkek olguların serum lipid düzeyleri

Serum Lipid Düzeyleri	n	Ortalama $\pm$ Standart sapma (en küçük-en büyük değer)
Total Kolesterol (mg/dl)	7	$145,0 \pm 14,2$ (133,0-174,0)
Trigliserit (mg/dl)	7	$93,4 \pm 29,8$ (38,0-133,0)
HDL Kolesterol (mg/dl)	7	$58,6 \pm 7,2$ (48,0-71,0)
LDL Kolesterol (mg/dl)	7	$87,8 \pm 15,8$ (53,4-102,0)

4.3. Genel Değerlendirme

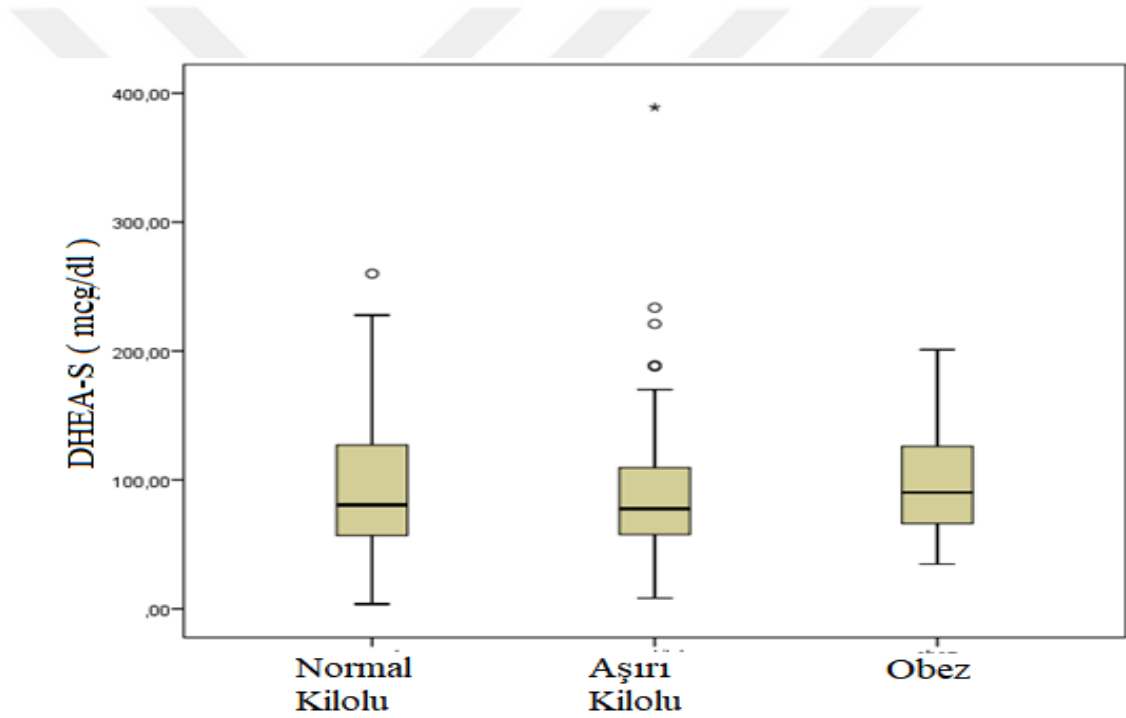
Çalışmamızda PA'lı 176'sı (%86) kız, 28'si (%14) erkek olmak üzere 204 olgu ele alınmıştır. Kız/erkek oranı (K:E) 6,3 olarak saptanmıştır. Kız olguların başvuru ortalaması takvim yaşı $7,3 \pm 1,1$ yıl (1,9-10,2 yıl), yakınmaların başlangıç yaşı ortalaması $6,79 \pm 1,13$ yıl (1-8,58 yıl) iken erkek olguların ise başvuru ortalaması takvim yaşı $7,75 \pm 1,30$ yıl (2,3-9,5 yıl), yakınmaların başlangıç yaşı ortalaması $7,35 \pm 1,25$ yıl (2,25 -8,58 yıl) idi.

Pubik kıllanma kızlarda %78, erkeklerde %82 ile en sık başvuru yakınması idi. Olguların kemik yaşı ortalaması $7,8 \pm 1,5$ yıl (1-11,5 yıl) idi. Prematür adrenarş nedeniyle izlenen 58 olgunun (%28) kemik yaşı takvim yaşı farkı 1 yıldan fazla olduğu saptandı.

Olguların başvuru yaşı ile DHEA-S arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif bir ilişki saptanmıştır ($r = 0,36$, $p < 0,001$). Başvuru yaşı ile total TS arasında da istatistiksel olarak anlamlı çok zayıf pozitif bir ilişki saptanmıştır ($r = 0,17$, $p < 0,05$). Başvuru yaşı ile 17-OHP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

bulunamamıştır ($r = -0,02$, $p = 0,77$). Başvuru yaşı ile AS arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r = 0,19$, $p = 0,19$).

Vücut kitle indeksi SDS değerlerine göre olgular normal ($<+1$ SDS), aşırı kilolu [$+1$ SDS- ($+2$ SDS)] ve obez ($> +2$ SDS) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Buna göre normal kilolu 105 (%51,5), aşırı kilolu 77 (%37,5) ve obez 22 (%11) hasta bulunmaktadır. Normal kilolu olanlarda DHEA-S düzeyi ortalaması $92,83 \pm 49,64$ mcg/dl (15,0-260,00 mcg/dl), aşırı kilolu olanlarda $89,58 \pm 57,28$ mcg/dl (22,54-389,00 mcg/dl) obez olanlarda DHEA-S düzeyi ortalaması $100,44 \pm 43,57$ mcg/dl (34,8-201 mcg/dl) olup bu 3 grup arasında DHEA-S değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,29$) (Şekil 12).

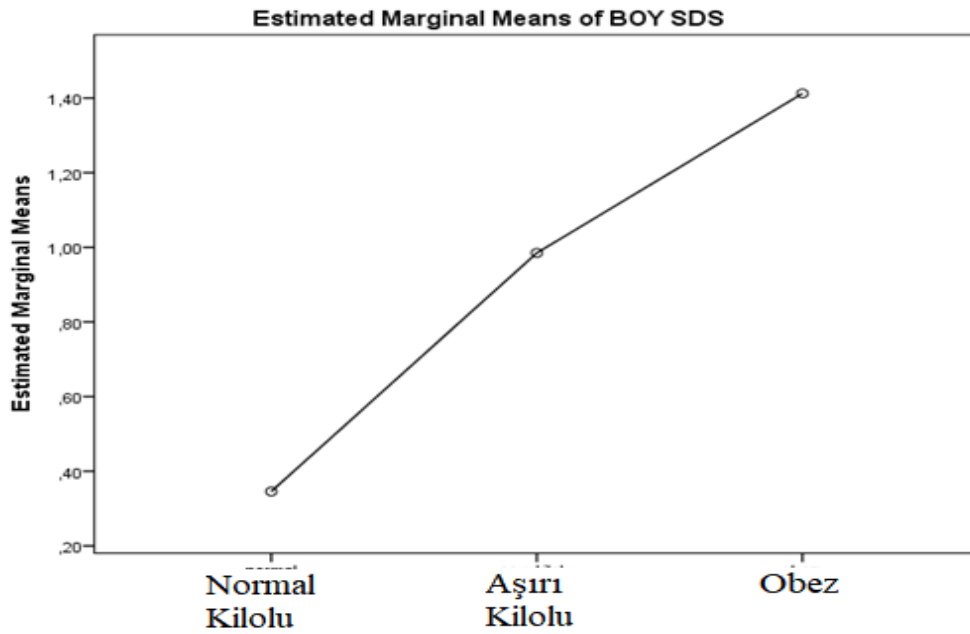


Şekil 12. VKİ SDS'ine göre grupların DHEA-S düzeylerinin karşılaştırılması

Olgular VKİ SDS'lerine normal, aşırı kilolu ve obez olarak gruplara ayrılmış ve bu gruplar arasında boy SDS' leri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 15, Şekil 13).

Tablo 15. VKİ SDS'ine göre grupların boy SDS'lerinin karşılaştırılması

Vücut kitle indeksi SDS'ine göre gruplar	BOY SDS		<i>p</i>
	n	Ortalama± Standart Sapma	
Normal Kilolu	105	0.35 ±1.09	<0.001
Aşırı Kilolu	77	0.98±0.94	
Obez	22	1.41±1.14	



Şekil 13. VKİ SDS'ine göre grupların boy SDS'lerinin karşılaştırılması

Prematür adrenarş ile takipli doğum öyküsüne ulaşılan 173 olgu arasında 19 olgu (%11) SGA olarak saptanmıştır ve SGA öyküsü olan ile olmayan hastalar arasında başvuru anındaki bazal hormonal değerler karşılaştırılmış ve hiçbir değişken için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. SGA öyküsü olan ve olmayan grupların laboratuvar bulguların karşılaştırılması

Laboratuvar Bulguları	n Var/Yok	SGA Öyküsü Var *	SGA Öyküsü Yok *	p
DHEA-S(mcg/dl)	19/154	95,3 ± 38,4 (43,9-172,0)	92,0 ± 53,6 (15-389,0)	0,36
17-OHP (ng/ml)	19/154	0,4 ± 0,7 (0,0-3,5)	0,3 ± 0,6 (0,0-6,6)	0,25
Bazal LH (mIU/ml)	19/154	1,6 ± 1,3 (0,2-6,0)	1,6 ± 1,1 (0,1-10,2)	0,89
Bazal FSH(mIU/ml)	19/154	0,3 ± 0,2 (0,06-0,9)	0,5 ± 0,6 (0,01-7,5)	0,60
Total Testosteron(ng/ml)	13/136	0,05 ± 0,07 (0,0-0,18)	0,1 ± 0,1 (0,0-0,6)	0,19
Androstenodion(ng/ml)	5/39	0,2 ± 0,06 (0,1-0,3)	0,4 ± 0,3 (0,1-1,7)	0,07

*Sütunlar ortalama± standart sapma (en küçük-en büyük değer) şeklinde verilmiştir

Olgular başvuruındaki DHEA-S düzeylerine göre sınıflandırıldığında, 21 olgu idiopatik PA, 142 olgu tipik PA ve 41 olgu abartılı PA idi. Prematür adrenarş gruplarının kemik yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p < 0,001$) (Tablo 17). Bunun yanı sıra kemik yaşı ile DHEA-S değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r = 0,36$, $p < 0,001$).

Tablo 17. DHEA-S düzeylerine göre grupların göre kemik yaşı değerlerinin karşılaştırılması

DHEA-S Düzeylerine Göre Gruplar	n (%)	Kemik Yaşı Ortalama ± standart sapma (en küçük-en büyük değer)	p
İdiopatik Prematür Adrenarş	21 (10)	6,4 ± 1,69 (2,25-9,5)	<0,001
Tipik Prematür Adrenarş	142 (70)	7,8 ± 1,4 (1,0-11,5)	
Abartılı Prematür Adrenarş	41(20)	8,4 ± 1,3 (6,0-11,0)	

Prematür adrenarş gruplarının KY-TY farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p = 0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. DHEA-S düzeylerine göre grupların göre KY-TY farkının karşılaştırılması

DHEA-S Düzeylerine Göre Gruplar	n (%)	Delta KY-TY Ortalama $\pm$ standart sapma (en küçük-en büyük değer)	p
İdiyopatik Prematür Adrenarş	21(10)	0,08 $\pm$ 0,84 (-1,0-175)	0,05
Tipik Prematür Adrenarş	142 (70)	0,44 $\pm$ 0,94 (-2,33-3,00)	
Abartılı Prematür Adrenarş	41(20)	0,68 $\pm$ 1,03 (-1,42-2,83)	

Kemik yaşı takvim yaşı farkı 1 yıldan fazla olan 58 olgunun DHEA-S düzeyi ortalaması 101,68 $\pm$ 52,4 mcg/dl (34,8-260,00 mcg/dl), KY-TY farkı 1 yıldan az olan 146 olgunun DHEA-S düzeyi ortalaması 88,75 $\pm$ 51,54 mcg/dl (15,0-389,00 mcg/dl) olup bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,08). Kemik yaşı-takvim yaşı farkı bir yıldan çok olanlarla olmayanların VKİ SDS gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p değerleri sırasıyla <0,001, 0,011) (Tablo 19).

Tablo 19. KY-TY farkına göre grupların VKİ SDS gruplarına göre dağılımının karşılaştırılması

KY-TY farkına göre gruplar	VKİ SDS GRUPLARI			Toplam	p
	Normal n	Aşırı kilolu n	Obez n		
KY-TY farkı 1 yıldan az	83	50	13	146	<0,001
KY-TY farkı 1 yıldan çok	22	27	9	58	0,011
Toplam	105	77	22	204	

5. TARTIŞMA

Prematür adrenarş prevelansı %2,3-%18 arasında değişmekle birlikte toplumlara göre değişkenlik göstermektedir. Türkiye yapılan çalışmalarda ise 4–8 yaş arası kızlarda %4,3 olarak bulunmuştur (61). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte daha önce yapılan çalışmalarda da kız çocuklarında erkeklerden 10 kat daha fazla görüldüğü gözlemlenmiştir (7). Türkiye’de daha önce yapılan bir çalışmada kız erkek oranı 6/1 (111) ,Göktuğ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kız erkek oranı 15,7/1 (112) bizim çalışmamızda kız erkek oranı 6/1 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da kız olgu sayısı daha yüksek bulunmuştur.

Prematür adrenarşın başvuru yakınmaları adrenal androjenlerin etkisiyle vücutta ortaya çıkan pubik ve/veya aksiller kıllanma, erişkin tipi ter kokusu, akne ve/veya komedon yağlı saç belirtileridir. Bu bulguların ortaya çıkması normalde orta çocukluk döneminde biyokimyasal adrenarşın sonucunda olur. Yapılan çalışmalar akne ve ter kokusunun başlangıç döneminde ortaya çıktığı kıllanma artışının ise ilerleyen dönemlerde ortaya çıktığını göstermekle birlikte aslında PA’nın ilk bulgusunun erişkin tipi ter kokusu olduğu belirtilmektedir (64). Bizim çalışmamızda hem kızlarda (%78) hem erkeklerde (%82) en sık başvuru yakınması ile pubik kıllanma idi. Diğer taraftan ebeveynlere sorulduğunda yaklaşık %10’u akne ve ter kokusundan bahsetmiştir. Bu yönden PA ön tanısı düşünülen hastaların özellikle bu belirtiler açısından daha dikkatli sorgulanması önemlidir.

Prematür adrenarş başlangıç yaşı sıklıkla 3-8 yaş aralığında olup daha erken başlangıçlı olgularda bildirilmiştir Williams ve arkadaşlarının 2 yıl boyunca takip ettiği 25 PA’lı kız olguda başlangıç yaşı ortalaması $7,2 \pm 1,9$ yıl (49), 2008 yılında ülkemizde yapılan 94 PA’lı kız olgunun dahil edildiği çalışmada $6,7 \pm 0,9$ yıl (111), Göktuğ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 110 PP’lı kız olguda $6,4 \pm 1,3$ yıl (112) bizim çalışmamızda ise 176 kız olguda $6,79 \pm 1,13$ yıl olarak benzer bulunmuştur.

Vücuttaki androjenik aktiviteyi sağlayan androjenler DHEA, DHEA-S ve AS olup adrenal bezin zona retikularis tabakasından salınırlar (6, 49). Prematür adrenarşın önemli göstergelerinden olan DHEA-S düzeyinin Türk çocuklarında

incelendiği bir çalışmada ilk 6 ayda DHEA-S düzeyinin 40µg/dl üzerinde olduğu daha sonraki 5 yıllık süreçte stabil seyrettiği erkeklerde 7, kızlarda 8 yaşında artmaya başladığı saptanmıştır (113). Bizim çalışmamızda da olguların başvuru yaşı ile DHEA-S arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif bir ilişki saptanmıştır ($n=204$, $r=0,36$, $p<0,001$). Olgularımızın %90'ında DHEA-S düzeyi 40 mcg/dl üzerinde saptanmıştır.

Prematür adrenarşlı olgularda kemik yaşının sağlıklı çocuklara göre daha ileri olduğunu gösteren çalışmalar olup kemik yaşının ileri olmasının nedenleri arasında obezitenin ve DHEA-S yüksekliğinin neden olabileceği düşünülmüştür (88, 114). Sopher ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PA'lı ve/veya obeziteli olgularda kemik yaşını sağlıklı çocuklara göre daha ileride saptamıştır (88) Göktuğ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da DHEA-S düzeyi ile kemik yaşı arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (112). Bizim çalışmamızda kemik yaşı ile DHEA-S değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptanmıştır ($n = 204$, $r=0,36$, $p<0,001$). Ayrıca çalışmamızda KY-TY bir yıldan çok olanlarla olmayanların VKİ SDS gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,011$). Bu durum PA'da obezitenin kemik yaşı ileriliği üzerinde etkili olduklarını göstermektedir

Prematür adrenarşlı olgularda büyüme hızı, kemik yaşı hafif ileri olduğu ve bu ilerlemenin boy yaşı ile orantılı olduğu görülmüştür (7,9,79). Likitmaskul ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada olgular DHEA-S düzeyine göre gruplandırmış ve bu üç grup arasında abartılı adrenarş grubundaki hastaların kemik yaşı ileriliği açısından anlamlı bir fark saptamıştır (115). Çalışmamızda KY-TY farkı bir yıldan fazla olan olguların %28 'i abartılı PA, %67 si tipik PA %5'i idiyopatik PA grubunda yer almaktaydı. Ayrıca kemik yaşı takvim yaşı farkı 1 yıldan fazla olan hastaların ($n = 58$) DHEA-S değerlerinin KY-TY farkı 1 yıldan az olan hastalara ($n=146$) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p >0,05$). Üç grup arasında KY-TY farkının karşılaştırmasında ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,05$).

Birçok çalışmada çocukluk dönemindeki ve erken adölesan dönemindeki artmış serum DHEA-S düzeyi SGA doğum öyküsü ile ilişkilendirilmiştir (116-118).

Ong ve arkadaşları ise 8 yaşındaki sağlıklı İngiliz kız ve erkek çocukların dahil edildiği bir kohort çalışmasında doğum ağırlığı SDS'leri ile serum DHEA-S konsantrasyonları arasında süreklilik gösteren bir ters ilişki saptamıştır (119). Bununla birlikte SGA doğum öyküsü olan bireylerin AGA doğum öyküsü olan bireylere göre prepubertal dönemlerinde daha yüksek AA(P) sekresyonuna sahip olmadığını göstermiştir (120, 121). PA olgularda prepubertal dönemde hızlanmış olan AA(P) üretimi postpubertal dönemde normal üretim seviyelerine dönmektedir (122). Bu durum prematüre doğan SGA bebeklerde farklı olabilmektedir ve 20 yaşına kadar bu olguların term doğum öyküsü olanlara göre, daha yüksek serum DHEA-S düzeylerine sahip oldukları bildirilmektedir (123, 124). Birçok çalışmada PA'lı çocukların ile sağlıklı çocuklara göre daha düşük doğum ağırlığına sahip olmadıkları gösterilmiş olup çocukluk dönemindeki yüksek DHEA-S düzeyleriyle düşük doğum ağırlığı arasındaki bu ilişki bu sayede gayet açık bir şekilde ortaya konmuştur (11, 65, 125, 126). Bununla birlikte, Ibanez ve arkadaşları geriye dönük yaptıkları bir çalışmada Katalan PA'lı kız çocuklarının kontrol grubuna göre daha düşük doğum ağırlığına sahip olduklarını göstermiştir (101), Neville ve Walker 'da; SGA limitinin 10 persentil altı alındığı Avustralyalı PP olgularının olduğu bir çalışmada yüksek oranda SGA doğum öyküsü (%35) olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışma PP tanısı olan çocukların %24'ünün prematüre olduğunu belirtmiş ve de bu olgularda hızlı kilo alımının ve aşırı kilolu olma durumunu PA ile ilişkilendirmiştir (127). Ülkemizde 2011 yılında yapılan bir çalışmada prematür pubarşlı olgularda SGA oranı %5,9 olarak saptanmıştır (61) Bizim çalışmamızda ise olguların %11'inde SGA doğum öyküsü mevcuttu. SGA doğum öyküsü ile ilgili yapılan kohortların devam çalışmalarına bakacak olursak da SGA doğum öyküsü olan çok az bir kısım çocuğun PA geliştirdiği görülmektedir (118, 128). Bu yüzden zamanında ve SGA olarak dünyaya gelmiş olmanın, birçok toplumda, PA patogenezinin belirgin bir etkisinin olmadığı belirtilmektedir (44). Bizim çalışmamızda literatürü SGA doğum öyküsü olan ve olmayanların başvuruındaki hormonal değerleri karşılaştırılmış anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Çalışmamız literatürü bu yönden desteklemektedir.

Prematür adrenarşlı çocuklarda obezite ve aşırı kilolu olma durumunun daha sık olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Avustralya'da PA'lı (79 kız 10 erkek) çocukların incelendiği geriye dönük bir çalışmada tanı anında olguların %65'inin

aşırı kilolu veya obez olduğu (127), Fransa’da 216 PA’lı çocuğun incelendiği bir çalışmada ise 4 yaş üzerindeki kızların %32,5’inin, 5 yaş üzeri erkeklerin de %46,4’ünün obez olduğu gösterilmiştir (12). Prematür pubarşlı 52 Brezilyalı kız çocuğunda ve 50 PA’lı İskoç çocuğunda (42 kız 8 erkek) tanı anında yaşlarına göre artmış VKİ veya obezite bulunmuştur (126, 129). Ayrıca Finlandiya ‘da yapılan bir çalışmada PA’lı 64 çocukta (54 kız 10 erkek) VKİ SDS ortalaması 1,09 bulunmuştur (kontrol grubunun VKİ SDS ortalaması 0,26) (130). Bununla birlikte vücut ağırlığı ve PA arasında ilişki olmadığını ileri süren çalışmada PA’lı 35 prepubertal çocuğun VKİ SDS ortalaması kontrol grubuyla benzer bulunmuş, fakat bu çalışmada kontrol grubunda yer alan çocukların çoğu obez veya aşırı kilolu grubunda yer almaktadır (PA grubunda VKİ SDS ort. 1,48, kontrol grubunda VKİ SDS ort.1,29) (88). 7-12 yaş arasındaki çocukların dahil edildiği bir çalışmada ise VKİ ile AAP arasında bir ilişki bulunmamıştır (131). Ülkemizde Göktuğ ve ark. 117 PP’li olguyu değerlendirdiği çalışmada obezite oranı %6 saptanmıştır (112). Cebeci ve ark. 41 PA’lı olgunun dahil edildiği çalışmada obezite oranı %21 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların VKİ SDS değerlerine göre sınıflandırıldığında olguların %37,5’inin aşırı kilolu ve %11’nin obez olduğu görülmüştür. Yapılan uzun süreli çalışmalarda hem prepubertal hem de pubertal sağlıklı çocuklarda VKİ’deki artışın DHEA-S’in idrarla atılımındaki artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca obez pubertal ve prepubertal erkeklerin kilo kaybı ile AAP düzeylerinde azalma fark edilmiştir (44, 57). Bu bilgiler ışığında obezitenin PA için bir risk faktörü olduğunu ve yağlanmadaki değişikliklerin adrenal androjenlerin düzeylerinde değişikliklere yol açtığını söyleyebiliriz.

Prematür adrenarşlı olgularda başlangıçta boy uzamasında hızlanma olmasına rağmen erişkin boylarında belirgin bir değişiklik olmadığı vurgulanmıştır (7, 79). L’Allemand ve ark. yaptığı obezitesi olan 26 prepubertal çocuğun incelendiği çalışmada +1 boy SDS oranını aynı yaşa sahip normal kilodaki kontrollere göre yüksek saptanmıştır (132). Obezitesi olan olgularda boy SDS’indeki artışa leptin ve IGF-1 düzeyindeki artışın neden olduğu düşünülmektedir (133). Bizim çalışmamızda olguların %42’sinin boyu>+1 SDS, obezitesi olan 23 olgunun %70’inin boyu>+1 SDS olarak saptandı. Göktuğ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kız olguların %10,9 ‘unda boy $\geq$ +2 SDS (112) bizim çalışmamızda bu oran %10 oranında

saptandı. Olguları VKİ SDS'lerine göre normal, aşırı kilolu ve obez olarak gruplara ayrıldığında ve bu gruplar arasında boy SDS'leri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$).

Bazal veya uyarılmış glukoz konsantrasyonlarında önemli bir farklılık bildirilmemiş olsa da kontrollerden daha yüksek insülin seviyeleri, insülin direnci/insülin duyarlılığında azalma birçok PA çalışmasında bulunmuştur. İnsülin direncinin belirlenmesinde HOMA-IR sık kullanılan indekslerden bir tanesidir (7) PA'lı obez olmayan Katalan kız çocukların dahil edildiği çalışmada glukoz artmış insülin cevabı saptanmıştır (91). Yine Katalan 81 PA'lı kız olgunun prepubertal ve postpubertal dönemi kapsayacak şekilde sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığı çalışmada insülin düzeyleri ve insülin direnç parametreleri anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (91). Sopher ve ark. yaptığı çalışmada PA'lı olgularda açlık insülin düzeyinin sağlıklı çocuklarla benzer çıktığı görülmüş ancak oral glukoz tolerans testinde insülin cevabının PA'lı çocuklarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir(88). Amerika'da yapılan 21 PA tanılı kız olgunun dahil edildiği çalışmada insülin direnci sıklığı %47 oranında bulunmuştur (134). 2007 yılında Evliyaoğlu ve ark. HOMA-IR indeksini kullanarak PP'li olgularda insülin direncini %42,1 olarak saptamıştır (135).Ülkemizde yapılan 24 olgunun değerlendirildiği diğer bir çalışmada HOMA-IR'ın cut off değerinin kontrol grubunun güven aralığına göre 1,91 alındığı bir çalışmada insülin direnci %33 olarak saptanmıştır (84). Ülkemizde yapılan ve HOMA-IR cut-off değerinin 2,5 alındığı 24 olgulu bir çalışmada insülin direnci olguların %24'ünde saptanmıştır (111). Bizim çalışmamızda insülin direnci açısından HOMA-IR indeksi ile değerlendirilen 51 olguda %20 oranında insülin direnci saptanmıştır. Bu da bize PA olgularının ilerleyen dönemlerde Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gelişimi açısından risk altında olduklarını göstermiştir.

Yapılan bazı çalışmalar PA'lı olgularda dislipideminin olduğunu ve androjenlerin dolaylı yoldan hiperinsülinemi yoluyla dislipidemiye tetiklediği bildirilmiştir(91, 136). PA'lı Katalan kızları üzerinde yapılan bir çalışmada TG düzeylerinin ve LDL/HDL oranının arttığı gösterilmiştir(91). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 24 PA'lı kız olguda, LDL/HDL, TK/HDL oranlarının belirgin düzeyde arttığı ve olguların %37,5'in TK yüksekliği %41'inde LDL kolesterol yüksekliği bulunmuştur (84). Ayrıca Brezilya'da yapılan bir çalışmada PP'li 53 kızın %63,5

inde dislipidemi saptanmıştır (129). Bununla birlikte Finlandiya'dan bir çalışmada prepubertal 63 PA'lı kız olguda kontrol grubuyla benzer lipid profili saptanmıştır (11). Çalışmamızda 51 PA'lı olgunun %37'sinde TK yüksekliği, %27'sinde LDL kolesterol yüksekliği, %14'ünde TG yüksekliği, %14'ünde HDL düşüklüğü saptanmış olup olguların %53'ünde dislipidemi olduğu görülmüştür. İnsülin direnci saptadığımız olguların %40'unda TK, TG yüksekliği saptanmıştır. İnsülin direnci olan PA'lı olgularda dislipidemi sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Prematür adrenarş ile takip edilen olgularda konjenital adrenal hiperplazi görülme sıklığı toplumlara göre değişkenlik göstermektedir; tüm KAH tipleri için bu oran %0-43 arasında değişmektedir (8, 64, 137, 138). Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplaziyi dışlamak için bazı çalışmalar 17-OHP düzeyine bakılmasını (139) yeterli görürken bazı çalışmalar ise geç başlangıçlı KAH'dan klinik olarak şüphelenildiğinde ACTH uyarı testi yapılmasını önermektedir (8, 49, 68). Ülkemizde PA'lı olgularda GB-KAH görülme sıklığının araştırıldığı çalışmalarda Erdev ve arkadaşlarının 159 olgunun dahil edildiği çalışmasında %5.7 (140), Gönç ve arkadaşlarının 186 olgunun dahil edildiği çalışmasında %3.2 (141), Binay ve arkadaşlarının 65 olgunun incelendiği çalışmada %4.2 olarak saptanmıştır (142). Çalışmamızda GB-KAH ve klasik KAH 3 olguda (%2) oranında görülmüştür. Prematür adrenaşlı olgularda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer tanıda puberte prekokstur (6). Çalışmamızda 10 olgu santral puberte prekoks tanısını izlemde almıştır. Pubik kıllanma/aksiller kıllanma ile başvuran olguların yakın takip edilmesi gerektiği taktirde ayırıcı tanı için ileri testler uygulanmalıdır.

Prematür adrenarş tanısı için ayrıntılı bir öykü, fizik muayene, antropometrik ölçümler ve laboratuvar tetkiklerinin yapılması önemlidir. PA etiyolojisinde birçok neden gösterilmekle beraber aşırı kilolu veya obez olma durumu son dekatta önemli bir risk faktörü olmaya başlamıştır. Ayrıca hiperinsülinizm de adrenal androjenleri arttırmak suretiyle PA açısından risk doğurmaktadır. PA'lı olguların başlangıçta ya da izlemde yaklaşık %20'sinde farklı patolojiler tespit edilmekte bu nedenle bu hastaların ayırıcı tanılarının dikkatli yapılması gerekmektedir. Fiziksel aktivitenin artırılması ve aşırı kiloluğun engellenmesi gibi hayat tarzında değişiklikler sağlanması PA'nın önlenmesi ve tedavisinde ve komplikasyonlarının azaltılmasında önemlidir.

6. SONUÇLAR

- ❖ Çalışmamızda PA ön tanılı 176'sı (%86) kız, 28'si (%14) erkek olmak üzere 204 olgu ele alınmıştır. Kız/erkek oranı 6/1 olarak saptandı.
- ❖ Kız olguların başvuruındaki ortalama takvim yaşı $7,3 \pm 1,1$ yıl (1,9-10,2 yıl) iken erkek olguların ise başvuruındaki ortalama takvim yaşı $7,75 \pm 1,30$ yıl (2,3-9,5 yıl) idi.
- ❖ Yakınmaların başlangıç ortalama yaşı kızlarda $6,79 \pm 1,13$ yıl (1-8,58 yıl) erkeklerde $7,35 \pm 1,25$ yıl (2,25 -8,58 yıl) idi.
- ❖ İzole pubik kıllanmanın kızlarda %78 erkeklerde %82 ile en fazla görülen başvuru yakınması olduğu görüldü.
- ❖ Prematür adrenarş ile takipli 17 kız ve 2 erkek olgu toplam 19 olgunun (%11) SGA doğum öyküsüne sahip olduğu görülmüştür.
- ❖ Prematür adrenarşlı olguların SGA öyküsü olan ile olmayanlarının arasında başvuru anındaki bazal hormonal değerler karşılaştırılmış ancak hiçbir değişken için anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).
- ❖ Aile öyküsü bilgisine ulaşılan kız olguların 3'ünde puberte prekoks, 15'inde tip 2 diyabet, 18'inde obezite, 12'sinde kalp hastalığı olduğu saptandı. Aile öyküsüne ulaşılan erkek olguların aile öyküsünde herhangi bir özellik yoktu.
- ❖ Prematür adrenarşlı olguların kemik yaşı ortalaması $7,8 \pm 1,5$ yıl (1-11,5 yıl) idi. 58 olgunun (%28) kemik yaşı takvim yaşından 1 yıldan ileri idi.
- ❖ Lipid parametreleri değerlendirilen 51 olgunun total kolesterol ≥ 170 mg/dl olan 19 hasta, LDL kolesterol ≥ 100 mg/dl olan 14 hasta, HDL kolesterol < 40 mg/dl olan 7 hasta, Triglicerit ≥ 150 mg/dl olan 7 olgu saptandı. 27 olguda (%53) dislipidemi saptandı.
- ❖ Vücut kitle indeksi SDS değerlerine göre olgular normal ($< +1$ SDS), aşırı kilolu [$+1$ SDS- $+2$ SDS)] ve obez ($> +2$ SDS) olarak 3 gruba ayrıldığında normal kilolu 105 (%51,5), aşırı kilolu 77 (%37,5) ve obez 22 (%11) olgu olduğu görüldü.
- ❖ Normal kilolu, aşırı kilolu ve obez olan gruplar arasında DHEA-S değerleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Kruskal-Wallis Test ile incelenmiş ve 3 grup arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0,29$).

- ❖ Normal kilolu, aşırı kilolu ve obez olan gruplar arasında boy SDS 'leri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0.001$).
- ❖ 51 olgu insülin direnci HOMA-IR ile değerlendirildi ve 10 hastada insülin direnci saptandı. Ayrıca insülin direnci saptanan olguların tamamının kız olduğu görüldü.
- ❖ Olguların 183'ünün (%90) başvuru anındaki DHEA-S düzeyinin 40 mcg/dl üstünde olduğu görüldü.
- ❖ Kemik yaşı ile DHEA-S değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. ($n = 204$, $r = 0,36$, $p < 0,001$).
- ❖ İdiyopatik PA, tipik PA ve abartılı PA gruplarının kemik yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmektedir ($\chi^2 (2) = 22,94$, $p < 0,001$).
- ❖ İdiyopatik PA, tipik PA ve abartılı PA gruplarının KY-TY farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir ($p = 0,05$).
- ❖ İzlemde 10 olgunun santral puberte prekoks ve 2 olgunun GB-KAH ve 1 olgunun klasik KAH tanısı aldığı diğer olguların ise PA tanısıyla takiplerine devam edildiği görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2366-77.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
3. Styne DM, Grumbach MM. Physiology and Disorders of Puberty. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1074-218.
4. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
5. Lissauer Te, Carroll We, Craft Awof. Illustrated textbook of paediatrics. Fifth edition / edited by Tom Lissauer, Will Carroll ; foreword by Professor Sir Alan Craft. ed.
6. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jaaskelainen J, Voutilainen R. Premature adrenarche--a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(4):221-31.
7. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev*. 2000;21(6):671-96.
8. Siegel S, Finegold D, Urban M, McVie R, Lee P. Premature pubarche: etiological heterogeneity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1992;74(2):239-47.
9. Auchus RJ. The physiology and biochemistry of adrenarche. *Endocr Dev*. 2011;20:20-7.
10. Potau N, Ibanez L, Rique S, Sanchez-Ufarte C, de Zegher F. Pronounced adrenarche and precocious pubarche in boys. *Hormone research*. 1999;51(5):238-41.
11. Utriainen P, Jaaskelainen J, Romppanen J, Voutilainen R. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4282-5.
12. Charkaluk ML, Trivin C, Brauner R. Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche. *Eur J Pediatr*. 2004;163(2):89-93.
13. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):787-96.
14. Mutlu GY, Hatun Ş. Normal Pubertal Gelişim ve Puberte Endokrinolojisi. In: Yurdakök M, editor. *Yurdakök Pediatri*. 4. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2017. p. 3954 60.
15. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991;20(1):1-14.
16. Palmert MR, Dunkel L, Witchel SF. Puberty and its disorders in the male. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology 4ed*: Elsevier; 2014. p. 697-733.
17. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med*. 1982;306(17):1033-5.
18. Kosut SS, Wood RI, Herbosa-Encarnacion C, Foster DL. Prenatal androgens time neuroendocrine puberty in the sheep: effect of testosterone dose. *Endocrinology*. 1997;138(3):1072-7.

19. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics*. 2002;110(5):911-9.
20. 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):668-93.
21. Georgopoulos N, Markou K, Theodoropoulou A, Paraskevopoulou P, Varaki L, Kazantzi Z, et al. Growth and pubertal development in elite female rhythmic gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4525-30.
22. Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual maturation in Turkish girls. *Annals of human biology*. 1975;2(1):49-59.
23. Kolukısa L. Türk kız çocuklarında menarş yaşı ve bazı antropometrik parametrelerle ilişkisi [Oksoloji yüksek lisans tezi]: İstanbul 1992.
24. Akgün Gerçek P, Dizdärer C, Kalkan S, H.X. Y. 6-15 yaş arasındaki 1000 kız çocuğunun pubertal gelişiminin değerlendirilmesi. . *Pediyatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi*; Ankara 2005.
25. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, Onag A, Egemen A. Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Hum Dev*. 2004;76(2):115-25.
26. Bundak R, Darendeliler F, Gunoz 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.
27. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, Sevinc O. Pubertal development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(10):951-61.
28. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. Puberty and influencing factors in schoolgirls living in Istanbul: end of the secular trend? *Pediatrics*. 2011;128(1):e40-5.
29. Nebesio TD, Eugster EA. Current concepts in normal and abnormal puberty. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2007;37(2):50-72.
30. Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci*. 2004;7(10):1040-7.
31. Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med*. 2007;357(12):1229-37.
32. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology* 4ed: Elsevier; 2014. p. 569-663.
33. MT D, V T, PC H. Evaluation of Disordered Puberty. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, editors. *Brook's clinical pediatric endocrinology*. 6th ed. Chichester, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009. p. 213-38.
34. Öcal G, Şıklar Z. Puberte Fizyolojisi. In: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, editors. *Çocuk Endokrinolojisi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği Yayınları-IV* 2013. p. 139-50.
35. Abbassi V. Growth and normal puberty. *Pediatrics*. 1998;102(2 Pt 3):507-11.

36. 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.
37. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. ed: Stanford; 1959.
38. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method). London: Academic Press; 1975.
39. Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, Chumlea WC, Guo SS, Siervogel RM. Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics.* 2001;107(2):344-50.
40. Talbot NB, Butler AM, Berman RA, Rodriguez PM, Maclachlan EA. Excretion of 17-keto steroids by normal and by abnormal children. *American Journal of Diseases of Children.* 1943;65(3):364-75.
41. Dhom G. The prepuberal and puberal growth of the adrenal (adrenarche). *Beitr Pathol.* 1973;150(4):357-77.
42. Mapes S, Corbin CJ, Tarantal A, Conley A. The primate adrenal zona reticularis is defined by expression of cytochrome b5, 17alpha-hydroxylase/17,20-lyase cytochrome P450 (P450c17) and NADPH-cytochrome P450 reductase (reductase) but not 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-4 isomerase (3beta-HSD). *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3382-5.
43. Suzuki T, Sasano H, Takeyama J, Kaneko C, Freije WA, Carr BR, et al. Developmental changes in steroidogenic enzymes in human postnatal adrenal cortex: immunohistochemical studies. *Clinical Endocrinology.* 2000;53(6):739-47.
44. Voutilainen R, Jaaskelainen J. Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;145:226-36.
45. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev.* 1997;18(3):378-403.
46. Spencer SJ, Mesiano S, Lee JY, Jaffe RB. Proliferation and apoptosis in the human adrenal cortex during the fetal and perinatal periods: implications for growth and remodeling. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(3):1110-5.
47. Korth-Schutz S, Levine LS, New MI. Serum androgens in normal prepubertal and pubertal children and in children with precocious adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42(1):117-24.
48. Rege J, Rainey WE. The steroid metabolome of adrenarche. *J Endocrinol.* 2012;214(2):133-43.
49. Williams RM, Ward CE, Hughes IA. Premature adrenarche. *Arch Dis Child.* 2012;97(3):250-4.
50. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche - physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(3):288-96.
51. Meikle AW, Daynes RA, Araneo BA. Adrenal androgen secretion and biologic effects. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991;20(2):381-400.
52. Lieberman S, Prasad VV. Heterodox notions on pathways of steroidogenesis. *Endocr Rev.* 1990;11(4):469-93.

53. Rosenfield RL, Grossman BJ, Ozoa N. Plasma 17-ketosteroids and testosterone in prepubertal children before and after ACTH administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;33(2):249-53.
54. Reiter EO, Fuldauer VG, Root AW. Secretion of the adrenal androgen, dehydroepiandrosterone sulfate, during normal infancy, childhood, and adolescence, in sick infants, and in children with endocrinologic abnormalities. *J Pediatr.* 1977;90(5):766-70.
55. Weber A, Clark AJ, Perry LA, Honour JW, Savage MO. Diminished adrenal androgen secretion in familial glucocorticoid deficiency implicates a significant role for ACTH in the induction of adrenarche. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46(4):431-7.
56. Topor LS, Asai M, Dunn J, Majzoub JA. Cortisol stimulates secretion of dehydroepiandrosterone in human adrenocortical cells through inhibition of 3 β HSD2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E31-9.
57. Remer T, Manz F. Role of nutritional status in the regulation of adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):3936-44.
58. Turcu A, Smith JM, Auchus R, Rainey WE. Adrenal androgens and androgen precursors- definition, synthesis, regulation and physiologic actions. *Compr Physiol.* 2014;4(4):1369-81.
59. Blogowska A, Rzepka-Gorska I, Krzyzanowska-Swiniarska B. Body composition, dehydroepiandrosterone sulfate and leptin concentrations in girls approaching menarche. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(10):975-83.
60. Berberoglu M. Erken Puberte. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2010;4 (1):61 4.
61. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. The prevalence and risk factors of premature thelarche and pubarche in 4- to 8-year-old girls. *Acta Paediatr.* 2012;101(2):e71-5.
62. Ibanez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(5):667-72.
63. Voutilainen R, Perheentupa J, Apter D. Benign premature adrenarche: clinical features and serum steroid levels. *Acta Paediatr Scand.* 1983;72(5):707-11.
64. Utriainen P, Voutilainen R, Jaaskelainen J. Continuum of phenotypes and sympathoadrenal function in premature adrenarche. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(4):657-65.
65. Ghizzoni L, Milani S. The natural history of premature adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 5:1247-51.
66. Balducci R, Finocchi G, Mangiantini A, Maggi C, Bianchi P, Guglielmi R, et al. Lack of correlation between sex hormone binding globulin, adrenal and peripheral androgens in precocious adrenarche. *J Endocrinol Invest.* 1992;15(7):501-5.
67. Rosenfield RL, Rich BH, Lucky AW. Adrenarche as a cause of benign pseudopuberty in boys. *J Pediatr.* 1982;101(6):1005-9.
68. Ghizzoni L, Gasco V. Premature pubarche. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(5):420-2.
69. Von Oettingen J, Sola Pou J, Levitsky LL, Misra M. Clinical presentation of children with premature adrenarche. *Clin Pediatr (Phila).* 2012;51(12):1140-9.

70. Ibanez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:112-5.
71. Williams KM, Oberfield SE, Zhang C, McMahon DJ, Sopher AB. The Relationship of Metabolic Syndrome and Body Composition in Children with Premature Adrenarche: Is It Age Related? *Horm Res Paediatr.* 2015;84(6):401-7.
72. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):E1262-7.
73. Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2009;10(1):77.
74. Kaplan S, Grumbach M. Pathogenesis of sexual precocity. Control of the Onset of Puberty MM Grumbach, PC Sizonenko, and ML Aubert (eds) Williams & Wilkins, Baltimore. 1990:620-62.
75. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Pediatrics.* 2002;110(4):752-7.
76. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics.* 1997;99(4):505-12.
77. Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1995;80(2):546-51.
78. Oberfield SE, Sopher AB, Gerken AT. Approach to the girl with early onset of pubic hair. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1610-22.
79. L'Allemand-Jander D. Adrenal androgens: Examination of their normal and pathological regulation during childhood. "Untersuchungen zur normalen und pathologischen Steuerung der Nebennierenrinden-Androgene im Kindesalter"2003.
80. Reiter EO, Saenger P. Premature Adrenarche. *The Endocrinologist.* 1997;7(2):85-8.
81. Onder A, Aycan Z, Çetinkaya S, Kendirci HNP, Bas VN, Agladioglu SY. Assessment of the 21-hydroxylase deficiency and the adrenal functions in young females with Turner syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2012;25(7-8):681-5.
82. Saka N, Baş F. Konjenital adrenal hiperplazide tanısal yaklaşım. In: Yordem N, Alikaşifoğlu A, Bideci A, editors. *Çocuk ve adölesanlarda endokrin testler 2006.* p. 159-73.
83. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Rique S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(7):2283-8.
84. Guven A, Cinaz P, Bideci A. Is premature adrenarche a risk factor for atherogenesis? *Pediatr Int.* 2005;47(1):20-5.

85. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglia E, Luchetti L, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1989;320(11):702-6.
86. Genazzani AR, Pintor C, Corda R. Plasma levels of gonadotropins, prolactin, thyroxine, and adrenal and gonadal steroids in obese prepubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978;47(5):974-9.
87. Ibanez L, Ong K, de Zegher F, Marcos MV, del Rio L, Dunger DB. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(3):372-9.
88. Sopher AB, Jean AM, Zwany SK, Winston DM, Pomeranz CB, Bell JJ, et al. Bone age advancement in prepubertal children with obesity and premature adrenarche: possible potentiating factors. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(6):1259-64.
89. Ibáñez L, Potau N, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Increased Bone Mineral Density and Serum Leptin in Non-Obese Girls with Precocious Pubarche: Relation to Low Birthweight and Hyperinsulinism. *Hormone Research in Paediatrics*. 2000;54(4):192-7.
90. Ibanez L, Potau N, Carrascosa A. Insulin resistance, premature adrenarche, and a risk of the Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Trends Endocrinol Metab*. 1998;9(2):72-7.
91. Ibanez L, Potau N, Chacon P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia*. 1998;41(9):1057-63.
92. Ibanez L, Diaz R, Lopez-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10(1):63-76.
93. Nestler JE. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(2):273-4.
94. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Virdis R, Vicens-Calvet E, et al. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(3):1237-43.
95. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care*. 2004;27(6):1487-95.
96. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
97. Ibanez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinye M, et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;76(6):1599-603.
98. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2005;34(3):677.
99. Rosenfield R. Evidence that idiopathic functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulation of adrenal steroidogenesis and that hyperinsulinemia may be involved. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(3):878-80.

100. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. INTRAUTERINE GROWTH AS ESTIMATED FROM LIVEBORN BIRTH-WEIGHT DATA AT 24 TO 42 WEEKS OF GESTATION. *Pediatrics*. 1963;32:793-800.
101. Ibanez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(10):3558-62.
102. Ibanez L, Potau N, de Zegher F. Precocious pubarche, dyslipidemia, and low IGF binding protein-1 in girls: relation to reduced prenatal growth. *Pediatr Res*. 1999;46(3):320-2.
103. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr*. 2006;95(2):194-8.
104. Volkl TM, Simm D, Beier C, Dorr HG. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*. 2006;117(1):e98-105.
105. Baş F, Günöz H. Pediatrik endokrinolojide kullanılan kaynak veriler. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editors. *Pediatrik Endokrinoloji*. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1; 2003. p. 747-807.
106. Rosenfield RL. Identifying Children at Risk for Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(3):787-96.
107. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2009;10(s12):195-203.
108. Association AD. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2194-7.
109. Atabek ME, Pirgon O. Assessment of insulin sensitivity from measurements in fasting state and during an oral glucose tolerance test in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(2):187-95.
110. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50(11):2444-50.
111. Ünal S. Prematür Adrenarş Olgularının Özellikleri Ve Metabolik Sendrom Geliştirme Risklerinin Retrospektif Analizi [Uzmanlık Tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2013.
112. Göktuğ A, Aycan Z, Önder A, Sağsak E, Keskin M, Çetinkaya S. Prematüre Pubarş Olgularının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2016;11(1).
113. Guran T, Fırat I, Yıldız F, Kaplan Bulut I, Doğru M, Bereket A. Reference values for serum dehydroepiandrosterone-sulphate in healthy children and adolescents with emphasis on the age of adrenarche and pubarche. *Clinical endocrinology*. 2015;82(5):712-8.
114. Ibanez L, Jimenez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics*. 2006;117(1):117-21.

115. Likitmaskul S, Cowell CT, Donaghue K, Kreutzmann DJ, Howard NJ, Blades B, et al. 'Exaggerated adrenarche' in children presenting with premature adrenarche. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42(3):265-72.
116. Dahlgren J, Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Adrenal steroid hormones in short children born small for gestational age. *Clinical endocrinology*. 1998;49(3):353-61.
117. Ghirri P, Bernardini M, Vuerich M, Cuttano A, Coccoli L, Merusi I, et al. Adrenarche, pubertal development, age at menarche and final height of full-term, born small for gestational age (SGA) girls. *Gynecological Endocrinology*. 2001;15(2):91-7.
118. Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, Parviainen M, Halonen P, Voutilainen R. Increased adrenocortical and adrenomedullary hormonal activity in 12-year-old children born small for gestational age. *The Journal of Pediatrics*. 141(4):477-82.
119. Ong KK, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW, et al. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2647-51.
120. Beck Jensen R, Vielwerth S, Larsen T, Hilsted L, Cohen A, Hougaard DM, et al. Influence of fetal growth velocity and smallness at birth on adrenal function in adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(1):2-7.
121. Todorova B, Salonen M, Jääskeläinen J, Tapio A, Jääskeläinen T, Palvimäki J, et al. Adrenocortical Hormonal Activity in 20-Year-Old Subjects Born Small or Appropriate for Gestational Age. *Hormone Research in Paediatrics*. 2012;77(5):298-304.
122. Pere A, Perheentupa J, Peter M, Voutilainen R. Follow up of growth and steroids in premature adrenarche. *Eur J Pediatr*. 1995;154(5):346-52.
123. Meuwese CL, Euser AM, Ballieux BE, van Vliet HA, Finken MJ, Walther FJ, et al. Growth-restricted preterm newborns are predisposed to functional adrenal hyperandrogenism in adult life. *European journal of endocrinology*. 2010;163(4):681-9.
124. Szathmari M, Vasarhelyi B, Tulassay T. Effect of low birth weight on adrenal steroids and carbohydrate metabolism in early adulthood. *Hormone research*. 2001;55(4):172-8.
125. Utriainen P, Voutilainen R, Jaaskelainen J. Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth. *J Pediatr*. 2009;154(6):882-7.
126. Paterson WF, Ahmed SF, Bath L, Donaldson MD, Fleming R, Greene SA, et al. Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: clinical features and biochemistry. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(4):496-501.
127. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90(3):258-61.
128. Boonstra VH, Mulder PG, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels and pubarche in short children born small for gestational age before and during growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):712-7.

129. de Ferran K, Paiva IA, Garcia Ldos S, Gama Mde P, Guimaraes MM. Isolated premature pubarche: report of anthropometric and metabolic profile of a Brazilian cohort of girls. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(5):367-73.
130. Utriainen P, Jaaskelainen J, Saarinen A, Vanninen E, Makitie O, Voutilainen R. Body composition and bone mineral density in children with premature adrenarche and the association of LRP5 gene polymorphisms with bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4144-51.
131. Gonzales GF, Villena A, Gonez C, Zevallos M. Relationship between body mass index, age, and serum adrenal androgen levels in Peruvian children living at high altitude and at sea level. *Hum Biol.* 1994;66(1):145-53.
132. l'Allemand D, Schmidt S, Rousson V, Brabant G, Gasser T, Gruters A. Associations between body mass, leptin, IGF-I and circulating adrenal androgens in children with obesity and premature adrenarche. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(4):537-43.
133. Moayeri H, Rabbani A. Non classic 21 hydroxylase deficient adrenal hyperplasia in patients with isolated precocious pubarche. *Acta Medica Iranica.* 2003;41(3):171-4.
134. Oppenheimer E, Linder B, DiMartino-Nardi J. Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature adrenarche and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(2):614-8.
135. Evliyaoglu O, Berberoglu M, Adiyaman P, Aycan Z, Öcal G. Evaluation of insulin resistance in Turkish girls with premature pubarche using the homeostasis assessment (HOMA) model. *The Turkish journal of pediatrics.* 2007;49(2):165.
136. Vuguin P, Grinstein G, Freeman K, Saenger P, DiMartino Nardi J. Prediction models for insulin resistance in girls with premature adrenarche. The premature adrenarche insulin resistance score: PAIR score. *Horm Res.* 2006;65(4):185-91.
137. Witchel SF, Smith R, Tomboc M, Aston CE. Candidate gene analysis in premature pubarche and adolescent hyperandrogenism. *Fertility and sterility.* 2001;75(4):724-30.
138. Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A, Morellini M, Toscano V. Isolated precocious pubarche: an approach. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1994;79(2):582-9.
139. Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, Tardy V, Breart G, Brauner R, et al. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2835-40.
140. Savas Erdeve S, Berberoglu M, Yurur-Kutlay N, Siklar Z, Hacıhamdioglu B, Tukun A, et al. Characteristics and prevalence of non-classical congenital adrenal hyperplasia with a V2811 mutation in patients with premature pubarche. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(11-12):965-70.
141. Gonc EN, Ozon ZA, Alikasifoglu A, Engiz O, Bulum B, Kandemir N. Is basal serum 17-OH progesterone a reliable parameter to predict nonclassical congenital adrenal hyperplasia in premature adrenarche? *Turk J Pediatr.* 2011;53(3):274-80.
142. Binay C, Simsek E, Cilingir O, Yuksel Z, Kutlay O, Artan S. Prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in Turkish children presenting with premature pubarche, hirsutism, or oligomenorrhoea. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:768506.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Sezgin MUTLU

Doğum yeri ve tarihi: Antakya, 01.03.1986

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Muaf

İletişim adresi ve telefonu: szgnmtl@gmail.com, 0532 310 8264

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı Hematoloji Onkoloji SUAM 2013-2017
2. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2005-2012
3. Hatay Osman Ötken Anadolu Lisesi 2000-2004
4. Ekinci Atatürk İlköğretim Okulu 1994-2000
5. Karaduvar İlköğretim Okulu 1992-1994

III- Mesleki Deneyim

1. Reyhanlı Devlet Hastanesi/ Hatay, Eylül-Kasım 2012
2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı Hematoloji Onkoloji SUAM Temmuz 2013- Halen

IV- Bilimsel İlgi Alanları Yayınlar, Program ve Etkinlikler

1. Kasım 2014 Ankara, NRP(Neonatal Resusitasyon Programı) kursu
2. Nisan 2015 Sakarya, 1=. Ulusal Çocuk Alerji ve Astım Kongresi Katılımı
3. Mart 2016 Ankara, Türkiye Milli Pediatri Derneği Ankara Bölgesel Eğitim Toplantısı
4. Nisan 2016 Muğla, 11. Ulusal Çocuk Alerji ve Astım Kongresi Katılımı

‘Okul Öncesi Astımlı Çocuklarda Yaşam Kalitesi Ve Hastalık Kontrolü Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi’ Poster Sunumu

5. Kasım 2016 Antalya, 60. Türkiye Milli Pediatri Kongresi Katılımcı
6. Aralık 2016 Ankara, Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu
7. Nisan 2017 XIV. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi Katılımı

‘Alfa Metil Açıl-CoA Rasemaz Eksikliği: Vaka Sunumu’ Poster Sunumu

