

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PREMATÜR PUBARŞ İLE BAŞVURAN KIZ OLGULARDA
İZLEMDE SANTRAL ERKEN ERGENLİK SIKLIĞININ ve
EKLENME ZAMANININ ARAŞTIRILMASI: İKİ YILLIK
İZLEM SONUÇLARI**

Dr. Esin Gizem OLGUN

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PREMATÜR PUBARŞ İLE BAŞVURAN KIZ OLGULARDA
İZLEMDE SANTRAL ERKEN ERGENLİK SIKLIĞININ ve
EKLENME ZAMANININ ARAŞTIRILMASI: İKİ YILLIK
İZLEM SONUÇLARI**

Dr. Esin Gizem OLGUN

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Merih BERBEROĞLU**

**ANKARA
2020**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr Esin Gizem OLGUN
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Merih Berberoğlu
Sınav tarihi: 06/10/ 2020	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Prematür pubarş ile başvuran kız olgularda izlemde santral erken ergenlik sıklığının ve eklenme zamanının araştırılması: iki yıllık izlem sonuçları	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

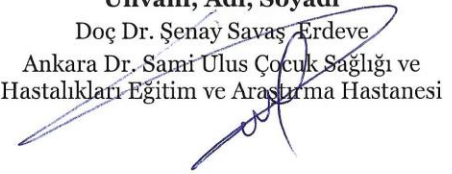


Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Merih Berberoğlu
Endokrinoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Zeynep Şıklar
Endokrinoloji Bilim Dalı



Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç Dr. Şenay Savaş Erdeve
Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi



ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca çocuk hekimi olmanın ayrıcalığını ve inceliğini, iyi bir bilim insanı olmanın özelliklerini, araştırmayı, merak etmeyi, bütüncül yaklaşımı, çalışma ahlakını ve disiplinini aşıl原因 başta anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam *Prof. Dr. Saadet Arsan'a* ve asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tüm hocalarıma,

Her yönüyle kendime örnek aldığım; asistanlık eğitimim boyunca tecrübeleriyle yoluma ışık tutan, değerli zamanını esirgmeden büyük bir sabır ve anlayışla her koşulda destekleyen, birebir çalışma şansına erişerek bilgisinden ve titiz çalışmasından pek çok şey öğrendiğim, tez öğrencisi olmaktan onur duyduğum değerli hocam *Prof. Dr. Merih Berberoğlu'na*,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, zorlukları beraber aştığım, birlikte üzüldüğüm, birlikte güldüğüm, Ankara'daki ailem olan başta canım eş kıdemlilerim olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, destek olan uzmanlarıma, özverili hemşirelerimize ve yardımcı personellerimize,

Hayatımın her aşamasında arkamda olan; desteklerini ve sevgilerini her an hissettiğim canım anneme, babama ve kardeşime,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Esin Gizem OLGUN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KABUL VE ONAY	İ
ÖNSÖZ	İİ
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR	V
TABLolar LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PUBERTE.....	3
2.1.1. Pubertenin Fizyolojisi	3
2.1.2. Normal Puberte Başlangıç Yaşı ve Puberte Başlangıç Yaşının Yüzyıllık Eğilimindeki Değişim	6
2.2. ERKEN PUBERTE (PUBERTE PREKOKS)	7
2.2.1. Gerçek Puberte Prekoks (GPP)	8
2.2.2. Periferik Puberte Prekoks (PPP)	9
2.2.3. Normal Varyant (Prematür Telarş - Prematür Pubarş / Adrenarş)	9
2.2.3.1. Prematür Telarş.....	9
2.2.3.2. Prematür Pubarş.....	10
2.3. ADRENARŞ.....	11
2.3.1. Adrenal Androjen Mekanizması	12
2.3.2. Prematür Pubarş / Adrenarş Etiyolojisi.....	14
2.4. PUBERTE BAŞLANGIÇ YAŞININ ERKENE KAYMASINDA ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER	17
2.5. PUBERTE PREKOKSTA KLİNİK YAKLAŞIM.....	18
2.6. PUBERTE PREKOKSTA AYIRICI TANI.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	20
3.2. KATILIMCI ÖZELLİKLERİ	20

3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	20
3.2.2. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	20
3.3. ARAşTIRMANIN YÖNTEMİ	21
3.3.1. Demografik ve Antropometrik Özellikler.....	21
3.3.2. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulgularının Analizi	23
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	24
3.5. ÇALIşMA İÇİN GEREKLİ OLAN ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜNÜN BELİRLENMESİ.....	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIşMA	48
6. SONUÇLAR	54
ÖZET	57
ABSTRACT	58
KAYNAKLAR	58
EKLER.....	66
EK 1: HASTA İZLEM FORMU	66

KISALTMALAR

11-DOC	: 11-deoksikortizol
17-OHP	: 17-OH progesteron
3β HSD	: 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AR	: Androjen reseptörü
BPA	: Bisfenol A
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron-sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
E2	: Östradiol
FOH	: Fonksiyonel over hiperandrojenizmi
FSH	: Folikül stimülan hormon
FZ	: İntrauterin dönemde adrenal korteksin fetal bölgesi
GABA	: Gama amino bütirik asit
GPP	: Gerçek puberte prekoks
GnRH	: Gonadotropin releasing hormone
HB	: Hedef boy
HHG	: Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks
ICMA	: İmmun kemilüminesans
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP-1	: İnsulin-like growth factor binding protein-1
IUGR	: İntrauterin büyüme geriliği
KY	: Kemik yaşı
KY/TY	: Kemik yaşı/Takvim yaşı
LH	: Lüteinizan hormon
MAS	: McCune-Albright sendromu
MRI	: Magnetik rezonans görüntüleme
NKKAH	: Non-klasik kongenital adrenal hiperplazi
ÖSB	: Öngörülen son boy

P450scc	: Kolesterol yan zincir klevaj enzimi
PA	: Prematür adrenarş
PCOS	: Polikistik over sendromu
PP	: Puberte prekoks
PPP	: Periferik puberte prekoks
PRL	: Prolaktin
RBMI	: Rölatif vücut kitle indeksi
SD	: Standart deviasyon
SDS	: Standart deviasyon skoru
SGA	: Gestasyon yaşına göre küçük doğum
SHBG-1	: Sex hormone binding globulin-1
StAR	: Steroidojenik akut regülatör proteini
SSS	: Santral sinir sistemi
T	: Testosteron
TRH	: Tirotropin releasing hormone
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TY	: Takvim yaşı
USG	: Ultrason
VA	: Vücut ağırlığı
VKİ	: Vücut kitle indeksi
ZR	: Zona retikularis

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Prematür pubarş ile başvuran kız olguların antropometrik, demografik ve laboratuvar verileri (n:60).....	27
Tablo 2: Prematür pubarş ile başvuran 60 olgunun demografik ve antropometrik bulguları	29
Tablo 3: Prematür pubarş ile başvuran 60 olgunun başvurudaki laboratuvar bulguları.....	30
Tablo 4: Pubarş ile başvuran hastaların 6 ay aralıkla yapılan pubertal muayeneleri ve son tanıları.....	31
Tablo 5: Prematür pubarş ile izlenen ve izlemde telarş eklenen olguların pubarş ile telarş ilişkisi	33
Tablo 6: Prematür pubarş ile izleme alınan hastaların 2 yıllık takipleri	34
Tablo 7: Tüm olguların prematür pubarş riskini arttıran faktörleri.....	35
Tablo 8: Prematür Pubarş ile Başvuran Tüm Olgularda DHEA-S Düzeyinin Klinik ile İlişkisi	36
Tablo 9: DHEA-S düzeyinin VKİ, %VKİ, kemik yaşı ve doğum ağırlığı ile korelasyonu.....	36
Tablo 10: Prematür pubarş ile başvuran ve izlemde telarş eklenen olguların antropometrik, demografik ve laboratuvar verileri (n:30).....	38
Tablo 11: Telarş Eklenen Hastalar için Risk Belirleyici Bulgular.....	39
Tablo 12: Prematür pubarş ile başvuran ve 6 aydan önce pubarşa telarş eklenen olguların antropometrik, demografik ve laboratuvar verileri (n:11).....	40
Tablo 13: ≤6 ay Pubarşa Telarş Eklenen Hastalar için Tanımlayıcılar.....	41
Tablo 14: Prematür pubarş ile başvuran ve 6 aydan daha sonra pubarşa telarş eklenen olguların antropometrik, demografik ve laboratuvar verileri (n:19).....	42
Tablo 15: Prematür pubarş ile takip edilen ve izlemde gerçek puberte prekoks tanısı alan olguların antropometrik, demografik ve laboratuvar verileri (n:8).....	43

Tablo 16: Gerçek Puberte Prekoks Tanısı Alan Hastalar için Tanımlayıcılar	44
Tablo 17: Telarş Eklenenler ile İzole Pubarş Arasındaki İlişki	45
Tablo 18: Telarş Eklenenler ile İzole Pubarş Arasındaki İlişki	46
Tablo 19: ≤6 Ay Pubarşa Telarş Eklenenler ile >6 Ay Pubarşa Telarş Eklenenler Arasındaki İlişki	46
Tablo 20: ≤6 Ay Pubarşa Telarş Eklenenler ile >6 Ay Pubarşa Telarş Eklenenler Arasındaki İlişki	47



ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Pubertenin ana bulguları olan gonadarş, adrenarş ve büyümeden 3 farklı eksen sorumludur.....	4
Şekil 2: Puberte gelişiminin nöroendokrin mekanizması ve pubertal seyri etkileyen faktörler	6
Şekil 3: Solda 6 aylık infantın adrenal bezi gösterilirken sağda zona retikularis tabakası da içeren erişkin adrenal bezi gösterilmektedir	13
Şekil 4: Steroidogenez şeması	14
Şekil 5: Hiperinsülinemi, IGF-1 üzerinden androjenleri artırarak PCOS'a neden olmaktadır	15
Şekil 6: Prematür pubarş/adrenarşa neden olan etkenler ve sonuçları	16
Şekil 7: Kızlarda Tanner yöntemine göre puberte evreleri.....	22
Şekil 9: Telarş eklenen olguların risk faktörü yüzdeleri.....	39
Şekil 10: 6 aydan önce telarş eklenen olguların risk faktörü yüzdeleri.....	41
Şekil 11: GPP tanısı alan olguların risk faktörü yüzdeleri	44
Şekil 12: Tüm olguların, pubarşa telarş eklenenlerin, pubarşa telarşın 6 aydan önce eklenenlerin ve GPP tanısı alanların risk faktörlerinin yüzdelerinin karşılaştırması.....	45

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kızlarda 8 yaşından önce Tanner evre 2 düzeyinde pubertal bulgunun görülmesi erken puberte (puberte prekoks) olarak adlandırılır. Santral ya da periferik bir durum sonucu olabilir. Erken pubertede pubertal bulguların 7,5 - 8,5 yaş aralığında görülmesi durumu ise erkence puberte olarak kabul edilir. Gri zon olarak da adlandırılır. Erkence puberte ile prematür pubarş sıklıkla birlikte tanımlanmakta ve benzer risk faktörleri üzerinde durulmaktadır (1).

Puberte tek bir pubertal bulgu ile belirginleşiyor, ilerleme göstermiyor, tabloya yeni bir pubertal bulgu eklenmiyor, somatik gelişimi normal hızda seyrederken kemik yaşı ilerlemiyorsa bu durum normal varyant (inkomplet) erken puberte olarak kabul edilmektedir (1). Prematür pubarş normal varyant erken pubertenin alt tiplerinden biridir.

Adrenarş, tipik olarak 5 - 8 yaşlarında ortaya çıkar ve adrenal androjen öncüllerinin salgılanmasındaki artıştır. Adrenarş biyokimyasal bir bulgudur ve klinik olarak bulgu görülmez (2). Adrenal androjen etkisinin klinik belirtileri olan genital ve aksillar kıllanma normalde kızlarda 8 yaşından sonra görülür(2). Prematür pubarş; pubik ve aksillar kıllanma gibi androjenik işaretlerin kızlarda 8 yaşından önce görülmesidir. Prematür pubarş tanısı konjenital adrenal hiperplazi, androjen üreten tümörler ve ekzojen androjen maruziyeti gibi androjen fazlalığının organik nedenlerinin dışlanması ile konulur.

Son yıllarda literatürde intrauterin büyüme geriliği (İUGR), düşük doğum ağırlığı (DDA) ve hızlı kilo artışı gibi etiyolojik faktörlerin adrenal androjen öncüllerinden Dehidroepiandrostenodion-Sülfat (DHEA-S) düzeyini arttırarak prematür pubarşa neden olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (2, 3). İzole prematür pubarş, normal varyant benign bir durum olmaktan çok intrauterin programlanmış metabolik sendromun uyarıcı bir bulgusu gibi de düşünülmektedir. Pubarş özellikle DDA'lı prepubertal kızlarda, polikistik over sendromunun (PCOS) öncül bulgusu olabilir ve pubertal tempoyu hızlandırarak gonadarş tetikleyip erken menarş neden olabilir (2, 4).

Prematür pubarş olgularında ‘Bu bulgular kalıcı hiperandrojenizmin ilk belirtisi mi, geçici - hafif metabolik değişikliklerle erken adrenal olgunlaşma biçimi mi, yoksa gonadarşı aktive ederek erken menarş neden olabilir mi?’ sorusu sorularak risk faktörleri denetlenmelidir. Ülkemizde 2012 yılında yapılan bir çalışmada, 4-8 yaş arası 820 kızda prematür pubarş prevalansı %4.3 olarak bulunmuştur (5). On iki yaşından önce menarş, prematür pubarş tanılı DDA’lı kızlarda kontrol grubuna göre üç kat daha sık bulunmuştur (6). Yine 2017 yılında ülkemizde yayınlanan bir çalışmada klinik başlangıcı prematür pubarş olan 117 olgunun son tanıları %80 prematür pubarş, %11 santral erken puberte, %7.3 konjenital adrenal hiperplazi taşıyıcısı ve %2.7 klasik konjenital adrenal hiperplazi olarak saptanmıştır (7).

Prematür pubarş risk faktörleri literatürde sıkça araştırılmakla birlikte, erkence puberte ile ilişkili çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmada prematür pubarş ile başvuran kız olgularda ‘Gerçekten sıklıkla ergenlik erkene kayıyor mu?’ sorusuna cevap aramayı, erken puberte eklenen olgularda pubarşa telarş eklenme zamanını ve prematür pubarş - erken puberte ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Ayrıca izole prematür pubarşın risk faktörlerini araştırmak da ikincil amacımızdı. Bunlar için çalışmamızda prematür pubarş ile başvuran kız olguların retrospektif olarak antropometrik, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularından yararlanarak telarş eklenen olgularda pubarştan ne kadar süre sonra telarş eklendiğini ve erkence puberte risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PUBERTE

Puberte; ikincil cinsiyet karakterlerinin geliştiği, cinsel olgunlaşma ve üreme yeteneğinin kazanıldığı çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemidir. Kızlarda 8 - 13 yaş aralığında ortalama 10 yaşında hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) aksının aktivasyonu ile artan seks steroidlerinin etkisi sonucu gerçekleşir (3, 8). Pubertal gelişim kızlarda ovuluar menstrüel siklusların kazanıldığı karmaşık nöroendokrin mekanizmalarla kontrol edilen bir süreçtir (3, 9).

Pubertal gelişimin aşamaları her bireyde aynı hızda görülmez. Buna pubertal tempo denir. Ortalama puberte süresi 2,5 - 3,5 yıldır (9). Bir evreden diğerine geçiş yaklaşık olarak 6 aydan fazladır (9).

Adölesan dönemi fiziksel, hormonal, ruhsal ve sosyal olarak çocukluktan yetişkinliğe geçiş sürecidir. Puberte terimi bu geçişteki nöroendokrin ve fiziksel değişiklikleri kapsamakta, çocuk giderek fertil bir yetişkin durumuna gelmektedir. Puberte; intrauterin başlayan, yenidoğan döneminde ilerleyen bir dizi olgunlaşma sürecinin tamamlanmasıdır (10). Pubertede oluşan major fiziksel değişiklikler sekonder seks karakterlerinin belirginleşmesi, vücut yağ dağılımının değişmesi, iskelet gelişiminde hızlanma ve kızlarda ovulasyonun başlamasıdır (11). Pubertenin zamanlamasındaki değişimin %50 - %80'inin genetik olarak belirlendiği tahmin edilmektedir (12). Puberteyi kontrol eden nöroendokrin ve genetik faktörlerin mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte epidemiyolojik çalışmalarda etnik ve genetik faktörler kadar beslenmenin ve endokrin bozucu kimyasallara maruziyetin de pubertal süreci değiştirdiği gözlenmiştir (13).

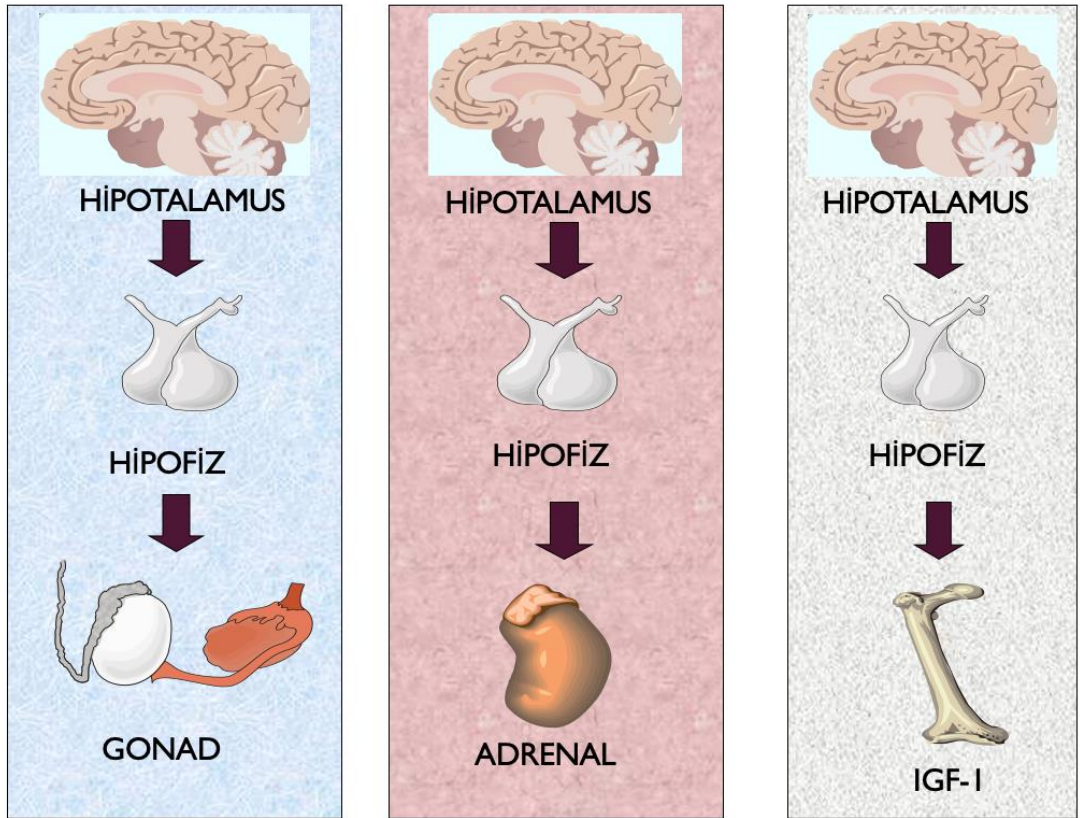
2.1.1. Pubertenin Fizyolojisi

Pubertenin ana bulgularından 3 farklı eksen sorumludur (*Şekil 1*). Ana eksen olan ve gonadarştan sorumlu olan hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) ekseninde yaşamın ilk aylarında “mini puberte” olarak adlandırılan geçici bir aktivasyon olur. Sonrasında HHG eksenini pubertal olgunlaşmanın başlangıcına kadar inaktive olarak

kalır. Gonadarşın başlamasıyla overlerden östrodiol salgılanır. Bu sayede meme dokusu gelişerek telarş meydana gelirken aynı zamanda uterus büyür, endometrium kalınlaşır ve menarşa uygun ortam hazırlanır.

Puberteden sorumlu 2. eksen hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenidir. Biyokimyasal düzeyde olduğunda adrenarş; genital ve/veya aksillar kıllanma görüldüğünde pubarş olarak ifade edilir. Adrenarşın etkisiyle artan androjenler genital ve aksillar kıllanmadan sorumludur. Adrenarşın ana hormonu sürrenal puberte hormonu olarak da bilinen DHEA-S'tır.

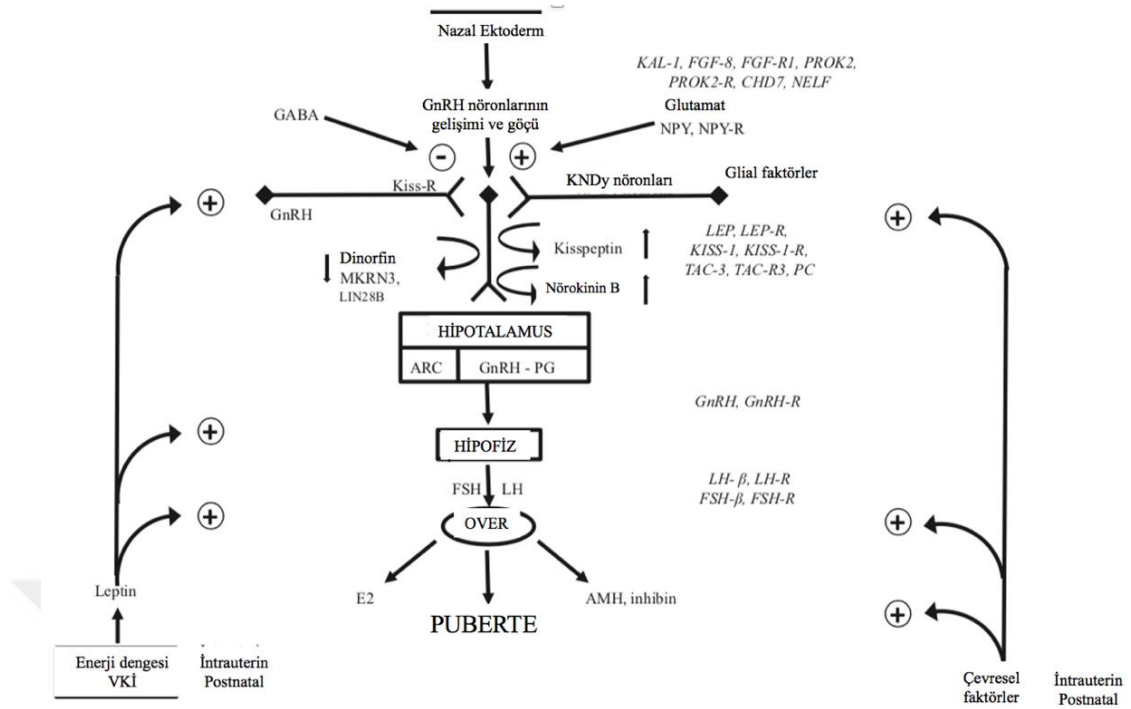
Pubertenin ana bulgularından olan büyümeden sorumlu olan eksen ise hipotalamus-hipofiz-İGF-1 eksenidir. Büyüme hormonunun etkisiyle artan İGF-1 pubertedeki boy sıçramasından sorumludur.



Şekil 1: Pubertenin ana bulguları olan gonadarş, adrenarş ve büyümeden 3 farklı eksen sorumludur.

Puberte GnRH'nin hipofizyal portal dolaşımında pulsatil salınması ile başlar. GnRH'nın uyarısıyla hipofizden Folikül Stimulan Hormon (FSH) ve Luteinizan Hormon (LH) periferik dolaşıma pulsatil olarak salınır. LH, kızlarda ovulasyon başladıktan sonra overlerden Progesteron sekresyonunu uyarırken; FSH, folikül oluşumunu ve östrojen üretimini uyarır (8). GnRH salgılanması kisspeptin (ve reseptörü kiss-R1) ve G proteini ile birleştirilmiş reseptörü tarafından düzenlenirken nörokinin B (ve reseptörü) ve dinorfin (ve reseptörü) tarafından modüle edilir. Pubertal dönemde, stimulan etkili nörokinin B artarken, inhibitor etkili dinorfin A azalır ve böylece GnRH sekresyonunda artış görülür (3, 10). Çocukluk döneminde GnRH salgılanmasının inhibisyonundan sorumlu ana nörotransmitter, gama amino bütirik asittir (GABA) (3). GnRH pulsasyonu glutamat, nöropeptit Y, endorfinler, opioidler ve melatonin gibi eksitator maddeler tarafından aktive edilir ve hep birlikte pubertenin zamanlamasından sorumludur (3). KDNy nöronları ve glutamat üzerinden eksitator kisspeptinin artışı ile inhibitör GABAerjik nöronların azalması GnRH salgısının sıklığının ve amplitüdünün artışına neden olur ve GnRH'nın pulsatil salınmasıyla puberte başlar (3). Pubertenin nöroendokrin mekanizmaları *Şekil 2*'de özetlenmiştir (3).

GnRH'nın artışıyla önce serum LH artar ve daha sonra LH artışıyla paralel olmayacak şekilde FSH da artmaya başlar; bu LH - FSH orantısızlığı GnRH veya GnRH agonisti yanıtlara yansır ve özellikle uyku sırasında belirginleşir. Östrodiol (E2) seviyeleri 10 pg/mL'nin üzerinde tutulduğunda ergenlik klinik olarak görülmeye başlar. Artan over folikülleri geliştikçe inhibin-B'deki artış, puberte döneminde FSH üzerine negatif geri bildirim yapar ve böylece FSH seviyeleri pubertede GnRH'ya daha az bağımlı hale gelir (12). LH yükseldikçe puberte ilerler. Serum FSH seviyeleri pubertal dönemde yaklaşık 2.5 kat artarken, LH seviyeleri 25 kat veya daha fazla artar.



Şekil 2: Puberte gelişiminin nöroendokrin mekanizması ve pubertal seyri etkileyen faktörler (3)

2.1.2. Normal Puberte Başlangıç Yaşı ve Puberte Başlangıç Yaşının Yüzyıllık Eğilimindeki Değişim

Puberte fizyolojik olarak kızlarda 8 - 13 yaş aralığında başlarken erkeklerde 9 - 14 yaş aralığında başlar (3). Sağlıklı kızların %95'inde ergenlik, meme dokusunun büyümesiyle (telarş) başlar. Puberte sürecinde telarşı pubarş takip eder, bu arada büyüme hızı evre 2 ve 3 arasında artmaya başlar ve menarşın ortaya çıkabileceği evre 4'te zirveye ulaşır. İlk görülen pubertal bulgu ile menarş arasında ortalama 2 - 3 yıl vardır. Kızlarda genellikle pubertenin ilk bulgusu telarş olmakla birlikte yaklaşık üçte bir oranında telarş başlamadan pubarşın saptandığı da bilinmektedir (9).

Kızlarda 7 - 8 yaş arasında meme gelişimi “gri zon” olarak tanımlanmakta ve bu klinik durum “hızlandırılmış puberte, erken normal puberte veya hızlı progresif erken puberte” olarak adlandırılmaktadır. Bu kızların büyük çoğunluğu pubertal tempo hızlı değilse tedaviye ihtiyaç duymaz ve hedef boylarına uygun olan son boylara ulaşırlar (1).

Pubertenin başlangıcı ailesel veya genetik kalıtım derecesi ve nöroendokrin faktörler tarafından belirlenir; genel sağlık durumu, beslenme yeterliliği, egzersiz ve endokrin bozucu kimyasallarla modüle edilebilir (10). Pubertal olayların başlangıç yaşı; bireysel, sosyal, kültürel ve halk sağlığı göstergesi olarak önemlidir. Puberte biyolojik bir sensör olarak kabul edilebilir ve zamanlamasındaki değişiklikler, pubertenin gelişimi üzerindeki çevrenin olumsuz etkileri açısından potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir (10). Büyüme verilerinin stres, savaş ve kıtlık zamanlarına, diyet ve yaşam tarzını etkileyen kültürel değişikliklere ve refah zamanlarına duyarlı olduğu gösterilmiştir (14).

Gelişmiş ülkelerde 19. yüzyılın ortalarından itibaren toplumun yaşam koşullarında önemli bir iyileşme olmuştur. 20. yüzyılın sonlarına doğru da çocukların giderek daha iyi beslendikleri, enfeksiyonlardan korundukları ve sonuçta daha iyi bir büyüme göstermeleri nedeniyle bu verilere ilişkin bilgiler güncellenmeye başlamıştır (15). Yüzyıllık eğilime (*secular trend*) bakıldığında puberte başlangıç yaşının daha erkene çekildiği görülmüştür(10). Yüzyıllık eğilim göz önüne alındığında, puberte prekoks tanılı kızların oranı 1969'da %2,5 iken 1990'larda %10'a yükseldiği görülmüştür (16). Tanner ve Marshall'ın 1960'lı yıllarda yürütmüş oldukları çalışmanın verileri, puberte ile ilgili çalışmalar için önemli bir kaynak oluşturmuştur. 1969 yılında yayınlanan bu çalışmada 8 yaş üzeri 192 kızda puberte gelişim evreleri değerlendirilmiş ve sağlıklı kızların %95'inde pubertenin ilk belirtileri olan telarş ve pubarşın 8,5 yaş ile 13 yaş arasında görüldüğü kaydedilmiştir (9). Ortalama değerler meme gelişimi, pubik kıllanma ve menarş yaşı için sırasıyla 11,2, 11,7 ve 13,5 yaş olarak saptanmıştır (9).

2.2. ERKEN PUBERTE (PUBERTE PREKOKS)

Sekiz yaşından küçük kızlarda telarş veya pubarş gelişimi erken puberte - puberte prekoks (PP) olarak adlandırılmaktadır. Kızlarda erkeklere göre 8 kat daha fazla görülür (10). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1239 kız kohortu ile yapılan bir çalışmada, 7 yaşındaki beyaz kızların %10,4'ünde ve siyahi kızların %23,4'ünde evre 2 telarş gösterilmiştir. Aynı kohorttakiler 8 yaşına geldiklerindeyse beyazların %18.3'ünde, siyahilerin ise %42.9'unda telarşın evre 2'ye ulaştığı görülmüştür (17). Yine aynı çalışmada 7 yaşındaki beyaz kızların %6,4'ünde ve siyahi kızların %20'sinde

evre 2 pubarş; 8 yaşına geldiklerindeyse beyazların %10,1'inde, siyahilerin ise %31,6'sında pubarşın evre 2'ye ulaştığı görülmüştür (17). Avrupa'da, kızların yaklaşık %5'inin 8 yaşından önce meme gelişimine başladığı tahmin edilmektedir (18). Erken pubertenin sonuçlarından olan erken menapozun da getirdiği riskler mevcuttur. Menopoz öncesi ve menopoz sonrası kadınlarda yapılan çalışmaların analizinde, menarşın ertelendiği her yıl için meme kanseri riskinin sırasıyla %9 ve %4 azaldığı ortaya koyulmuştur (17). Ayrıca erken pubertal bulgular görülen kızlarda daha düşük özgüven, daha az olumlu vücut imajı görülürken depresyon, yeme bozuklukları, intihar girişiminin de arttığı gösterilmiştir (19).

Altta yatan fizyopatolojik sürece göre:

- i. HHG aksının erken olgunlaşmasıyla oluşan gonadotropin bağımlı / santral / gerçek puberte prekoks (GPP),
- ii. Gonadal cinsiyet hormonlarının veya adrenal hormonların aşırı sekresyonuyla gonadotropinden bağımsız / periferik / yalancı puberte prekoks (PPP) veya
- iii. Normal pubertal gelişimin varyantları: izole prematür telarş, prematür pubarş

olarak 3 ana başlıkta incelenebilir (20).

2.2.1. Gerçek Puberte Prekoks (GPP)

Hipotalamus-hipofiz ekseninin erken aktivasyonu nedeniyle olan erken puberte gonadotropin bağımlıdır ve santral / gerçek puberte prekoks olarak adlandırılır. GPP sıklığı 1 / 5000 - 1 / 10000 arasında değiştiği kaydedilmiştir (1). Çalışmalarda, GPP tanımlı kızların %74-90'ında nedenin idiyopatik olduğu gözlenmiştir (21). Pubertal gelişim izoseksüeldir. Kızlarda daha nadir olmakla birlikte gonadotropin salgılanmasına neden olan santral sinir sistemi patolojileri sonucu olabilir. Büyüme hızında, somatik gelişimde ve iskelet matürasyonunda bir artış vardır. Bu artış başlangıçta uzun boya neden olabilir gibi görünse de erken epifizyal füzyona bağlı olarak öngörülen son boyun kısa olmasına neden olur (13).

2.2.2. Periferik Puberte Prekoks (PPP)

Periferik puberte prekoks; kızlarda overlerden otonom aşırı endojen seks steroidi sekresyonu veya ekzojen maruziyeti sonucu olabilir; serum LH ve FSH seviyeleri düşüktür. Foliküler kistlerden, meme gelişimine ve hatta overyan kırılma kanamasına neden olacak kadar östrojen salgılanabilir(13). Androjen salgılayan tümörler nedeniyle heteroseksüel pubertal bulgular görülebilir. Östrojen salgılayan overin granüloza hücreli tümörleri nadirdir ve vakaların %80'inde karın muayenesinde palpe edilebilir. Band gonadlarda, lipoid tümörlerde, kistadenomlarda ve over karsinomlarında bulunan gonadoblastomlar nadir östrojen veya androjen kaynaklarıdır. Östrojen içeren maddelerin ağızdan alınmasıyla veya ciltten emilimiyle de puberte prekoks görülebilir. Bazı kozmetik ürünlerdeki östrojenik bileşiklerin ve soya formülünün alınmasına bağlı erken puberte vakaları da bildirilmiştir.

McCune-Albright sendromu (MAS) klasik olarak erken puberte, fibröz kemik displazisi ve cafe -au-lait lekeleri ile karakterize sporadik bir hastalıktır. Somatotrofik hipofiz adenomları, guatr ve adrenal hiperplazi gibi çeşitli endokrin anormallikler ile de ilişkilendirilebilir. MAS neredeyse tamamen kızlarda görülür. MAS'nda çeşitli endokrin hiperfonksiyonel durumlarda ortak olarak adenil siklaz sisteminin aktivasyonu gözlenmiştir. Over, tiroid, adrenal korteks, bazı hipofiz hücreleri, melanositler ve osteoblastların büyümesi ve aktivitesi; hücre içi siklik adenosin monofosfatın artışıyla uyarılır. MAS hastalarının çeşitli dokularında G α s mutasyonlarını aktive ettiğine dair kanıtlar da bu mekanizmayı desteklemektedir (10).

Ağır hipotiroidi sonucu görülen yüksek serum TSH düzeyi FSH reseptörleri üzerinde etkilidir ve gonadotropinler aracılığıyla erken puberteye neden olabilir. Yine ağır hipotiroidide görülen yüksek Tirotropin Releasing Hormon (TRH), Prolaktin (PRL) salınımını uyararak galaktore ile ilişkili olabilir (13).

2.2.3. Normal Varyant (Prematür Telarş - Prematür Pubarş / Adrenarş)

2.2.3.1. Prematür Telarş

Prematür telarş; pubertedeki diğer pubertal bulgular görülmeden 8 yaşından önce tek taraflı veya iki taraflı meme büyümesidir. İki yaşından önce mini puberte

döneminde, izole prematür telarş yaygın görülür ve nadiren patolojiktir. Fiziksel gelişim yaş ve cinsiyet ile uyumludur. Gerçek glandüler meme dokusu gelişmeden memelerde artan yağ dokusu (lipomasti), özellikle obez olan çocuklarda yaygındır. Lipomasti ve gerçek meme dokusu arasında ayırım yapmak zor olsa da, meme gelişimi başladıysa areola altında sert glandüler doku bazen palpe edilebilir (21). Laboratuvar olarak FSH ön plandadır, Östrodiol normal veya yüksek bulunabilir. Kemik yaşı ileri değildir. Östrojen etkisi ile oluşan vajinal mukozal belirtiler genellikle yoktur. Prematür telarş genellikle kendini sınırlasa da (13) yaklaşık %13'ünün erken ergenliğe ilerlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (5).

2.2.3.2. Prematür Pubarş

Prematür adrenarş ve prematür pubarş tıp literatüründe birbirinin yerine kullanılan terimler olup klinikte kızlarda 8 yaşından önce pubik ve/veya aksillar kıllanmanın görüldüğünü ifade eder. Tüm çocuklarda adrenarş; adrenal androjen öncüllerinin artışı gösteren biyokimyasal bir bulgudur ve klinikte genital ve/veya aksillar kıllanma görülmez.

Prematür pubarş prepubertal kızların %4 - 10'unda görülen normal varyant bir durum olarak kabul edilir (10). Klinik ve laboratuvar bulguları ile erken adrenal olgunlaşma ile kalıcı hiperandrojenizmin ilk belirtilerini birbirinden ayırmak önemlidir. Adrenal bezdeki fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler, adrenal androjen öncüllerinde artışa ve pubarş / adrenarşın klinik belirtilerine neden olur. Klinik özelliklerden bazıları aksillar kıllanma, akne, yağlı cilt-saç ve yetişkin tipi ter kokusudur.

Adrenal korteksin zona retikularis tabakasından zayıf androjen olan Dehidroepiandrosteron (DHEA), Dhidroepiandrosteron Sülfat (DHEA-S) ve Androstenedion plazma seviyesi adrenarşın aktive olmasıyla tüm çocuklarda 5 - 8 yaşlarında artmaya başlar (3, 13). 2006 yılında Vottero ve arkadaşlarının, Tanner evre II prematür pubarşlı kızların hem periferik kan lökositlerinde hem de androjen hedef dokularında androjen reseptörü (AR) fonksiyonundaki anormallikleri araştırmaları sonucu; AR gen metilasyonunun Tanner evre II olan kızlarda az olması nedeniyle AR

gen aktivitesinin artması sonucu kıl foliküllerinin steroidlere aşırı duyarlılığı olduğunu ve böylece prematür pubarşın meydana geldiğini düşünmüşlerdir (22).

Prematür pubarş vakalarının %10 - 20'sinin obez kızlarda insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). İskelet matüritesi hızlanır ve kemik yaşı orta derece ileridir (10). Prematür adrenarşın adölesan dönemde PCOS riskini arttırdığı bildirilmiştir (24).

2.3. ADRENARŞ

'Adrenarş' terimi 1940'larda Fuller Albright ve Nathan Talbot tarafından, adrenal androjen öncüllerindeki artışın pubik ve aksillar kıllanma ile ilişkilendirilmesiyle kullanılmaya başlamıştır (25). Sonrasında Lawson Wilkins ve arkadaşları, kızlarda 8 yaşından önce pubik ve aksillar kıllanma görülmesini 'prematür pubarş' olarak tanımlamıştır (26).

Adrenarş, 5-8 yaşlarında ortaya çıkan adrenal bezin olgunlaşmasıyla adrenal androjen öncüllerinin sekresyonundaki artışı ifade eder. Temel adrenal androjen öncülleri Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve onun sülfatlısı Dehidroepianrosteron Sülfattır (DHEA-S). Adrenal androjen etkisinin klinik belirtileri normalde kızlarda 8 yaşından sonra görülür (2).

Prematür adrenarş (PA); santral puberte prekoks, steroidojenik enzim defektleri, androjen salgılayan tümörler veya ekzojen androjen kaynağı dışlanan; pubik ve aksillar kıllanma, yetişkin tipi ter kokusu, yağlı saçlar, akne veya komedonlar gibi androjenik belirtilerin olduğu 8 yaşından küçük kızlarda adrenal androjen prekürsör düzeylerinin prepubertal seviyenin üzerinde görülmesidir (2). Kızlarda erkeklere göre 9 kat daha fazla görülür (26).

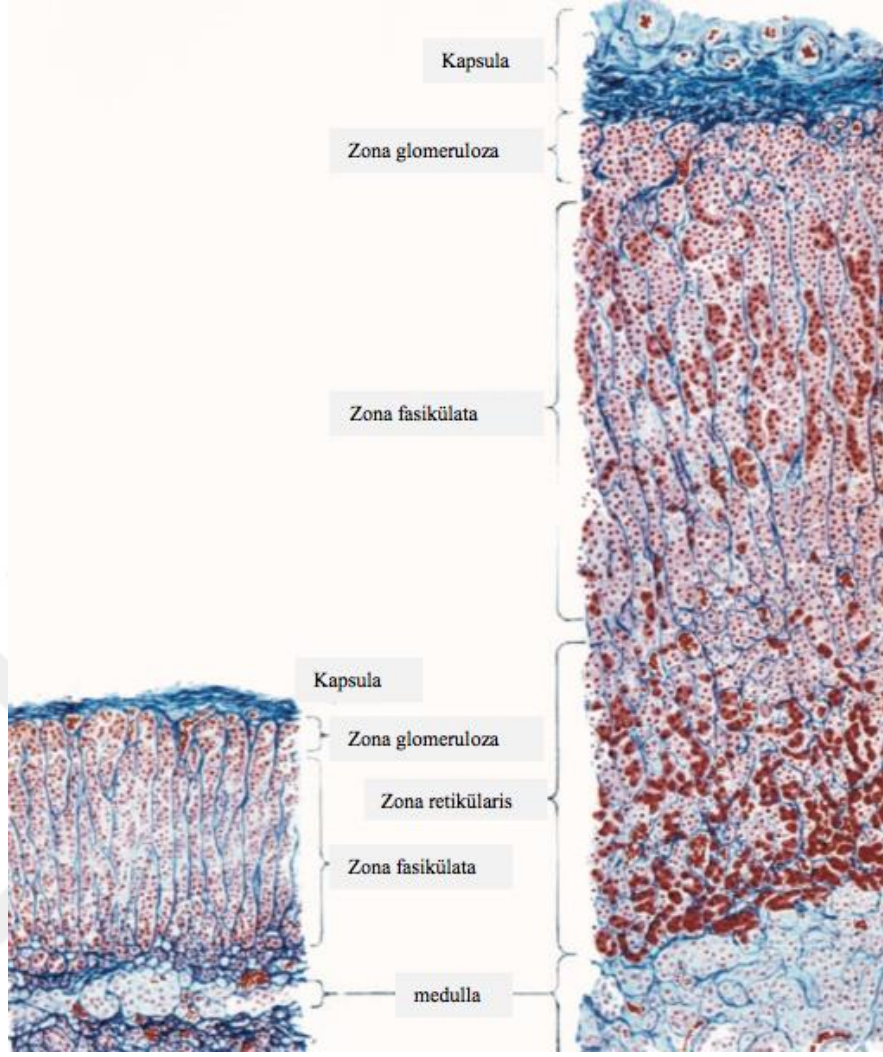
1990'lı yılların sonlarına kadar PA, özel takip veya tedaviye ihtiyaç duymayan, benign bir pubertal gelişim varyantı olarak kabul edilmiştir. Sonraki çalışmalarda PA; metabolik sendromun bileşeni olmakla ve fonksiyonel over hiperandrojenizm (FOH) ile ilişkilendirmiştir (2,23,24,27-30). PA'ın, intrauterin metabolizmanın programlanmasıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur.

Barker'in hipotezinde fetal yaşamdaki olumsuz etkilerin 'vucudun yapısı, fizyolojisi ve metabolizması' üzerinde kalıcı etkileri olduğu savunulmuştur (27, 31).

2.3.1. Adrenal Androjen Mekanizması

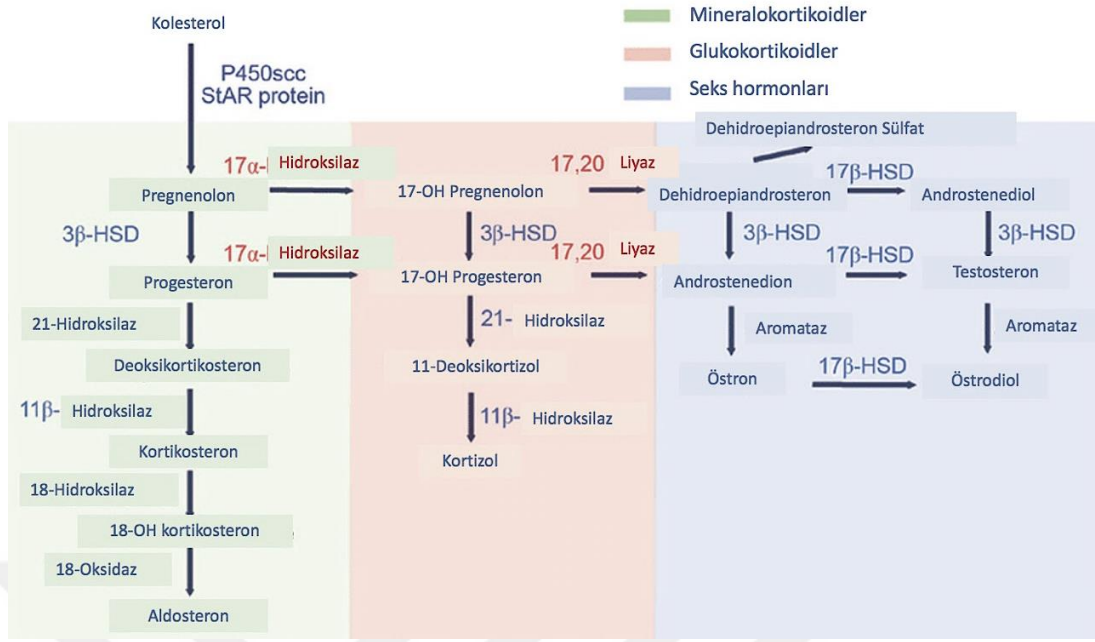
Adrenarşın görölmesi; adrenal kortekste androjen üretimi için özelleşmiş kortikal bölge (zona retikularis, ZR) oluşmasına ve adrenal androjen öncüllerinin üretimini destekleyen steroidojenik enzimlerin ve ko-faktörlerin sentezlenmesine bağlıdır.

İntrauterin dönemde adrenal korteksin fetal bölgesi (FZ) plasental östrojen üretimi için başta DHEA ve DHEA-S olmak üzere androjen öncülerini salgılar (2). Doğumdan sonraki ilk aylarda FZ apoptoz ile geriler ve adrenal androjen prekürsörlerinin düzeyleri adrenarşa kadar düşük kalır (2). Sonrasında androjen üreten fokal zona retikularis gelişir. *şekil 3*'te infant adrenal bezi ile erişkin adrenal bezi arasındaki farklılık histolojik olarak gösterilmektedir (32). Altı yaşından itibaren adrenal bezde; 17,20-liyaz aktivitesinde artış meydana gelir ve bunun sonucunda zona retikularisten adrenal androjenlerin sekresyonu artar (33). Zona retikularisin aktivasyonu kızlarda, hipofiz-gonadal eksenin gonadarş ile santral aktivasyonundan yaklaşık 2 yıl önce ortalama 6 - 8 yaşlarında meydana gelir (33).



Şekil 3: Solda 6 aylık infantın adrenal bezi gösterilirken sağda zona retikularis tabakası da içeren erişkin adrenal bezi gösterilmektedir (32).

Adrenal korteksteki zona retikulariste gerçekleşen steroidojenik yolakta; tüm adrenal steroid hormonlar mitokondrilerde kolesterolden sentezlenir (2). Steroidojenik akut regülatör (StAR) protein, kolesterolün dış membrandan iç mitokondriyal membrana hareketini kolaylaştırarak adrenokortikotropik hormona (ACTH) akut cevabı yönetir (2). Şekil 4'te görüldüğü gibi zona retikulariste adrenal androjen öncüllerinin sentezi için gerekli olan enzimler 17α -hidroksilaz, $17,20$ -liyaz, 3β -hidroksisteroid dehidrojenaz ve sülfotransferazdır (2).



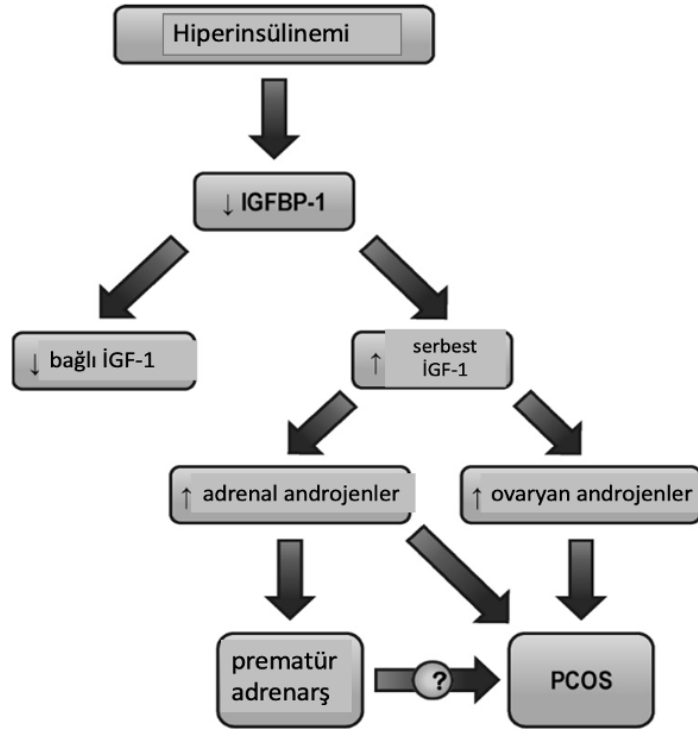
Şekil 4: Steroidogenez şeması

Adrenal androjen prekürsörlerinden DHEA ve DHEA-S'in androjen reseptörlerine afinitesi zayıf olduğundan serum konsantrasyonları ile androjenik bulgular tamamen ilişkili değildir (2, 34). Androjen reseptörlerinin aktivasyonu ve klinik androjenik etki için adrenal androjen öncüllerinin artması gereklidir. Adrenal androjen öncüllerinin artışında 3β -hidroksisteroid dehidrojenaz (3β -HSD), 17β hidroksisteroid dehidrojenaz (17β -HSD) ve 5α -redüktaz enzimleri görev alır (2). Böylece adrenal androjen öncüllerinden periferde Testosteron (T) ve Dehidrottestosteron (DHT) oluşur (2).

2.3.2. Prematür Pubarş / Adrenarş Etiyolojisi

Erken çocukluk çağında hızlı kilo artışı ile birlikte intrauterin büyüme geriliği ve gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı (DDA) öyküsünün olması ergenlik öncesi serum DHEA-S seviyelerinin yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur (34, 35). Prematür pubarş ile izlenen sonrasında fonksiyonel overyan hiperandrojenizm (FOH) gelişen kızların doğum ağırlığının daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (27). Obez olup normal doğum ağırlığına sahip çocuklarda da ergenlik öncesinde adrenal androjen öncüllerinin fazla üretildiği gösterilmiştir (23). Obezlerdeki adrenal

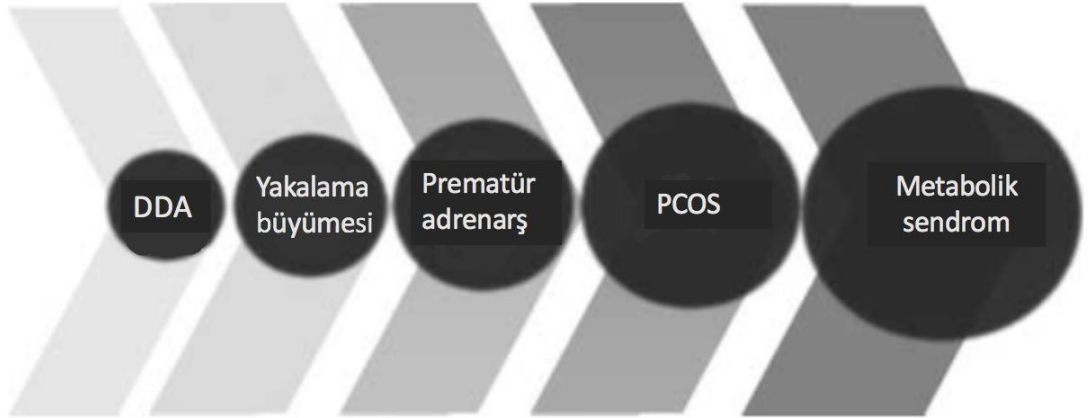
androjen öncüllerinin fazla üretiminin insülin, IGF-1 ve leptin aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, yaşamın ilk 2 yılında yakalama büyümesi gösteren DDA ile doğan çocukların; kontrol popülasyona göre 8 yaşında bel çevresinin artması ve insülin direnci gelişmesi artmış İGF-1 konsantrasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (36). Düşük doğum ağırlığı, İGF-I üzerinden overyan hiperandrojenizme bağlı insülin direnci için uyarıcı olabilir. Prematür adrenarş tanılı kızlarda İGFBP-1'in düşük konsantrasyonları bildirilmiştir, ancak burada İGFBP-1'in artan insülin konsantrasyonu nedeniyle baskılanması daha muhtemeldir (37) (Şekil 5). Ibanez ve arkadaşları, prematür pubarş tanılı Katalan kızlarda PCOS'un ve kardiyovasküler riski arttıran dislipideminin geliştiğini göstermiştir (28). Prematür pubarşlı kızların ileride metabolik sendrom gelişme riski arttığından düzenli takip edilmeleri önemlidir (25, 34). Prematür pubarşlı kızların daha erken yaşlarda yüksek androjene maruz kalmasından dolayı postpubertal takibinde PCOS'un normal puberte geçirenlere göre %45'e karşı %3 ile on kattan fazla arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (28).



Şekil 5: Hiperinsülinemi, IGF-1 üzerinden androjenleri arttırarak PCOS'a neden olmaktadır (38)

Prematür pubarş tanısı olup DDA öyküsü, hiperandrojenizmi ve hiperinsülinizmi olan çocuklarda, bu klinik ve biyokimyasal özelliklerin ortaya çıkışı; tutumlu fenotip hipotezine göre (*thrifty phenotype hypothesis*) fetüsün erken dönemde yetersiz besine maruz kalmasının bir sonucu olarak, insülin metabolizmasında ve vücudun yağ depolarında kalıcı değişikliklere neden olması ile ilişkilendirilmektedir (39). Ghizzoni ve arkadaşlarının İtalya’da yaptıkları başka bir çalışmada, prematür adrenarşlı 38 kızdan oluşan bir kohort izlendiğinde; prematür adrenarşın DDA öyküsü ile bir ilişkisi bulunamamış; ön görülen son boyu etkilediğine dair bir kanıt da gösterilememiştir (40). Finlandiya’da prematür adrenarş tanılı 63 kız ile yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı SDS’inde fark olmamakla birlikte; VKİ SDS, açlık insülini, glikoz sonrası uyarılmış insülin sekresyonu ve metabolik sendrom prevalansında yaklaşık 3 kat artış görülmüştür (41).

Biyokimyasal ve metabolik anormalliklerin bulunmadığı izole prematür pubarşı olan hastalarda, artmış androjen reseptör aktivitesinin bir sonucu olarak pilosebase bezlerin androjenlere karşı aşırı duyarlılığı pubik kılların erken görülmesinden sorumlu olabilir (39). Prematür pubarş etiyolojisinde yer alan etkenler ve sonuçları *Şekil 6*’da özetlenmiştir.



Şekil 6: Prematür pubarş/adrenarşa neden olan etkenler ve sonuçları (25)

2.4. PUBERTE BAŞLANGIÇ YAŞININ ERKENE KAYMASINDA ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER

Erken puberte; SSS hastalıkları, kafa travmaları, SSS'e uygulanan radyoterapi, kemik iliği transplantasyonu, bazı genetik hastalıklar, ektopik gonadotropin sekresyonu veya otonom seks steroid sekresyonu nedeniyle ortaya çıkabilir (13). Puberte başlangıç yaşının erkene kaymasını veya pubertenin hızlı ilerlemesi düşük doğum ağırlığı (DDA), erken pubarş, obezite, artmış androjen duyarlılığı ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (14, 19, 27). Yapılan çalışmalarda DDA olması nedeniyle hiperinsülinizme yatkınlığı olan kızlarda prematür pubarşın daha sık görüldüğü saptanmıştır (27). Hiperinsülinemi İnsulin-like growth factor binding protein-1 (İGBP-1) ile sex hormone binding globulin-1 (SHBG-1) düzeylerinin düşüklüğüne ve sonuç olarak santral obeziteye neden olur (6). Obez kızlarda erken ergenlik leptin aracılığıyla GnRH salınımının artışı, abartılı insülin sekresyonu, artmış endokrin bozucu kimyasal maruziyeti ile meydana gelebilir (3). Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi (VKİ) ile bisfenol A (BPA) konsantrasyonu arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (3).

İntrauterin ortam ergenliğin zamanlamasını ve temposunu etkileyebilir: intrauterin büyüme geriliği (IUGR) olan kızlarda erken ergenliğin meydana geldiği ve nihai boy kaybına neden olduğu bilinmektedir (12). İnfant döneminde DDA öyküsüne sahip kızların çoğunluğu hızlı büyüme gösterir ve bir yaşına kadar insüline dirençli hale gelir; iki yaşına kadar boy ve kiloları ile normali yakalarlar ve üç yaşına kadar yağ dokusunda hipertrofi olur. Sekiz yaşına kadar DDA ve obezite kombinasyonu olan kızlarda adrenarş hızlı gelişir ve prematür pubarşa neden olur. İleri yaşlarda bunu polikistik over sendromu (PCOS) olarak adlandırılan hiperinsülinemik hiperandrojenizm izler (6). Prematür pubarşın neden olduğu kemik matürasyonunun hızlanması ile final boyda önemli azalma olmadığı; final boyun tanı sırasında ve pubertenin başlangıcında öngörülen son boy ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır (42). Ortner ve arkadaşlarının çalışmalarında prematür telarş tanılı kızlar normal boy aralığında görülürken; santral erken puberte ve prematür pubarş tanılı kızların boylarının 97 persentilin üzerinde olduğu gösterilmiştir (43).

2.5. PUBERTE PREKOKSTA KLİNİK YAKLAŞIM

Erken puberte; hızlanmış büyüme, ileri kemik yaşı, ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişimi ve epifizin erken kapanması ile ilişkilidir. Etiyolojik nedeni tanımlamak altta yatan hastalığın yönetimi için önemlidir. Semptomların başlangıcı, ilerleme hızı, büyüme temposu ve ikincil cinsiyet karakterlerinin varlığı (akne, yağlı cilt, erişkin tipi ter kokusu ve vajinal kanama) kayıt edilmelidir. Ailede erken puberte öyküsü ailesel formların tanısını destekler. Pubertal evreleme fizik muayenede Tanner - Marshall (9) yöntemine göre yapılmalı ve antropometrik değerlendirmeler ağırlık, boy ve vücut oranlarının ölçülmesiyle tanımlanmalıdır. Puberte evrelemesi yapılırken kızlarda androjen maruziyetini işaret eden kliteromegali varlığına dikkat edilmelidir. Yıllık büyüme hızı hesaplanmalıdır. Geçmişe ilişkin herhangi bir veri yoksa, hasta en az 6 ay boyunca prospektif olarak takip edilmelidir. Kemik yaşı (KY) sol el ve el bileği röntgeni ile belirlenmelidir (1). Kemik yaşının takvim yaşına oranı 1,2 ve üzerinde ise kemik yaşı patolojik düzeyde ileri kabul edilir.

2.6. PUBERTE PREKOKSTA AYIRICI TANI

Gonadotropin bağımlı puberte prekoksunu gonadotropinden bağımsız puberte prekoksunu ayırtmak için serum LH, FSH ve östrodiol düzeylerinin görülmesi gerekir. Gonadotropin bağımlı puberte prekoksunda serum gonadotropin ve seks steroidleri birlikte yükselirken gonadotropinden bağımsız puberte prekoksunda serum gonadotropin seviyeleri baskılıyken seks steroidlerinin artmış olduğu görülür(13). Serum seks steroid seviyeleri çok yüksek ve gonadotropin seviyeleri düşükse, otonom bir gonadal steroid salgısı kaynağı araştırılmalıdır. Plazma gonadotropin ve seks steroid seviyeleri pubertal aralıktaysa, en olası tanı santral puberte prekoksudur. Bu hastalarda bazal LH tanı koydurucu değilse GnRH uyarı testi tanıda altın standarttır. Gerçek puberte prekoks nadiren hipotalamik bir patoloji sonucu gelişir; bu nedenle, gerçek puberte prekoks tanılı kızlarda kranialve hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapılmalıdır (13). Puberte bulgusu 8 yaşından önce başlayan kızların %2'sinde, 5 yaşından önce başlayan kızların %20'sinde anormal MRI bulguları, bildirilmiştir (10).

Sol el bileği radyografisiyle kemik yaşı tayini yapılmalıdır. Kemik yaşı kronolojik yaşı göre 2 SD'den fazla ilerliyorsa, pubertenin normal pubertal gelişim varyantı olması muhtemel değildir(1). Uterus büyüklüğü ve over morfolojisinin pelvik ultrason ile değerlendirilmesi östrojen etkisini göstermede değerlidir. Uterus uzun aksının ≥ 34 mm ve over haciminin ≥ 2 ml olması pubertal düzeyde etkilenim olduğunu gösterir.

Prematür pubarş varlığında adrenal tarama açısından 17 hidroksiprogesteron (17-OHP) ve DHEA-S düzeyi mutlaka denetlenmelidir. DHEA-S düzeyinin 40 $\mu\text{g/dl}$ 'in, 17-OHP düzeyinin 2ng/mL'nin altında olması adrenarşın biyokimyasal bulgusu olarak kabul edilir (2, 25). 17-OHP'un ve DHEA-S'in yüksek olması non - klasik konjenital adrenal hiperplazi (NKKAH) lehinedir. DHEAS'ın çok yüksek olması adrenal tümörü düşündürürken ılımlı yüksek olması egzajere pubarşı düşündürür (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Araştırmamız kesitsel bir çalışma olup 2010-2019 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran 8 yaşın altında genital ve/veya aksillar kıllanması başlayan kız olgular retrospektif olarak dosyadan taranmıştır.

Çalışmanın gerçekleşmesi için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.07.2018 tarihinde 12-807-18 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. KATILIMCI ÖZELLİKLERİ

3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) 8 yaşından küçük, genital ve/veya aksillar kıllanma ile başvuran kız olgular
- 2) Santral puberte prekoks tanısı alıp ilk bulgusu prematür pubarş olan kız olgular

3.2.2. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1) 8 yaşından sonra genital/aksillar kıllanması başlayan kız olgular
- 2) Organik hiperandrojenizm tanısı alanlar
- 3) Santral erken puberte tanısı olup ilk bulgusu telarş olanlar
- 4) Yalancı erken ergenlik tanısı alanlar
- 5) Androjenik etkisi olan steroid vb. ilaç kullananlar

3.3. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine 2010-2019 yılları arasında başvuran 8 yaşından küçük olup ilk pubertal bulgusu pubarş olan kız olgular ile santral puberte prekoks tanısı alan ancak ilk pubertal bulgusu pubarş olan kız olguların demografik, antropometrik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile 6 ay aralıkla yapılan ziyaretlerinden pubertal bulguları retrospektif olarak dosyalarından taranmıştır.

3.3.1. Demografik ve Antropometrik Özellikler

Sekiz yaşından önce pubarş bulgusu olan kız çocuklarının doğum haftaları, doğum ağırlıkları, anne menarş yaşı ve annede PCOS tanısı varlığı hasta takip formuna kayıt edilmiştir (EK1). Doğum haftası 37GH' ve üzeri olanlar term, diğerleri preterm olarak alınmıştır. Doğum ağırlığı 2500gr ve altında olanlar düşük doğum ağırlığı (DDA); diğerleri normal doğum ağırlığı olarak sınıflandırılmıştır.

Hastaların pubarş başlangıç yaşı desimal yaş olarak hesaplanarak başvurudaki vücut ağırlıkları, boyları, boy SDS'leri, vücut kitle indeksi (VKİ), %VKİ (RBMİ), anne ve baba boylarından hesaplanan hedef son boyları ve hedef boy SDS'leri not edilmiştir. Ayrıca boy SDS'si ile hedef boy SDS'si farkından genetiğe uyumları hesaplanmıştır. Genetiğe uyumu +1 ve üzeri olanlar genetiğinden hızlı büyüme olarak kabul edilmiştir.

$$VKİ = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy ölçümünün metrekaresi (m}^2\text{)}}$$

$$\%VKİ = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{boya göre 50. yüzdilik dilimdeki ağırlık (kg)}} \times 100$$

Boy SDS

$$= \frac{\text{Boy (cm)} - \text{Yaşın (cinsiyete göre) 50. yüzdilik dilimindeki boy (cm)}}{\text{Yaş ve cinsiyete uygun standart deviasyon skoru}}$$

$$\text{Kız çocukları için Hedef Boy} = \frac{\text{Anne boyu} + \text{Baba boyu} - 13}{2}$$

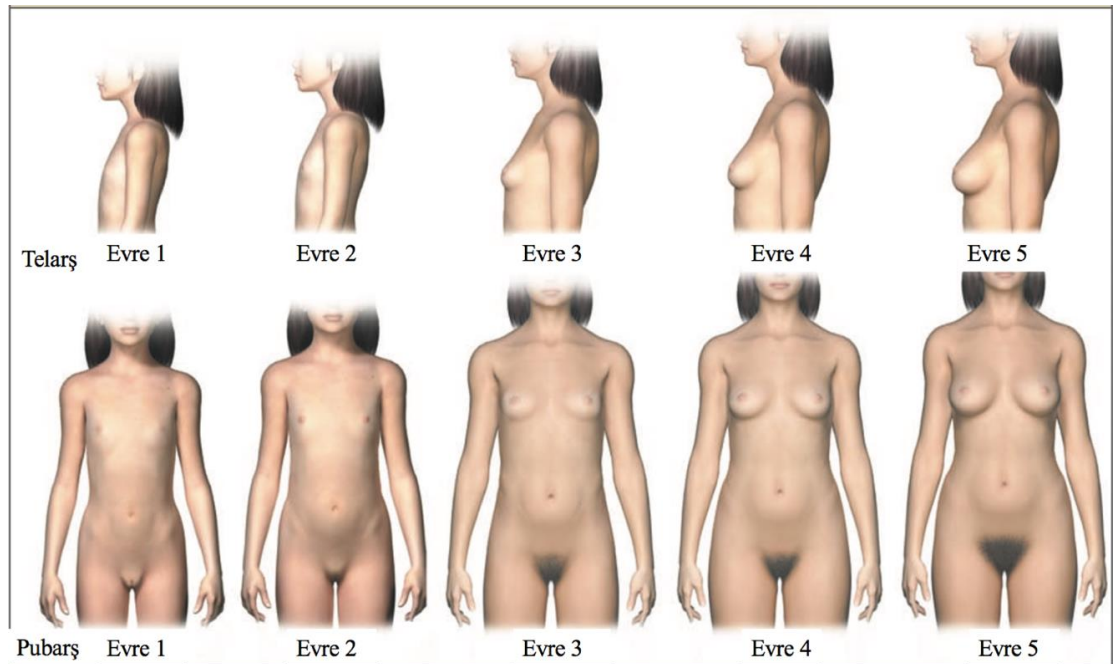
$$\text{Kız çocukları için Hedef Boy SDS} = \frac{\text{Hedef Boy} - 163,1^*}{5,9^{**}}$$

*: 18 yaş boy ortalaması

** : 18 yaş boy SDS

$$\text{Genetiğe Uyum} = \text{Boy SDS} - \text{Hedef Boy SDS}$$

Hastaların 6 aylık kontrollerindeki pubertal değerlendirmelerinde, çocuk endokrinoloji polikliniğinde görevli uzman doktorun Şekil 7’de gösterilen Tanner – Marshall yöntemine göre kayıt edilen muayene bulguları kullanılmıştır (9).



Şekil 7: Kızlarda Tanner yöntemine göre puberte evreleri (44)

Telariş

Evre 1: Preadölesan evre (meme gelişiminin olmaması)

Evre 2: Meme tomurcuğunun görülmesi (pubertal gelişimin başlangıcına işaret eder)

Evre 3: Meme ve areolada konturları birbirlerinden ayrılmadan genişleme olması

Evre 4: Meme başı ve areolanın memenin üzerinde kontur oluşturması

Evre 5: Yetişkin normal meme gelişimi

Pubarş

Evre 1: Preadölesan evre (pubik kıllanmanın olmaması)

Evre 2: Kıllanma sadece labialar üzerindedir ve kıllar ince, uzun ve zayıf yapıdadır

Evre 3: Koyu, sert yapıda kıllar mons pubis üzerine yayılım gösterir

Evre 4: Kıllar tüm mons pubisi kaplar

Evre 5: Yetişkin özellikte pubik kıllanma, bacak aralarına yayılım

3.3.2. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulgularının Analizi

Çalışmaya alınan hastalardan temel erken puberte tetkiki olarak alınan tiroid fonksiyon tetkikleri ile birlikte LH, FSH, DHEA-S düzeyleri immüno kemilüminesans (ICMA) yöntemi kullanılarak, Access DXI 800 (Beckman Coulter) aletiyle ölçülürken; serum östrodiol düzeyi elektro kemilüminesans yöntemi kullanılarak Modular E170 İmmunolojik Analizör sistemi (Roche Diagnostics) ile Ankara Üniversitesi Cebeci Merkez Laboratuvarı'nda ölçülmüştür. Pubarş ayırıcı tanısı açısından 17-OHP düzeyleri radyoimmunoassay (RIA) yöntemine göre Ankara Üniversitesi İbni Sina Merkez Endokrin Laboratuvarı'nda ölçülmüştür.

Evre 2 pubarş düzeyindeki sağlıklı Türk çocuklarında yapılan araştırmalar doğrultusunda DHEA-S düzeyinin 35µg/dl'in üzerinde olması, 17-OHP düzeyinin 2ng/mL'nin altında olması adrenarşın biyokimyasal bulgusu olarak kabul edilmiştir(45). DHEA-S düzeyinin 124µg/dl'nin üzerinde olması ise abartılı (*egzajere*) adrenarş olarak kabul edilmiştir(45). 17-OHP düzeyi 2ng/mL'nin üzerinde olan

olgular öncelikle NKKAH açısından değerlendirilmiş ve bu tanıyı alanlar çalışmadan çıkarılmıştır.

Erken ergenlik nedeniyle tetkik edilen hastalardan sol el bileğinden kemik yaşı tayini yapılmıştır. Kemik yaşı Greulich ve Pyle kemik atlasından yararlanılarak belirlenmiştir. Kemik yaşının takvim yaşı oranı $\geq 1,2$ olanların kemik yaşı $+2$ SD'den ileri olarak kabul edilmiştir. Kemik yaşı temelinde öngörülen son boy (ÖSB) Bayley-Pinneau metoduna göre hesaplanmıştır. Boy SDS'si ile hedef boy SDS'si farkı genetiğe uyum olarak hesaplanmıştır. Genetiğe uyumun $< +1$ olması genetikleriyle uyumlu olduklarını gösterirken $\geq +1$ olması potansiyel genetiklerinden hızlı büyüdüklerinin göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Gerçek puberte prekoks tanısı için GnRH uyarı testinde bazal LH ≥ 0.3 IU/L (ICMA), uyarılmış LH ≥ 5 IU/L (ICMA) ve uyarılmış LH/FSH ≥ 0.36 olanlar gerçek puberte prekoks kabul edilmiştir.

Olguların pelvik USG görüntülenmesi CJogic-6 cihazı kullanılarak 3,5 mHz konveks veya 10 mHz lineer prob ile transabdominal olarak AÜTF Çocuk Hastanesi Çocuk Radyolojisi Bilim Dalında yapılmıştır. Pelvik USG'de overlerin ≥ 2 ml, uterus uzun çapı ≥ 35 mm veya endometriyal aktivite izlenmesi pubertal bulgu olarak değerlendirilmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programından faydalanılmıştır. Çalışmanın gücünün belirlenmesinde G*Power 3.1 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nitel değişkenler için hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel veriler öncelikle Shapiro-Wilk normallik testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum değerler ile ifade edilmiştir. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde Ki-kare ve Fisher-exact testleri kullanılmıştır. Nicel değişkenler arasındaki ilişki korelasyon katsayısı verilerek gösterilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

3.5. ÇALIŞMA İÇİN GEREKLİ OLAN ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜNÜN BELİRLENMESİ

Tek bir gruptaki iki değişken arasında orta derecede bir etkiyi ($d=0.5$) tip 1 hata düzeyi 0.05 alındığında 0.95 güç ile istatistiksel olarak bulabilmek için t testte gerekli örneklem büyüklüğü 45 olarak hesaplanmıştır (46). Bu sayı, çalışmada en az alınması gereken katılımcı olarak belirlenmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine 2010-2019 yılları arasında pubik/aksillar kıllanma şikayeti ile başvuran ve prematür pubarş nedeni ile takip edilen toplamda 60 kız olgu dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen hastaların dosyalarından demografik ve antropometrik verileri, pubarşa telarş eklenme zamanları, hormonal - radyolojik bulguları ve 6 aylık aralıklarla yapılan pubertal muayeneleri geriye dönük şekilde tarandı.

Tablo 1'de çalışmaya alınan toplam 60 olgunun pubarş başlangıç yaşı, doğum haftası, doğum ağırlığı, anne menarş yaşı, annede PCOS tanısı varlığı, %VKİ, genetiğe uyumları, kemik yaşının takvim yaşına oranı ve başvurudaki DHEA-S düzeyleri ayrıntılı olarak verilmiştir. *Tablo 2*'de ise bu verilerden elde edilen bulgular verilmiştir.

Olgularımızın pubarş başlangıç yaşı ortalamaları $6,93 \pm 0,79$ desimal yaş olup; en erken pubarş başlangıç yaşı 4,5 desimal yaş, en geç pubarş başlangıç yaşı 7,9 desimal yaşı.

Olguların %83,3'ü term doğum öyküsüne sahipken %16,7'si pretermdi. Ortalama doğum ağırlıkları $2918,83 \pm 644,22$ gr idi.

Olguların ortalama anne menarş yaşının $12,98 \pm 1,23$ olduğu görüldü ve olguların %15'inin annesinde PCOS tanısı mevcuttu.

Kemik yaşının takvim yaşına oranı ortalama $1,10 \pm 0,15$ olarak bulundu.

Antropometrik değerlendirmede olguların boy SDS ortalamaları $0,89 \pm 1,01$; %VKİ ortalamaları $112,49 \pm 19,39$ olarak saptandı. Anne ve baba boylarına göre hedef boyları ortalama $161,60 \pm 4,77$ cm iken hedef boy SDS'leri ortalama $-0,16 \pm 0,88$ olarak bulundu. Genetiğe uyumlarının ortalaması $1,05 \pm 0,94$ iken 32 olgunun (%53,3) genetiğinden hızlı büyüdüğü tespit edildi (*Tablo 2*).

Tablo 1: Prematür pubarş ile başvuran kız olguların antropometrik, demografik ve laboratuvar verileri (n:60)

HASTA NO	Pubarş Başlangıç Yaşı	Doğum Haftası	Doğum Ağırlığı	Anne Menarş Yaşı	Annede PCOS Tanısı	%VKİ	Genetiğe Uyum	KY/TY	DHEA-S (µg/dL)
1	7,5	Term	2750	11	Yok	112,63	0,23	1,03	134,9
2	6	Term	2500	12	Yok	115	2,07	1,56	72,9
3	5,8	Term	3350	14	Yok	114,7	1,22	0,98	89,6
4	7,4	Term	3300	12	Yok	99,9	-0,97	0,96	64,7
5	6	Preterm	1800	13	Yok	108,4	-0,69	1,17	145,5
6	6,9	Term	3030	14	Yok	136,18	0,88	1,08	76,4
7	6	Term	3200	13	Yok	112,4	1,84	0,97	43,1
8	7,3	Term	2750	11	Yok	103	1,07	1,07	73,7
9	6,9	Term	3030	13	Yok	138,6	1,1	0,96	85,5
10	7,7	Preterm	2140	12	Yok	92,5	0,73	1,14	104,3
11	7,2	Term	1950	12	Yok	98,9	1,38	1,28	
12	6,8	Preterm	1060	15	Var	79,86	0,5	1,25	80,7
13	7,7	Term	3260	12	Yok	84,76	-0,04	1,03	29,6
14	5	Term	3000	13	Yok	108	1,58	1	63
15	5,5	Term	2600	13	Yok	124,05	3,3	1,28	63
16	7,5	Term	3480	12	Yok	128,8	1,12	1,14	199,9
17	6,4	Term	2900	12	Yok	98,2	0,51	1,05	58,8
18	6	Term	3300	12	Yok	115,00	2,15	1,1	92,6
19	7,5	Preterm	1700	12	Yok	100,28	0,81	1,21	163,9
20	7,1	Term	3050	12	Yok	96,9	-0,86	0,92	104,6
21	7,2	Term	3300	12	Yok	121,4	0,81	1,34	83,1
22	5,5	Term	2300	13	Yok	103,63	2,14	1,45	98
23	5,5	Term	3200	12	Yok	113	2	1,18	28,7
24	7,3	Term	3300	13	Yok	96,68	0,03	1,04	115,4
25	7,5	Term	2300	13	Yok	102,5	0,17	1,07	136
26	7,7	Term	3200	14	Var	160	2,12	1,1	61,8
27	7,8	Term	3150	13	Yok	93	-0,03	0,94	115
28	7,9	Term	3650	16	Var	151,07	0,88	1,2	105,3
29	6,5	Term	2800	16	Var	115,44	-0,1	0,96	55,1
30	4,5	Term	4050	12	Yok	112,64	-0,47	1,21	21,7
31	7,5	Term	2750	13	Yok	85,3	0,58	0,98	89,1
32	7,7	Term	3500	16	Var	117,08	-0,03	0,9	101,5
33	7,3	Term	2700	14	Yok	127	2,39	1,2	51,8
34	7,8	Term	3600	15	Yok	92,83	1,67	1,24	45,4

35	6,5	Term	3200	13	Yok	140,6	0,31	1,12	94,2
36	7,5	Preterm	2000	14	Var	84,49	0,61	0,79	123,8
37	7,2	Term	2600	11	Yok	98,9	0,02	0,89	74,1
38	7,1	Term	3870	13	Yok	117	-0,01	1,15	29,5
39	7,9	Term	3300	13	Yok	130	1,05	0,98	84,6
40	7,75	Term	2750	13	Yok	117	1,65	0,99	132,1
41	6,5	Term	3600	15	Var	138	2,11	1,35	56,5
42	7	Term	2600	12	Yok	94,52	1,68	0,97	115,7
43	7,9	Term	3870	15	Yok	114,9	1,78	1,07	125
44	7,2	Preterm	1350	13	Yok	83	1,6	1,16	153,3
45	7	Term	3200	12	Yok	119,07	0,6	1,13	99,4
46	6,8	Preterm	2450	11	Yok	143	0,6	1,16	95,4
47	7	Preterm	2640	13	Yok	97,1	0,71	1	61,8
48	7,2	Term	3140	14	Yok	165,4	1,07	1,06	163
49	7,2	Term	3300	13	Yok	96,52	2,92	1,11	19,2
50	7	Term	3250	13	Yok	100,08	1,59	0,89	59,9
51	6,8	Term	3850	15	Var	122,05	1,62	1,14	74,7
52	7,6	Term	3160	14	Var	151	2,48	1,39	127,5
53	6,6	Preterm	2800	13	Yok	122	2,35	1,01	93,2
54	6,4	Term	3500	13	Yok	110,85	1,04	0,9	30,2
55	7,1	Term	2590	12	Yok	118,1	1,1	1,2	157,9
56	7,4	Term	2890	12	Yok	112,09	0	1,04	77,7
57	7,4	Term	2990	12	Yok	84,8	1,87	1,4	71
58	7,9	Term	3380	12	Yok	124,8	0,99	1,15	46,6
59	6	Preterm	1300	13	Yok	105,72	1,1	1,12	139,9
60	5,8	Term	3600	13	Yok	98,87	2,1	1,2	95,3
Ortalama	6,93		2918,83	12,98		112,49	1,05	1,10	89,09
STD Sapma	0,79		644,22	1,23		19,39	0,94	0,15	39,68
Ortanca	7,20		3040	13		112,52	1,06	1,1	85,50

Tablo 2: Prematür pubarş ile başvuran 60 olgunun demografik ve antropometrik bulguları

Değişkenler (n:60)		
Pubarş Başlangıç Yaşı	Ort.±SS	6,93±0,79
	Ortanca (Min.-Maks.)	7,20 (4,50-7,90)
Doğum Haftası n(%)	Preterm	10 (16,7)
	Term	50 (83,3)
Doğum Ağırlığı (gr)	Ort.±SS	2918,83±644,22
	Ortanca (Min.-Maks.)	3040,00 (1060,00-4050,00)
VA (kg)	Ort.±SS	29,98 7,47
	Ortanca (Min.-Maks.)	28,75 (18,50-53,00)
VKİ %	Ort.±SS	112,49±19,39
	Ortanca (Min.-Maks.)	112,52 (79,86-165,40)
Boy (cm)	Ort.±SS	127,83±6,63
	Ortanca (Min.-Maks.)	127,40 (108,00-146,20)
Boy SDS	Ort.±SS	0,89±1,01
	Ortanca (Min.-Maks.)	0,99 (-1,25 - +3,55)
Hedef Boy (cm)	Ort.±SS	161,60±4,77
	Ortanca (Min.-Maks.)	161,75 (151,85-175,45)
Hedef Boy SDS	Ort.±SS	-0,16±0,88
	Ortanca (Min.-Maks.)	-0,18 (-2,40-1,88)
Genetiğe Uyum	Ort.±SS	1,05±0,94
	Ortanca (Min.-Maks.)	1,06 (-0,97 - +3,3)
Anne Menarş Yaşı	Ort.±SS	12,98±1,23
	Ortanca (Min.-Maks.)	13,00 (11,00-16,00)
Annede PCOS Tanısı, n(%)	Yok	51 (85,0)
	Var	9 (15,0)

Tablo 3: Prematür pubarş ile başvuran 60 olgunun başvuruındaki laboratuvar bulguları

Değişkenler (n:60)		
Kemik Yaşı	Ort.±SS	8,24±1,36
	Ortanca (Min.-Maks.)	7,80 (6,00-12,00)
Öngörülen son boy (cm)	Ort.±SS	163,17±7,43
	Ortanca (Min.-Maks.)	163,55 (144,00-177,60)
DHEA-S(µg/dL)	Ort.±SS	89,09±39,68
	Ortanca (Min.-Maks.)	85,50 (19,20-199,90)
17-OH P(ng/mL)	Ort.±SS	1,08±0,49
	Ortanca (Min.-Maks.)	1,03 (0,37-2,30)
Uterus uzun çapı (mm)	Ort.±SS	32,18±6,92
	Ortanca (Min.-Maks.)	32,00 (20,00-45,00)
Sağ over (mL)	Ort.±SS	1,43±0,95
	Ortanca (Min.-Maks.)	1,10 (0,26-3,61)
Sol over (mL)	Ort.±SS	1,45±0,89
	Ortanca (Min.-Maks.)	1,12 (0,23-3,50)
USG-PCOS, n(%)	Yok	24 (72,7)
	Var	9 (27,3)
Kranial MR, n(%)	Çekilmeyen	52 (86,7)
	Çekilen	8 (13,3)

Olguların ortalama kemik yaşı 8,24±1,36 olarak hesaplandı. Kemik yaşlarına göre öngörülen son boy ortalamaları 163,17±7,43cm olarak hesaplandı. 16 olguda (%26,7) kemik yaşı +2 SD'dan büyüktü. Olguların hedef boyları, öngörülen son boyları ile uyumluydu. 60 olgunun başvurularındaki DHEA-S düzeyleri ortalama 89,09±39,68µg/dL, 17-OH P düzeyleri ortalama 1,08±0,49ng/mL olarak hesaplandı. Pubertesi hızlı ilerleme gösterenlerin pelvik USG'sinde ortalama uterus uzun çaplarının 32,18±6,92mm olduğu görüldü. Pelvik USG çekilen hastaların %27,3'ünde overlerde PCOS görünümü saptandı. GPP tanısı alan 8 hastaya kranial ve hipofiz MR görüntülemesi yapıldı (Tablo 3). Kranial ve hipofiz MR görüntülemesi yapılan hastanın hiçbirinde organik patoloji saptanmadı.

Tablo 4'te prematür pubarş ile başvuran 60 olgunun pubarş başlangıç yaşı, 6 ay aralıkla yapılan pubertal muayenesi, telarş eklenenlerin telarş eklenme yaşı ve telarş ile pubarş arasında geçen süre ay olarak verilmiştir. Son olarak ise pubarş ile başvuran ve izlemde GPP tanısı alan hastalar verilmiştir.

Tablo 4: Pubarş ile başvuran hastaların 6 ay aralıkla yapılan pubertal muayeneleri ve son tanıları

Hasta No	Pubarş Başlangıç Yaşı	Başvuru Puberte Muayenesi	6. Ay Puberte Muayenesi	12. Ay Puberte Muayenesi	18. Ay Puberte Muayenesi	2. Yıl Puberte Muayenesi	Telarş başlangıcı (yaş)	Pubarş ile Telarş Arasındaki Süre (Ay)	Son Tanı
1	7,5	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2				
2	6	P2	T3T3P3	T3T3P3	T3T3P3	T3T3P4	6,4	4,8	GPP
3	5,8	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P3	T1T1P4			
4	7,4	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2				
5	6	P2	T2T2P2	T2T2P2	T2T2P2	T2T2P3	6,2	2,4	
6	6,9	P2	T1T1P2	T2T2P2	T2T2P3	T2T2P3	7,8	10,8	
7	6	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2	T2T2P3	8,1	25,2	
8	7,3	P2	T1T1P2	T1T1P2					
9	6,9	P2	T2T2P2	T2T2P2	T2T2P2		7,4	6	
10	7,7	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P3	T1T1P4			
11	7,2	P2	T2T2P2	T2T2P2	T2T2P2		7,7	6	GPP
12	6,8	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2			
13	7,7	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P3	T2T2P3	9,7	24	
14	5	P2	T1T1P2	T2T2P2	T2T2P2	T2T2P2	6	12	
15	5,5	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2			
16	7,5	P3	T1T1P2	T2T2P2	T2T2P2		8,2	8,4	
17	6,4	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2	T2T2P3	8,4	24	
18	6	P2	T1T1P2	T2T2P2	T3T3P3	T3T3P3	7,5	18	GPP
19	7,5	P2	T2T2P3	T2T2P3	T2T2P3		7,8	3,6	
20	7,1	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2				
21	7,2	P2	T2T2P2	T2T2P2	T2T2P2	T2T2P3	7,3	1,2	GPP
22	5,5	P2	T1T1P2	T1T1P2	T2T2P3	T2T2P3	7	18	
23	5,5	P2	T1T1P2	T1T1P2	T2T2P3	T2T2P3	6,9	16,8	
24	7,3	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P3			
25	7,5	P2	T1T1P2	T1T1P2					
26	7,7	P2	T2T2P3	T3T3P4			8,2	6	
27	7,8	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P3			
28	7,9	P3	T2T2P3	T2T2P4			8	1,2	

29	6,5	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2			
30	4,5	P2							
31	7,5	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2				
32	7,7	P2	T1T1P2	T1T1P2	T2T2P2	T3T3P3	9,2	18	
33	7,3	P2	T1T1P2	T1T1P2	T2T2P2		8,6	15,6	
34	7,8	P2	T1T1P2	T2T2P2	T3T3P2	T3T3P2	8,5	8,4	
35	6,5	P2	T1T1P2						
36	7,5	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2				
37	7,2	P2							
38	7,1	P2	T1T1P2	T1T1P2	T2T2P2	T3T3P3	8,5	16,8	
39	7,9	P2							
40	7,7	P3	T1T1P3						
41	6,5	P2	T1T1P2	T1T1P2					
42	7	P2	T2T2P2				7,5	6	
43	7,9	P2	T1T1P2						
44	7,2	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2			
45	7	P4							
46	6,8	P2	T1T1P2	T2T3P2			7,6	9,6	
47	7	P2							
48	7,2	P2	T2T2P2				7,3	1,2	
49	7,2	P2	T1T1P2	T1T1P2	T2T2P2	T2T2P2	8,5	15,6	
50	7	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2				
51	6,8	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2	T2T2P3	8,6	21,6	GPP
52	7,6	P2	T2T2P2	T3T3P3	T2T2P3	T2T2P3	7,7	1,2	GPP
53	6,6	P2	T1T1P2						
54	6,4	P2							
55	7,1	P2	T1T1P2						
56	7,4	P2	T1T1P2	T1T1P2					
57	7,4	P2	T1T1P2	T3T3P2	T3T3P2	T3T3P3	8,1	8,4	GPP
58	7,9	P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2	T1T1P2			
59	6	P2	T1T1P2	T2T2P2	T2T2P2	T2T1P2	6,9	10,8	
60	5,8	P2	T1T1P2	T1T1P2	T2T2P2	T1T1P2	7	14,4	GPP
ORT±SS	6,93±0,79						7,75±0,84	11,20±7,41	
ORTANCA	7,20						7,75	10,20	

Olgularımızın pubarş başlangıç yaşı ortalaması $6,93\pm 0,79$ desimal yaş olup, telarş eklenen 30 olguya ortalama $7,75\pm 0,84$ desimal yaşındayken pubarşa telarş eklendiği görüldü. Pubarş ile telarş arasında geçen süre ise ortalama $11,20\pm 7,41$ ay olarak bulundu (*Tablo 5*).

Tablo 5: Prematür pubarş ile izlenen ve izlemde telarş eklenen olguların pubarş ile telarş ilişkisi

Değişkenler (n:60)		
Pubarş başlangıç zamanı (yaş)	Ort.±SS	6,93±0,79
	Ortanca (Min.-Maks.)	7,20 (4,50-7,90)
Pubarşa telarş eklenme zamanı (yaş)	Ort.±SS	7,75±0,84
	Ortanca (Min.-Maks.)	7,75 (6,00-9,70)
Pubarş ile telarş arasında geçen süre (ay)	Ort.±SS	11,20±7,41
	Ortanca (Min.-Maks.)	10,20 (1,20-25,20)

Tablo 6'da prematür pubarş olarak takibe alınan 60 olgunun 6 ay aralıklarla yapılan pubertal muayenesindeki progresyonu sayısal olarak gösterilmiştir. Toplamda 29 hasta 24 aylık izlemine tamamlamıştır. Prematür pubarş ile başvuran 60 olgunun 30'una (%50) izlemde telarş eklendiği görülmüştür. İzlemde telarş eklenen 30 hastanın 11'ine (%36,6) ise ilk 6 ayda telarş eklendiği gözlenmiştir. Prematür pubarş ile başvuran olguların 8'i (%13,3) GPP tanısı almıştır. İzlemde GPP tanısı alan 8 olgunun 5'i (%62,5) ilk 6 ayda tanı almıştır. Prematür pubarş ile başvuran 60 hastanın 9'u (%15) 24 aylık sürecin sonunda izole pubarş olarak kalmıştır.

Tablo 6: Prematür pubarş ile izleme alınan hastaların 2 yıllık takipleri

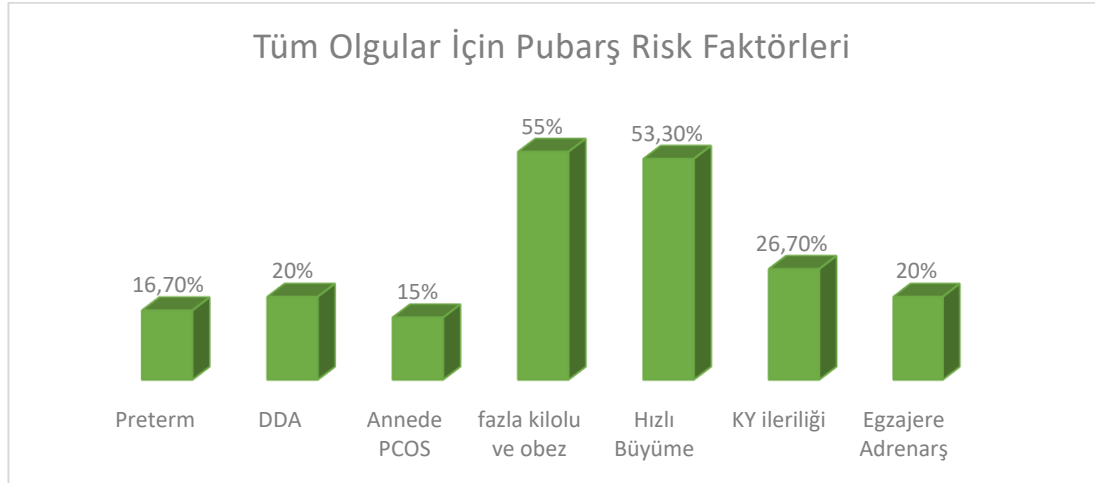
	0. ay	6. ay	12. ay	18. ay	24. ay
İzlemde Muayene Edilen Hasta Sayısı	60	54	47	40	29
Prematür Pubarş	60	43 /60 (%71,6)	30 /60 (%50)	19 /60 (%31,6)	9 /60 (%15)
Yeni Telarş Eklenenler	0	11 /30 (%36,6)	8 /30 (%26,6)	7 /30 (%23,3)	4 /30 (%13,3)
GPP Tanısı Alanlar	0	5 /8 (%62,5)	2 /8 (%25)	0	1 /8 (%12,5)
Toplam GPP	0	5 /60 (%8,3)	7 /60 (%11,6)	7 /60 (%11,6)	8 /60 (%13,3)
Toplam Telarş	0	11 /60 (%18,3)	19 /60 (%31,6)	26 /60 (%43,3)	30 /60 (%50)

Tablo 7 ve Şekil 8’de prematür pubarşlı olguların risk faktörleri ve dağılımları verilmiştir. Prematür pubarş ile başvuran 60 hastanın %16,7’si pretermken, %20’si doğum ağırlığının 2500gr ve altında olması nedeniyle düşük doğum ağırlığına sahipti. Olguların %55’inin fazla kilolu veya obez olduğu görüldü. Pubarş ile başvuran hastaların %53,3’ünün genetiğinden saptığı ve hızlı büyüdüğü belirlendi. Hastaların %26,7’sinin kemik yaşının takvim yaşı oranının +2SD’den ileri olduğu saptandı. Prematür pubarş ile başvuran hastaların %69,5’inde başvurudaki DHEA-S düzeyi 35-124µg/dL aralığında olup, biyokimyasal adrenarşı yansıtmaktadır. Olguların %20,3’ünde ise 124µg/dL’nin de üzerinde saptanarak (*egzajere*) adrenarş ile uyumlu olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7: Tüm olguların prematür pubarş riskini arttıran faktörleri

Değişkenler	n: 60	Sayı	%
Doğum Haftası	Preterm	10	16,7
	Term	50	83,3
Doğum Ağırlığı	Düşük	12	20,0
	Normal	48	80,0
Annede PCOS Tanısı	Yok	51	85,0
	Var	9	15,0
%VKİ	<110	27	45,0
	110-120	16	26,7
	>120	17	28,3
Genetiğe Uyum	<1	28	46,7
	≥1	32	53,3
KY/TY	<1,2	44	73,3
	≥1,2	16	26,7
DHEA-S	<35	6	10,2
	35-124	41	69,5
	>124	12	20,3

%55



Şekil 8: Tüm olguların prematür pubarş risk faktörü yüzdeleri

Tablo 8: Prematür Pubarş ile Başvuran Tüm Olgularda DHEA-S Düzeyinin Klinik ile İlişkisi

Değişkenler		DHEA-S		p değeri
		Ort.±SS	Ortanca (Min.- Maks.)	
Doğum Haftası	Preterm	116,18±34,08	114,05 (62,00-164,00)	0,016 ^a
	Term	83,56±38,74	77,70 (19,00-200,00)	
Doğum Ağırlığı	≤2500	119,43±30,74	113,80 (73,00-164,00)	0,004 ^a
	>2500	82,13±38,44	77,05 (19,00-200,00)	
%VKİ	<110	92,37±38,08	92,20 (19,00-164,00)	0,656 ^b
	110-120	80,74±43,21	83,65 (22,00-158,00)	
	>120	91,91±39,96	84,60 (47,00-200,00)	
Annede PCOS Tanısı	Yok	89,38±41,65	87,30 (19,00-200,00)	0,577 ^a
	Var	87,43±28,09	80,70 (55,00-128,00)	
KY/TY	<1,2	90,05±40,01	89,35 (19,00-200,00)	0,753 ^a
	≥1,2	86,27±39,95	80,70 (22,00-164,00)	

a:Student-t testi, b: Kruskal Wallis testi

Doğum haftasına göre ayrılan gruplar DHEA-S nicel değişkeni açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,016). Preterm grupta DHEA-S düzeyleri term doğanlardan daha yüksektir. Benzer durum doğum ağırlığı grupları arasında da saptanmış olup, DHEA-S nicel değişkeni açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,004). Doğum ağırlığı ≤2500gr olan grupta DHEA-S düzeyleri, normal kiloda doğan bebeklerden daha yüksek bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 9: DHEA-S düzeyinin VKİ, %VKİ, kemik yaşı ve doğum ağırlığı ile korelasyonu

	DHEA-S	
	r	p
VKİ	0,132	0,318
%VKİ	0,088	0,506
Kemik Yaşı	0,229	0,081
Doğum Ağırlığı	-0,411	0,001

DHEA-S düzeyleri ile VKİ, %VKİ, kemik yaşı arasında korelasyon bulunmazken, doğum ağırlığı ve DHEA-S düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (*Tablo 9*).

Tablo 10'da çalışmaya alınan ve izlemde telarş eklenen 30 olgunun telarş başlangıç yaşı, doğum haftası, doğum ağırlığı, annede PCOS tanısı varlığı, %VKİ, genetiğe uyumları, kemik yaşının takvim yaşına oranı ve başvurudaki DHEA-S düzeyleri ayrıntılı olarak verilmiştir. İzlemde telarş eklenen 30 olgunun doğum ağırlıkları ortalama 2962 ± 642 gramdı. Telarş başlangıç yaşı ortalama $7,75\pm0,84$ desimal yaştı. Olguların genetiğe uyumu ortalama $1,33\pm0,85$ 'ti. KY/TY oranı ortalama $1,16\pm0,15$ 'ti ve DHEA-S ortalamaları $87,51\pm44,79\mu\text{g/dL}$ saptandı.

Tablo 11 ve *Şekil 9*'da izlemde telarş eklenen olguların risk faktörleri ve dağılımları verilmiştir. Prematür pubarş ile başvuran ve izlemde telarş eklenen 30 hastanın %13,3'ü pretermdi. Hastaların %23,3'ü düşük doğum ağırlığına sahipti. %16,7'sinin annesinde PCOS tanısı mevcuttu. Hastaların %56,7'si fazla kilolu veya obez kategorisindeydi. Genetiğinden sapmış olarak %66,7'si hızlı büyüyordu. Olguların %36,7'sinin kemik yaşının takvim yaşına oranı +2SD'den ileriye. Hastaların %65,5'inde biyokimyasal adrenarş mevcutken, %20,7'sinde DHEA-S düzeyinin abartılı (*egzajere*) olduğu görülmüştür (*Tablo 11*).

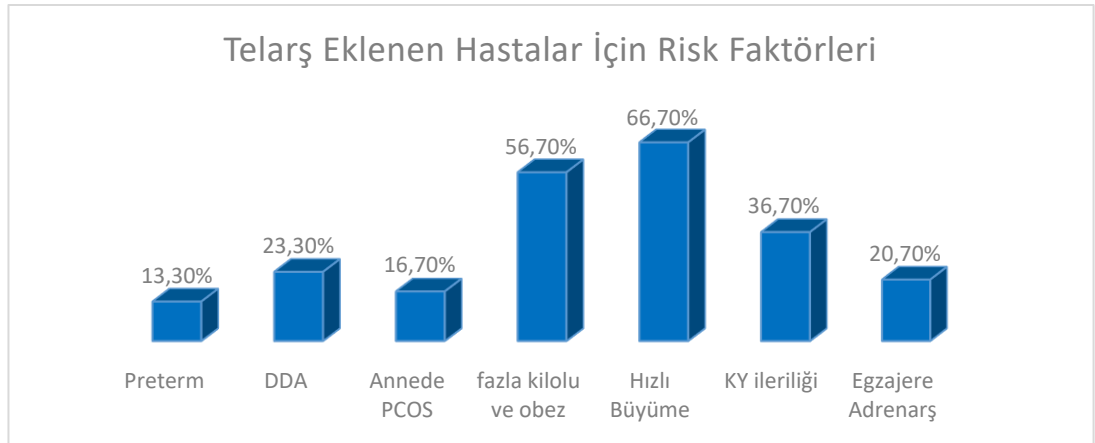
Tablo 10: Prematür pubarş ile başvuran ve izlemde telarş eklenen olguların antropometrik, demografik ve laboratuvar verileri (n:30)

Hasta No	Doğum Haftası	Doğum Ağırlığı	Annede PCOS Tanısı	Telarş Yaşı	%VKİ	Genetiğe Uyum	KY/TY	DHEA-S (µg/dL)
2	Term	2500	Yok	6,4	115	2,07	1,56	72,9
5	Preterm	1800	Yok	6,2	108,4	-0,69	1,17	145,5
6	Term	3030	Yok	7,8	136,18	0,88	1,08	76,4
7	Term	3200	Yok	8,1	112,4	1,84	0,97	43,1
9	Term	3030	Yok	7,4	138,6	1,1	0,96	85,5
11	Term	1950	Yok	7,7	98,9	1,38	1,28	
13	Term	3260	Yok	9,7	84,76	-0,04	1,03	29,6
14	Term	3000	Yok	6	108	1,58	1	63
16	Term	3480	Yok	8,2	128,8	1,12	1,14	199,9
17	Term	2900	Yok	8,4	98,2	0,51	1,05	58,8
18	Term	3300	Yok	7,5	115,00	2,15	1,1	92,6
19	Preterm	1700	Yok	7,8	100,28	0,81	1,21	163,9
21	Term	3300	Yok	7,3	121,4	0,81	1,34	83,1
22	Term	2300	Yok	7	103,63	2,14	1,45	98
23	Term	3200	Yok	6,9	113	2	1,18	28,7
26	Term	3200	Var	8,2	160	2,12	1,1	61,8
28	Term	3650	Var	8	151,07	0,88	1,2	105,3
32	Term	3500	Var	9,2	117,08	-0,03	0,9	101,5
33	Term	2700	Yok	8,6	127	2,39	1,2	51,8
34	Term	3600	Yok	8,4	92,83	1,67	1,24	45,4
38	Term	3870	Yok	8,5	117	-0,01	1,15	29,5
42	Term	2600	Yok	7,5	94,52	1,68	0,97	115,7
46	Preterm	2450	Yok	7,6	143	0,6	1,16	95,4
48	Term	3140	Yok	7,3	165,4	1,07	1,06	163
49	Term	3300	Yok	8,5	96,52	2,92	1,11	19,2
51	Term	3850	Var	8,6	122,05	1,62	1,14	74,7
52	Term	3160	Var	7,7	151	2,48	1,39	127,5
57	Term	2990	Yok	8,1	84,8	1,87	1,4	71
59	Preterm	1300	Yok	6,9	105,72	1,1	1,12	139,9
60	Term	3600	Yok	7	98,87	2,1	1,2	95,3
Ortalama		2962		7,75	116,98	1,33	1,16	87,51
STD Sapma		642,96		0,84	21,72	0,85	0,15	44,79
Ortanca		3150		7,75	114	1,48	1,145	83,1

Tablo 11: Telarş Eklenen Hastalar için Risk Belirleyici Bulgular

Değişkenler	n: 30	Sayı	%
Doğum Haftası	Preterm	4	13,3
	Term	26	86,7
Doğum Ağırlığı	Düşük	7	23,3
	Normal	23	76,7
Annede PCOS Tanısı	Yok	25	83,3
	Var	5	16,7
%VKİ	<110	13	43,3
	110-120	6	20,0
	>120	11	36,7
Genetiğe Uyum	<1	10	33,3
	≥1	20	66,7
KY/TY	<1,2	19	63,3
	≥1,2	11	36,7
DHEA-S	<35	4	13,8
	35-124	19	65,5
	>124	6	20,7

%56,7



Şekil 9: Telarş eklenen olguların risk faktörü yüzdeleri

Tablo 12'de çalışmaya alınan ve izlemde 6 aydan kısa sürede telarş eklenen 11 olgunun telarş başlangıç yaşı, doğum haftası, doğum ağırlığı, annede PCOS tanısı varlığı, %VKİ, genetiğe uyumları, kemik yaşının takvim yaşına oranı ve başvuruadaki DHEA-S düzeyleri ayrıntılı olarak verilmiştir. Olguların doğum ağırlıkları ortalama 2730 ± 666 gramdı. Telarş başlangıç yaşı ortalama $7,40\pm0,61$ desimal yaştı. Olguların genetiğe uyumu ortalama $1,24\pm0,86$ 'ydı. KY/TY ortalama $1,20\pm0,18$ 'di ve DHEA-S ortalamaları $112,42\pm36,96\mu\text{g/dL}$ 'ydi.

Tablo 12: Prematür pubarş ile başvuran ve 6 aydan önce pubarşa telarş eklenen olguların antropometrik, demografik ve laboratuvar verileri (n:11)

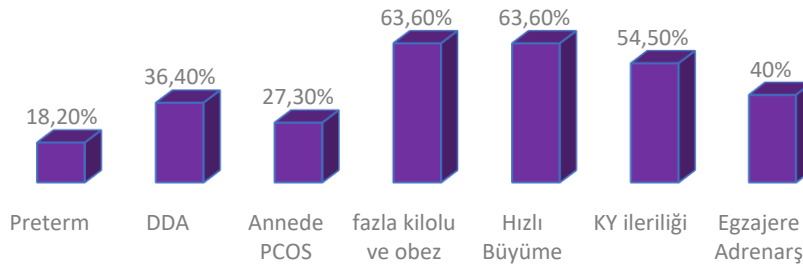
HASTA NO	Doğum Haftası	Doğum Ağırlığı	Annede PCOS Tanısı	Telarş Yaşı	%VKİ	Genetiğe Uyum	KY/TY	DHEA-S ($\mu\text{g/dL}$)
2	Term	2500	Yok	6,4	115	2,07	1,56	72,9
5	Preterm	1800	Yok	6,2	108,4	-0,69	1,17	145,5
9	Term	3030	Yok	7,4	138,6	1,1	0,96	85,5
11	Term	1950	Yok	7,7	98,9	1,38	1,28	
19	Preterm	1700	Yok	7,8	100,28	0,81	1,21	163,9
21	Term	3300	Yok	7,3	121,4	0,81	1,34	83,1
26	Term	3200	Var	8,2	160	2,12	1,1	61,8
28	Term	3650	Var	8	151,07	0,88	1,2	105,3
42	Term	2600	Yok	7,5	94,52	1,68	0,97	115,7
48	Term	3140	Yok	7,3	165,4	1,07	1,06	163
52	Term	3160	Var	7,7	151	2,48	1,39	127,5
Ortalama		2730		7,40	127,68	1,24	1,20	112,42
STD Sapma		666,27		0,61	26,32	0,86	0,18	36,96
Ortanca		3030		7,5	121,4	1,1	1,2	110,5

Tablo 13: ≤6 ay Pubarşa Telarş Eklenen Hastalar için Tanımlayıcılar

Değişkenler	n: 11	Sayı	%
Doğum Haftası	Preterm	2	18,2
	Term	9	81,8
Doğum Ağırlığı	Düşük	4	36,4
	Normal	7	63,6
Annede PCOS Tanısı	Yok	8	72,7
	Var	3	27,3
%VKİ	<110	4	36,4
	110-120	1	9,1
	>120	6	54,5
Genetiğe Uyum	<1	4	36,4
	≥1	7	63,6
KY/TY	<1,2	5	45,5
	≥1,2	6	54,5
DHEA-S	<35	-	-
	35-124	6	60,0
	>124	4	40,0

%63,6

6 Aydan Önce Telarş Eklenen Hastalar İçin Risk Faktörleri



Şekil 10: 6 aydan önce telarş eklenen olguların risk faktörü yüzdeleri

Tablo 13 ve Şekil 10’da 6 aydan önce pubarşa telarş eklenen olguların risk faktörleri ve dağılımları verilmiştir. Prematür pubarş ile başvuran ve izlemde 6 aydan kısa sürede telarş eklenen 11 hastanın %18,2’si pretermdi. Hastaların %36,4’ü düşük doğum ağırlığına sahipti. %27,3’ünün annesinde PCOS tanısı mevcuttu. Hastaların %63,6’sı fazla kilolu veya obez kategorisindeyken %63,6’sının genetiğinden sapsmış

olarak hızlı büyüdüğü saptandı. Olguların %54,5'inin kemik yaşının takvim yaşına oranı +2 SD'den ileriydi. Hastaların %60'ında biyokimyasal adrenarş mevcutken %40'ının DHEA-S düzeyinin abartılı (*egzajere*) olduğu görülmüştür (*Tablo 13*).

Tablo 14'te çalışmaya alınan ve izlemde 6 aydan uzun sürede telarş eklenen 19 olgunun telarş başlangıç yaşı, doğum haftası, doğum ağırlığı, annede PCOS tanısı varlığı, %VKİ, genetiğe uyumları, kemik yaşının takvim yaşına oranı ve başvurudaki DHEA-S düzeyleri ayrıntılı olarak verilmiştir. Olguların doğum ağırlıkları ortalama 3096±606gramdı. Telarş başlangıç yaşı ortalama 7,95±0,90 desimal yaştı. Olguların genetiğe uyumu ortalama 1,39±0,87'ydi. KY/TY ortalama 1,13±0,13'tü ve DHEA-S ortalamaları 74,41±43,72µg/dL'ydi.

Tablo 14: Prematür pubarş ile başvuran ve 6 aydan daha sonra pubarşa telarş eklenen olguların antropometrik, demografik ve laboratuvar verileri (n:19)

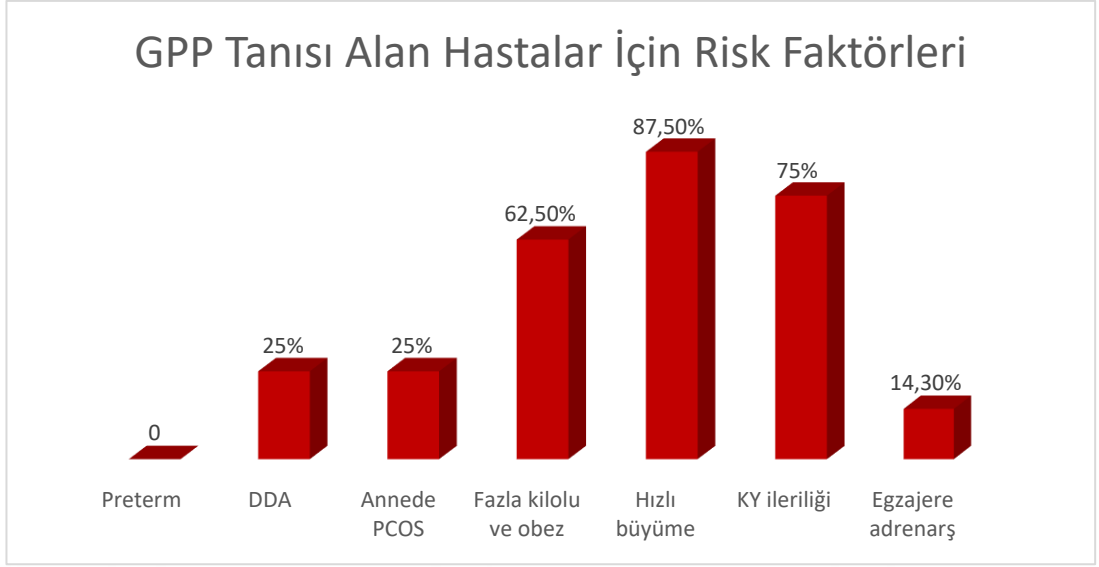
HASTA NO	Doğum Haftası	Doğum Ağırlığı	Annede PCOS Tanısı	Telarş Yaşı	%VKİ	Genetiğe Uyum	KY/TY	DHEA-S (µg/dL)
6	Term	3030	Yok	7,8	136,18	0,88	1,08	76,4
7	Term	3200	Yok	8,1	112,4	1,84	0,97	43,1
13	Term	3260	Yok	9,7	84,76	-0,04	1,03	29,6
14	Term	3000	Yok	6	108	1,58	1	63
16	Term	3480	Yok	8,2	128,8	1,12	1,14	199,9
17	Term	2900	Yok	8,4	98,2	0,51	1,05	58,8
18	Term	3300	Yok	7,5	115,00	2,15	1,1	92,6
22	Term	2300	Yok	7	103,63	2,14	1,45	98
23	Term	3200	Yok	6,9	113	2	1,18	28,7
32	Term	3500	Var	9,2	117,08	-0,03	0,9	101,5
33	Term	2700	Yok	8,6	127	2,39	1,2	51,8
34	Term	3600	Yok	8,5	92,83	1,67	1,24	45,4
38	Term	3870	Yok	8,5	117	-0,01	1,15	29,5
46	Preterm	2450	Yok	7,6	143	0,6	1,16	95,4
49	Term	3300	Yok	8,5	96,52	2,92	1,11	19,2
51	Term	3850	Var	8,6	122,05	1,62	1,14	74,7
57	Term	2990	Yok	8,1	84,8	1,87	1,4	71
59	Preterm	1300	Yok	6,9	105,72	1,1	1,12	139,9
60	Term	3600	Yok	7	98,87	2,1	1,2	95,3
Ortalama		3096,31		7,95	110,78	1,39	1,13	74,41
STD Sapma		606,20		0,90	16,26	0,87	0,13	43,72
Ortanca		3200		8,1	112,4	1,62	1,14	71

Tablo 15'te prematür pubarş nedeni ile izleme alınan ve izlemde gerçek puberte prekoks tanısı alan 8 olgunun telarş başlangıç yaşı, doğum haftası, doğum ağırlığı, annede PCOS tanısı varlığı, %VKİ, genetiğe uyumları, kemik yaşının takvim yaşına oranı ve başvurudaki DHEA-S düzeyleri ayrıntılı olarak verilmiştir. Olguların doğum ağırlıkları ortalama 3081 ± 608 gramdı. Telarş başlangıç yaşı ortalama $7,48\pm 0,70$ desimal yaşı. Olguların genetiğe uyumu ortalama $1,81\pm 0,52$ 'ydi. KY/TY ortalama $1,30\pm 0,15$ 'ti ve DHEA-S ortalamaları $88,15\pm 19,80\mu\text{g/dL}$ 'ydi.

Tablo 15: Prematür pubarş ile takip edilen ve izlemde gerçek puberte prekoks tanısı alan olguların antropometrik, demografik ve laboratuvar verileri (n:8)

HASTA NO	Doğum Haftası	Doğum Ağırlığı	Annede PCOS Tanısı	Telarş Yaşı	%VKİ	Genetiğe Uyum	KY/TY	DHEA-S ($\mu\text{g/dL}$)
2	Term	2500	Yok	6,4	115	2,07	1,56	72,9
11	Term	1950	Yok	7,7	98,9	1,38	1,28	
18	Term	3300	Yok	7,5	115,00	2,15	1,1	92,6
21	Term	3300	Yok	8,6	121,4	0,81	1,34	83,1
51	Term	3850	Var	7,7	122,05	1,62	1,14	74,7
52	Term	3160	Var	8,1	151	2,48	1,39	127,5
57	Term	2990	Yok	6,9	84,8	1,87	1,4	71
60	Term	3600	Yok	7	98,87	2,1	1,2	95,3
Ortalama		3081,25		7,48	113,37	1,81	1,30	88,15
STD Sapma		608,02		0,70	19,98	0,52	0,15	19,80
Ortanca		3230		7,6	115,00	1,97	1,31	83,1

Tablo 16 ve *Şekil 11*'de GPP tanısı alan olguların risk faktörleri ve dağılımları verilmiştir. Gerçek puberte prekoks tanısı alan 8 olgunun tamamı term doğum öyküsüne sahipti. %25'inde düşük doğum ağırlığı öyküsü mevcuttu. %25'inin annesinde PCOS öyküsü vardı. Hastaların %62,5'i fazla kilolu veya obez kategorisindeydi. %87,5'inin büyümesi genetiğinden sapmıştı. Hastaların %75'inin kemik yaşının takvim yaşına oranı +2 SD'den ileriye. Hastaların %85,7'sinde biyokimyasal adrenarş mevcutken %14,3'ünde DHEA-S düzeyinin abartılı (*egzajere*) olduğu görülmüştür (*Tablo 16*).



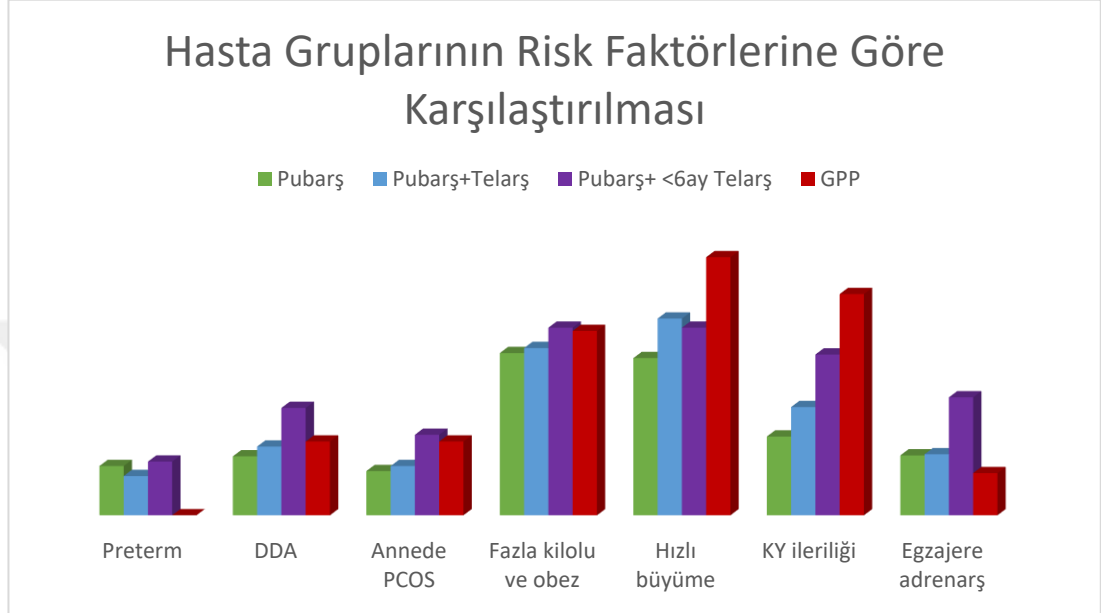
Şekil 11: GPP tanısı alan olguların risk faktörü yüzdeleri

Tablo 16: Gerçek Puberte Prekoks Tanısı Alan Hastalar için Tanımlayıcılar

Değişkenler	n: 8	Sayı	%
Doğum Haftası	Term	8	100,0
Doğum Ağırlığı	Düşük	2	25,0
	Normal	6	75,0
Annede PCOS Tanısı	Yok	6	75,0
	Var	2	25,0
%VKİ	<110	3	37,5
	110-120	2	25,0
	>120	3	37,5
Genetiğe Uyum	<1	1	12,5
	≥1	7	87,5
KY/TY	<1,2	2	25,0
	≥1,2	6	75,0
DHEA-S	<35	-	-
	35-124	6	85,7
	>124	1	14,3

%62,5

Şekil 12’de tüm olguların, pubarşa telarş eklenenlerin, pubarşa telarşın 6 aydan önce eklenenlerin ve GPP tanısı alanların risk faktörlerinin yüzdeleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir.



Şekil 12: Tüm olguların, pubarşa telarş eklenenlerin, pubarşa telarşın 6 aydan önce eklenenlerin ve GPP tanısı alanların risk faktörlerinin yüzdelerinin karşılaştırması

Tablo 17: Telarş Eklenenler ile İzole Pubarş Arasındaki İlişki

Değişkenler		Grup				p değeri
		Telarş Eklenenler (n:30)		İzole Pubarş (n:9)		
		Sayı	%	Sayı	%	
Doğum Haftası	Preterm	4	13,3	3	33,3	0,319 ^a
	Term	26	86,7	6	66,7	
Annede PCOS Tanısı	Yok	25	83,3	7	77,8	0,653 ^a
	Var	5	16,7	2	22,2	

a: Fisher-exact testi

Tablo 17’de iki grup arasında Doğum haftası ve Annede PCOS Tanısı değişkenleri ile anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,319 ve p=0,653).

Tablo 18: Telarş Eklenenler ile İzole Pubarş Arasındaki İlişki

Değişkenler	Grup				p değeri
	Telarş Eklenenler (n:30)		İzole Pubarş (n:9)		
	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	
Doğum Ağırlığı	2962,00±642,96	3150,00 (1300,00-3870,00)	2570,00±876,14	2800,00 (1060,00-3380,00)	0,301 ^b
%VKİ	116,98±21,72	114,00 (84,76-165,40)	102,67±17,30	96,68 (79,86-124,80)	0,079 ^a
Genetiğe Uyum	1,34±0,86	1,48 (-0,69-2,92)	0,92±1,07	0,73 (-0,10-3,30)	0,230 ^a
KY/TY	1,16±0,15	1,15 (0,90-1,56)	1,10±0,13	1,14 (0,94-1,28)	0,276 ^a
DHEA-S	87,52±44,80	83,10 (19,20-199,90)	91,44±34,24	89,60 (46,60-153,30)	0,811 ^a

a:Student-t testi, b:Mann-Whitney U testi

Tablo 18’de hiçbir değişken bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 19: ≤6 Ay Pubarşa Telarş Eklenenler ile >6 Ay Pubarşa Telarş Eklenenler Arasındaki İlişki

Değişkenler		Pubarşa Telarş Eklenenler				p değeri
		≤6 ay (n:11)		>6 ay (n:19)		
		Sayı	%	Sayı	%	
Doğum Haftası	Preterm	2	18,2	2	10,5	0,611 ^a
	Term	9	81,8	17	89,5	
Annede PCOS Tanısı	Yok	8	72,7	17	89,5	0,327 ^a
	Var	3	27,3	2	10,5	

a:Fisher-exact testi

İki grup arasında hiçbir değişken bakımından anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 19).

Tablo 20: ≤6 Ay Pubarşa Telarş Eklenenler ile >6 Ay Pubarşa Telarş Eklenenler Arasındaki İlişki

Değişkenler	Grup				p değeri
	≤6 ay (n:11)		>6 ay (n:19)		
	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	
Doğum Ağırlığı	2730,00±666,27	3030,00 (1700,00-3650,00)	3096,32±606,20	3200,00 (1300,00-3870,00)	0,135 ^b
%VKİ	127,69±26,32	121,40 (94,52-165,40)	110,78±16,27	112,40 (84,76-143,00)	0,074 ^a
Genetiğe Uyum	1,25±0,87	1,10 (-0,69-2,48)	1,39±0,88	1,60 (-0,04-2,92)	0,667 ^a
KY/TY	1,20±0,18	1,20 (0,96-1,56)	1,14±0,13	1,14 (0,90-1,45)	0,264 ^a
DHEA-S	112,42±36,97	110,50 (61,80-163,90)	74,41±43,73	71,00 (19,20-199,90)	0,027^a

a: Student-t testi, b:Mann-Whitney U testi

Pubarşa telarş eklenen iki grup arasında DHEA-S düzeyleri bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,027). Altı aydan önce pubarşa telarş eklenenlerin DHEA-S düzeyleri, 6 aydan sonra pubarşa telarş eklenenlere göre daha yüksektir (Tablo 20).

5. TARTIŞMA

Puberte, çoklu genetik ve çevresel faktörler ile hormonal mekanizmalar tarafından düzenlenen karmaşık bir gelişimsel değişim sürecidir. Erken ergenlik için yaş sınırı literatürde kızlarda 8 yaşından önce pubertal bulguların görülmesi olarak belirlenmiştir (10, 12, 42, 47-49). Ancak bu yaş sınırı hakkında tartışmalar sürmektedir (47). Buna karşın pubarş başlangıç yaşının 8 yaşından önce olması günümüzde klasik olarak erken ve değerlendirilmesi gereken bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde 2012 yılında, 4 - 8 yaş arası 820 kızda yapılan bir çalışmada prematür pubarş prevalansı %4.3 olarak bulunmuştur (5).

Prematür pubarş tanılı 82 Kafkas kızın dahil edildiği 2019 yılında yapılan çalışmada pubarş başlangıç yaşının ortalama 7,3 desimal yaş olduğu görülmüştür (50). 2018 yılında İspanya’da prematür pubarş tanılı 67 kızın dahil edildiği çalışmada ise pubarş başlangıç yaşı ortalama 7,1 desimal yaş olarak bildirilmiştir (42). Oettingen ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada kızlarda prematür pubarş başlangıç yaşı $6,56 \pm 1,51$ desimal yaş olarak bulunmuştur(51). Neville ve arkadaşlarının çalışmasında ise kızlarda prematür pubarş başlangıç yaşı ortalaması 6,7 desimal yaş olarak bulunmuştur(52). Prematür pubarş ile başvuran kız olguların pubertal değişimini ve altta yatan faktörlerini incelediğimiz çalışmamıza dahil edilen 60 kız olgunun pubarş başlangıç yaşı ortalamaları ise $6,93 \pm 0,79$ desimal yaştı. İngiltere’de yapılan bir çalışmada prematür pubarş ile takibe alınan ve 2 yılın sonunda izole pubarş olarak kalan kız olguların pubarş başlangıç yaşı ortalama $7,2 \pm 1,9$ desimal yaş olarak bulunmuştur (33). Bizim çalışmamızda ise 2 yıllık izlemin sonunda izole pubarş olarak kalan olguların pubarş başlangıç yaşı ortalama $6,94 \pm 0,86$ desimal yaş olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların hepsinde saptanan başlangıç yaşı benzer olup 6,5-7,5 yaş aralığındadır.

Fetüsün intrauterin ortamının uzun dönemde sağlık açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Besinlere, oksijene veya plasental hormonlara intrauterin maruziyet bir dizi kronik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bununla ilgili olarak Barker hipotezi, gebelik yaşına göre küçük doğan veya yaşamın ilk yılında yetersiz büyüme gösteren çocukların ileri yaşlarda; hipertansiyon, glukoz intoleransı ve diabetes mellitus geliştirme veya

kardiyovasküler hastalıktan ölme riskinin arttığını ileri sürmektedir (53). İntrauterin maruziyetlerin puberteyi etkilediğini savunan ilk çalışma olan Persson ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı çalışmada DDA ile doğan kızların, puberte başlangıç yaşlarının ve menarşlarının normal kızlardan 5 ay daha erken olduğu saptanmıştır (54). Daha sonraki çalışmalarda da preterm doğum, DDA, SGA ve İUGR öyküsü prematür pubarş için predispozan faktör olarak kabul edilmiştir (6, 55-57). Santos-Silva ve arkadaşlarının çalışmasında prematür pubarş ile izlenen kızların doğum ağırlıkları ortalama 2945gr olarak bulunmuştur (50). Oettingen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada prematür pubarş ile izlenen kızların doğum ağırlıkları ortalaması 3236 ± 889 gr iken bu hastaların %13'ünün preterm olduğu belirtilmiştir; ancak preterm sınırı çalışmada 36 GH ve altı olarak alınmıştır (51). Fransa'da yapılan bir çalışmada prematür pubarş tanılı kızların %18,7'sinin doğum ağırlığının 10. persentilin altında olduğu saptanmıştır(57). Bizim kohortumuzun doğum ağırlığı ortalaması $2918,83 \pm 644,22$ gr olup, %16,7'sinin doğum haftası 37 GH ve altındaydı. Kohortumuzda pubarş ile başvuran olguların %20'sini DDA'lı olgular oluşturmaktaydı. Bu oranlar literatür ile oldukça uyumludur. İntrauterin büyüme ile prematür pubarş arasında bir ilişki olup olmadığı konusu aslında hala tartışmalıdır. Ancak hemen hemen bir çok çalışmada görülme sıklığına dikkat çekilmektedir.

Fazla kiloluluk ve obezitenin hormonal aksın erken aktive olmasına ve pubertenin başlamasına neden olduğu önceki birçok çalışmada ileri sürülmektedir (19, 23, 41, 52, 58). Rosenfield ve arkadaşları; normal VKİ'ye sahip kızlarda; prematür telarş görülme sıklığıyla kıyaslandığında pubarşın daha az sıklıkta görüldüğünü ve erken ergenlik bulguları olan aynı yaştaki ortalama kilolu bir kıza göre; fazla kilonun yaklaşık 1,5 kat ve obezitenin yaklaşık 2 kat daha yaygın olduğu sonucuna varmışlardır (58). Benzer şekilde Atay ve arkadaşları da prematür pubarştan ziyade prematür telarşta VKİ artışı ile anlamlı artış bildirmişlerdir (5). Buna karşın Avusturalya'da yapılan bir çalışmada prematür pubarş tanısı ile takip edilen çocukların %65'inin fazla kilolu veya obez olduğu saptanmıştır (52). Santos-Silva ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında prematür pubarş tanısı ile takibe alınan kız olguların %60'ı fazla kilolu veya obez grubundaydı (50). Fransa'da prematür pubarş tanılı kızlarla yapılan bir çalışmada olguların %32,5'inin obez olduğu saptanmıştır (57). Utriainen ve arkadaşlarının çalışmasında prematür pubarş tanısı ile takip edilen Kuzey

Avrupalı kızların normal pubertal seyir gösteren kızlarla yapılan kıyaslamasında %VKİ'leri %114'e karşı %104 ile anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (41). Tüm bu çalışmalar ile uyumlu olarak çalışmamızda pubarş ile başvuran olguların %55'i fazla kilolu ve/veya obez sınıftaydı. Bu bulgu daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi obezitenin pubarşı tetiklediğini desteklemektedir (1, 19, 27-29, 36, 37, 41, 59, 60).

Son yıllarda besin türlerinin, endokrin bozucuların ve kimyasalların; hem prematür pubarş hem de pubertenin başlangıcını ve temposunu etkileyebildiğini gösteren araştırmalarda artış vardır (7, 18, 19). Çalışmamızın geriye dönük olması nedeniyle besin içerikleri ile erken pubertenin ve prenatür pubarşın ilişkisi değerlendirilememiştir.

Erken pubertenin kemik yaşını ilerlettiği ve erken olgunlaşmaya neden olduğu bilinmektedir. Ferran ve arkadaşlarının çalışmasında pubarş ile izlenen kızların %20'sinin kemik yaşının ileri olduğu saptanmıştır(29). Oettigen ve arkadaşlarının çalışmasında pubarş ile izlenen kızların kemik yaşının takvim yaşına oranı $0,97 \pm 0,90$ olduğu görülmüştür (51). Bizim çalışmamızda KY/TY $1,10 \pm 0,15$ olarak bulunmuştur. Yine çalışmamızda olguların %26,7'sinin KY/TY oranı +2 SD'den ileri iken; 2 yılın sonunda izole pubarş olarak kalan hastalarda bu oranın %22,2'ye kadar düştüğü, telarş eklenen ve GPP tanısı alanlarda ise %75'e kadar çıktığı görülmüştür. Pubarş ile başvuran olguların %53,3'ünün genetiğinden saparak hızlı büyüdüğü saptanmıştır. Pubertenin zamanlamasının erkene kaymasının nihai boyda kayıplara neden olacağını söyleyen çalışmalar olmakla birlikte genellikle erkence puberteli olgularda boy kayıpları olmaz (1, 4, 42). Nitekim bizim olgularımızda hedef boy ile öngörülen son boylar kemik yaşı ileriliğine rağmen uyumludur. Erdev ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada erkence puberteli olgular son nihai boylarına kadar izlenmiş ve hedef boylarda kayıp olmadığı gösterilmiştir (61). Göktuğ ve arkadaşlarının 117 prematür pubarşlı olguda yaptığı çalışmada da term olgularda pubertal sıçrama ve erişkin boyun etkilenmediği gözlenmiştir (7). Santos-Silva ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada aşırı kilolu veya obez prematür pubarşlı kızların daha ileri kemik yaşına sahip olduğu ve normal VKİ'li prematür pubarşlı kızlara göre daha yüksek androjen (DHEA-S ve Androstenedion) seviyeleri olduğu gösterilmiş ve kemik yaşı ilerlemesi ile DHEA-S arasında pozitif ilişki saptanmıştır (50).

Prematür pubarşlı kızlarda puberte sonrasında anovulasyon, fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm ve metabolik sendrom görülme sıklığında artış vardır. Özellikle metabolik sendrom puberte öncesinde de kendini gösterebilir. Bu kızlarda hiperinsülinizmin SHBG ve IGFBP-1 düzeylerini düşürdüğü; adrenal ve ovaryan hiperandrojenizme yol açarak daha sonraki dönemlerde PCOS'a neden olabileceği İbanez'in yapmış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (24, 27, 28, 55). Prematür pubarşın genetik analiz ile kanıtlanmış bir tanısı olmasa da pozitif aile öyküsü olanlarda sık görüldüğü gösterilmiştir. Ferran ve arkadaşlarının çalışmasında pozitif aile öyküsü %9,6 iken annelerin menarş yaşı ortalaması $12,2\pm 1,5$ olduğu görülmüştür (29). Bizim çalışmamızda pubarş ile başvuranların %15'inin annesinde PCOS öyküsü vardı ve anne menarş yaşı ortalama $12,98\pm 1,23$ desimal yaş ile normaldi.

Literatürde serum DHEA-S düzeyinin $40\mu\text{g/dL}$ 'nin üzerinde olması biyokimyasal adrenarşın bulgusu kabul edilirken, $222\mu\text{g/dL}$ 'nin üzerinde olması abartılı (*egzajere*) adrenarş olarak kabul edilmiştir (2, 12, 33, 45). Buna karşın son yıllarda adrenarşın yaşa ve pubertal evreye göre yorumlanması gerektiği vurgulanmaktadır. Ülkemizin normallerinin bulunması nedeniyle çalışmamızda Türk çocukları için standardize edilmiş yaşa, cinsiyete ve puberte evresine göre belirlenen DHEA-S sınır değerleri kullanılmıştır (45). Normal adrenarş olarak $35-124\mu\text{g/dL}$ arasını, egzajere adrenarş olarak ise $124\mu\text{g/dL}$ 'nin üzerini kabul ettik (45). Santos-Silva ve arkadaşlarının prematür pubarş tanılı kızlarla yaptıkları çalışmalarında DHEA-S düzeyini ortalama $102\mu\text{g/dL}$ olarak hesaplamışlardır (50). Oettigen ve arkadaşlarının çalışmasında prematür pubarş tanısı ile takibe alınan kızların DHEA-S düzeyi ortalama $65,1\pm 35,9\mu\text{g/dL}$ iken; bizim çalışmamızda DHEA-S düzeyleri ortalama $89,09\pm 39,68\mu\text{g/dL}$ olarak bulunmuştur (62). Olguların %69,5'inin serum DHEA-S düzeyi pubertal evreye ve cinsiyete göre Türk çocuklarında biyokimyasal adrenarşın başladığı düzeydeyken; %20,3'ünün serum DHEA-S düzeyi abartılı adrenarş kabul edilen düzeydeydi (45).

Birçok vaka-kontrol çalışmasında gebelik yaşına göre küçük doğan çocuklar ile gebelik yaşına uygun büyüklükte doğan akranları kıyaslandığında, intrauterin yetersiz büyüme öyküsü olanlarda daha yüksek androjen seviyesi olduğu belgelenmiştir (63, 64). Çalışmamızda da serum DHEA-S düzeyleri ile doğum ağırlığı ve doğum haftaları istatistiksel olarak kıyaslandığında DDA veya prematürite öyküsü

olanlarda DHEA-S düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu intrauterin programlanma ile erken sürrenal olgunlaşmanın ilişkisini desteklemektedir.

Santos-Silva ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınlanan 82 kızın ve 15 erkeğin alındığı çalışmalarında obezite kızların %29'unda, erkeklerin %49'unda mevcut bulunmuş ve serum DHEA-S düzeyi fazla kilolu ve obezlerde normal VKİ'dekilere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (50). Bizim çalışmamızda fazla kiloluluk ve obezite ile DHEA-S düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeni hasta sayımızın kısıtlılığından veya sadece kız çocuklarının çalışmaya alınmasından dolayı olabilir.

Pere ve arkadaşları prematür adrenarş öyküsü olan Finli kızlarda ortalama menarş yaşının normal popülasyona göre 6 ay erken olduğunu bildirmişlerdir (65). Ibanez ve arkadaşları Katalan prematür adrenarş tanılı kızlarda yerel popülasyona göre daha erken menarş görüldüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca prematür pubarş tanılıların arasında düşük doğum ağırlığı olanlarda daha erken menarş gözlenmiştir(6, 65). İbanez ve arkadaşları 12 yaşından önce menarşın, DDA'lı prematür pubarşlı kızlarda kontrol grubuna göre üç kat daha sık (~%75 - ~%25) olduğunu göstermiştir(6). Başka bir çalışmada ise normal doğum ağırlığı olanlara göre DDA olanlarda prematür pubarş görüldüğünde; pubertenin daha erken başladığı ve daha hızlı geçtiği, menarşın yaklaşık 8-10 ay erken görüldüğü ve yetişkin boyunun ortalama 6.5 cm (~1 SD) azaldığı gösterilmiştir (4).

Pubarş ile başvuran 60 olgunun 30'una (%50) iki yıllık izlemde telarş eklendiği görülmüştür. Bunların 11'ine (%36,6) izlemin ilk 6 ayında telarş eklenmiştir. İzlemde 8 olguya (%13) gerçek puberte prekoks (GPP) tanısı konulmuştur ve bu olgulardan 5'inin (%62) tanısı ilk 6 ay içinde konulup tedavisi başlanmıştır. Prematür pubarş tanısı ile takip edilen olguların izleminde ilk 6 aylık sürenin GPP tanısı açısından en kritik zaman olduğu sonucuna varılmıştır.

Pubarşa telarş eklenen vakalar, telarş eklenme zamanı açısından istatistiksel olarak kıyaslandığında; pubarşa 6 ay içinde telarş eklenen olguların DHEA-S düzeyinin 6 aydan sonra telarş eklenenlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Serum DHEA-S düzeylerinin İUGR, DDA, SGA öyküsü olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu da göz önüne alınırsa pubarş ile başvuran

olguların prenatal ve natal öyküsü ile başvurularındaki serum DHEA-S düzeyi yüksek olanların daha yakından takip edilmesi GPP tanısı açısından önemlidir.

Risk faktörlerinin iyi tanımlanmış olmasına rağmen günümüzde prematür pubarşın nedeni tam olarak bilinmemektedir ve normal adrenarşın abartılı bir varyantı olduğu düşünülmektedir. Adrenarşın ana hormonu olan DHEA-S düzeyinin özellikle obez olan ve erkence ergenliğe geçen olgularımızda yaşa ve cinse göre yüksek oluşu egzajere adrenarş sıklığının bu grupta fazla oluşu bu açıklamayı destekler görünmektedir. Ancak olguların tümü ele alındığında her olguda adrenarşın abartılı olmaması tek faktör olmadığını göstermektedir. Her ne kadar geriye dönük verilerden elde edildiyse de çalışmamızın güçlü yanı organik hiperandrojenizm olgularının dışlanmış olmasıdır.

Sonuç olarak; bu çalışmada prematür pubarş olgularında fazla kilolu veya obez olma durumu ile genetiğinden hızlı büyüme, hastaların yarısında saptanırken; erkence ergenlik riski olanların bu riskler yanında, obeziteden bağımsız DHEA-S düzeylerinin daha yüksek olduğu ve izlemde ilk 6 ayın erken ergenliğin saptanmasında en kritik zaman olduğu belirlendi.

6. SONUÇLAR

Prematür pubarş ile başvuran kız olgularda izlemde gerçek puberte prekoks tanısının sıklığının ve tanı zamanının araştırılması amacıyla yapılan bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine 2010-2019 yılları arasında pubik ve/veya aksillar kıllanma şikayetiyle başvuran ve izlemde organik hiperandrojenizm tanısı saptananların dışlandığı 60 kız olgu alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen hastaların dosyalarından demografik-antropometrik verileri, hormonal-radyolojik tetkikleri ve pubarşa telarş eklenme süreleri ile 6 aylık aralıklarla bakılan pubertal muayeneleri geriye dönük şekilde taranmıştır.

Araştırmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Olgularımızın pubarş başlangıç yaşı ortalama $6,93 \pm 0,79$ desimal yaşı.
2. Pubarş ile başvuran olgularımızın %16,7'si (n: 10) preterm iken; %20'si (n: 12) 2500gr'dan düşük doğum ağırlığına (DDA) sahipti. Bu bulgular daha önce literatürde tanımlanmış bilinen risk faktörleridir.
3. Polikistik over sendromunun (PCOS) çocuklukta ilk bulgusu olabilen prematür pubarş ile başvuran bu olguların %15'inin annesinde soygeçmişte PCOS tanısı saptanmıştır.
4. Pubarş ile başvuran olgularımızın %55'i fazla kilolu veya obez grubundadır.
5. Hastaların %53,3'ünün genetiğinden hızlı büyüdüğü saptanmıştır.
6. Hastaların kemik yaşı ile takvim yaşı kıyaslandığında %26,7'sin kemik yaşının +2 SD'dan daha ileri olduğu görülmüştür.
7. Prematür pubarş açısından risk faktörü olan egzajere adrenarşın %20 olguda olduğu saptanmıştır.

8. 60 prematür pubarş olgusunun 30'unda (%50) iki yıllık izlemde pubarşa telarş eklendiği görülmüştür.
9. Pubarş ile başvuran ve izlemde telarş eklenen olgularımıza ortalama $7,75 \pm 0,84$ desimal yaşında pubarşa telarş eklendiği görülmüş, pubarş ile telarş arasında geçen sürenin ortalama $11,20 \pm 7,41$ ay olarak bulunmuştur.
10. Telarş eklenen hastaların %36'sına (n: 11) ilk 6 ayda telarş eklendiği saptanmıştır.
11. İki yıllık izlemde 8 olguda (%13) gerçek puberte prekoks (GPP) gelişmiştir ve GPP tanısı alan bu olgulardan 5'inin (%62,5) tanısı ilk 6 ay içinde konulup tedavisi başlanmıştır. **Prematür pubarş tanısı ile takip edilen olguların izleminde ilk 6 aylık sürenin GPP tanısı açısından en kritik zaman olduğu belirlenmiştir.**
12. İkinci 6 ayda olgularımızın toplam telarş eklenme oranının %63,3'e (19/30), GPP tanısının ise %87,5'e (7/8) yükseldiği bulunmuştur.
13. Pubarşın başlamasından sonraki ilk 2 yılda telarş eklenen olgular (n:30) ile izole pubarş kalan olgular (n:9) karşılaştırıldığında doğum haftası, doğum ağırlığı, annede PCOS tanısı, fazla kilolu olma, genetiğe uyum ve kemik yaşı/takvim yaşı oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken tüm olgular ele alındığında **DHEA-S düzeyleri preterm doğanlarda ve doğum ağırlığı 2500gr'ın altında olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine benzer şekilde ilk 6 ayda pubarşa telarş eklenenlerde DHEA-S düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.**
14. İlk 6 ayda pubarşa telarş eklenen olguların ağırlıklı olarak fazla kilolu veya obez (%63,6) olduğu ve genetiklerinden hızlı büyüdükleri (%63,6) saptanmıştır. Ayrıca bu olgularda egzajere adrenarş sıklığının da daha fazla (%40) olduğu gözlenmiştir.
15. Gerçek puberte prekoks gelişen olgularda beklenildiği üzere daha hızlı büyüme ve patolojik derece ileri kemik yaşı saptanmıştır.

16. Prematür pubarş ile başvuran kız olgular gri zon, erkence ergenlik açısından tanımlayıcılar ile değerlendirildiğinde en önemli değişkenin fazla kilolu veya obez olma olduğu ve bu olgularda DHEA-S düzeyinin yaş ve cinse göre yüksek olduğu egzajere adrenarş sıklığının da fazla olduğu saptanmıştır. Bu olguların önemli bir kısmında 1 yıl içinde puberte başlamaktadır.

Sonuç olarak; bu çalışmada prematür pubarş olgularında fazla kilolu veya obez olma durumu ile genetiğinden hızlı büyüme, hastaların yarısında saptanırken; erkence ergenlik riski olanların bu riskler yanında, obeziteden bağımsız DHEA-S düzeylerinin daha yüksek olduğu ve izlemde ilk 6 ayın erken ergenliğin saptanmasında en kritik zaman olduğu belirlenmiştir.

ÖZET

Prematür Pubarş ile Başvuran Kız Olgularda İzlemede Santral Puberte Prekoks Sıklığının ve Eklenme Zamanının Araştırılması: İki Yıllık İzlem Sonuçları

Giriş: Prematür pubarş risk faktörleri literatürde sıkça araştırılmakla birlikte, erkence ergenlik ile ilişkili çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmada prematür pubarş ile başvuran kız olgularda ‘Gerçekten sıklıkla ergenlik erkene kayıyor mu?’ sorusuna cevap aramayı, erken ergenlik eklenen olgularda pubarşa telarş eklenme zamanını ve prematür pubarş - erken ergenlik ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Aynı zamanda izole prematür pubarşın risk faktörlerini araştırmak da ikincil amacımızdı.

Yöntem: Araştırmamız kesitsel bir çalışma olup prematür pubarş ile başvuran 60 kız olgunun retrospektif olarak demografik, antropometrik, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularını kaydettik. Telarş eklenen olgularda pubarştan ne kadar süre sonra telarş eklendiğini ve erkence puberte risk faktörleri ile ilişkisini araştırdık.

Bulgu: Olgularımızın pubarş başlangıç yaşı ortalama $6,93 \pm 0,79$ desimal yaştı. Pubarş ile başvuran olgularımızın %16,7’si preterm iken; %20’si 2500gr’dan düşük doğum ağırlığına (DDA) sahipti. Hastaların %55’i fazla kilolu veya obez grubundaydı ve %53,3’ünün genetiğinden hızlı büyüdüğü saptandı. 60 prematür pubarş olgusunun 30’una (%50) iki yıllık izlemede pubarşa telarş eklendi. Pubarş ile başvuran ve izlemede telarş eklenen olgulara ortalama $7,75 \pm 0,84$ desimal yaşında pubarşa telarş eklendiği görüldü, pubarş ile telarş arasında geçen süre ortalama $11,20 \pm 7,41$ ay olarak bulundu. Telarş eklenen hastaların %36’sına (n: 11) ilk 6 ayda telarş eklendiği saptandı. İki yıllık izlemede 8 olguda (%13) gerçek puberte prekoks (GPP) gelişti ve GPP tanısı alan bu olgulardan 5’inin (%62,5) tanısı ilk 6 ay içinde konulup tedavisi başlandı.

Sonuç: Sonuç olarak; bu çalışmada prematür pubarş olgularında fazla kilolu veya obez olma durumu ile genetiğinden hızlı büyüme, hastaların yarısında saptanırken; erkence ergenlik riski olanların bu riskler yanında, obeziteden bağımsız DHEA-S düzeylerinin daha yüksek olduğu ve izlemede ilk 6 ayın erken ergenliğin saptanmasında en kritik zaman olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Prematur pubarş, Prematur adrenarş, Egzajere adrenarş, Erken ergenlik, DHEA-S

ABSTRACT

Investigation of Early Puberty Prevalance and Time of Adding Thelarche to Pubarche in Girls with Premature Pubarche: Two- Year Follow-up Results

Aim: Although risk factors of premature pubarche are frequently investigated; however there are few studies available assosiation with early puberty. In this study, we aimed to determine the prevalance of early puberty in girls with premature pubarche and the time of adding thelarche to pubarche. We also tried to identify factors associated with early puberty and premature pubarche.

Method: Our study is a cross-sectional study and we retrospectively recorded the demographic, anthropometric, clinical, laboratory and radiological findings of 60 girls who presented with premature pubarche. In cases with thelarche, we investigated how long after pubarche, thelarche was added and its relationship with early puberty risk factors.

Results: The mean age of onset of pubarche was 6.93 ± 0.79 years. While 16.7% of our cases with pubarche were preterm; 20% had small for gestational age (SGA). Fifty-five percent of the patients were in the either overweight or obese group and 53.3% of them were found to grow faster than their genetics. In 50% of 60 premature pubarche cases, thelarche was added to pubarche during a two- year follow-up period. The mean additional time between pubarche and thelarche was found to be 11.20 ± 7.41 months. Thirty six percent of them were added in the first 6 months. During the two-years follow-up, 8 cases (13%) developed central precocious puberty, and 5 (62.5%) of these cases were diagnosed within the first 6 months.

Conclusion: As a result; in this study, in girls with premature pubarche, being overweight or obese and genetically rapid growth were detected in half of the patients. In addition to these risk factors, those at risk of early puberty had higher DHEA-S levels independently of obesity. And the first 6 months in follow-up was the most critical time for detecting early puberty.

Keywords: Premature pubarche, premature adrenarche, exaggerated adrenarche, early puberty, DHEA-S

KAYNAKLAR

1. Berberoglu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):164-74.
2. 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.
3. Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty. *Front Pediatr.* 2019;7:147.
4. Ibáñez, Zegher d. Puberty after Prenatal Growth Restraint. *Horm Res Paediatr.* 2006;65:112-5.
5. 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.
6. Lourdes Ibáñez RJ, Francis de Zegher. Early Puberty-Menarche After Precocious Pubarche: Relation to Prenatal Growth. *Pediatrics.* 2006;117.
7. Goktug A, Aycan Z, Onder A, Sagsak E, Keskin M, Cetinkaya S. Evaluation of Premature Pubarche Cases: A Single Center Experience. *Turkish J Pediatr Dis.* 2016.
8. Carl-Joachim Partsch Sabine Heger, Wolfgang G Sippell. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol.* 2002;56:129-48.
9. Marshall WA, JM T. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291-303.
10. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;48:62-89.
11. Wheeler. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991;20(1):1-14.

12. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In *Pediatric Endocrinology: Fourth Edition*. Elsevier Inc. 2014. p. 569-663.e1 <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4858-7.00024-X>.
13. Loomba-Albrecht LA, Styne DM. The physiology of puberty and its disorders. *Pediatr Ann*. 2012;41(4):e1-9.
14. Herman-Giddens ME KP, Wasserman R. Navigating the Recent Articles on Girls' Puberty in Pediatrics: What Do We Know and Where Do We Go from Here? *Pediatrics*. 2004;113:911–7.
15. H. Nurçin Saka, Olcay Neyzi. Püberte başlangıç yaşı değişiyor mu ? *Türk Pediatri Arşivi*. 2005;40:7- 14.
16. Martin Chalumeau MWC, Christine Trivin, Luis Adan, Gerard Breart, Raja Brauner. Central Precocious Puberty in Girls: An Evidence-Based Diagnosis Tree to Predict Central Nervous System Abnormalities. *Pediatrics*. 2002;109.
17. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, GreenSpan LC, Succop PA, Vangeepuram N, Pinney SM, et al. Pubertal Assessment Method and Baseline Characteristics in a Mixed Longitudinal Study of Girls. *Pediatrics*. 2010;126(3):e583-e90.
18. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent Secular Trends in Pubertal Timing: Implications for Evaluation and Diagnosis of Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(3):137-45.
19. Linda S. Adair, Penny Gordon-Larsen. Maturation Timing and Overweight Prevalence in US Adolescent Girls. *Am J Public Health*. 2001;91:642– 44.
20. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Junior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):163-72.
21. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *BMJ*. 2020;368:l6597.
22. Vottero, A., Capelletti, M., Giuliadori, S., Viani, I., Ziveri, M., Neri, T. M., Bernasconi, S., Ghizzoni, L. Decreased Androgen Receptor Gene Methylation in

- Premature Pubarche: A Novel Pathogenetic Mechanism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:968–72..
23. Aino Mäntyselkä JJasi, Virpi Lindi, Anna Viitasalo, Tuomo Tompuri, Raimo Voutilainen, Timo A. Lakka. The Presentation of Adrenarche Is Sexually Dimorphic and Modified by Body Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:889–3894.
 24. Lourdes Ibáñez, Oberfield, S. E., Witchel, S., Auchus, R. J., Chang, R. J., Codner, E., Dabadghao, P., Darendeliler, F., Elbarbary, N. S., Gambineri, A., et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017;88:371–95.
 25. Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, Barret TG, Stewart PM, Krone N, et al. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):189-207.
 26. Silverman SH MC, Rosemberg E, Wilkins L. Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development; premature pubarche, a constitutional variation of adolescence. *Pediatrics.* 1952;10:426–32.
 27. Ibáñez L, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83.
 28. Ibáñez 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.
 29. 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.
 30. Livadas S, Bothou C, Kanaka-Gantenbein C, Chiotis D, et al. Unfavorable Hormonal and Psychologic Profile in Adult Women with a History of Premature Adrenarche and Pubarche, Compared to Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res.* 2020;52(3):179-85.

31. Johnston FE. Mothers, babies, and disease in later life. By D. J. P. Barker. London. J R Soc Med. 1995;88(8):458.
32. Lourdes Ibáñez, Neus Potau, Paul Saenger. Premature Adrenarche—Normal Variant or Forerunner of Adult Disease? *Endocrine Reviews*. 2000;21:671–96.
33. Williams RM, Ward CE, Hughes IA. Premature adrenarche. *Arch Dis Child*. 2012;97(3):250-4.
34. Utriainen P, Voutilainen R, Jaaskelainen J. Continuum of phenotypes and sympathoadrenal function in premature adrenarche. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(4):657-65.
35. Sirpa Tenhola AM, Eero Rahiala, Markku Parviainen, Pirjo Halonen, Raimo Voutilainen. Increased adrenocortical and adrenomedullary hormonal activity in 12-year-old children born small for gestational age. *J Pediatr*. 2002;141.
36. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, Hales CN, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia*. 2004;47(6):1064-70.
37. Patricia Vuguin, Barbara Linder, Ron G. Rosenfeld, Paul Saenger, Joan DiMartino-Nardi. The Roles of Insulin Sensitivity, Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I), and IGF-Binding Protein-1 and -3 in the Hyperandrogenism of African-American and Caribbean Hispanic Girls with Premature Adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2037–42.
38. Sharon E. Oberfield ABS, Adrienne T. Gerken. Approach to the Girl with Early Onset of Pubic Hair. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1610–22.
39. Ghizzoni L, Gasco V. Premature pubarche. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(5):420-2.
40. Ghizzoni L, Milani S. The natural history of premature adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13 Suppl 5:1247-51.

41. Utriainen P, Jääskeläinen J, Romppanen J, Voutilainen R. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4282-5.
42. Sancho Rodríguez ML, Bueno Lozano G, Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A. Natural progression of premature pubarche and underlying diseases. *Anales de Pediatría (English Edition).* 2018;89(4):238-45.
43. A. Ortner JG, E. Karpellus. Clinical and Endocrinologic Study of Precocious Puberty in Girls. *Arch Gynecol.* 1987;240:81-93.
44. Jean-Claude Carel, Juliane Léger. Precocious Puberty. *N Engl J Med.* 2008;358.
45. Tulay Guran IF, Feyza Yildiz, Ipek Kaplan Bulut, Mahmut Dogru, Abdullah Bereket. Reference values for serum dehydroepiandrosterone sulfate in healthy children and adolescents with emphasis on the age of adrenarche and pubarche. *Clin Endocrinol.* 2014;82.
46. Faul F, Erdfelder, E., Lang, A.-G., Buchner, A.. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods.* 2007;39:175-91.
47. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update.* 2004;10(2):135-47.
48. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44(235):291-303.
49. Novello L, Speiser PW. Premature Adrenarche. *Pediatr Ann.* 2018;47(1):e7-e11.
50. Santos-Silva R, Costa C, Castro-Correia C, Fontoura M. Clinical, biochemical and gender characteristics of 97 prepubertal children with premature adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(11):1247-52.
51. Julia von Oettingen JSP, Lynne L. Levitsky, Madhusmita Misra. Clinical Presentation of Children With Premature Adrenarche. *Clin Pediatr.* 2012;51:1140-9.
52. K A Neville JLW. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child.* 2005;90:258-61.

53. DJ. B. Fetal growth and adult disease. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:275-6.
54. Ingemar Persson FA, Uwe Ewald, Torsten Tuvemo, et al. Influence of Perinatal Factors on the Onset of Puberty in Boys and Girls. *Am J Epidemiol.* 1999;150.
55. Lourdes Ibáñez, Maria Victoria Marcos, Francis de Zegher. Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. *Clin Endocrinol.* 2000;53:523-7.
56. Voutilainen R, Jääskeläinen J. Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;145:226-36.
57. Marie-Laure Charkaluk CT, Raja Brauner. Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche. *Eur J Pediatr.* 2004;163:89-93.
58. Robert L. Rosenfield RBL, Melinda L. Drum. Thelarche, Pubarche, and Menarche Attainment in Children With Normal and Elevated Body Mass Index. *Pediatrics.* 2009;123.
59. Mantyselka A, Jääskeläinen J, Lindi V, Viitasalo A, Tampuri T, Voutilainen R, et al. The presentation of adrenarche is sexually dimorphic and modified by body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3889-94.
60. Kaya G, Yavas Abali Z, Bas F, Poyrazoglu S, Darendeliler F. Body mass index at the presentation of premature adrenarche is associated with components of metabolic syndrome at puberty. *Eur J Pediatr.* 2018;177(11):1593-601.
61. Savas-Erdeve S, Sıklar Z, Hacıhamdioglu B, Kocaay P, Camtosun E, Ocal G, Berberoglu M. GnRH Analogue Treatment in Females with Early Puberty: No Effect on Final Height. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(2):211-17.
62. 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.
63. Lourdes Ibáñez, Marta Díaz, Larisa Suarez, Francis de Zegher. Low-Birth Weight Children Develop Lower Sex Hormone Binding Globulin and Higher Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels and Aggravate their Visceral Adiposity

and Hypoadiponectinemia between Six and Eight Years of Age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3696–9.

64. P. Saenger JD-N. Premature adrenarche. *J Endocrinol Invest.* 2001;24:724-33.

65. A. Pere JP, M. Peter, R. Voutilainen. Follow up of growth and steroids in premature adrenarche. *Eur J Pediatr.* 1995;154:346-52.



EKLER

EK 1: HASTA İZLEM FORMU

İsim Soyisim:

Protokol No:

Doğum tarihi:

Takvim Yaşı:

Anne menarş yaşı:

Gestasyon haftası:

Annede PCOS tanısı:

Doğum ağırlığı:

Vücut ağırlığı:

Boy:

Boy SDS:

VKİ:

%VKİ:

Anne boyu:

Baba boyu:

Hedef boy (HB):

HB SDS:

Öngörülen son boy (ÖSB):

HB-ÖSB:

Genetiğe uyum:

Puberte: Telarş:

Pubarş:

Menarş:

Kemik yaşı:

LH:

FSH:

E2:

LHRH testi: bazal LH:

pik LH:

pik LH/FSH:

bazal FSH:

pik FSH:

DHEA-S:

17-OH progesteron:

Pelvik USG: uterus:

endometrium:

sağ over:

sol over:

Kranial MR:

Prematur pubarşın etiyolojisi:

Genital/aksillar kıllanma başlangıç yaşı:

Premature pubarşa telarş eklenme zamanı:

6. ay puberte muayenesi

12. ay puberte muayenesi:

18. ay puberte muayenesi:

24. ay puberte muayenesi: