

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

PEDİATRİK ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNDEN İZLENEN 111
PREMATÜR ADRENARŞ VE 121 PREMATÜR TELARŞ OLGUSUNUN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Ahmet UÇAR

İstanbul
(2008)

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**PEDİATRİK ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNDEN İZLENEN 111
PREMATÜR ADRENARŞ VE 121 PREMATÜR TELARŞ OLGUSUNUN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ**

**Uzmanlık Tezi
Dr. Ahmet UÇAR**

(Tez Danışmanı: Prof. Dr. H. Nurçin SAKA)

**İstanbul
(2008)**

ÖNSÖZ

Uzun süren bir “çırpınma” sürecinden sonra herkese kocaman bir “MERHABA”! Retrospektif olmakla birlikte içinde prospektif öğeler de barındıran bu çalışmada, her aşamada kendi dalında profesyonel birçok kişiden destek alınmıştır.

Bu çalışmayı tamamlamamda en büyük manevi desteği aldığım sayın Prof. Dr. Musa Tosun’a sonsuz minnettarım. Bu süreçte medikal kimliğini bildiğimiz çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Hatice Nurçin Saka’ya da göstermiş olduğu anlayış, sabır, çalışmanın her aşamasında yardımları ve paramedikal kimliğini de tanıma imkanı verdiği için çok teşekkür ediyorum. Endokrinoloji arşiv çalışanlarına da çalışmanın çeşitli aşamalarında aktif olarak yardım ettikleri için teşekkür ediyorum.

Literatür veya insan kaynağı temininde desteklerinden ötürü Doç. Dr. Firdevs Baş, Prof. Dr. Rüveyde Bundak, Prof. Dr. Fatma Feyza Darendeliler, Prof. Dr. Ümit Türkoğlu, Uzm. Dr. Nihal Memioğlu, Uzm.Dr. Erdal Adal, Uzm.Dr. Varteni Hilda Çerçi Özkan, Uzm.Dr. Gülnihal Şarman, Uzm. Dr. Pınar Boncuk Dayanıklı’ya, çalışmaya maddi desteğinden ötürü Op. Dr. İbrahim Uçar’a teşekkürlerimi sunuyorum.

Almanca literatür çevirilerindeki hataların düzeltilmesinde yardımlarından ötürü Markus Meyer, Alexis Aram Suksakyan, Christian Berges’e teşekkür ederim. Tüm bu süreçte manevi desteklerini esirgemeyen sevgili dostlarım Uzm. Dr. Gafur Atan, Uzm.Dr. Baki Taravari ve Uzm.Dr. Maide Özen’e de teşekkür ederim.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Türkan Ertuğrul olmak üzere tüm hocalarıma bu süreçte deneyimlerini ve bilgilerini paylaştıkları için teşekkür ederim.

Prematür telarş ve prematür adrenarş çalışmalarında istatistiksel değerdendirmelerde Prof. Dr. Ahmet Dirican’a, İstanbul İstatistik Başkan Yardımcısı Emire Bor’a ve Prof. Dr. Rian Dişçi’ye teşekkürlerimi sunuyorum.

Pediatric endokrinoloji büyüyen ve gelişen organizmalar olan çocukların bu dinamiklerini inceleyen bir bilim dalı olarak sürekli gelişmekte, ve her geçen gün yeni bilgiler ışığında bu dinamiğı çözmemize katkıda bulunmaktadır. Bu çalışmada büyük ölçüde Stanhope ve Ibanez gibi konuya yıllarını veren bilim adamlarının görüşlerinden yararlanıldı. Çalışmanın bu zor bilim dalına gönül verenlere katkıda bulunacağını ve prospektif araştırmalara ışık tutacağını düşünüyoruz. Çalışmayla ilgili yapıcı eleştirilerinizi aukar76@yahoo.com adresine yollarsanız seviniriz.

Aramızdan bir süre önce ayrılan değerli hocamız

Prof. Dr. Rüknettın ÖĞÜTMAN anısına...

Dr. Ahmet UÇAR

Temmuz 2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	3-4
İÇİNDEKİLER	5-6
KISALTMALAR	7-10
TABLolar ve ŞEKİLLER	11-15
1. GİRİŞ VE AMAÇ	16-18
2. GENEL BİLGİLER	19
2.1 Püberte fizyolojisi	19
2.2. Normal püberte varyantları	43
2.3. Erken püberte	70
3. GEREÇ VE YÖNTEM	75
3.1 Prematür adrenarş ön tanı olguların değerlendirilmesi	75
3.2 Prematür telarş ön tanı olguların değerlendirilmesi	79
4. BULGULAR	81
4.1 Prematür adrenarş	81
4.2 Prematür telarş	106
5. TARTIŞMA	120
5.1 Prematür adrenarş	120
5.2 Prematür telarş	136
6. SONUÇLAR	149
6.1 Prematür adrenarş olgu serisi-kontrol değerlendirme sonuçları	149
6.2 Prematür telarş olgu serisi değerlendirme sonuçları	159

İÇİNDEKİLER (DEVAM)

Sayfa

7. KAYNAKLAR

160

8. ÖZGEÇMİŞ

174

KISALTMALAR

HPG : hipotalamo /hipofizer /gonadal eksen.“ Hypothalamo pituitary gonadal axis”

GnRH: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon. “Gonadotropin Releasing hormone”

GnRHR: GnRH reseptörü

LHRH: Lüteinizan Hormon Serbestleştirici Hormon “Luteinizing Hormone Releasing Hormone”

LH: Lüteinizan Hormon

u LH: uyarılmış LH

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon. “ Follicle Stimulating Hormone ”

u FSH: uyarılmış FSH

SHBG: Cins hormonu bağlayıcı globulin “Sex hormone binding globulin”

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sulfat

DHEA: Dehidroepiandrosteron

3 β HSD: 3beta hidroksisteroid dehidrogenaz

DOC: 11- Deoksikortikosteron

SULTA2A1: DHEA-sulfotransferaz

CPR: Sitokrom P450 oksidoredüktaz” Cytochrome P450 oxidoreductase”

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NPY: Nöropeptid Y

StAR: Steroidojenik akut düzenleyici protein “Steroidogenic acute regulatory protein”

DM: Diabetes Mellitus

VKİ: Vücut kitle indeksi

KY: Kemik yaşı

BY: Boy yaşı

TY: Takvim yaşı

PA: Prematür adrenarş

YEP: Yalancı erken püberte

GEP: Gerçek erken püberte

PT: Prematür Telarş

IGF-I: İnsulin benzeri büyüme faktörü-I “İnsulin like growth factor-1”

IGF-II: İnsulin benzeri büyüme faktörü-II “İnsulin like growth factor- II”

IGFBP-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1.“İnsulin like growth factor binding protein-1”

IGFBP-3: : İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3. .“İnsulin like growth factor binding protein-3”

GPR54: G proteini ile bağlantılı reseptör 54 “G protein related receptor 54”

BH: Büyüme hormonu

T: Testosteron

DHT: Dihidrotestosteron

A: Androstendion

E₂: Östradiol

hCG : İnsan Koryonik Gonadotropin. “Human Chorionic Gonadotropin”

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

NMDA: N-metil D-Aspartat

S: 11-deoksikortikosteron

17βOHaz: 17 beta-hidroksilaz

17-OHP:17-hidroksi progesteron

17-OHPreg:17-hidroksi pregnenolon

TGF-β: “Transforming growth factor beta”

GABA: Gama amino butirik asit

FOH: Fonksiyonel over kaynaklı hiperandrojenizm. “Functional ovarian hyperandrogenism”

FAH: Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm. “Functional adrenal hyperandrogenism ”

PCOS: Polikistik over sendromu. ‘‘Polycystic ovary syndrome’’

SHBG: Cins hormonu bağlayıcı globulin. ‘‘Sex hormone binding globulin’’

IUBG: İntrauterin büyüme geriliği

KAL-1:Kallmann Sendromu-1

SF-1: Steroidojenik Faktör -1

DAX-1:X kromozomu üzerinde DSS-AHC kritik bölge 1

LEP: Leptin

LEPR: Leptin Reseptörü

FGFR-1: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü-1 ‘‘Fibroblast growth factor 1’’

ACTH: Adreno kortikotropik hormon. ‘‘Adreno cortico trophic hormone’’

CRF: Kortikotropin Serbestleştirici Faktör. ‘‘Corticotropin Releasing Factor’’

BHF: Beta hücre fonksiyonu

ID: İnsulin duyarlılığı

HOMA-IR: ‘‘Homeostasis model assessment –Insulin Resistance’’

FGIR: Glukoz insulin oranı ‘‘Fractionated glucose insulin ratio’’

QUICKI: Kantitatif İnsulin Duyarlılığı Kontrol İndeks ‘‘Quantitative İnsulin Sensitivity Check Index’’

ICMA: İmmünokemilüminesan assay ‘‘Immunochemiluminescent assay’’

RIA: Radyoimmün metod ‘‘Radio immunoassay’’

IFMA: İmmünflorometrik metod ‘‘Immunofluometric assay’’

CMIA: Kemilüminesan mikropartikül enzim immünolojik test
‘‘Chemiluminescent microparticle enzyme immunologic assay’’

Apo A: apolipoprotein A

Apo B: apolipoprotein B

LDL-C: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol ‘‘Low density lipoprotein-Cholesterol’’

VLDL-C: Çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol ‘‘Very Low density lipoprotein-Cholesterol’’

HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol “High density lipoprotein-Cholesterol”

AIP: Plazma aterojenik indeksi “Atherogenic index of plasma”

Lp(a): lipoprotein a

SRB-1: Hücre yüzeyi yakalayıcı reseptörü sınıf B tip 1 “Cell surface scavenger receptor class B type 1”

LCAT: Lesitin kolesterol asil transferaz “Lecithine cholesterol acyl transferase”

OKS: Oral kontraseptif

LBW: Düşük doğum ağırlıklı “Low birth weight”

VLBW: Çok düşük doğum ağırlıklı “Very low birth weight”

ELBW: İleri derecede düşük doğum ağırlıklı “Extremely low birth weight”

SGA: Gestasyon haftasına göre küçük “Small for gestational age”

PI: Ponderal İndeks

DECODE: Diyabet epidemiyolojisi: Avrupa’da tanısal kriterlerin imcece analizi
“Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe

FER_{HDL}: HDL’nin esterifikasyon yüzdesi “fractional esterification rate of HDL”

TABLÖLAR

<u>Tablo No</u>	<u>Konu</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1	Hipotalamo-hipofizer-gonadal eksenin oluşumunda ve işlev görmesinde rol oynayan ve mutasyonları hipogonadotropik hipogonadizme yol açan genler	33
Tablo 2	Kız �ocuklarında iç genital organ değerleri	38
Tablo 3	Prematür adrenarş ayırıcı tanısı	45
Tablo 4	Polikistik over sendromunda laboratuvar bulguları	50
Tablo 5	Oral glukoz tolerans testinde kan şekerinin değerlendirilmesi	59
Tablo 6	İlk ve ikinci faz insulin salınımının yaşa göre normal değerleri	61
Tablo 7	GnRH test sonuçlarına göre ayırıcı tanı	71
Tablo 8	GnRH süperagonistleri	72
Tablo 9	Prematür adrenarş �n tanılı kızların başvuru bulguları(SDS)	82
Tablo 10	Prematür adrenarş �n tanılı kızların başvuruda püberte bulguları	82
Tablo 11	Prematür adrenarş �n tanılı kızların başvuruda lipid profil bulguları	86
Tablo 12	Prematür adrenarş �n tanılı kızlarda başvuruda insulin direnci/duyarlılığı ile ilgili parametreler	87
Tablo 13	Prematür adrenarş �n tanılı kızlarda Gutt indeksi($ISI_{0,120}$), FGIR, QUICKI ve HOMA-IR korelasyonu($n=21$)	87
Tablo 14	Prematür adrenarş �n tanılı kızların başvuruda hormonal parametreleri	88
Tablo 15	Prematür adrenarş �n tanılı kızların başvuruda pelvis ultrasonografi bulguları	92
Tablo 16	Prematür adrenarş �n tanılı kızlarda serum DHEA-S düzeyine göre sınıflama	94
Tablo 17	Prematür adrenarş �n tanılı kızların başvuruda VKİ SDS'ye göre sınıflaması	95

<u>Tablo no</u>	<u>Konu</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 18	Kontrol grubundaki kızlarla ilgili veriler(n=46)	100
Tablo 19	Prematür adrenarş ön tanılı erkeklerin başvuru bulguları	103
Tablo 20	Prematür telarş ön tanılı kızların başvuru özellikleri	107
Tablo 21	Prematür telarş ön tanılı kızlarda başvuruda hormonal parametreler	110
Tablo 22	Prematür telarş ön tanılı kızlarda başvuruda pelvis USG bulguları	111
Tablo 23	“Atipik” seyirli prematür telarş olgularının başlangıç klinik bulguları	117
Tablo 24	“Atipik” seyirli prematür telarş olgularının başlangıç laboratuvar bulguları	118
Tablo 25	“Atipik” seyirli prematür telarş olgularının izlem verileri	119

ŞEKİLLER

<u>Şekil No</u>	<u>Konu</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1	Meme gelişimi evreleri	20
Şekil 2	Erkeklerde pubis kıllanması ve genital gelişimin evrenmesi	21
Şekil 3	Total testosteron dağılım oranları	21
Şekil 4	A) Pubertede kızlarda olaylar zinciri B) Pubertede erkeklerde olaylar zinciri	23
Şekil 5	6 aylık bir sütçocuğunun (solda) ve erişkinin(sağda) adrenal bezlerinden kesit	24
Şekil 6	Yaşla birlikte DHEA-S düzeylerinin değişimi	26
Şekil 7	Steroid sentez yollarının şematik gösterimi	27
Şekil 8	DHEA-S sentezi için gerekli steroidojenik yolak	27
Şekil 9	17,20 liyaz enzimi aktivitesinin sitokrom b ₅ ve NADPH-P450 oksidoredüktaz ile regülasyonu	29
Şekil 10	Kızlarda ve erkeklerde pubertede hipotalamik/hipofizer/gonadal aktivasyonu etkileyen faktörler	31
Şekil 11	GnRH sinyallerinin glutaminerjik nöronlar tarafından kontrol edilmesini gösteren üç olası mekanizma	32
Şekil 12	Dişide plazma gonadotropinlerin yaşla değişimi	34
Şekil 13	Corpus luteum, stroma ve granüloza hücrelerinin ana enzim komponentleri	40
Şekil 14	Erken pubis kıllanması olan kızlarda bazal androjen düzeylerinin kontrol grubuyla kıyaslanması	44
Şekil 15	Prematür adrenarşta tanısal algoritma	47
Şekil 16	Polikistik over sendromunun erken klinik bulguları	49
Şekil 17	Androjen fazlalığı olan adolesanda polikistik overi taklit eden durumlar açısından algoritma	51
Şekil 18	Androjen fazlalığında kaynağın belirlenmesinde kullanılabilecek algoritma	53

<u>Şekil no</u>	<u>Konu</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 19	Prematür adrenarş öyküsü olan postmenarş kızlarla kontrol grubunun doğum ağırlıklarının karşılaştırılması	66
Şekil 20	Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuruda boy SDS dağılımı (n=100)	83
Şekil 21	Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuruda ağırlık SDS dağılımı (n=100)	83
Şekil 22	Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuruda VKİ SDS dağılımı (n=100)	84
Şekil 23	Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuruda kemik yaşı SDS dağılımı (n=91)	84
Şekil 24	Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda VKİ SDS ile plazma aterojenik indeks arasında korelasyon(n=47)	88
Şekil 25	Prematür adrenarşlı kızlarda başvuruda Gutt indeksi (ISI0,120) ile insulin direnci parametreleri (a)HOMA-IR, b)FGIR, c) QUICKI) arasında korelasyon (n=21)	89
Şekil 26	Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuruda DHEA-S düzeylerinin dağılımı (n=92)	89
Şekil 27	Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuruda bazal androstendion düzeylerinin dağılımı(n=68)	90
Şekil 28	Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuruda total testosteron düzeylerinin dağılımı(n=44)	90
Şekil 29	Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda bazal ve ACTH uyarılı 17-OHP değerleri dağılımı(n=40)	91
Şekil 30	Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda ACTH uyarısına 60. dak 17-OHP yanıtıyla sistolik kan basıncı SDS arasında korelasyon(n=24)	91
Şekil 31	Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda ortalama over volümü ve DHEA-S düzeyi arasında korelasyon (n=40)	92
Şekil 32	Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda başvuruda Gutt indeksi (ISI 0,120) ile ortalama over volüm SDS arasında korelasyon (n=10)	93
Şekil 33	Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda DHEA-S düzeylerine göre gruplar arası kemik yaşı SDS değerlerinin karşılaştırılması	96
Şekil 34	Kontrollerde başvuru yaşı ile DHEA-S(a) ve total testosteron(b) düzeyleri arasında korelasyon (n=46)	101
Şekil 35	Geç prepübertal kontrollerde DHEA-S düzeylerinin açlık insulin düzeyi(a) ve FGIR(b) ile korelasyonu (n=22)	101
Şekil 36	Prematür adrenarş ön tanılı kızların ve kontrollerin plazma aterojenik indeks değerlerinin karşılaştırılması	102

<u>Şekil no</u>	<u>Konu</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 37	Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda pubarş ve telarş başlangıç yaşları arasında korelasyon(n=28)	105
Şekil 38	Prematür telarş ön tanılı kızların başvuru boy SDS dağılımı (n=121)	107
Şekil 39	Prematür telarş ön tanılı kızların başvuru ağırlık SDS dağılımı (n=121)	108
Şekil 40	Prematür telarş ön tanılı kızların başvuru kemik yaşı SDS dağılımı (n=88)	108
Şekil 41	Prematür telarş ön tanılı kızların başvuru bazal E2 seviyelerinin dağılımı (n=76)	111
Şekil 42	Prematür telarş ön tanılı kızların başvuru bazal LH ve FSH düzeylerinin dağılımı (RIA) (n=15)	112
Şekil 43	Prematür telarş ön tanılı kızların başvuru bazal LHve FSH düzeylerinin dağılımı (ICMA) (n=92)	112
Şekil 44	Prematür telarş ön tanılı kızların başvuru GnRH uyarısına uLH ve uFSH yanıtlarının dağılımı (RIA) (n=9)	113
Şekil 45	Prematür telarş ön tanılı kızların başvuru GnRH uyarısına uLH ve uFSH yanıtlarının dağılımı(ICMA) (n=44)	113

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematür telarş diğer sekonder cins karakterleri olmadan izole meme gelişimine verilen isimdir. İlk 2 yaşta görülme sıklığı zirve yapmakla birlikte 8 yaştan önce herhangi bir dönemde de gözlenebilir (1,2). Yaşa bağlı sıklık aralığı bildirilmekle birlikte bu ön tanıyı alan tüm olguların 6 ay-1 yıl aralıklarla takip edilerek yıllık boy uzama hızının, büyüme gelişmenin değerlendirilmesi, kemik yaşında yaşa göre hızlanımın belirgin arttığı ve bu nedenle erişkin boy öngörüsünün hedef boyun -2 SDS altında kaldığı olgularda veya psikososyal nedenlerle puberte ilerlemesini durdurucu gonadotropin serbestleştirici hormon “gonadotropin releasing hormone” (GnRH) analog tedavisi verilmesi açısından endikasyon oluşabilmektedir (3-5). Hangi olgularda erken puberte bulgularının gelişeceğine ilişkin %100 sensitif ve spesifik laboratuvar bulgusu günümüze dek saptanmamıştır. Bu nedenle olguların izlemi önerilmektedir (6-8). Etiyoloji olarak eksojen östrojen kaynakları, annede erken menarş yaşı, hipotalamo-hipofizer-gonadal eksenin geçici uyarılması sorumlu tutulmuştur (9-12). Puberte başlangıç yaşı etnik kökene bağlı farklılık gösterebildiği için her hekimin bulunduğu yerin standartlarını göz önüne alarak değerlendirme yapması önerilir. Prematür telarş ön tanısı alan olguların bir kısmında izlemde telarş bulguları ilerleyebilir, buna kemik yaşında hızlanım da eşlik edebilir. “Telarş varyant” veya “abartılı telarş” denilen bu durumlar yakından izleme alınmakla birlikte çoğu kez tedavi endikasyonu oluşturmamaktadır (13). Erken puberte düşünülerek GnRH analog tedavisi verilen bazı olgularda tedaviyle birlikte bulguların ısrar etmesi ve erişkin boyun klinik bulgularda ilerleme olmasına rağmen hedef boya göre normal sınırlarda olması bu olguların santral erken puberte olmayıp telarş varyantı olduğunu düşündürmüştür.

Prematür adrenarş kız çocuklarında 8, erkek çocuklarında 9 yaştan önce pubis kıllanmasının ortaya çıkışıdır. Pubis kıllanmasına kimi zaman aksiller kıllanma da eşlik edebilmektedir(14). Prematür adrenarş polikistik over sendromu, metabolik sendrom X, tip 2 diyabet gibi sorunlara zemin oluşturabileceğinden yakın izlem gerektirdiği düşünülen bir klinik tablodur(15-19). Klasik kabul edilen olgularda adrenal bezlerin zona retikülarisinden salgılanan “dehidroepiandrosteron sulfat” (DHEA-S) düzeyleri 40µg/dl’nin üzerindedir (20). Pubarş gonadarştan tamamen ayrı bir süreç olmakla birlikte puberteye giren olguların %15-20’sinde ilk başlangıç bulgusunun pubarş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Etnik kökene bağlı olarak klinik seyirde belirgin farklılıklar gözlenebilmekle(21) birlikte prematür adrenarş ön tanısıyla izlenen tüm vakaların büyüme gelişme parametreleri yanında lipid profil bozuklukları, obezite, insülin direnci, sistolik ve diastolik hipertansiyon gibi sağlığı tehdit

edici durumlar açısından takip edilmesi önerilmektedir(15). Büyüme gelişme parametrelerinin seyri, virilizasyon bulgularının, “deri pübertesi” bulguları veya “hirsutizm ekivalanı” adı da verilen vücutta koku, mikrokomedonal akne, temporal tip saç kaybı gibi bulgular açısından da olguların değerlendirilmesi (22), ve gerekirse konjenital adrenal hiperplazinin geç başlangıçlı formlarının düşünüldüğü olgularda adrenokortikotropik hormon “adrenocorticotrophic hormone” ACTH testi yapılarak test öncesi ve test sonrası 60. dakikada kortizol ve 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeylerine bakılması gerektiği vurgulanmaktadır (15,23,24).

Prematür adrenarş etiyojisi tam olarak bilinmeyen bir dışlama tanısıdır. Etiyojisinde adrenal bezlerin zona retikülarisindeki rölatif 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği , normalde 6 yaşa kadar biyokimyasal olarak sessiz olan adrenarşın erken aktivasyonu gibi faktörler üzerinde durulmuş, genetik faktörlerin önemi de tablonun Karayiplilerde ve Hispaniklerde daha sık olarak pübertede hirsutizm, oligomenore tablosuna yol açması nedeniyle vurgulanmaktadır (25). Prematür adrenarşın ortaya çıkışında fetüsün intrauterin dönemdeki gelişiminin de rol oynadığı düşünülmektedir. İntrauterin büyüme geriliği olan fetüslerde metabolik programlamanın postnatal dönemde prematür adrenarş, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, dislipidemi, obezite, tip 2 diyabet sorunlarını tetikleyebildiği öne sürülmüştür. Ancak intrauterin büyüme geriliği olan yenidoğanların postnatal erken dönemde tanı koydurucu olduğu düşünülen bulguları her zaman geçerli olmayabilir. Bir yenidoğanın gestasyon yaşına göre küçük olması intrauterin büyüme geriliğine bağlı olabileceği gibi konstitüsyonel de olabilir (26).

Prematür adrenarş tanılı olgularda cinsiyete bağlı klinik seyrinde farklılıklar olup olmadığı ayrı bir tartışma konusudur. Bazı çalışmalarda prematür adrenarşlı erkek çocuklarda klinik tablonun doğal seyrinde herhangi bir metabolik sorun oluşmadığı savunulmuş, ancak bu genetik dimorfizmin nedeni tam olarak açıklanamamıştır (27). Kız/erkek oranının 10/1 olup kızlarda daha sık gözlenmesinin nedeni de bilinmemektedir (15,25). Ancak bazı çalışmalarda erkek olgularda da obezite ve insulin direnci gibi metabolik sorunların ortaya çıkabileceği savunulmuştur (27-29).

Prematür adrenarş tanılı kız çocuklarının %20’sinde pübertede polikistik over sendromu, hirsutizm veya “hirsutizm ekivalanı” klinik sorunları ortaya çıkabilir. Ancak prepubertal dönemde bu tanıyı alan hangi olguların püberte ile birlikte bu sorunları yaşayacağını öngören kesin bir laboratuvar kriteri yoktur. Prepubertal dönemde serum DHEA-S düzeylerinin 130-185 μ g/dl üzerinde olması pübertede polikistik over sendromu gelişimi açısından risk faktörü olarak önerilmiştir (20).

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinden takipli prematür adrenarşlı çocuklar olgu kontrol serisi, prematür telarşlı çocuklar olgu serisi olarak retrospektif olarak incelenmiş, hormonal, metabolik parametreler ve pelvis ultrasonografi bulguları karşılaştırıldı.

Çalışmanın amaçları:

1. Prematür adrenarş ön tanılı olguların

a) başvuruda doğum özellikleri, oksolojik ölçümlerinin , hormonal ve görüntüleme bulgularının incelenmesi

b) eş yaş kontrol grubuyla karşılaştırılarak prematür adrenarş tanısı için risk faktörlerinin belirlenmesi ve erişkin dönemde ortaya çıkabilecek olası metabolik sorunlar açısından irdelenmesi

c) cinsiyete göre başlangıç bulgularının karşılaştırılarak cinsler arasında genetik dimorfizmi destekleyecek farklılıklar olup olmadığının belirlenmesi

d) ACTH testine göre heterozigot KAH taşıyıcılığı açısından risk oluşturan grupta risk oluşturmayanlar olarak gruplandırılarak başvuru bulgularının incelenmesi

e) DHEA-S düzeylerine göre gruplandırılarak gruplar arası farklılıkların incelenmesi

f) obezite açısından değerlendirilmesi, obez ve obez olmayan olguların başvuru bulgularının karşılaştırılması

g) puberte gelişme yaşlarının normal Türk çocuklarıyla karşılaştırılarak adrenarşın gonadarş üzerinde düzenleyici rolünün sorgulanması

2. 2 yaş altı başlangıçlı prematür telarş ön tanılı olguların

a) başvuruda doğum özellikleri, oksolojik ölçümlerinin , hormonal ve görüntüleme bulgularının incelenmesi

b) başvuru bulguları arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi, erken puberte gelişimi açısından risk oluşturan faktörlerin irdelenmesi

c) en az 1 yıllık izlemlerine göre klasik ve “atipik” seyirli telarş olarak ayrılarak başvuru bulgularının karşılaştırılması

d) “atipik” seyirli olanların başvuru ve izlem bulgularıyla ayrıntılı değerlendirilerek prematür telarşın seyrinde etkili olan faktörlerin irdelenmesi

e) izleminde erken puberte tanısı alanlarda GnRH analog kullanımının sorgulanması

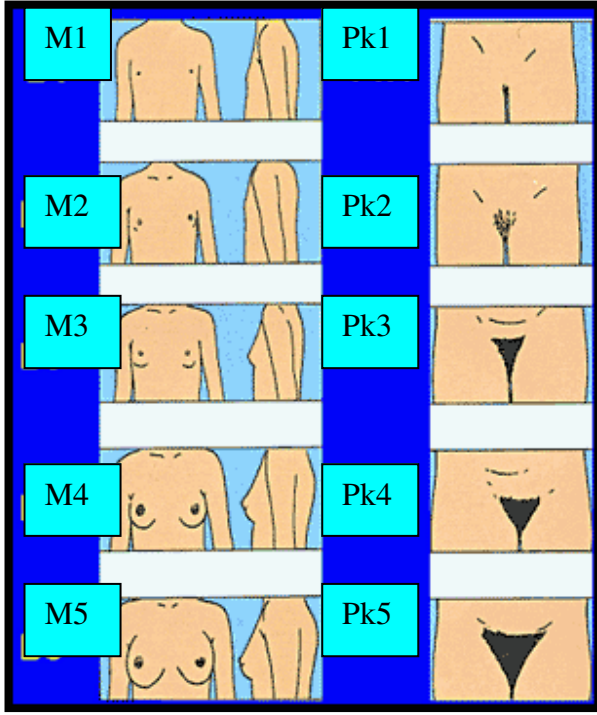
2. GENEL BİLGİLER

2.1 PÜBERTE FİZYOLOJİSİ

Püberte cinsiyet maturasyonu ve üreme yeteneğinin kazanıldığı kritik bir gelişimsel süreçtir. Bu sürecin normal seyrini gösterebilmesi için sağlam bir hipotalamo- hipofizer - gonadal (HPG) eksene gereksinim vardır. Bu eksenin meydana gelecek herhangi bir bozulma, üreme hormonal fonksiyonlarında geçici veya kalıcı bozukluklara yol açabilir. HPG eksenin fetal gelişim sırasında aktiftir, ve “juvenil duraksama” dönemine kadar işlev görmeye devam eder. “Juvenil duraksama”yı sağlayan faktörler ile püberte başlangıcında GnRH salınımında artışa yol açan faktörler püberte zamanlamasının düzenlenmesinde anahtardır.

Püberte başlangıcı hipotalamik GnRH salınımının yeniden ortaya çıkışı ile kendini gösterir. GnRH ön hipofizdeki gonadotropinleri uyararak luteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon “follicle stimulating hormone” (FSH) salgılanmasını sağlar. LH ve FSH da gonadlarda kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak gonad olgunlaşmasını ve cins steroidlerinin –özellikle östradiol ve testosteron - salınımını uyarır. Bu sürece gonadarş adı verilir. Testosteron ve östradiol, inhibin, aktivin ve follistatin ile birlikte hipotalamus ve hipofizin aktivitesini düzenler. Çocukluk çağı duraksamasından adolesan GnRH salınımına geçiş kademeli olarak gerçekleşir. LH ve FSH’nın pulsatil salınımı 4 yaşındaki çocuklarda bile gözlenmiştir (1,2). GnRH salınımı çocukluk çağı boyunca püberte başlangıcına kadar küçük, fakat ilerleyici artışlar gösterir. Püberte başlangıcında GnRH önce geceleri, daha sonra da günboyu artış gösterir.

Klinik olarak püberte başlangıcı sekonder cins karakterlerinin - kızlarda meme gelişimi, erkeklerde testislerin büyümesi ve her iki cinsten pubik ve aksiller kıllanma- ortaya çıkışı ile kendini gösterir: Bu özellikler Tanner’ın kriterlerine göre 5 evreye ayrılır (30)(Şekil 1).

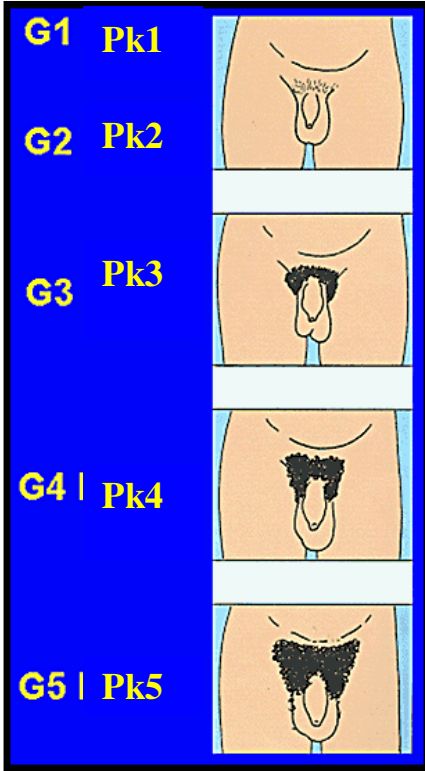


Şekil 1. Meme gelişimi evreleri. M-1: pre-pübertyal; M-2: meme tomurcuğu; M-3: memenin ve areolanın konturlar ayrılmadan büyümesi; M-4: areola ve papillanın meme düzeyi üzerinde ikincil çıkıntı oluşturması; M-5: areolanın, memenin genel konturuna geri dönmesi ve sadece papillanın uzantısının olması.

Pubis kıllanmasının evreleri: Pk1: kıllanma yok; Pk2: labia boyunca seyrek, hafif pigmente kıllanma; Pk3: kıllanmanın daha koyu, kıvrımlı olup pubise uzanması; Pk4: kıllanmanın artması, fakat erişkinden daha az

alan kaplaması; Pk 5: Erişkin evre: kıllanma ters üçgen şeklinde ve kasık medialine uzar.

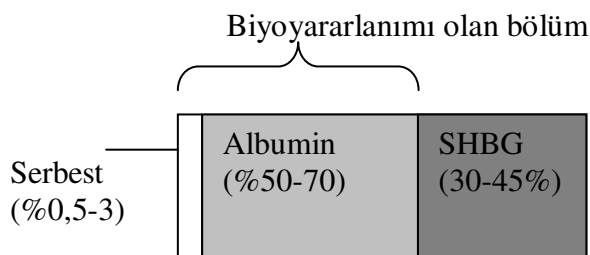
Erkeklerde penis büyümesi ve pubis kıllanmasının olgunlaşması androjen bağımlı olduğu için genellikle eş zamanda olur. Gelişim evreleri gonadal ve adrenal sistemlerin potansiyel bozukluklarının saptanabilmesi için birbirinden bağımsız olarak yapılmaktadır (Şekil 2). Erkeklerde puberte testis büyümesi ile başlar; bu da seminifer tübül volümünün artışı yansıtır. Pubertede Prader'in orşidometrisi ile ölçülen testis volümü genellikle 4 mililitreden büyüktür. Penisin gerginleştirilmiş boyu puberte öncesi ortalama 6,2 cm' den erişkin beyazlarda 12,4±2,7 cm, zencilerde 14,6 cm'ye, Asyalı erkeklerde ise 10,6 cm'ye çıkar (31). Erkeklerde pubis kıllanması skrotum ve penis kökünde başlar, erişkin dönemde düz üçgen şeklini alır. Puberte sırasında ses tellerinin membranöz ve kıkırdak bileşenleri uzar, yüzde kıllanma üst dudak uçlarından, yanakların üst kısmından başlar, ve yüzün geri kalan kısmı ile çeneye Tanner evre 5' den sonra yayılır. Artan testosteron düzeyleri sesi kalınlaştırır, ve kas dokusu artışına yol açar. Testosteronun dihidrotestosterona dönüşümü fasiyal kıl gelişimini, prostat bezini uyarır, saçlarda temporal gerilemeye yol açar.



G-1: püberte öncesi; G-2: testis ve skrotum büyür, ve skrotum derisi inceler ve bir miktar kırmızılaşma gösterir. Penis kökünde az kıvrımlı seyrek pigmentli kıllanma (Pk-2); G-3: Testis ve skrotum büyümeye devam eder; penis genelde boyca uzar, fakat eninde de artış olur. Kıllanma daha koyu, daha kaba ve daha kıvrımlı olarak pubik bileşkeye uzanır (Pk-3); G-4: Skrotum, testis ve glans penisin gelişimi ve skrotal derinin daha fazla koyulaşması ile büyümeye devam eder. Kıllanma pubik bileşkeyi geçerek yayılır (Pk-4); G-5; kıllanmanın kasıkların medialine dağılmasıyla erişkin evre.

Şekil 2: Erkeklerde pubis kıllanması ve genital gelişimin evrelenmesi

Erkeklerde dolaşımdaki testosteronun %95'i testislerden salgılanır (3-10 mg/gün). Adrenal bezlerden salgılanma ve androstendionun testosterona dönüşümü dolaşımdaki testosteronun bir diğer kaynağıdır. Testislerden çok az miktarda (dihidrotestosteron) DHT salgılanır. DHT'nin büyük bir kısmı testosteronun periferik dönüşümünden elde edilir. Dolaşımdaki testosteron iki plazma proteinine bağlıdır: Seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) ve albumin. SHBG'nin testosterona affinitesi albumine göre daha fazladır. Testosteronun sadece %0,5-3'ü serbest olarak dolaşımda bulunur. Serbest hormon hipotezine göre sadece serbest fraksiyon biyolojik olarak aktiftir, fakat **testosteronun albumine bağlı kısmı kapillerlerde hızla dissosiyeye olabildiği için biyoyararlanımı olan fraksiyon içinde kabul edilebilir. Dolayısıyla biyoyararlanımı olan testosteron, serbest testosteron ve albumine gevşek olarak bağlanmış testosteronun toplamıdır(Şekil 3).**



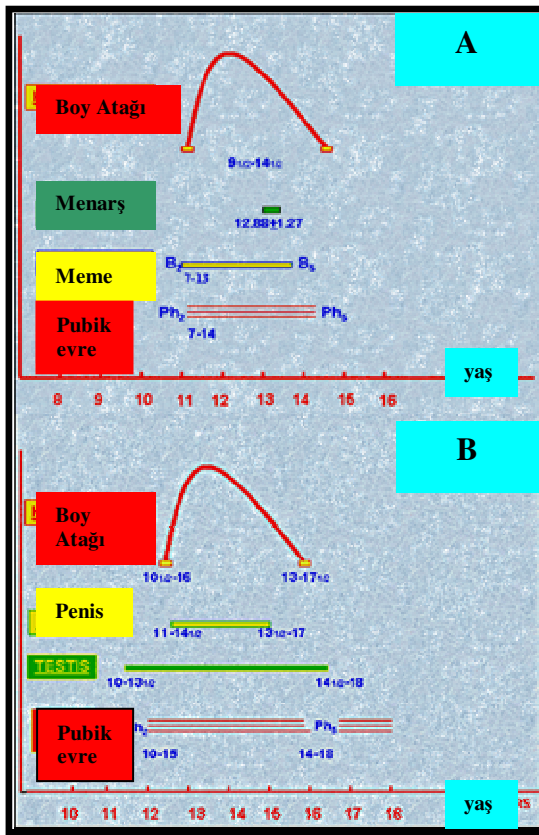
Şekil 3. Total testosteronun dağılım oranları

Total testosteron serbest ve proteine bağılı fraksiyondan oluşur. Tek bir testosteron düzeyi ölçümü genellikle ortalama testosteron konsantrasyonunun iyi bir göstergesidir, ancak pulsatil LH salgılanmasına bağılı olarak serum testosteron düzeylerinde dalgalanma olabileceğı bilinmelidir. Serum testosteron düzeyi genellikle öğleden sonraları daha düşüktür, ve akut hastalık sırasında daha da düşer. Birçok laboratuvarıda sağılıklı erkeklerde testosteron konsantrasyonları 300-1000 ng/dl arasında değışir. Obezite, yaşlanma, çeşitli ilaçlar, veya kronik hastalıklar total testosteron düzeylerini etkileyebilir (32).

Her iki cinsten de komedonlar, akne ve saçlı derideki seborenin nedeni adrenal ve gonadal steroidlerdeki artıştır. 1997’ de yapılan ve 17000 kızını kapsayan çapraz kesit bir çalışma ile püberte bulgularının ortalama başlangıç yaşına ilişkin veriler yenilenmiştir (33). Püberte başlangıç yaşı etnik köken, coğrafi konum, çevresel ve beslenme faktörlerinden etkilenmektedir. Günümüzde önceki verilerle karşılaştırıldığında püberte gelişimi beyazlarda bir yıl kadar ve Afrika-Amerikalı kızlarda iki yıl kadar erken başlayabilmektedir (30,33). Tanner’ın ilk bildirisinde beyaz kızların ortalama meme gelişimi ve pubis kıllanmasının yaşı sırasıyla 11.2 yaş ve 11.7 yaş olarak saptanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, evre 2 meme gelişimi beyaz kızlarda 9.96 ± 1.82 yaş (alt ve üst sınırları sırası ile 7 ve 13 yaşlar), Afrikalı-Amerikalılarda ise 8.7 ± 1.93 yaşta ortaya çıktığı bulunmuştur (alt ve üst sınırları sırasıyla 6 ve 13 yaşlar). Pubis kıllanması ise beyazlarda 10.51 ± 1.67 yaşta, Afrikalı-Amerikalılarda 8.78 ± 2.00 yaşta gelişmiştir. Tanner’ın beyazlardaki menarş yaşı verileri dikkate alındığında (13.5 yaş), menarş yaşının erkene kaydığı gözlenmektedir: Beyazlarda 12.88 ± 1.2 yaşta, Afrikalı-Amerikalılarda 12.16 ± 1.21 yaşta, ve genellikle Tanner evre 4’te menarş izlenmektedir (34). Çeşitli çevresel ve genetik faktörler menarşın düzenlenmesinde rol oynar. İkizlerde menarş yaşındaki değışkenlik %53-74 oranında genetik faktörlere bağlanabilir(35). Örnek olarak östrojen reseptör genindeki polimorfizmler menarş yaşının potansiyel genetik determinantı olarak bildirilmiştir. Bu bulgular erken püberte açısından değıerlendirme için yaş sınırının değıştirilmesine neden olmuştur. Beyaz kızlarda püberte ortalama 10 yaş civarı, Afrikalı-Amerikalılarda ise 8-9 yaşları arasında başlar. Erkeklerde püberte yaşında değışim gözlenmemiştir. Pübertenin 9 yaşından sonra ve 13.5 yaşından önce başlaması normal kabul edilir.

Püberte büyüme atağı birçok erkekte evre 3-4 sırasında oluşur, ve %95’inden fazlasında evre 5’e kadar tamamlanmaktadır. Büyüme atağı testis volümü 10-12 ml’yi bulduğunda başlar. Pübertenin erken döneminde kısmen gonadal steroidlerle uyarılan büyüme

hormonu salınımı insulin benzeri büyüme faktörü-1 “insulin like growth factor-1”(IGF-I) düzeyini artırır, bu da lineer kemik gelişimini hızlandırır. Kızlarda püberte büyüme atağı evre 2 ve 3 sırasında gerçekleşir. Erkeklerde püberte öncesi büyüme hızı 3,5 cm/yıl kadar düşük olabilir. Yıllık büyüme hızı pübertenin birinci yılında 5cm’den 7cm’ye çıkar, ikinci yılda yaklaşık 9cm olur. Kızlarda, püberte öncesinde erkeklerde görülen düşük büyüme hızı gözlenmez, ve yıllık büyüme hızı pübertenin birinci yılında 6cm/yıl, ikinci yılında ise 8cm/yıl olur(Şekil 4)(35).

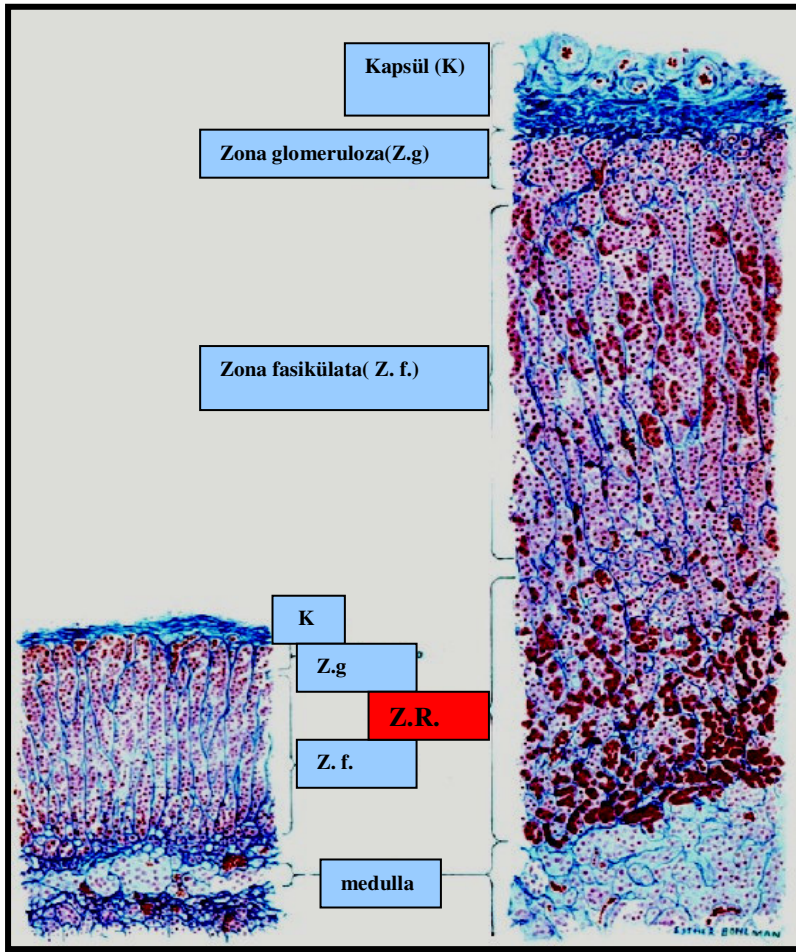


Şekil 4. (A)- Pübertede kızlarda olaylar zinciri.

Meme başı tomurcuklanması genellikle pubis kıllanmasından önce olur. Bu sırada büyüme hızı artarak püberte evre 4’te zirve yapar. Bu dönemde menarş ortaya çıkabilir.(B) **Pübertede erkeklerde olaylar zinciri.** Püberte gelişimi genellikle testislerin büyümesi ile başlar, pubis kıllanması ve penis büyümesi ile devam eder. Zirve büyüme hızı kızlara göre ortalama iki yıl sonradır.

2.1 a ADRENARŞ:

Adrenal bezin pübertesine adrenarş adı verilir. Adrenal androjen üretiminde artış dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA-S düzeylerinde artışla ortaya çıkar. DHEA ve DHEA-S adrenal bezin zona retikularisinde üretilir(Şekil 5).



Şekil 5. 6 aylık bir sütçocuğunun (solda) ve erişkin erkeğin (sağda) adrenal bezlerinden kesit. Sütçocuğu adrenal bezinde retiküler zon bulunmamakta iken erişkinde mevcuttur. Z.R:Zona retikularis

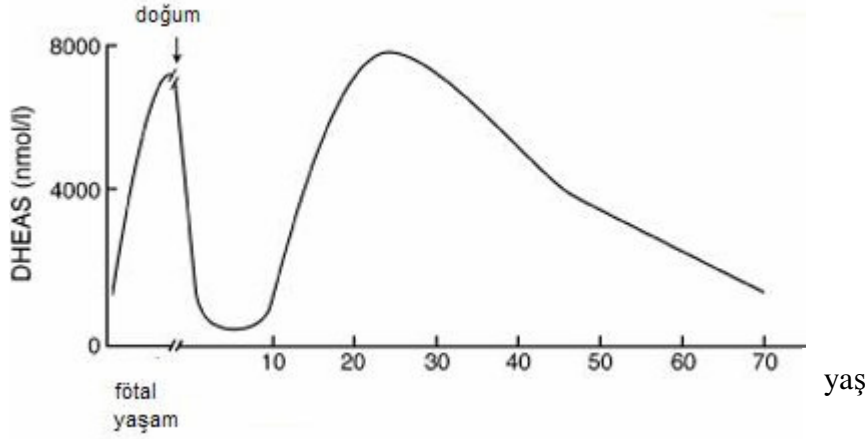
Yaklaşık altı yaştan itibaren adrenal androjen salgılanmasında kademeli bir artış olur. Bunu ilk kez Talbot ve arkadaşları normal çocuklarda idrarda 17-ketosteroid atılımındaki artışı saptayarak ortaya koymuş, Albright ve arkadaşları bu gelişimsel sürece adrenarş adını vermişlerdir(15).

Pubarş pubis kılınmasının ortaya çıkışını anlatan klinik terimdir. Pubis kılınmasına aksiller kılınma da eşlik edebilir. Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaştan önce ortaya çıktığında bu süreç prematüre olarak kabul edilmektedir (15).

Adrenarşın hormonal incelemesi: Adrenarş, idrar 17-ketosteroidlerinde, serum DHEA, DHEA-S ve dihidrotestosteron düzeylerinde artışla karakterizedir (15). Bu artış erkeklerde ve kızlarda altı ve sekiz yaşları arasında –gonadların matürasyonu ve püberteden yaklaşık iki yıl önce- gerçekleşir (15). Zona fasikülatanın ürünü olan androstendion ve zona retikülarisin ürünü olan 11-hidroksiandrostendion adrenarş sırasında yükselmez. DHEA ve DHEA-S konsantrasyonları ilerleyici artış gösterirken kortizol ve ACTH düzeylerinde anlamlı değişiklikler gözlenmez. Bu da adrenarşın hipofizer adrenal eksenin global aktivasyonu olmadığını işaretidir (25). DHEA-S düzeylerindeki yaşa ve gelişimsel sürece bağlı değişiklikler adrenal veya gonadal steroidlerin hiçbirisiyle paralellik göstermez. 1 yaş civarında fetal adrenal korteks geriler, DHEA-S düzeyinde belirgin azalma olur, ve 6 yaş civarında adrenarş başlayana kadar düşük düzeylerde kalır(Şekil 6)(25). Bu artış pübertedeki östrojenlerin ve androjenlerin artışından önce olur. Uzun süreli longitudinal çalışmalarda, sağlıklı erkek ve kız çocuklarında altı ve sekiz yaşları arasında başlayan serum DHEA ve DHEA-S düzeylerindeki artış kemik yaşındaki artışa paralel gider (25). Adrenal androjen düzeyleri on sekiz, yirmi yaşa kadar sabit bir şekilde artar. Bu dönemde DHEA-S düzeyleri yaklaşık yirmi kat artış gösterir, ve 17-ketosteroidlerin artışı buna eşlik eder. Androstendion hem gonadlar, hem de periferik olarak DHEA-S 'tan üretilebileceği için serum düzeyleri adrenal üretim hızını iyi yansıtmayabilir. Androstendionun adrenal bezler tarafından üretiminin iyi bir göstergesi 11-hidroksiandrostendiondur, ve bunun oluşumu için gerekli enzim sadece adrenal bezlerde bulunduğundan bu steroid adrenal kortekse özeldir (15).

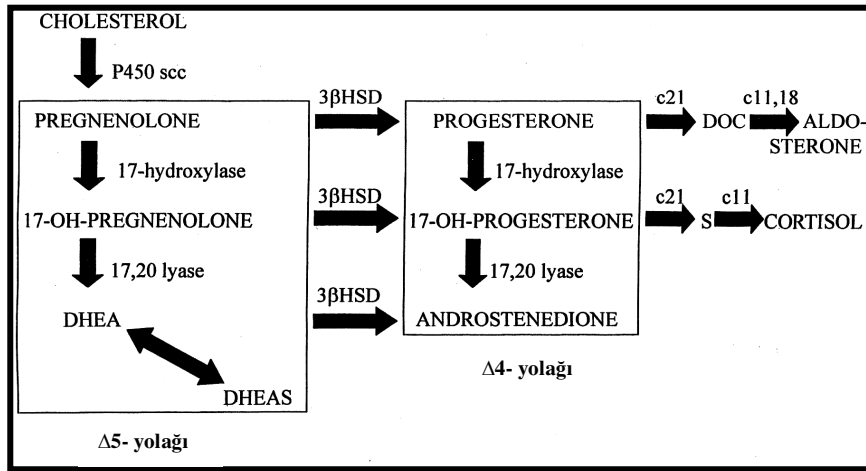
DHEA ve özellikle DHEA-S adrenal androjen salgılanmasının faydalı göstergeleridir. Çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda DHEA-S düzeyinin 40-50 µg/dl üzerinde olması adrenarşla uyumlu olarak kabul edilmektedir(15,20).

Bir miktar DHEA-S dihidrotestosterona dönüşerek pubis kılınmasını ve aksiller kılınmayı uyarır. Ancak aktif androjenlerin konsantrasyonları adrenarş sırasında pek değişiklik göstermez. Bu farklılık periferik ve hedef dokuların DHEA'yı metabolize etmedeki kapasitelerine ve bu bölgelerin androjenlere aşırı duyarlılığına bağlıdır. Pubarşta esas olan lokal olarak DHEA'nın dihidrotestosterona dönüşümüdür (25).



Şekil 6. Yaşla birlikte DHEA-S düzeylerinin değişimi (25).

Aşağıdaki şekilde DHEA-S sentezi için gerekli yolak görülmektedir (Şekil 7ve 8). DHEA-S üretimi steroidojenik akut regülatör “steroidogenic acute regulatory” (StAR) protein, kolesterol yan zincir kırım enzimi (CYP11A), 17α -hidroksilaz/ $17,20$ liyaz(CYP 17) ve DHEA-sulfotransferaz (SULTA2A1) enzimlerinin koordinasyonunu gerektirmektedir. DHEA-S sentezini olumsuz etkileyen enzim ise 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2’dir (3β HSD2). Bu enzim DHEA-S öncü moleküllerinin Δ^4 -yolağındaki mineralokortikoidlerin ve glukokortikoidlerin sentezine geri dönüşümsüz olarak yönlendirilmelerini sağlar (25). Şekilde görülen bu yolların regülasyonunda sapma sürrenal korteksle ilgili çeşitli patolojilerin gelişmesine yol açar (Şekil 7 ve 8). Prematür adrenarş da sürrenal bezlerdeki hormon sentezleyen hücreler arasındaki koordinasyonun lokal veya santral etkilerle değişime uğraması sonucu gelişen klinik tablodur.



Şekil 7. Steroid sentez

yollarının şematik

gösterimi. 17-

hidroksilaz ve 17,20

liyaz sitokrom

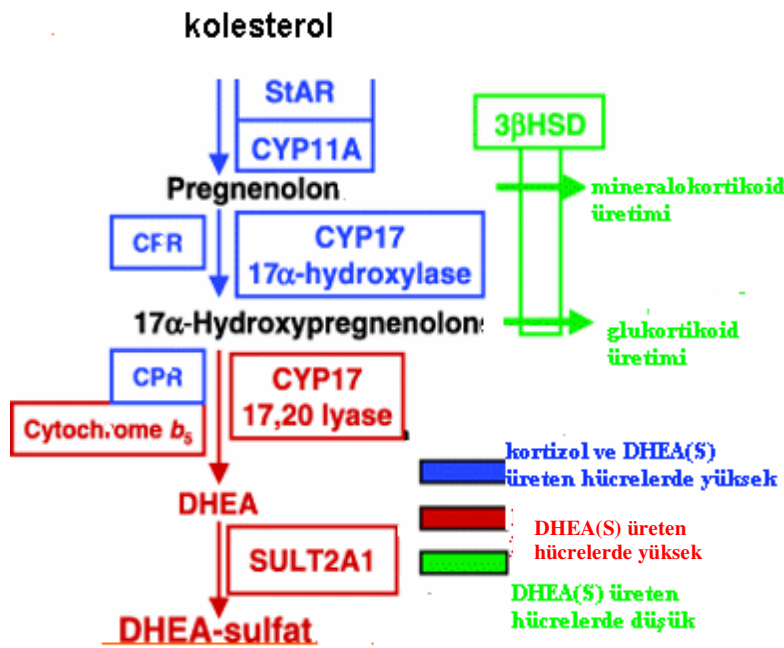
P450C17'nin

aktivitesidir. 3β-

hidroksisteroid

dehidrogenaz: 3β-HSD;

DOC, 11-deoksikortikosteron; S, 11-deoksikortikosteron; S, 11-deoksikortizol; C-21, P450C21; c11, P450C11. Adrenal bezlerde 17-OH pregnenolondan androstendion sentezi az miktarda olup, androstendionun büyük kısmı periferik dönüşümle DHEA'dan sentezlenir.



Şekil 8. DHEA-S sentezi için gerekli steroidojenik yolak (25).

Zona retikularisin gelişimi artan plazma DHEA-S düzeyleri ile yakından ilişkilidir. Bu da düşük 3β-hidroksiteroid dehidrogenaz aktivitesine bağlıdır. DHEA-S, genç erkeklerde 31mg/gün, genç kadınlarda 19 mg/gün üretimiyle insanlarda en çok bulunan steroiddir.

DHEA-S'nin yarılanma ömrü 9-11 saat olup DHEA'nın yarılanma ömrü ise 30-60 dakikadır (30). Plazma DHEA-S konsantrasyonu idrar 17-ketosteroidleri ile yakın korelasyon gösterdiği için adrenal androjen üretim oranlarını değerlendirmekte kullanılabilir (25). Dolaşımda en yüksek konsantrasyondaki steroid olan DHEA-S, kolesterol sulfat ve pregnenolon sulfat gibi başka sulfatlanmış prekürsörlerden da sentez edilebilir . Plazma DHEA-S konsantrasyonları minimal sirkadiyan değişiklik göstermesine karşın DHEA düzeyleri kortizolünkine benzer sirkadiyan değişiklikler gösterir. 20-25 yaşlarında adrenal androjen sentezinde zirve artıştan sonra plazma DHEA-S düzeyleri hızlı ve sürekli azalma gösterir. Aldosteron ve kortizol düzeyleri ise yaşla pek değişiklik göstermez (25).

Adrenal androjen salınımını etkileyen dış faktörler: Çeşitli endojen ve eksojen hormonal sinyallerin adrenal androjen salınımını uyardığı öne sürülmektedir. Adrenal bezlere dışarıdan uyarılar arasında prolaktin, östrojen, epidermal büyüme faktörü, prostaglandinler, anjiyotensin, büyüme hormonu, gonadotropinler, beta-lipotropin, beta-endorfin ve kortikotropin serbestleştirici faktörü olduğu savunulmuş, ancak hiçbiri kesinlik kazanmamıştır (15). ACTH ve kortikotropin serbestleştirici hormon “corticotropin releasing hormone”(CRH)'nin adrenal androjen salınımında muhtemelen “izin verici” rolü bulunmakta, fakat salınımdaki tek faktör olarak düşünülmemektedir. Vücut kitle indeksinin ölçümü ile saptanan nutrisyonel durumda değişiklik de yaş ve gelişim evresinden bağımsız olarak adrenarşın önemli bir fizyolojik düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir (15).

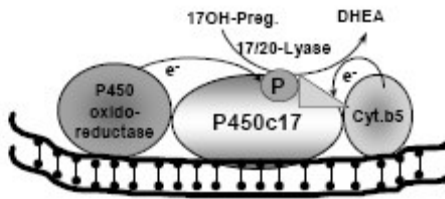
Adrenal androjen salınımını etkileyen iç faktörler: Adrenarş, ACTH 'ya adrenal hormon salınımının şeklindeki değişikliği ifade ettiği için zona retikularisi kontrol eden ve farklılaşmasını düzenleyen, bu şekilde steroidojenik enzimlerin aktivitelerini değiştiren adrenal içi faktörler üzerinde durulmaktadır . Buna göre zona retikularis, zona fasikülatadan salınan yüksek kortizol konsantrasyonlarına maruz kalmaktadır. Zamanla en içteki zona fasikülata hücreleri yüksek kortizol düzeylerine morfolojik ve yapısal değişikliklere uğrayarak yanıt verir. Steroid enzim aktivitelerindeki değişiklikler, özellikle zona retikulariste artmış 17,20 liyaz, sulfokinaz, sulfataz aktiviteleri ve azalmış 3- β -HSD aktivitesi, ACTH'ya DHEA, DHEA-S ve androstendion yanıtını artırır (15).

L'Allemand ve arkadaşları insulin benzeri büyüme faktörü I ve II 'nin 17 β -hidroksilaz ve 3 β -HSD aktivitesini artırdığını göstermişlerdir.

Adrenal bezlerdeki T hücreleri zona retikularisteki epitel hücrelerle doğrudan ilişki içindedir. Bu da invitro olarak immün sistem tarafından androjen salınımının tetiklenmesini açıklamakta, adrenokortikal androjen salınımının ACTH dışı mekanizmalarla oluşunu kanıtlamaktadır (15).

Sonuç olarak adrenal hacim, adrenal içi kan akımındaki değişiklikler, adrenal içi steroidlerin konsantrasyonları ve immün sistemin uyarısı, enzimatik değişiklikler ve ACTH yanıtındaki değişiklikler adrenarş başlangıcındaki adrenal androjen üretimini etkiler

P450C17 ve adrenarş: DHEA-S biyosentezini olumlu etkileyen bir başka faktör de CYP17'nin 17,20 liyaz aktivitesini uyarın sitokrom b₅ ile CYP17 aktivitesini uyarın sitokrom P450 oksidoreduktaz (CPR) enzimidir (Şekil 9). 17-hidroksilaz ve 17,20 liyaz cins steroidlerine dönüşen öncü steroidlerin miktarını belirlediği için P450C17 geni tarafından kodlanan bu iki enzimin düzenlenmesi oldukça önemlidir. Pregnenolon ve progesteronun 17 hidroksilasyonu ve daha sonra 17-OH Pregnenolon ve 17-OHP'nin parçalanması (17,20 liyaz) tek bir enzim-sitokrom P450C17- tarafından katalizlenmektedir. Testislerde tüm öncü steroidler cins steroidlerine çevrilmektedir. Dolayısıyla liyaz/hidroksilaz aktivite oranı birdir. İnsan adrenal korteksinde bu enzimler gelişme sırasında yakın denetimde olup kontrolleri adrenarşın zamanlamasını ve hızını belirler. Çeşitli çalışmalarda 17,20 liyaz aktivitesinin devamlılığı için özel bir amino asit dizilimine ihtiyaç olduğu saptanmıştır (15). P450C17'de sentez sonrası meydana gelecek bir modifikasyonun hidroksilaz/liyaz aktiviteleri oranını değiştirebileceği düşünülmüştür . Adrenarş için fizyolojik tetikleme ve P450C17 hidroksilaz ve liyazdaki değişiklikleri tetikleyen fizyolojik faktör bilinmemekle birlikte Zhang ve arkadaşları IGF-I ve insulinin sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir (15).



Şekil 9. 17,20 liyaz enzimi aktivitesinin sitokrom b₅ ve NADPH-P450 oksidoredüktaz ile regülasyonu(36).

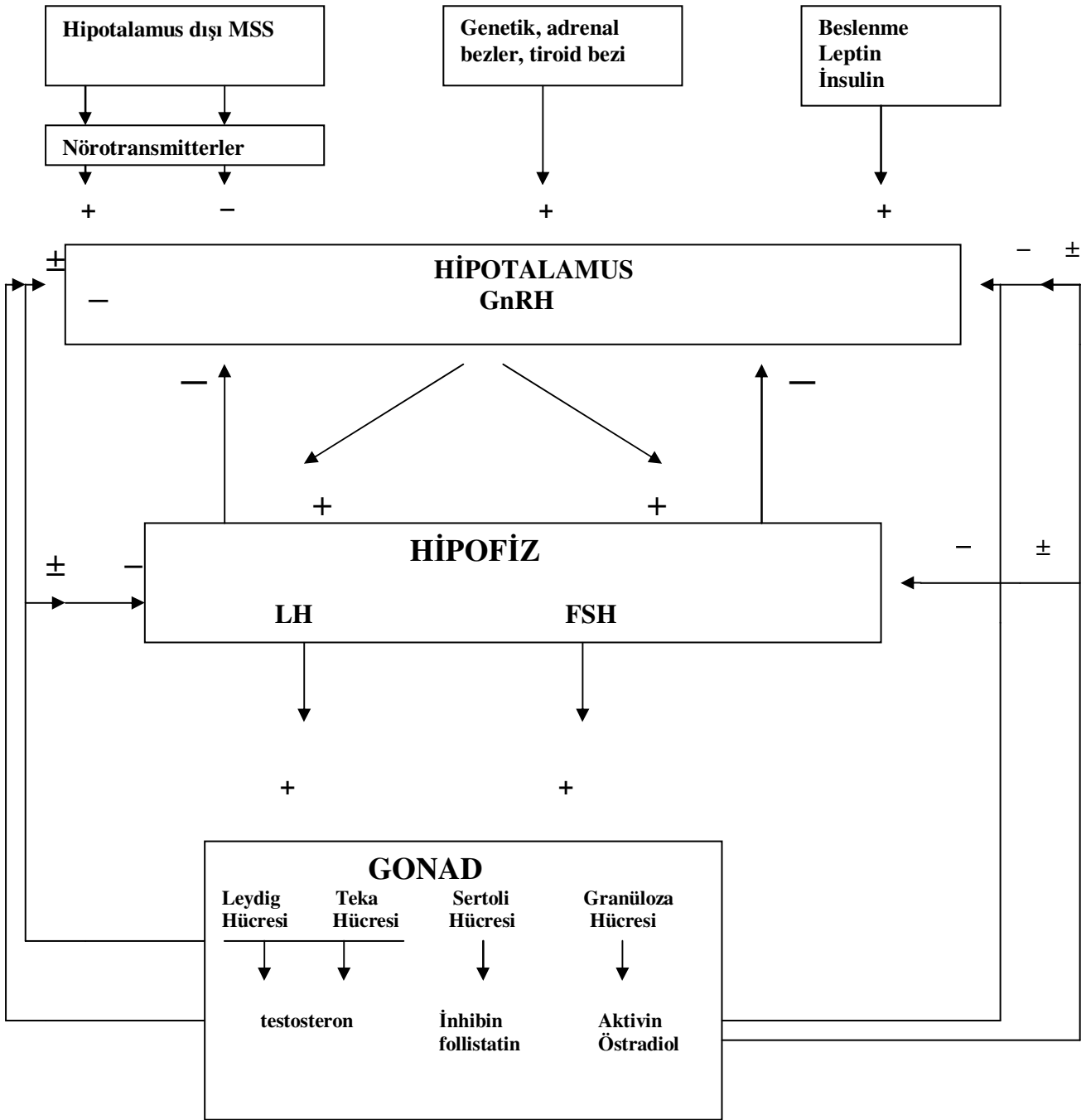
Adrenarşın biyolojik rolü: Adrenarşı olan çocuklarda büyüme şekli incelenmiş, 6,5 ve 8,5 yaşları arasındaki çocuklarda küçük, fakat anlamlı büyüme atağı gözlenmiştir. Bu yaş aralığı da adrenarşın geliştiği döneme uymaktadır (15). Adrenal androjenlerin pubertede hipotalamo/hipofizer/ gonadal eksenin uyarılmasını başlattığı bilinmektedir. Bunun bir kanıtı da iyi tedavi edilmemiş konjenital adrenal hiperplazili vakaların androjen düzeylerindeki belirgin artışa bağlı olarak santral puberteye daha erken girmeleridir.

Geçmişte adrenal androjenlerin püberte üzerinde az da olsa düzenleyici etkisi olduğu düşünölmekteyken artık birbirinden bağımsız iki süreç olduğu bilinmektedir.

2.1b GONADARŞ

GnRH, önbeyin bazalinde olfaktör bulbustan mediobazal hipotalamusa kadar uzanan alanda bin kadar nörondan salgılanmaktadır, ve hipofiz bezinden gonadotropin salınımından sorumludur. GnRH nöron I ve II olarak iki tip nöron saptanmıştır. Tip II'nin insanlarda bilinen bir fonksiyonu yoktur. GnRH I nöronları embriyonik dönemde ortaya çıkar, ve gelişimin erken evresinde endojen salınım yapar. Doğum sonrası gonadlardan salınan düşük doz androjenler ve östrojenlerle negatif geri bildirim mekanizmasıyla aktiviteleri sonlanır. Pübertede, "gonadostat"ın aktivasyonu dolaşımdaki steroidlerden bağımsız olarak ortaya çıkar, çünkü dolaşan steroidlerin negatif geri bildirimine duyarlılığı azalmıştır (37) (Şekil 10).

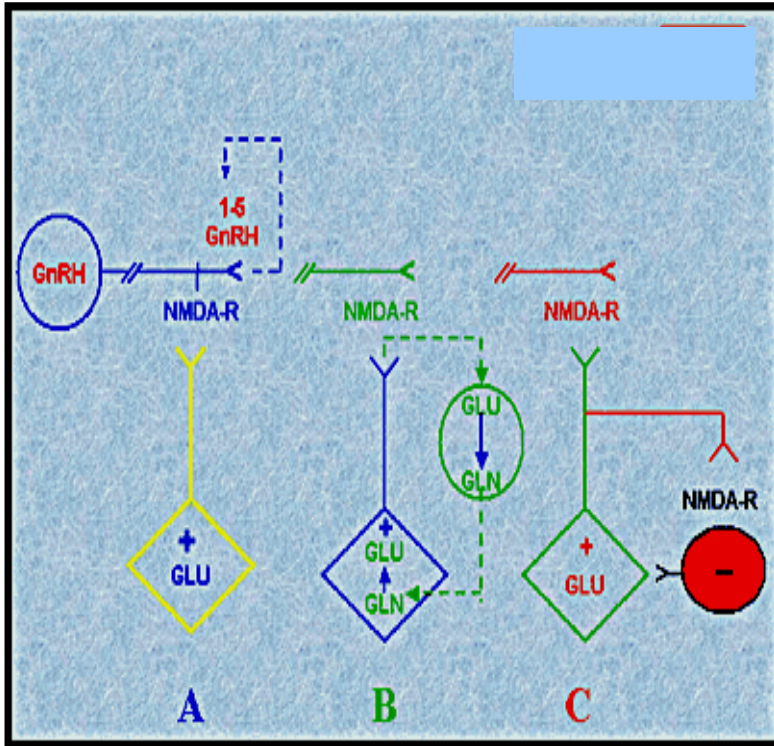
Hipotalamustan GnRH salınımı Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'ndeki nörotransmitterler, genetik faktörler, adrenal ve tiroid hormonları, büyüme hormonu "growth hormone" (GH)-IGF- IGF bağlayıcı protein (IGFBP) ekseni, beslenme ve insulin, leptin gibi nutrisyonel durumla ilgili hormonların kontrolü altındadır. GnRH uyarısı ile hipofizden salgılanan LH ve FSH gonadları uyarır. LH ve FSH'nın hipotalamus üzerinde negatif geri bildirim etkileri vardır. Testislerden salgılanan testosteron (T) ve androstendion (A), overlerde üretilen östradiol (E₂) hipofizi ve hipotalamusu inhibe eder. İnhibin, aktivin ve follistatinin de her iki düzeyde geri bildirim etkileri vardır. GnRH nörosekresyonunun birçok nörotransmitter ve nöropeptidin kontrolünde olduğu gösterilmiştir. Bu nöropeptidlerden glutamatın eksitatör etkisi vardır, ve püberteden önce düzeyleri artar. Gama amino butirik asit (GABA) ise GnRH salınımında inhibitör rol oynar, ve püberteyle birlikte konsantrasyonu azalır.



Şekil 10. Kızlarda ve erkeklerde pübertede hipotalamik/hipofizer/gonadal aktivasyonu etkileyen faktörler. Uyarıcı etkiler (+), inhibe edici etkiler (-) ile gösterilmiştir(37).

GnRH salınımı pulsatildir, ve gonadotropinlerin pulsatil salınımına yol açar. Bu pulsatil salınımı sağlayan mekanizmalardan en önemlisinin hipotalamusta glutaminerjik nöronların aktivasyonu ile GnRH salınım episodlarının zaman aralığını kontrol eden mekanizma olduğu düşünülmektedir. GnRH aksonlarının aralıklı olarak glutaminerjik

nöronlar tarafından pre-sinaptik uyarımı N-metil-D-aspartat reseptörleri aracılığıyla olmaktadır. Puberte başlangıcında üç değişik durum ortaya çıkabilir: A) NMDA reseptörlerinde (NMDA-R) GnRH'nın bir fizyolojik yıkım ürünü tarafından “yarışmalı antagonizmanın” azaltılması; B) Glutamat havuzunun glutaminaz enziminin aktivitesindeki artışla genişletilmesi; C) İnhibitör GABAerjik internöronların kaybolması (37). Puberte başlangıcının özel nöron gruplarının uyarımında artma veya inhibisyonla azalmaya bağlı olup olmadığı halen kesinlik kazanmamıştır (Şekil 11).



Şekil 11.

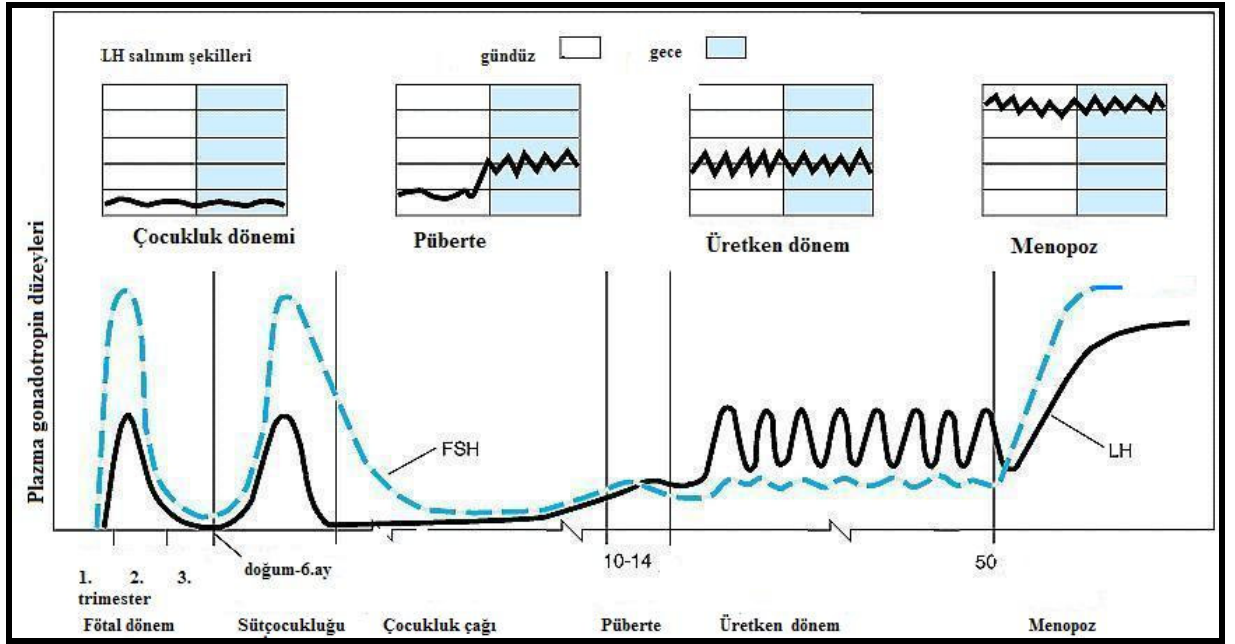
GnRH sinyallerinin glutaminerjik nöronlar tarafından kontrol edilmesini gösteren üç olası mekanizma.

Hipotalamo /hipofizer/ gonadal eksenin gelişmesi ve işlev görmesi için çeşitli genlerin sorumlu olduğu bulunmuştur (Tablo1). Glutaminerjik ve GABAerjik sinyallerin dengesindeki değişiklik puberte başlangıcını uyarır. Ancak puberte başlangıcında bu sinyallerde bir değişiklik olup olmadığı net değildir. Son zamanlarda G proteinine bağlı olarak çalışan bir reseptör geni, G proteiniyle bağlantılı reseptör “G protein related receptor54”(GPR54) puberte maturasyonu için gerekli bulunmuştur. Kisspeptin-1 ve GPR-54 ligand-reseptör çifti bu modele eklenmelidir. Önbeyin nöronlarından salgılanan kisspeptin-1 GnRH salgılayan nöronların GPR54 tarafından etkilenmesini aktive eder, ve bu aktivasyon GnRH salgılanması ile ilgilidir. GnRH salınımı nöropeptid Y (NPY) ve norepinefrinden de etkilenir. Astroglial hücreler ve GnRH üreten nöronlar arasında nörokomünikasyon bulunmaktadır (38).

Tablo 1: Hipotalamo-hipofizer-gonadal eksenin oluşumunda ve işlev görmesinde rol oynayan ve mutasyonları hipogonadotropik hipogonadizme yol açan genler	
Gen	Fonksiyon kaybıyla ortaya çıkan fenotip
GPR54(G proteiniyle bağlantılı reseptör 54)	Hipogonadotropik hipogonadizm
KAL-1(Kallmann Sendromu 1)	X'e bağlı hipogonadotropik hipogonadizm
SF-1(steroidojenik faktör 1)	Adrenal yetersizlik ve cinsiyet tersleşmesi
DAX1(X kromozom üzerinde DSS-AHC kritik bölge 1)	Adrenal yetersizlik ve hipogonadotropik hipogonadizm
GnRHR(gonadotropin serbestleştirici hormon reseptörü)	Hipogonadotropik hipogonadizm
FGR1(fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1)	Otozomal dominant Kallmann Sendromu:hipogonadotropik hipogonadizm
LEP(leptin)	Obezite ve hipogonadotropik hipogonadizm
LEPR(leptin reseptörü)	Obezite ve hipogonadotropik hipogonadizm

Hipotalamo-hipofizer-gonadal eksen 20. gestasyon haftasından itibaren aktiftir. Doğumdan sonra birinci günde santral pübertal eksen aktivitesinde kısa bir patlama olur. Bu aktivasyondan sonra sakin döneme girer. Doğumdan sonra 1 ay boyunca GnRH uyarıları kendiliğinden tekrarlamaya gösterir. Erkeklerde bu infantil santral aktivite yaklaşık 3-6 aylıkken sessizleşir. Gonadotropin salgılanması, özellikle FSH salgılanması dişilerde 18 aya kadar devam edebilir. Takip eden prepübertal dönemde gonadotropin salgısı minimaldir, ve tek IV GnRH infüzyonu ile uyarılamaz (38). LH salgılanmasında meydana gelen kalitatif ve kantitatif değişiklikler sekonder cins karakterlerinin gelişiminden yaklaşık iki yıl önce ortaya çıkar. Salınımı pulsatildir, ve pübertede pulsasyonların şiddeti 28 kat artarken, frekansı sadece 1,8 kat artar. Prepübertal yıllarda geceleri LH ve FSH salgılanması belirgindir. Peripübertal dönemde uykuda gonadotropin salgılanmasında belirgin artış olur, ve dışarıdan verilen GnRH'ya hipofizden LH yanıtında artış olur. Artan gonadotropin salgılanmasıyla eksojen GnRH önce FSH salınımını artırma yetisi kazanır, sonra hem LH hem FSH düzeylerini artırır. Püberte boyunca gonadotropin salınımları daha da artarak gündüz de belirgin hale gelir. Kızlarda FSH düzeyleri pübertenin erken dönemlerinde artarken LH düzeyleri pübertenin sonraki evrelerinde yüz kat artış gösterir (Şekil 12) (39). Erkeklerde FSH düzeylerinde püberte boyunca sadece salgılanmanın şiddetinde ilerleyici bir artış gözlenir. LH düzeyleri ise pübertenin erken döneminde artarak kısa sürede plato yapar.

LH'nın pulsatil salınımı normal erkeklerde her 1-3 saatte bir gerçekleşir. FSH'nın yarılanma ömrü LH'ya göre daha uzun olduğundan LH'ya göre daha az pulsatildir.



Şekil 12. Dişide plazma gonadotropinlerin yaşla değişimi.(39)

İnhibin, aktivin ve follistatin de hipofizer-gonadal eksen işlevinin düzenlenmesinde rol oynar. İnhibin ve follistatin FSH'nın sentez ve salınımını inhibe ederken aktivin uyarır. Bu hormonlar temel olarak gonadlarda sentezlenirler (37,39). İnhibin, dönüştürücü büyüme faktörü- β "transforming growth factor β " (TGF- β) ailesinin üyesi olan heterodimer yapıda bir glukoprotein olup testiste sertoli hücrelerinde ve overin granüloza hücrelerinde sentezlenir. İnhibin A ve inhibin B'den oluşan iki alt ünitesi vardır. FSH gonadlardan inhibin sentezi ve salgılanmasını uyarır. İnhibin de FSH salgılanmasının geri bildiriminde rol oynar. Kızlarda inhibin A düzeyleri puberte evre 2 ile 3 arasında artar, evre 4 ve 5 boyunca sabit kalır, ve kemik yaşı, inhibin B ve serum östradiol düzeyleri ile doğru orantılıdır (37,39). İnhibin A erkeklerde pubertenin hiçbir evresinde serumda saptanabilecek konsantrasyonlara ulaşmaz(37,39). Kızlarda inhibin B konsantrasyonları inhibin A düzeylerine benzer şekilde artarak 12 ile 18 yaşları arasında plato yapar, ve serum östradiol ve FSH düzeyleri ile uyum gösterir. Erkeklerde inhibin B konsantrasyonu evre 1'de artar, evre 3'te zirve yapar, ve sonrasında azalır, testis hacmindeki artışa paralellik gösterir. Erkeklerde bu dimer sadece testislerde üretilir, ve spermatogenezin önemli bir göstergesi olarak kabul edilir.

Kızlarda kanda aktivin A düzeylerinin pübertede evre 1'den 3'e kadar arttığı gösterilmiştir. Erkeklerde püberte gelişimi sırasında serum aktivin A konsantrasyonlarında değişiklik tanımlanmamıştır (37,39).

Kızlarda kanda follistatin konsantrasyonları pübertenin evre 1'inden evre 4 ve 5 'e kadar hafif azalma gösterirken (39), erkeklerde herhangi bir değişiklik bulunmamıştır.

Dolayısıyla pübertede, FSH salgılanmasının iki negatif düzenleyicisi olan inhibin ve follistatinin konsantrasyonları zıt yönlerde değişirken (39), pozitif düzenleyici aktivin A'nın konsantrasyonu en azından kızlarda artış gösterir. Bütünüyle değerlendirildiğinde FSH düzenleyici peptidlerin serum konsantrasyonlarındaki değişiklikler FSH sekresyonunu artırır.

Son zamanlarda adipositlerden salınan leptin peptidinin pübertenin başlangıcında rol oynayan nörohormonal mekanizmaları tetikleyen vücuttaki enerji depolarını yansıtmada rolü olduğu bulunmuştur. Leptin özel transmembran reseptörlere bağlanarak nöroendokrin fonksiyon, enerji alımı ve harcanmasında rol oynayan hipotalamik nöropeptidlerin etkilerini düzenler. Lüteinizan hormon serbestleştirici hormon "luteinizing hormone releasing hormone" (LHRH) salınımı için gerekli kritik yağ depolarının miktarını beyne sinyallerle iletir, LHRH da HPG eksenini uyarır (37). Leptin hipotalamusta NPY üretimini baskılar.

NPY açlığı uyarır, ve gonadotropin eksenini üzerinde inhibitör etkisi vardır. Besin kısıtlaması durumlarında pübertenin baskılanmasında rol oynar. Leptinin NPY üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Uygun beslenme durumlarında, leptin düzeylerindeki artış NPY' yi baskılar, ve NPY'nin gonadotropin eksenini üzerindeki inhibitör etkisini kaldırarak püberteyi başlatır (37). Santral etkilerin yanı sıra, in vitro ve in vivo çalışmalarda leptinin gonad fonksiyonları üzerinde doğrudan negatif etkisini steroidojenik enzimlerin inhibisyonu ile yaptığı gösterilmiştir. Leptinin hipotalamo-hipofizer-gonadal eksene pozitif etkisi, gonadlara ise negatif periferik etkisi vardır (37).

İnsan leptin reseptör geninde mutasyonu olanlarda püberte gelişimi olmaz. Obezlerde diyet tedavisi ile hormonal fonksiyonlar ve over fonksiyonları düzelmekte, plazma leptin konsantrasyonlarında düşüş buna eşlik etmektedir (37). Açlıkta, amenore ile giden durumlarda ve anoreksia nervozası olanlarda leptin ve östradiol düzeyleri eş zamanlı düşer. Konstitüsyonel püberte gecikmesi olan erkeklerde leptin düzeyleri ölçülen vücut kitle indekslerine göre düşük bulunmuş, bu da püberte başlangıcında ve gelişiminde leptinin rolü olduğunu göstermektedir (37).

Leptin konsantrasyonları püberte başlangıcı ile birlikte artar. Menstrüel siklusun ve normal üreme fonksiyonlarının düzenlenmesi için normal serum leptin düzeyleri gereklidir. Püberte öncesi ve peripübertal dönemde serum leptin düzeyleri ve yağ kitlesi açısından

erkeklerde ve kızlarda farklılık gözlenmemiştir. Geç püberte döneminde ise anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Tanner evre 4 ve 5'te serum leptin düzeyi erkeklerde azalır, kızlarda artar. Erkeklerde serum testosteron ve leptin düzeyleri arasında negatif ilişki bulunmuştur (37).

Serum büyüme hormonu (BH), IGF-I ve insulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteini -3 “insulin like growth factor binding protein -3”(IGFBP-3) düzeyleri püberte ile birlikte artar (37). Büyüme hormonu ve IGF-I konsantrasyonlarındaki artış pübertedeki metabolik değişikliklerden büyük oranda sorumludur. İnsulin direnci, glukoz artmış β -hücre yanıtı, ve büyüme atağı bu değişikliklerden bazılarıdır. Konstitüsyonel püberte gecikmesi olup testosteron veya testosteron ve letrozol (p450-aromataz inhibitörü) tedavisi alan erkeklerden elde edilen verilerde, püberte zamanında androjenlerin değil büyüme hormonunun glukoz-insulin homeostazında insulinin etkilerini düzenlediği görülmüştür (37). Püberte ile birlikte antiaterojenik ve antidiyabetik etkili bir adipositokin olan adiponektinin, serum testosteron ve dehidroepiandrosteron sulfat düzeyleri ile ters orantılı olarak azaldığı gösterilmiştir (37). Pübertede melatoninin rolü tartışmalıdır. Her ne kadar erken pübertede gece gözlenen LH sekresyonunun şiddetindeki belirgin artış melatonin salgılanması ile eş zamanlı olsa da pineal bölge tümörlerine ve ektopik gonadotropin salgılanmasına bağlı erken pübertenin melatoninden bağımsız olduğu gösterilmiştir (37).

Overlerin embriyonal gelişimi: Primordial germ hücreleri beşinci gestasyon haftasında mezonefrik böbreğin yanındaki genital çıkıntıya göç edip mitoz bölünmeye uğrarlar. Gonadlar 7. gestasyon haftasına kadar farklılaşmaz. 7. gestasyon haftasında primitif overler testisten ayrılabilir. 5. fetal aydan itibaren primordial folikül mayozda duraklamış primer oositten oluşur. Bu oositi tek tabaka granüloza hücresi sarar, ve bazal membran primordial folikülü çevre interstisyel dokulardan ayırır. Overlerde sınırlı sayıda germ hücresi bulunur. Gestasyonun 5.-7. aylarında oogonia sayısı 7 milyonu bulur. Germ hücreleri sayısı atrezi yolu ile azalır, ve doğumda yaklaşık 1 milyona, menarşta 400000'e iner(39).

Overlerin pübertal matürasyonu: Over foliküllerinin nihai matürasyonu pübertede başlar. Foliküler gelişimi regüle eden iki majör hormon hipofizer gonadotropinlerdir: LH ve FSH. Yenidoğanda plasentadan ayrılmayla progesteron ve östrojen düzeylerindeki azalma nedeniyle LH ve FSH yaşamın ilk birkaç ayında “rebound” artış gösterir. Hipotalamo-hipofizer sistemin devam eden matürasyonu ile hipotalamik hipofizer eksen-gonadostat-dolaşımda düşük düzeyde bulunan cins steroidi hormonların negatif geri bildirimine aşırı duyarlı hale gelir, ve plazma gonadotropinleri tekrar düşer. Püberte zamanı yaklaştıkça gonadostatın duyarlılığındaki azalma LH ve FSH'nın salınımında artışa yol açar. Bu artış da

muhtemelen hipotalamustan GnRH' nın artmış epizodik veya pulsatil salınımına bağlıdır. Östrojen salınımindaki artış pozitif geri bildirime yol açar. Bu da abartılı pulsatil LH salınımı, ovülasyon ve menarşla sonlanır. Plazma gonadotropinleri erişkin değerlere ulaşır, fakat menstrüel siklus boyunca değişkenlik gösterir. Menopozdan sonra plazma gonadotropinleri yükselir, 5-10 yıl sonra plato yapar, ardından yaşamın 8.-9. dekadına kadar sabit kalır. 8.-9. dekadlarda düzeyleri düşebilir (Şekil 12). LH ve FSH over fonksiyonlarının temel regülatörü olsa da over, over fonksiyonu ve regülasyonunda rol oynayan pek çok protein hormon, inhibin ve aktivin gibi büyüme faktörlerinin de salınım kaynağıdır. Matür overden inhibin salgılanması, üretken yıllarda FSH'daki selektif azalmadan sorumludur.

Pübertenin tamamlanması siklik, düzenli menstrüel siklusların gelişimiyle olur. Menarşın başlangıcından sonra menstrüel sikluslar genellikle düzensizdir, ve anovülasyona bağlı olarak öngörülemezdir. Menarş yaşı değişkendir, ve sosyoekonomik durum, genetik faktörler, ve genel sağlık durumundan etkilenir. Vücut yağ oranı ve tüm vücut ağırlığının kritik bileşimi steroidlerle geri bildirimde hipotalamik duyarsızlığa yol açmakta, bu da gonadotropinlerin salınımında artışa ve menarşa yol açar. Obez kızlarda menarş yaşı normal ağırlıktaki kızlara göre daha erkendir. Malnutrisyon, kronik hastalık, aktif spor menarşı geciktirebilir (39).

Dişide iç genital organların pelvis USG ile değerlendirilmesi: Yenidoğan döneminde maternal hormonların etkisiyle endometrial ekojenite artmış olabilir. Uterus uzunluğu ortalama 4,5cm, uterus kalınlığı 1,4 cm olup fundus/serviks oranı 1/2'dir.

Prepübertal dönemde uterus uzunluğu ortalama 3,5 cm, uterus kalınlığı 1cm'dir.

Uterus kalınlığı püberte değerlendirmesinde en yararlı bulgudur. Fundus/serviks oranı prepübertal dönemde 1:1 olabilir.

İlk 3 ayda over hacmi ilk 6 yaştakinden fazladır. 6 yaştan sonra over hacmi 1cc'nin üstüne çıkar. Overlerde 9mm'den küçük foliküller (antral foliküller) ilk 2 yaşta %84, 2-12 yaş arası %68 sıklıkta görülür.

Püberte sonrası overler multipl folikül içerip heterojen yapıdadır. Uterus uzunluğu 5-8cm'ye, kalınlığı 1,5cm'ye, genişliği 3cm'ye çıkar. Fundus/serviks oranı 3/1 olur, ve endometriumda menstrual siklusun her üç fazında değişiklikler gözlenir(40).

Kız çocuklarında Tanner evresine göre uterus ve over ortalama hacimleri aşağıda verilmiştir (Tablo 2).

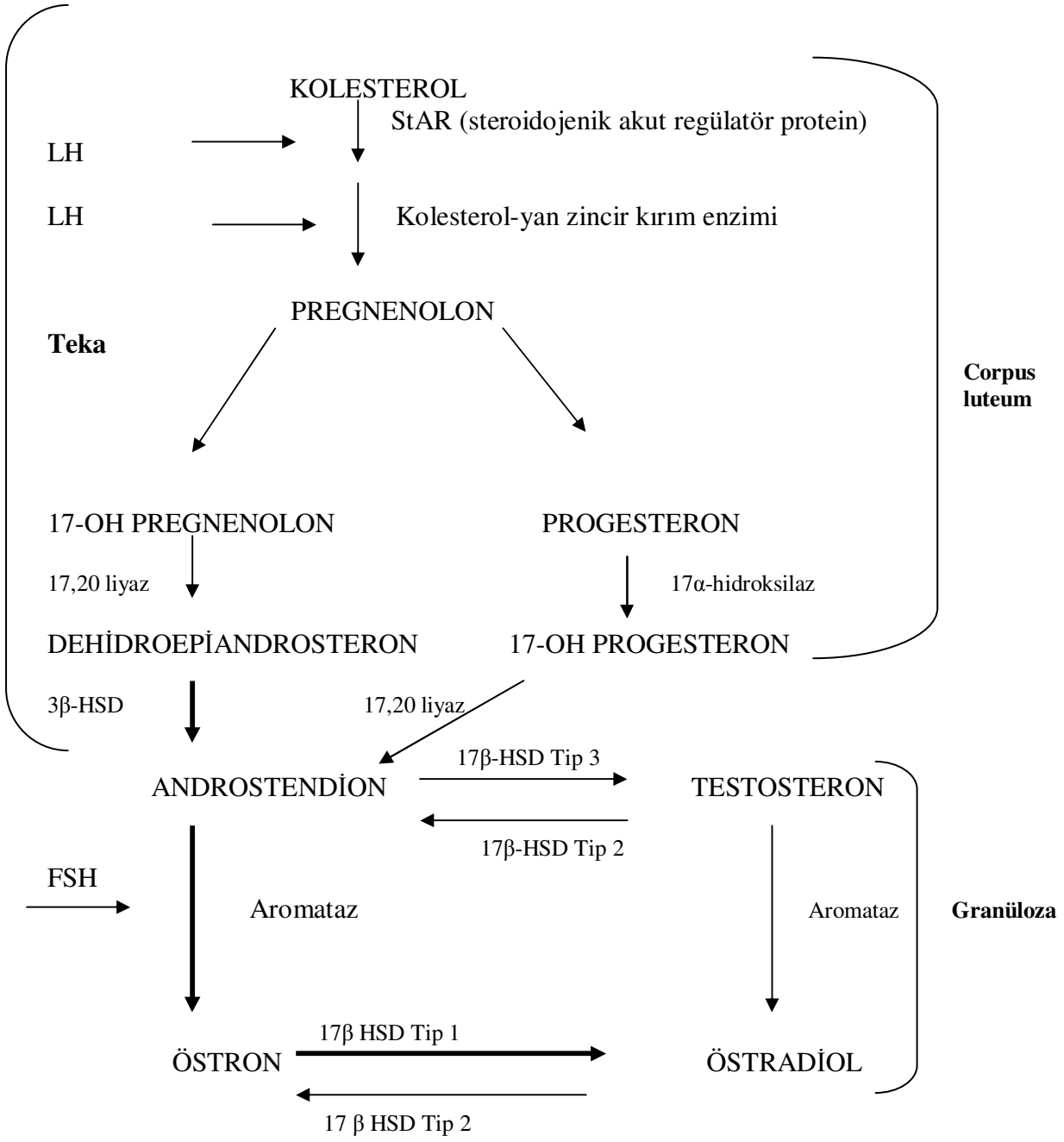
Tablo 2.Kız Çocuklarında İç Genital Organ Değerleri (41,42)

Tanner evresi	Uterus hacmi	Over hacmi
	ml	ml
	Ortalama(SD)	Ortalama(SD)
M1	1,0(0,3)	0,7(0,4)
M2	2,3(0,6)	1,6(0,9)
M3	10,3(6,1)	3,5(1,8)
M4-5	24,6(14,4)	7,4(4,8)

Matür overlerin morfolojisi: Gonadotropinlerin etkisiyle bir grup primer folikül bir araya gelir, ve menstrüel siklusun 6-8. gününe kadar bir folikül, granüloza hücrelerinin büyümesi ve sıvı dolu antrumun büyümesiyle matür veya “dominant” olur. Ovulasyonu olmayacak foliküller dejenere olur. Dominant folikülden ovülasyon, LH zirvesinden 16-23 saat sonra, ve LH çıkışının başlamasından 24-38 saat sonra olur. Daha sonra ovum etrafındaki kumulus hücreleriyle folikülden dışarı atılır. Bu rüptürün folikül yüzeyindeki hidrolitik enzimler etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmekte, bu da prostaglandinlerin kontrolü altındadır. Ovulasyona uğramış folikülün geri kalanında granüloza ve teka hücrelerinin büyümesi, ve lipid birikimi sonucu korpus luteum oluşur. 14±2 gün sonra korpus luteum atrofiye uğrar. Gebelik gerçekleşirse plasental koriyonik gonadotropin etkisiyle korpus luteum varlığını sürdürür, gebeliğin devamı için progesteron salgılar (39).

Overlerde steroid hormon sentezi: Diğer steroid hormonlar gibi over kaynaklı steroidler de kolesterolden sentezlenir. Over de novo kolesterol sentezi yapabilir, ve dolaşımdaki lipoproteinlerden elde edilen kolesterolü kullanabilir. Overin tüm hücreleri kolesterolden östradiol salgılayabilecek kapasitedir, fakat sentez için gerekli enzimlerin dağılımı hücre tipine göre değiştiği için ana hormonların salgılandığı hücre tipleri farklılık göstermektedir. Corpus luteum temel olarak progesteron ve 17-OH progesteron sentezler. Teka ve stromal hücreler ise kolesterolden androstendion ve testosteron sentezler. Granüloza hücreleri östrojen sentezi için önemli aromataz enziminden zengindir. Granüloza hücreleri hemen yanındaki teka hücrelerinde sentezlenen androjenleri östrojen sentezi için substrat olarak kullanır (Şekil 13).

LH steroid biyosentezinin erken basamaklarını düzenler: Steroidojenik akut regülatuar protein(StAR) tarafından kolesterolün mitokondriye taşınımı, ve kolesterolün pregnenolona dönüşümü. FSH ise temel olarak androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunu regüle eder. Sonuç olarak, LH substrat akışını ve FSH yokluğunda androjenlerin ve/veya progesteronun oluşumunu uyarır. FSH' nın etkisi LH yokluğunda aromatisasyon için substrat eksikliğine bağlı olarak azalır.



Şekil 13: Corpus luteum, stroma ve granüloza hücrelerinin ana enzim komponentleri

Bu hücreler sırasıyla başlıca progesteron ve 17 OH-Progesteron, androjen ve östrojen üretirler. LH ve FSH'nın bu yolda ana etki yerleri horizontal oklarla gösterilmiştir. İnce ok, 17-OH Progesteronun insan overinde metabolizmasının sınırlı olduğunu göstermektedir. (39)

Östrojenler: Overden salgılanan en potent östrojen östradioldür. Overde östron sentezi de olur. Ancak östronun büyük bir kısmı androstendionun periferik dokularda dönüşümünden oluşur. Östriol (16-hidroksiöstradiol) idrardaki ana östrojen olup östron ve östradiolün 16 hidroksilasyonundan oluşur. Östrojenler kadınlarda sekonder cins karakterlerinin gelişimini uyarır, uterus büyümesi, vajinal mukozada kalınlaşma, servikal mukus salgısında incelmeye, memelerin duktus sisteminin gelişmesini sağlar.

Progesteron: Korpus luteumdan salgılan temel hormondur. Döllenmiş yumurtanın östrojen etkisindeki uterusda yerleşebilmesi için endometriumun sekretuar aktivitesini artırır. Endometriumda desidual reaksiyona da yol açar. Uterus kontraksiyonlarını artırır, servikal mukus vizkozitesini artırır, memelerin glandüler gelişimini sağlar, ve bazal vücut ısısında artışa yol açar (termojenik etki).

Androjenler: Overin stromal ve teka hücreleri DHEA, androstendion, testosteron ve dihidrotestosteron gibi 19 karbonlu steroidler sentezler. Overdeki ana 19 karbonlu steroid androstendiondur. Over kaynaklı androstendionun bir kısmı plazmaya salınır, bir kısmı granüloza hücrelerinde östrojene veya interstisyumda testostere dönüşür. Androstendion periferik dokularda testosteron ve östrojenlere dönüştürülebilir. Kadınlarda androjen reseptörleri ile etkileşime geçip virilizasyon bulgularına yol açan androjenler testosteron ve dihidrotestosterondur (39).

Normal menstrual siklus: Menstrüel siklus foliküler veya proliferatif ve luteal veya sekretuar faz olarak ikiye ayrılır. FSH ve LH'nın salınımı over steroidleri (özellikle östradiol) ve inhibinin kontrolündedir. Fakat gonadotropinlerin farklı düzeylerde östradiole yanıtı değişkendir. FSH salınımı östrojen düzeyleri arttıkça inhibe olmaktadır (negatif geri bildirim). LH salınımı ise sürekli düşük düzeylerde östrojen ile baskılanır, ve artan östradiol düzeyleri ile uyarılır (pozitif geri bildirim). Östrojenin geri bildirimi hem hipofiz hem de hipotalamusu kapsar. Negatif geri bildirim GnRH'yı baskılar, gonadotropin oluşumunu inhibe eder. Pozitif geri bildirim GnRH salınım frekansında artış ve hipofizde GnRH duyarlılığında artışla ilişkilidir (39).

Menstrüel siklusun süresi bir menstrüel kanama epizodundan diğerine kadar geçen süreyi kapsar. Üreme çağındaki kadınlarda siklus 28 ± 3 gündür, ve mensin süresi 4 ± 2 gündür. Bir siklusun sonunda plazma östrojen ve progesteron düzeyleri düşer, dolaşımdaki FSH düzeyleri artar. FSH etkisi ile foliküler "recruitment" gerçekleşir, ve diğer siklusda dominant olacak folikül belirlenir.

Menstruasyonla birlikte folikül gelişimi devam eder, fakat FSH düzeyleri azalır. Siklus ortası LH tırmanışından yaklaşık 8-10 gün önce plazma östradiol düzeyleri artmaya

başlar. Foliküler fazın ikinci yarısında, LH seviyeleri de pozitif geri bildirime bağlı olarak artmaya başlar. Ovülasyondan hemen önce östradiol salınımı zirve yapar ve sonra düşer. Bundan hemen sonra plazma LH düzeyinde devam eden artış folikülün gelişimini tamamlamasını sağlar. LH zirvesinden 16-23 saat sonra folikül rüptürü ve ovülasyon gerçekleşir. LH'daki artışa daha ufak bir FSH artışı eşlik eder, ancak bunun fizyolojik önemi net değildir. Plazma progesteron düzeyi de siklus ortasından hemen önce artar, ve östradiolün LH salınımı üzerindeki pozitif geri bildirimini kolaylaştırır.

Luteal faz başlangıcında plazma progesteron düzeyi artar, ve plazma gonadotropinleri azalır. Östrojenlerde sekonder artış gonadotropin baskılanmasına yol açar. Luteal faz sonunda progesteron ve östrojen düzeyleri azalır, FSH düzeyleri bir sonraki folikülün gelişimini başlatmak için artmaya başlar.

Uterus boşluğunun endometrium tabakası over kaynaklı hormonların plazma konsantrasyonlarındaki değişikliklere bağlı olarak belirgin değişimlere uğrar. Geç luteal fazda plazma östrojen ve progesteronun azalması ile endometriumu besleyen spiral arterioller vazospazma uğrar, bu da iskemik nekroz, endometrial deskuamasyon ve kanamaya yol açar. Kanamanın başlaması menstrüel siklusun ilk gününü yansıtır. 4.-5. günde endometrium incedir. Proliferatif fazda, endometriumun glanduler gelişimi östrojenle gerçekleşir. Ovülasyondan sonra artan progesteron düzeyleri endometrium kalınlığını artırır, fakat hızlı büyüme yavaşlar. Endometrium sekretuar faza girer, glandüler salgılama ve spiral arteriollerin kıvrımlarında artış olur. Fertilizasyon olmadığında korpus luteum kaybolmaya başlar, ve menstruasyona yol açan olaylar serisi tekrarlar.

Bazal vücut ısısındaki bifazik değişiklikler ovülatuar siklusun özelliğidir, ve progesteron düzeyindeki değişikliklerle gerçekleşir. Ovülasyon sonrası vücut sıcaklığı 0,3-0,5 °C artar, lüteal faz boyunca devam eder, menstruasyonun başlaması ile normal düzeye geriler (39).

2.2 NORMAL PÜBERTE VARIYANTLARI

2.2 a Prematür Adrenarş

Tanım: Prematür adrenarş kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce diğer cinsel gelişim göstergeleri olmadan aksiller kıllanma olsun veya olmasın pubis kıllanmasının gelişmesini ifade eder (15,25,36). 3 ve 8 yaşları arasında artan sıklıkla görülmekle birlikte 6 aylık kadar erken yaşta görülen vakalar da bildirilmiştir. Nedeni açıklanamamakla birlikte kız çocuklarında daha sık- kız/erkek oranı: 10/1- gözlenmektedir (15).

Serebral disfonksiyonu olan çocuklarda prematür adrenarş görülme sıklığında artış bildirilmesine karşın prematür adrenarşı olan çocuklarda davranış veya gelişimsel problemlerin sıklığında artış gözlenmemektedir. Kilo alımı adrenarş için tetikleyici olabilir . Obezitesi olanlarda prematür adrenarşın daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (43,44).

7 yaştan sonra pubarş genellikle yavaş ilerler. Ancak bu, seyrin normal olduğu anlamına gelmez. Nadiren üreme hormonal sisteminde gelişebilecek sorunlar açısından risk faktörü olabilir (45).

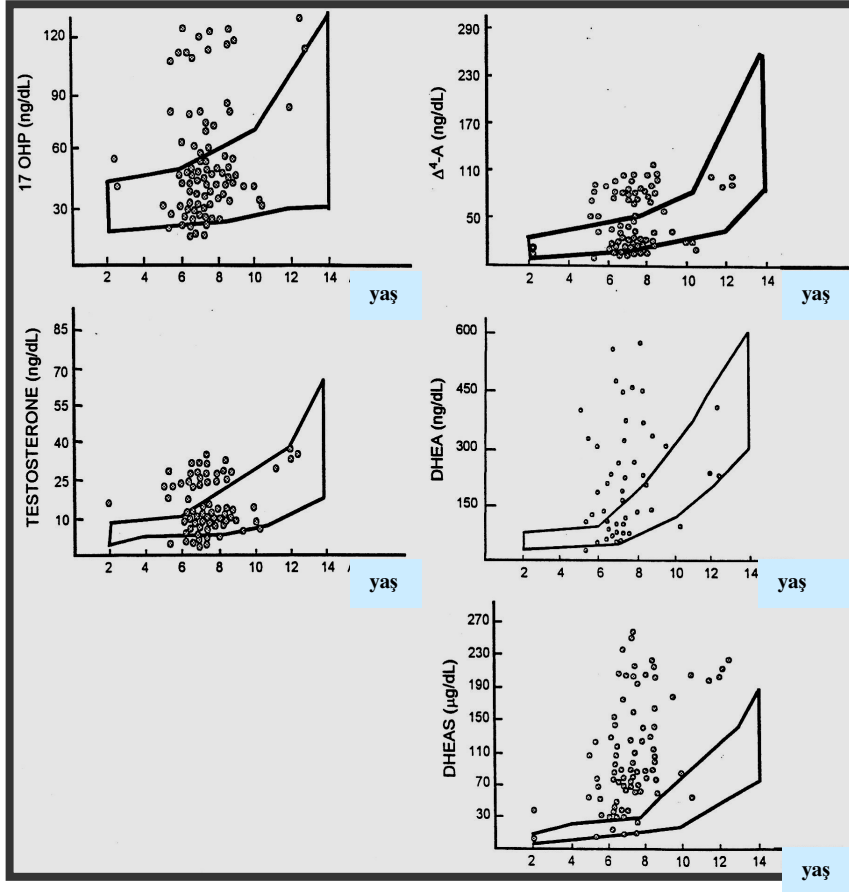
Patofizyoloji: Prematür adrenarş genellikle adrenal bezlerin izole matürasyonuna bağlı olarak gelişir. DHEA, DHEA-S, androstendion ve testosteron düzeyleri kronolojik yaşa uygun değerlere göre yüksek, ancak püberte evrelemesine göre beklenen sınırlar içinde bulunmaktadır (15,25,36). Bazı hastalarda pubis kıllanmasının erken olup serum androjen düzeylerinin kronolojik yaşa uygun sınırlarda bulunması periferik androjen duyarlılığında artışa bağlanmaktadır.

Bir çalışmada adrenal androjen salınımının dominant HLA dışı karakterle geçtiğini göstermişlerdir (15).

Prematür adrenarş vakalarında adrenal aşırı salgılayanın nedeni kesinlik kazanmamıştır (15).

Klinik özellikler: Kız çocuklarında izole prematür adrenarşta pubik kıllanma genellikle labia majoraya sınırlıdır. Pubis kıllanması yavaş ilerleme gösterip pubik alana yayılabilir, veya hiç yayılma olmayabilir (15). Aksiller kıllanma da gözlenebilir. Daha seyrek olarak ekstremitelerde ve sırtta hafif hipertrikoz gözlenebilir. Vücutta koku artışı, yağlı cilt, ve sıklıkla mikrokomedonlar şeklinde akne gelişimi olabilir. Klitoris veya penis büyümesi genellikle yoktur, ve testis hacmi ve meme boyutu prepubertal düzeydedir. Büyüme hızı artabilir. Genellikle kemik yaşında ilerleme(<±2SDS) gözlenir, fakat bu ilerleme boy yaşı ile uyumludur (15,25,36).

Prematür adrenarşta adrenal androjenler: DHEA ve DHEA-S zayıf androjenler olsa da, androstendion ve testosteron gibi daha güçlü androjenlerin sentezine öncülük ederler. Prematür adrenarşta, bazal serum DHEA ve daha az oranda androstendion, testosteron ve bunların idrardaki metabolitleri olan 17-ketosteroidlerin düzeyleri pübertenin erken döneminde gözlenenlerle aynı değer aralığındadır (Şekil 14) (15).



Şekil 14: Erken pubis kıllanması olan kızlarda bazal androjen düzeylerinin kontrol grubuyla kıyaslanması. Kapalı alanlar kontrol grubunu temsil etmektedir (± 2 SDS). 5Δ , androstendion (123).

3β -androstendiol glukuronid piloseböz bezler gibi androjenlerin hedef dokularında, DHEA gibi zayıf androjenlerin dönüştürülmesiyle oluşur, ve periferik androjenik aktivitenin göstergesidir. Prematür adrenarş olan çocuklarda serum ve idrarda bu metabolitin düzeyleri artmıştır, ve serum DHEA, DHEA-S, ve androstendion düzeyleri ile korelasyon gösterir (46,47).

Prematür adrenarş tanılı çocukların %90'dan fazlasında ACTH'ya steroid öncüleri 17-OH Progesteron, 17-OH Pregnenolon ve 11-deoksikortizolün yanıtları prepubertal ile erişkin değerleri arasındadır (15,36).

Ayırıcı tanı: Prematür adrenarş bir dışlama tanısıdır. Pubis kıllanmasının testislerde, memede ya da klitoriste büyüme ile gittiği vakalarda (atipik prematür adrenarş), erken

püberte, virilizan adrenal veya gonadal tümör varlığı dışlanmalıdır (15,48). İyi bir anamnez ve fizik muayene bu nedenleri dışlamakta yardımcı olabilir. Bazı olgularda gonadotropinlerin ve gonadal steroidlerin ölçümü gerekebilir(Tablo 3). KAH olgularından ayırt edilmesinde ACTH testinden yararlanılır.

Tablo 3. Prematür adrenarş ayırıcı tanısı

	Gonadarş	Büyüme	Kemik yaşı	Androjenler	Gonadotropin, cins steroidleri
Prematür adrenarş	yok	normal	boy yaşına uygun	DHEA yüksek, diğer androjenler normal	prepübertal
Erken püberte	var	hızlanmış	ilerlemiş	yaşla uyumlu değerler	erken pübertal
Geç KAH*	yok, klitoris veya penis büyümesi	hızlanmış	ilerlemiş	yüksek	prepübertal
Virilizan tümörler	yok, klitoris veya penis büyümesi	belirgin hızlanmış	belirgin ilerlemiş	belirgin yüksek	prepübertal
iyatrojenik	yok, klitoris veya penis büyümesi	belirgin hızlanmış	belirgin ilerlemiş	belirgin yüksek	prepübertal

* : Konjenital Adrenal Hiperplazi

ACTH testi: ACTH uyarı testi günün herhangi bir saatinde ve menstrüel siklusün herhangi bir aşamasında yapılabilir. ACTH testinde (damar içi yolla verilen 0,25 mg cosyntropin) 0. ve 60. dakikalarda alınan kan örneklerinde (ufak bebeklerde sadece 60. dakika kan örneği alınabilir) 17-OH progesteron tayini yanı sıra, androstendion, kortizol ve diğer KAH tipleri ayırıcı tanısı için deoksikortikosteron “deoxycorticosterone” (DOC), 11-deoksikortizol, 17-OH pregnenolon ve DHEA bakılır.

ACTH uyarısı sonrası 17-OHP düzeyleri nonklasik KAH olgularında 60. dakikada 10-15 ng/ml’ye yükselir. Heterozigot taşıyıcılarda ACTH uyarısı sonrası 17-OHP düzeyleri hafif artış (2-10 ng/ml) gösterir, ve bazen sağlıklı kişilerde elde edilen düzeyler ile çakışır.

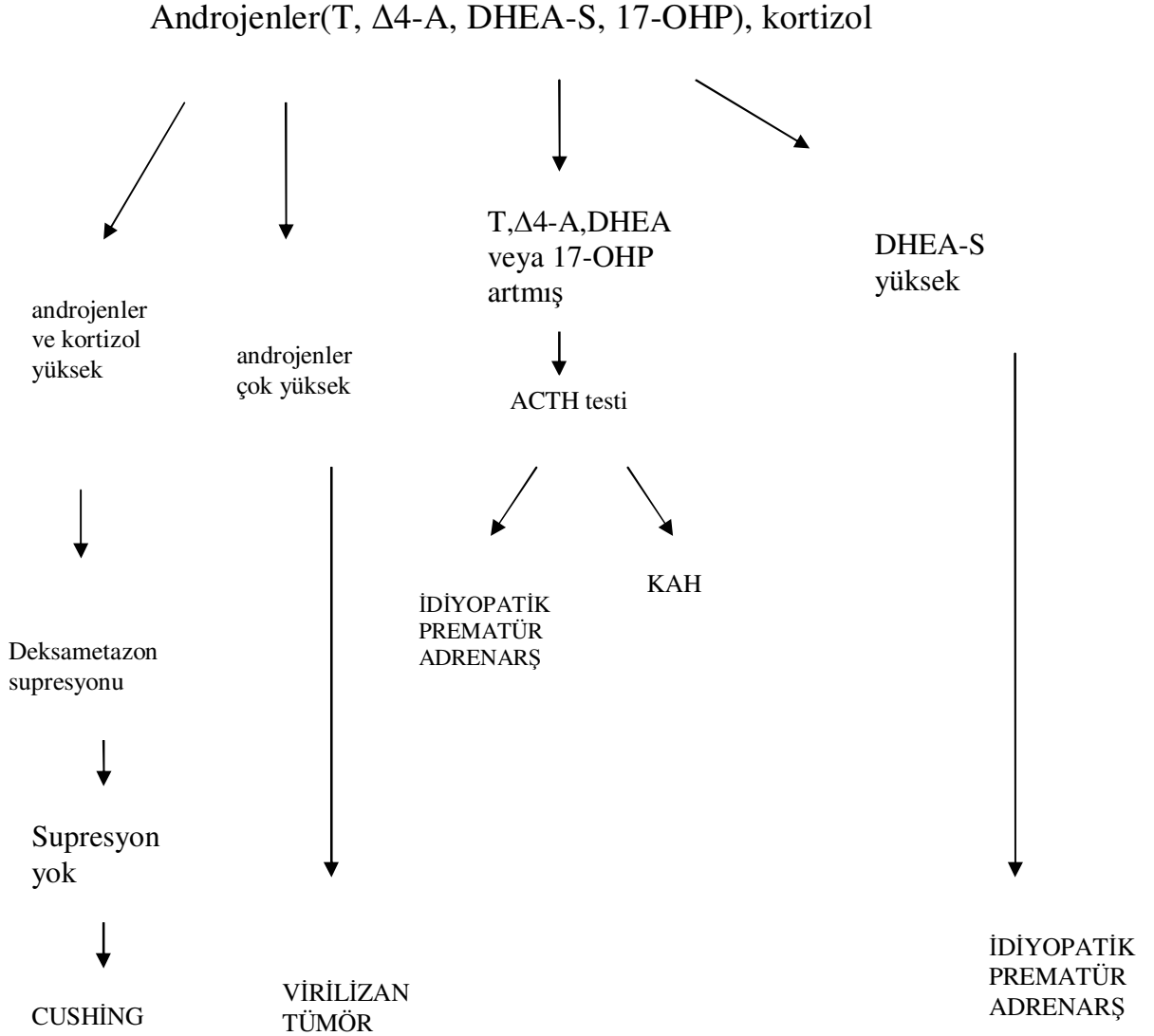
Düşük doz ACTH testi (1µg cosyntropin) daha çok hipotalamo-hipofizer eksenin değerlendirilmesinde kullanılır (49).

Prematür adrenarş ve geç başlangıçlı KAH: Geç başlangıçlı KAH olgularının prematür adrenarş klinik tablosu ile başlayabileceği öne sürülmüş, daha sonra da çeşitli araştırmacılar prematür adrenarş vakalarında steroidogeneze özellikle 21 hidroksilaz, 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz ve 11 hidroksilaz enzimlerinde hafif derecede eksiklikler bildirmişlerdir (15,24,36). Geç başlangıçlı KAH tanısı ACTH uyarısı sonrası enzimin eksik olduğu basamak öncesi steroidlerin artışına dayanmaktadır. Steroidogeneze hafif eksikliklerin insidansı kesin olarak tanımlanmamakla birlikte olgularda %0 ile %40 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Bu farklılık çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Hastaların etnik kökeni önemlidir, ve bu bildirilen insidansların değişkenliğini açıklamada önemlidir. Askenazi Yahudileri'nde 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı geç KAH prevalansı %3.7 olarak, hastalık frekansı ise 1/27 bulunmuştur. Prematür adrenarş klinik tablosu ile başvuran İspanyol çocuklarda ise bu enzimatik eksikliğin insidansı %7' dir (15).

Geç başlangıçlı KAH'a bağlı prematür adrenarşı olanların atipik prematür adrenarşla uyumlu klinik bulguları vardır, ve bazal 17-OH Preg, 17-OHP, androstendion ve testosteron düzeyleri artmıştır. Steroidogeneze hafif kusurları olan olgularda bazal hormonal değerler normal olduğu için ACTH testinin tüm vakalara yapılıp yapılmaması tartışma konusudur(15). Kemik yaşı boy yaşı oranı 1,2'nin üstünde olan, ve/veya artmış bazal androjen düzeyleri olan, ve/veya atipik prematür adrenarş klinik bulguları olan vakalarda ACTH testi yapılması önerilir (50) (Şekil 15). Atipik prematür adrenarş kemik yaşında ilerleme, kistik akne ve sistemik virilizasyon bulgularıyla tanımlanır. Bazal androjen düzeyleri ölçülür. Belirgin yüksek plazma androjen düzeyleri tümör veya Cushing sendromunu (plazma kortizol düzeyi de yüksekse) düşündürür. DHEA-S dışındaki plazma androjen düzeylerinde yükseklik konjenital adrenal hiperplaziyi dışlamak için ACTH testinin yapılmasını gerektirir. Sadece plazma DHEA-S düzeyinde artış varsa prematür adrenarş tanısı konur (Şekil 15).

P450C21 eksikliğini dışlamak için sabah bakılan bazal 17-OHP düzeyi 100 ng/dl üzerinde bulunan prepübertal çocuklarda, ve 200ng/dl'nin üzerinde bulunan pübertedeki çocuklarda ACTH testi yapılmalıdır (15). 1500 ng/dl'nin üzerindeki değerlerde genetik doğrulama istendiği takdirde yapılabilir.1200-1500 ng/dl arasındaki değerlerde ise değer aralığı belirsiz olduğu için genetik doğrulama mutlaka yapılmalıdır. Bir çalışmada geç başlangıçlı KAH düşünülüp ACTH testi sonrası 17-OHP değeri 1200ng/dl'nin altında bulunan hiçbir vakada CYP21 geninde homozigot veya heterozigot mutasyon saptanmamıştır (15).

3 β -HSD eksikliğinin hafif formunda hormonal kriterler halen tartışmalıdır. Prematür adrenarşi olan çocukların %1-13'ünde, hirsutizmi ve menstrual bozuklukları olan kadınların %3-50'sinde bu enzimatik eksiklik bildirilmiştir (15,25,36). 3 β -HSD eksikliğinin hafif formunda ACTH ile uyarı sonrası Δ 5-steroid düzeyleri normal ortalama değerden 10 SDS daha fazla bulunmuştur (15).



Şekil 15. Prematür adrenarşta tanısal algoritma(15,51)

İdiyopatik fonksiyonel hiperandrojenizm: ACTH testine abartılı öncü androjen yanıtı, prematür adrenarşi olan çocuklarda ve hiperandrojenik adolesanlarda bildirilmiştir (51). ACTH 'ya abartılı Δ -5 steroid (DHEA ve 17-OH Preg) yanıtı yaşa ve cinse göre normalleri ile karşılaştırıldığında 2 SDS' nin üzerinde bulunur. Tanner evrelemesine göre eş

değer olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da değerler daha yüksek bulunur. Olguların %50'sinde androstendion ve 17-OHP aşırı yanıtınlığı gözlenir. Bu grup hastada ACTH testi sonrası plazma 17-ketosteroidlerinin kortizole oranı artmış 17,20 liyaz aktivitesi ile uyumlu bulunmuştur (51). Adrenal salgılayanın bu şekli adrenarşın abartılması olarak değerlendirilerek “idiyopatik” denilmiştir.

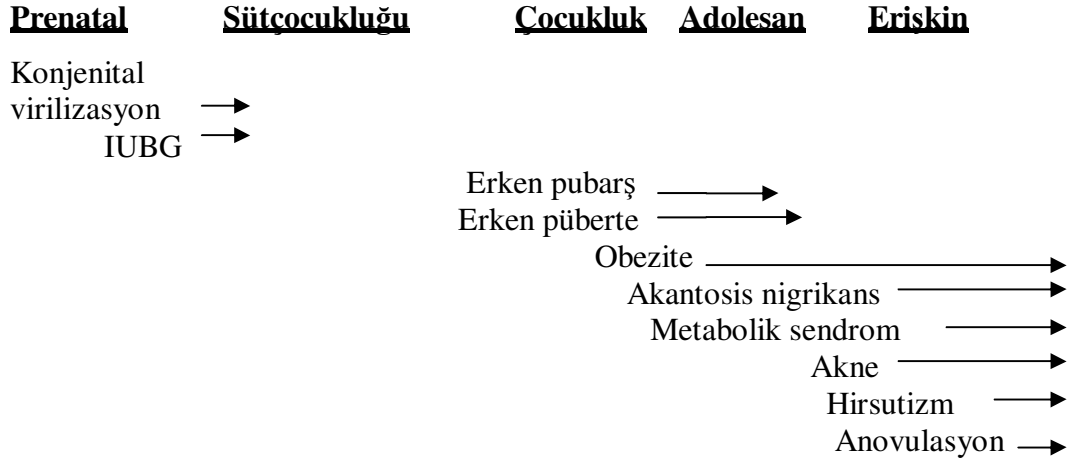
İdiyopatik fonksiyonel hiperandrojenizmin nedeni bilinmese de enzimatik bir anomali değildir. Zona retikularisin hiperplazisine bağlı olabilir. Bir başka olasılık da adrenal P450C17 aktivitesi ile ilişkili olarak 17 hidroksilaz ve 17,20 liyaza bağlı androjen oluşumunun regülasyonunda anormalliktir. Bu da özellikle $\Delta 5$ yolağını etkilemektedir (15,25,36). Over kaynaklı sitokrom P450C17 aktivitesinde bozukluk daha çok $\Delta 4$ yolağını etkilemesine rağmen, olguların önemli bir kısmında bu bozukluk da eşlik etmektedir (15).

Prematür adrenarş vakalarında püberte zamanlaması ve erişkin boy: İzole prematür adrenarş olgularında genellikle püberte gelişiminin ilerlemesinde önemli bir bozulma olmaz (15,25,36). Benzer etnik özellikleri olan prematür adrenarşlı kız çocuklarında yapılan izlem çalışmalarında, takibin ilk yıllarında görülen kemik yaşı ilerlemesi ve boy uzamasında hızlanma izlemde yavaşlamıştır (15). Gonadarşın 9.7 ± 0.9 yaşta başlaması ve menarş yaşının 12 ± 1 yaş bulunması annelerinin ve genel popülasyondaki menarş yaşları ile uyumlu bulunmuştur (15). Tanı anında öngörülen boy ile püberteye girişte hesaplanan öngörülen boy hedef boy değerlerine uygun bulunmuştur. Erişkin boyları hedef boyun üzerinde olup bu bulgu, her iki toplumda yüzyılın eğiliminin pozitifliğinin devamına bağlanmıştır (15). Prematür adrenarş büyüme ve kemik gelişiminde geçici bir hızlanmaya yol açmakla birlikte püberte başlangıcı, ilerlemesi ve erişkin boy üzerinde önemli etkisi yoktur (15).

Prematür adrenarşlı olguların püberte sonrası izleminde over fonksiyonu, polikistik over sendromu: Prematür adrenarşlı olan kızlarda püberte sonrası ovulatuvar disfonksiyon ve fonksiyonel over kaynaklı hiperandrojenizm genel popülasyona göre daha sık görüldüğü için yakın izlem gerektirir. Bazı araştırmacılar bu vakalarda artmış oranda hirsutizm ve polikistik over sendromu bildirmişlerdir (15,25,36,51). Bu kızların overlerinde pelvis ultrasonografisinde polikistik görünüm yaşa göre karşılaştırıldığında daha sık bulunmuştur.

Polikistik over sendromu menstrüel düzensizlik, hirsutizm veya akne ve obezitenin değişik kombinasyonlarından oluşan bir sendromdur. Adolesan dönemde tanısı konabilir, ve erken çocukluk döneminde öncü bulguları olabilir. Kadınlarda anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olup metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişimi açısından risklidir (51).

🚦 **Klasik polikistik over sendromu:** İlk kez Stein ve Leventhal tarafından tanımlanan amenore ve polikistik overlerden oluşan sendromun zamanla klinik spektrumu genişlemiş, ve over histolojisinde multipl subkapsüler foliküller ve stroma hiperplazisini de içeren bir tanımlaması olmuştur. Olguların yaklaşık üçte ikisinde hirsutizm (veya hirsutizm eşdeğerleri, akne vulgaris, erkek tipi saç dökülmesi), üçte ikisinde anovulatuvar semptomlar (amenore, oligomenore, disfonksiyonel uterus kanaması veya açıklanamayan infertilite), ve yarısında obezite görülür (Şekil 16). Olguların sadece üçte birinde tam klinik tablo görülür. Laboratuvar kriterleri ise hiperandrojenizmin biyokimyasal bulgularıyla ultrasonda polikistik over görülmesi veya LH düzeyinde artış veya LH/FSH oranının artmış olmasını gerektirir. Bu kriterlerin tam olarak kesişmediği gözlenmiştir. Tablo 4’te polikistik overde görülebilecek laboratuvar bulguları özetlenmiştir.



Şekil 16. Polikistik over sendromunun erken klinik bulguları. Klinik bulgular ilk gözlemlendikleri gelişimsel evrenin altında sıralanmıştır. Oklar semptomların süresini göstermektedir (52).

🚦 **Nonklasik ve atipik polikistik over sendromu:**

Polikistik over sendromunun kronik anovulasyon, biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizm bulgularıyla birlikte olup ultrason ve gonadotropin anomalilerinin eşlik etmediği forma klasik olmayan (nonklasik) polikistik over sendromu denir (51).

Polikistik over sendromunda görülen androjen fazlalığı fonksiyonel over kaynaklı hiperandrojenizm (FOH) veya fonksiyonel adrenal hiperandrojenizme (FAH) bağlıdır. FOH gonadotropin bağımlı over kaynaklı aşırı androjen üretimidir, ve sıklıkla sendromun klasik tipinde gözlenir. Gonadotropin agonist veya insan koriyonik gonadotropin “human chorionic gonadotropin”(hCG) testine aşırı 17-OHP yanıtı veya deksametazon verilmesi

sonrası plazma serbest testosteronunda yeterli baskılanmanın olmaması ile tanımlanır. FAH ACTH bağımlı, glukokortikoid ile baskılanabilen 17-ketosteroid fazlalığı ile tanımlanan bir tablodur, ve olguların yarısında gözlenir .

Klinik ve laboratuvar bulguları bu kadar heterojen olan sendromun tanısında kullanılmak üzere 2003 yılında Rotterdam tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterlerde polikistik overler hiperandrojenizm veya anovulasyona alternatif kriter olarak gösterilmiştir (51).

Diğer hiperandrojenizmle seyreden bozukluklar dışlandıktan sonra aşağıdakilerden ikisinin varlığı PCOS tanısını koydurur:

1. Oligo- veya anovulasyon
2. Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları
3. Pelvis ultrasonografisinde polikistik overlerin gösterilmesi

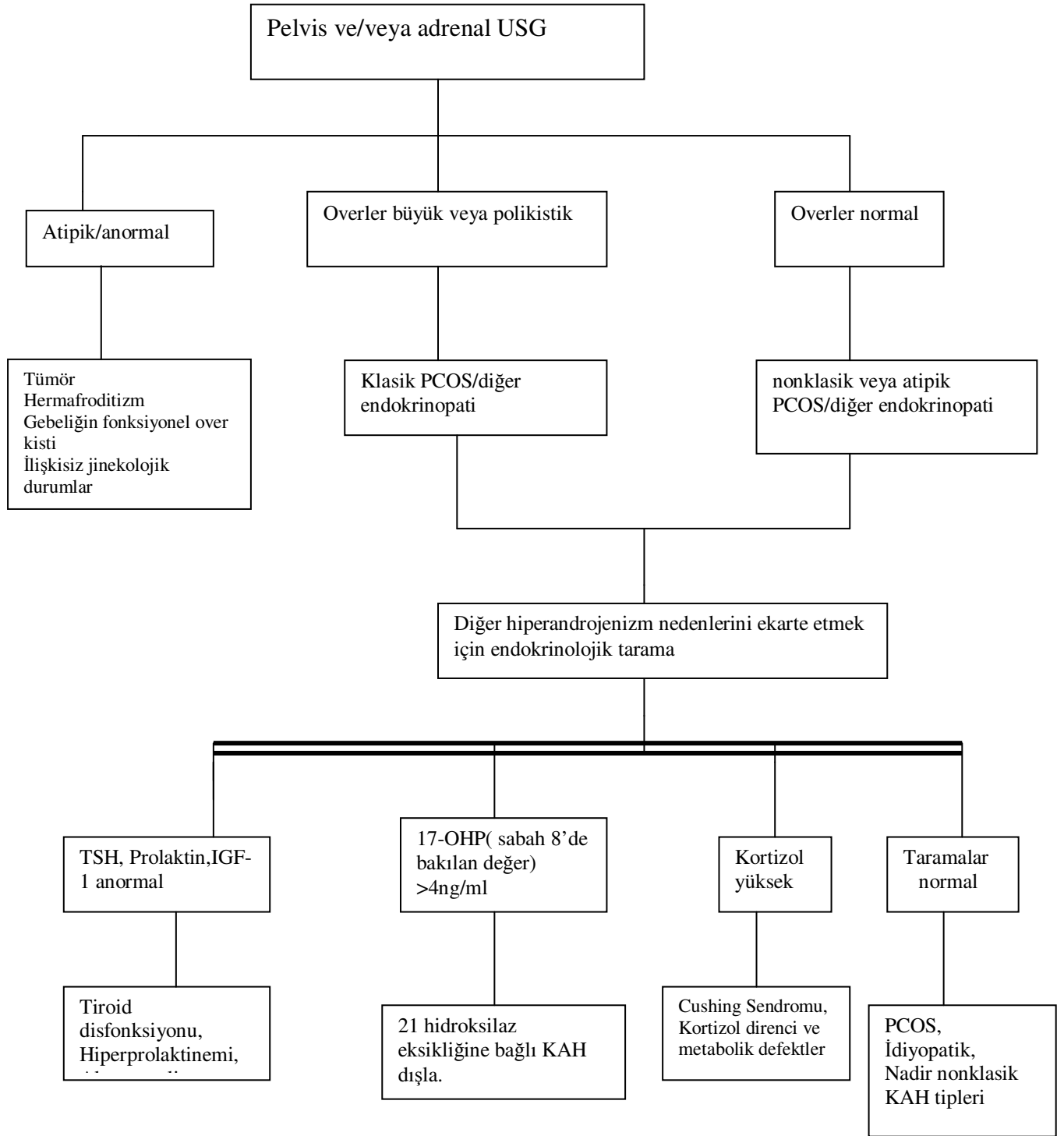
Polikistik over volümü (volüm: 0.5x uzunluk x genişlik x derinlik) 10cc'nin üzerinde veya 12 ya da daha fazla folikül (2-9 mm çapında mikrokistler) içeren overe verilen isimdir. Bir alternatif tanımlama da overlerin 5,5 cc'nin üzerinde hacminin olması veya 10 veya daha fazla folikülün en geniş düzlemde saptanmasıdır. Hacim kriterleri korpus luteum veya dominant folikül (çapı >10mm) varlığında geçerli değildir. Adolesanda 10,8 cc üzerindeki over volümü pozitif bulgu olarak kabul edilir. Overlerde büyüme en geçerli kriterdir. Adolesan dönemde ve bazı anovulasyon ile giden klinik tablolarda çok sayıda folikül içeren overler gözlenebilir. Bu overler polikistik overden hacimlerinin normal sınırlarda olması ile ayrılır.

Tablo 4. Polikistik over sendromunda laboratuvar bulguları

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">✓ Polikistik overler✓ Fonksiyonel Over Kaynaklı Hiperandrojenizm✓ Fonksiyonel Adrenal Hiperandrojenizm✓ İnsulin direnci✓ LH fazlalığı |
|---|

Polikistik over hirsutizm veya hirsutizm eş değeri bulgular, menstruasyon düzensizliği veya obeziteyle başvuran tüm kızlarda düşünülmelidir. Bazı kaynaklarda plazma serbest testosteron değerinin normal erişkin değerinin üstünde olması tercih edilen tarama

testi olarak önerilmektedir. Tanının doğrulanmasında deksametazon supresyon ve ACTH testleri önemlidir.



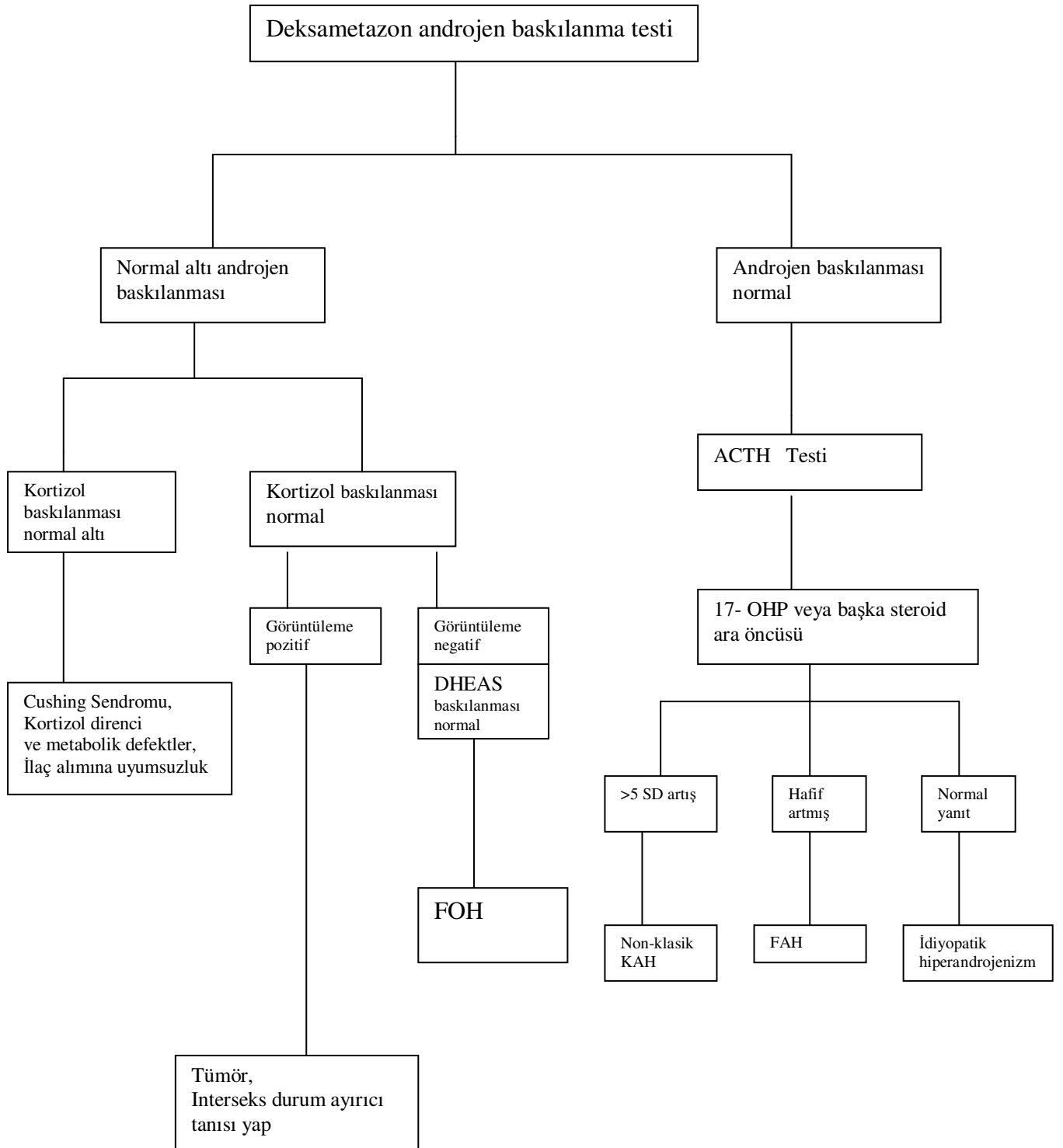
Şekil 17. Androjen fazlalığı olan adolesanda polikistik overi taklit eden durumlar açısından algoritma (51)

Polikistik over sendromu olanlarda androjen kaynağının bulunmasında ve nadir görülen konjenital adrenal bozuklukların dışlanması Amerikan Endokrinologlar Derneği'nin 2001'de hiperandrojenizmin derinlemesine araştırılmasını önermiştir, çünkü prognoz ve tedavi farklılık göstermektedir. Her ne kadar endokrinologlar arasında görüş ayrılığı olsa da deksametazon supresyon testi ve gerekirse kosintropin testinin olguların çoğunda FOH veya FAH tanısına ulaştıracağı düşünülmektedir. Bu algoritmayla PCOS tanısı konulabilir, ve androjen fazlalığının diğer nedenleri dışlanabilir (51) (Şekil 17 ve 18).

Deksametazon günde dört kez 0,5 mg dozunda 4 gün süreyle verilir. Eğer hastanın ağırlığı 100 kilogramın üstündeyse 7 gün süreyle verilir. Son dozdan sonraki sabah serbest testosteron (veya alternatif olarak 17-OHP), DHEA-S, ve kortizol düzeylerine bakılır. ACTH bağımlı adrenal fonksiyonların deksametazonla baskılanması sonrası plazma kortizolü genellikle 1,5µg/dl' nin altına düşer. DHEA-S %75 oranında düşerek 80µg/dl altına iner, ve total testosteron düzeyi 0,35 ng/ml'nin altına düşer. Plazma serbest testosteron düzeyinin 8 pg/ml altında olması bazı yazarlara göre en ayırt edici bulgudur. Plazma 17-OHP düzeyinin 0,5 ng/ml'nin altına düşmesi de alternatif bir kriter olarak görülmektedir.

Normal adrenokortikal supresyon varlığında normalin altında androjen supresyonu ACTH bağımlı adrenal kaynak dışında androjen kaynağının varlığını düşündürür. Eğer USG incelemesinde tümör bulunmamışsa, bu bulgular polikistik over sendromu açısından tipiktir. Eğer hem kortizol hem de androjenlerin baskılanması yetersiz bulunmuşsa, deksametazonun alınımında uyumsuzluk, Cushing sendromu veya kortizol metabolizmasında veya etkisinde defekt düşünülür (51) (Şekil 17 ve 18).

Eğer deksametazon sonrası androjen supresyonu normal bulunmuşsa, 17-OHP ve diğer steroid ara metabolitlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi tanısı ara steroid metabolitinin ortalama değerin 5SD üzerinde zirve yapmasını gerekli kılar (Örneğin 21-hidroksilaz eksikliği için 17-OHP'nun 10-15 ng/ml üzerinde bulunması, 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği tanısı için 17-OHPreg değerinin 50 ng/ml üzerinde bulunması). ACTH'ya hafif yüksek veya normal ara metabolit yanıtının alınması sırasıyla FAH ve idiyopatik hiperandrojenizmi düşündürür. İdiyopatik hiperandrojenizm androjenin periferik metabolizmasında anomaliler sonucu ortaya çıkabilir. Bunun polikistik overin atipik bir bulgusu olup olmadığı açıklık kazanmamıştır. Çok az olguda GnRH veya hCG testi polikistik over sendromu tanısı için gerekli olmaktadır.



Şekil 18. Androjen fazlalığında kaynağın belirlenmesinde kullanılabilecek algoritma
(51)

Polikistik over sendromunda tedavi yaklaşımı semptomlara veya androjen fazlalığının kaynağına bağlı olarak değişmektedir.

Polikistik over sendromunda tedavi: Bu hastalar metabolik sendrom ve tip 2 diyabet açısından riskte olduklarından açlık lipid paneli ve oral glukoz tolerans testi özellikle obez hastalara önerilmektedir. Aynı şekilde bu hastaların birinci dereceden akrabalarının da değerlendirilmesi önerilmektedir.

Hirsutizm, akne ve erkek tipi saç dökülmesinde standart kozmetik veya topikal dermatolojik tedavi yaklaşımları yetersiz kalırsa androjenlerin etkinlik gösterdiği basamaklardan birinin inhibisyonu önerilmektedir.

Oral kontraseptifler dermatolojik veya menstruasyon anomalileri olan kadınlarda birinci sırada hormonal tedavidir. Over fonksiyonlarını inhibe etmek yoluyla plazma androjenlerini özellikle de serbest testosteronu baskılar. Cins hormonu bağlayıcı globulin düzeylerini artırıp, DHEA-S düzeylerinde hafif düşüklüğe yol açar. Tedavinin birinci ayında androjen düzeyleri normalleşir. Oral kontraseptiflerle tedavide akne üç ay içinde düzelir, hirsutizmin ilerleyişi durur, ve traş olma sıklığı azalır.

Androjen özelliği olmayan progestinlerin genellikle fayda zarar oranı fayda lehinedir, ve lipid profillerini istenen düzeylere getirir.

Tedaviden 3 ay sonra hastaların tedavinin etkinliği ve androjenlerin normale dönmesi açısından yeniden değerlendirilmesi gerekir. Genel kural olarak oral kontraseptiflerin hasta jinekolojik olarak matür olana (menarş başlangıcından sonra 5 yıl) veya önemli ölçüde fazla kilodan kurtulana kadar devam edilmesi önerilir. Bu noktada tedaviye birkaç ay ara verip hipofiz-gonadal fonksiyon üzerindeki baskılanma kaldırılmalı, ve menstrual anomalinin devam edip etmediği gözlenmelidir. Bu uygulama sırasında polikistik over sendromu olan hastalarda anovulatuvar siklüslerin mutlak değil, rölatif infertiliteye yol açtığı göz ardı edilmemeli, kontraseptif amaçlı oral kontraseptif kullanımı gözden geçirilmelidir.

Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm komponenti belirgin olup obez olmayan hirsutizmli PCOS olguları glukokortikoid tedaviden fayda görebilir. Bu olgularda oral kontraseptif ile kontrol edilemeyen androjen fazlalığı gözlenebilir. Glukokortikoid tedavi sekelleri ortalama bir akşam dozu - 5-7,5 mg prednizon - kullanılarak genellikle en aza indirilebilir. Bu uygulama adrenal androjenlerin salınımını kortizolden daha fazla baskılar. Bazı araştırmacılar bu tedaviyle DHEA-S düzeylerini erişkin normallerinin altında tutmayı, fakat tamamen baskılanmayı önleyecek şekilde tedavi dozunu ayarlamayı önerirler. Düşük

doz ACTH testine 30. dakikada 18µg/dl veya daha yüksek düzeyde kortizol yanıtının olması, veya sabah 8’de bakılan kortizol düzeyinin 10µg/dl’nin üzerinde bulunması tedavi sırasında önemli glukokortikoid eksikliğinin dışlanması açısından önemlidir (51).

Antiandrojenler steroidlerin androjen reseptörlerine yarışmacı antagonist olarak bağlanarak etki eder, vellus tipi kılların terminal kıllara dönüşümünü engeller. Bu ajanların etkileri cins hormonu uyarısına duyarlı saç foliküllerinin uzun büyüme döngüleri nedeniyle etkilerini 9-12 ayda gösterirler. Tüm antiandrojenler erkek fetüste psödohermafroditizme yol açma riski taşıdığından mutlaka oral kontraseptiflerle birlikte reçete edilmelidir.

Spironolakton ABD’de en güvenilir ve etkinliği güçlü antiandrojen olarak kabul edilmektedir. Antiandrojen etkisi için gereken doz antimineralokortikoid etki için gerekenden fazladır. Aynı zamanda zayıf bir progestin ve zayıf bir glukokortikoiddir. Kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte hirsutizm skorlamasında üçte bir oranında azalma yapabilmektedir. Birçok endokrinolog maksimal etki sağlanana kadar günde iki kez 100 mg dozunda başlayarak daha sonra idame tedavisi için günde iki kez 50 mg doza düşürmeyi hedefler. Hasta hirsutizmin kontrol altında olmasını istediği sürece tedaviye devam edilmelidir. Spironolakton genelde iyi tolere edilir, ancak hiperpotasemi açısından izlem gerekir. İrregüler kanamaya yol açabildiğinden oral kontraseptifle kullanılması önerilir.

Hirsutizm ve hirsutizm ekivalanı bulguların tedavisinde kullanılan diğer antiandrojenler siproteron asetat, flutamid ve finasteriddir (49).

Polikistik over sendromu olan hastalar menstruasyonda düzensizlik endometrium hiperplazisi ve karsinomu riski nedeniyle tedavi edilmelidir. Progestinler veya oral kontraseptifler bu amaçla kullanılabilir. Bazı hastalarda insulin direncini azaltan ilaçlar, glukokortikoidler ve GnRH agonistleri kullanılabilmektedir.

Menstruasyon düzensizlikleri sıklıkla 7-10 gün süreyle akşamları 100-200 mg dozunda progesteron kullanımıyla etkili olarak tedavi edilebilir. Hastaların çoğunda geri çekilme kanaması gelişir, fakat bazılarında muhtemelen androjen fazlalığının endometrium üzerindeki antiöstrojen etkisi nedeniyle bu yanıt alınmaz. Progestin tedavisi androjen düzeylerini normale indirmedir, hirsutizm ve hirsutizm ekivalanı durumların tedavisinde yeterli değildir.

Düzenli menstruasyon sikluslerinin sağlanmasında en etkin tedavi kombine oral kontraseptiflerle yapılmaktadır. Disfonksiyonel uterin kanama sıklık progestinle tedavi edilebilir, fakat ağır kanamalar östrojen tedavisini gerektirir.

Polikistik over sendromlu adolesanlarda oral kontraseptif kullanımının bazı dezavantajları da vardır. Perimenarş dönemindeki kızlarda büyümeyi sonlandırır. Özellikle

üçüncü kuşak oral kontraseptifler venöz trombozu olanlarda kontrendikedir. Migren tipi baş ağrısı olanlarda dikkatli kullanılmalı, östrojen dozu düşük preparatlar tercih edilmelidir (51).

Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizimli obez olmayan polikistik overli hastalarda 3 aylık glukokortikoid tedavi denemesi bu tedavinin etkinliğini test etmek açısından yeterlidir.

Oral kontraseptifleri tolere edemeyen olgularda GnRH analog tedavisi kullanılabilir. Bu tedaviyi alanlarda vajinal lubrikasyonun sağlanması ve adolesanda görülen kemik mineral yoğunluğundaki fizyolojik artışın idamesi için düşük doz fizyolojik östradiol eklenmesi önerilmektedir (örneğin 50µg transdermal östrojen).

Polikistik over sendromlu hastalarda obezitenin tedavisi ovülasyonu düzenler, ve androjen fazlalığının önüne geçer. Obez PCOS olgularında kilo verilmesi önerilmekle birlikte egzersiz ve diyetle bunun sağlanması çoğu kez güçtür.

Metformin ve tiazolidindionlar PCOS tedavisinde etkili ajanlar olarak gösterilmektedir. Metformin karaciğerden glukoz salınımını azaltır, tiazolidindionlar ise kanda yağ mobilizasyonunu artırarak insulın duyarlılığını artırır. Her iki tip ilaç da ovülasyonu indükler, androjen düzeylerini % 20'ye varan oranlarda azaltır. Ancak normalin iki katından fazla olan androjen düzeyleri üzerinde anlamlı azalmaya yol açmaları beklenmez (51).

Metforminin adolesanlarda kullanımı özellikle iştahı azaltması ve orta derecede kilo kaybına yol açması nedeniyle tiazolidindionlara üstünlük sağlamaktadır. Tedavi 500 mg/gün olarak akşam yemeğinden önce verilecek şekilde başlanmalı, ve tolere edildikçe haftada 500 mg'lık artışlarla maksimum 2000 mg/güne kadar çıkılmalıdır. Yüksek dozlar günlük doz ikiye bölünerek verildiği zaman daha iyi tolere edilir. Tedavi öncesi ve tedavi sırasında her 3-6 ayda bir veya gereğinde laktik asidoz komplikasyonu nedeniyle metabolik panel değerlendirilmelidir (51).

Prototip tiazolidindion troglitazon hepatotoksite nedeniyle kullanılmamaktadır. Rosiglitazon ise evre 3 ve 4 kalp yetersizliği olgularında kalp yetersizliği üzerindeki negatif etkileri nedeniyle önerilmemekte, ayrıca kilo alımına eğilim yaratmaktadır (51).

İnsulin direnci ve pankreas β hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan testlere genel bakış: Glukoz toleransı insulın duyarlılığı ve insulın sekresyonu arasındaki dengeye bağlıdır. İnsulın duyarlılığı insulının karaciğerden şeker salınımını azaltma ve periferik glukoz kullanımını artırma etkisidir. İnsulın sekresyonu β hücre fonksiyonunun bir göstergesidir. Beta hücre fonksiyonu(BHF), insulın duyarlılığı “insulın sensitivity” (İD) ile ters ilişki gösterir, BHF ve İD çarpımı sabittir. Dolayısıyla insulın direnci

artarsa pankreastan insulin salınımı artar. Glukoz metabolizması değerlendirilirken her iki faktör de göz önünde bulundurulmalıdır.

Glukoz klemp tekniği İD ve BHF için altın standarttır. Testin karmaşık ve uzun süreli olması nedeni ile çocukluk çağında yapılan çalışmalar kısıtlıdır.

Bazal ölçümlerde hiçbir ön hazırlığa gerek yoktur. Açlık kan örneklerinde glukoz ve insulin ölçülür.

İD için değerlendirilebilecek parametreler

1.“Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance”(HOMA-IR): Glukoz (mmol/L) X insulin(μ U/ml)/22,5. Eğer glukoz mg/dl, insulin μ U/ml olarak ifade edilirse çarpım 405’ e, glukoz mmol/L, insulin pmol/L olarak ifade edilirse çarpım 135’ e bölünür. HOMA-IR’nin normal insulin ve glukoz düzeylerinde değeri birdir. HOMA-IR, insulin duyarlılığından çok insulin direncini gösterir.

2. Açlık glukoz insulin oranı “Fractionated insulin glucose ratio”(FGIR) : glukoz(mg/dl) / insulin(μ U/ml)Açlık glukoz insulin oranının (FGIR) insulin duyarlılığı için iyi bir gösterge olduğu kanıtlanmıştır. FGIR’ın <4,5 olması 18 yaş üzeri PCOS olanlarda %95 duyarlılık ve %84 özgünlük ile gösterdiği bulunmuştur.

3. “Quantitative Insulin Sensitivity Check Index” (QUICKI): Kantitatif insulin sensitivite indeksi aslında özgün bir indeks değildir, ve HOMA-IR’ nin nonlineer bir transformasyonudur. Bazı çalışmalarda erişkinlerde obezlerde, obez olmayanlarda ve diyabetlilerde QUICKI ve glukoz klemp test sonuçları arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur. Prematür adrenarşlı çocuklarda yapılan bir çalışmada OGTT’ den elde edilen insulin duyarlılık değerleri ile QUICKI arasında kuvvetli korelasyon bulunmuştur (53-55).

HOMA-IR ve QUICKI iyi korelasyon gösterir. QUICKI’ nin hesaplanmasında altta yatan ilke açlık insulin düzeylerinin dağılımının normal bir dağılım göstermeyip kayma göstermesidir. QUICKI= $1 / (\log \text{glukoz}_0 + \log \text{insulin}_0)$ formülü kullanılarak hesaplanır. Bu formülde glukoz mg/dl olarak, insulin μ U/ml olarak ifade edilir (53-55).

BHF için değerlendirilebilecek parametreler

1.Açlık insulin düzeyleri

2.İnsulinojenik indeks: açlık insulin(μ U/ml)/ açlık glukoz(mg/dl)

Bazal insulin değerleri için 95. persantil değerleri 3 yaşta 10μ U/l, 6 yaşta 12μ U/l, 9 yaşta 14μ U/l, 12 yaşta 19μ U/l, 15 yaşta 22μ U/l, 18 yaşta 22μ U/l bulunmuştur. Prepubertal >15 μ U/l, orta pubertal >30 μ U/l ve postpubertal >20 μ U/l olarak verilmektedir. Genç erişkinlerde 15 μ U/l üzeri insulin düzeyleri hiperinsulinemi olarak bildirilmektedir. İnsulin direnci

olanlarda FGIR 7' nin altında bulunmuştur, ancak bu değer geniş varyasyon göstermektedir. İnsulin direnci HOMA-IR için daha spesifik bulunmuş olup eşik değer 3,16 olarak verilmektedir. HOMA-IR sınır değerleri erişkinler için 2,5 olarak kabul edilmektedir. Ergenler için değerler değişik olup bazı çalışmalarda 4 olarak kabul edilmektedir. Bu da HOMA-IR'si 4'ün altında olanlarda tip 2 diyabet gelişme oranlarının çok düşük olması ve normal tartılı kişilerde dağılımın en düşük değerinin 4'ün altında olmasına bağlıdır (53-55).

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT): Glukoz toleransını değerlendirmek üzere geliştirilmiş bir yöntem olmakla birlikte β hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığını da tesbit etmekte kullanılır. Test sırasında glukoz, insulin ve gerektiğinde C-peptid ölçümü yapılarak sonuçlar değerlendirilir. Testten 3 gün önce karbonhidrattan zengin veya karbonhidrat kısıtlamasının olmadığı diyet verilir. 8-12 saatlik açlık sonrası sabah bazal kan örneği alınır. 5 dakika içinde 1,75gr/kg (mak.75gr) glukoz içeren solüsyon-%25-30'luk dekstroz solüsyonu içirilir. İçme işleminden sonra 30, 60, 90, 120 dakika sonra kan örnekleri alınır. Kan örneklerinde glukoz, insulin ve gerekirse C-peptid bakılır. Bu ölçümler normal, bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, diyabet olarak değerlendirilir (Tablo 5) (56,57).

Tablo 5. Oral glukoz tolerans testinde kan şekerinin değerlendirilmesi (54,57)

		Venöz Plazma	Venöz Tam Kan	Kapiller Plazma	Kapiller Tam Kan
Normal*	Açlık	<100	<100	<100	<100
	2.saat	<140	<120	<160	<140
Bozulmuş Glukoz Toleransı*	Açlık	<126	<110	<126	<110
	2.saat	140-199	120-179	160-199	140-199
Bozulmuş Açlık Glukozu*	Açlık	110-125	100-109	110-125	100-109
	2.saat	<140	<120	<160	<140
Diyabetes Mellitus*	Açlık	≥126	≥110	≥126	≥110
	2.saat	≥200	≥180	≥220	≥200

*: Ölçülen glukoz değerleri mg/dl olarak belirtilmiştir.

Gutt indeksi: İnsulin duyarlılığının değerlendirilmesinde Miriam Gutt ve arkadaşları OGTT’ de 0. ve 120. dakika insulin ve glukoz değerlerini kullanarak insulin sensitivite indeksini “Insulin Sensitivity Index” ($ISI_{0,120}$) hesaplamışlardır. Bu indeksin öglisemik hiperinsulinemik klemple iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur ($r=0,63$, $p < 0,001$). Gutt indeksi Cederholm ve Wibell tarafından geliştirilen indeksten adapte edilmiştir (58).

Aşağıdaki formül periferik dokulardan glukoz alım hızının hesaplanmasında kullanılmaktadır:

$$m = (75000 \text{ mg} + (0.\text{dakika glukoz değeri} - 120.\text{ dakika glukoz değeri}) \times 0,19 \times \text{Vücut ağırlığı}) / 120 \text{ dakika}$$

Bu formülde m glukozun periferik dokulardan alım hızını (mg/dakika) temsil etmektedir. Glukoz dağılım hacmi vücut ağırlığının 0,19 ile çarpılmasıyla bulunur.

Metabolik klirens hızının hesaplanmasında OGTT' de 0. ve 120 . dakika glukoz değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak ortalama plazma glukoz değeri hesaplanır. Böylece test süresince değişen plazma glukoz konsantrasyonlarının glukoz alım hızı üzerindeki potansiyel etkisi göz önüne alınmış olur.

Metabolik klirens hızı= m/ortalama plazma glukozu

Dağılımın çarpıklığını düzeltmek için ortalama serum insulin düzeyinin(μ U/ml) hesaplanmasında kullanılan 0. ve 120. dakika insulin değerlerinin aritmetik ortalamasının logaritmik transformasyonu kullanılır. $ISI_{0,120}(mg.l^2/mmol.mU.dakika) = \text{Metabolik klirens hızı} / \log \text{ortalama serum insulin düzeyi.}(58).$

İntravenöz glukoz tolerans testi (İVGTT): Glukoz infüzyonu sonrası kan örneklerinde glukoz ve insulin ölçülmesi esasına dayanır. Testten önce en az 3 gün süre ile karbonhidrattan zengin veya herhangi bir kısıtlamanın olmadığı diyet uygulanmalıdır. Testten bir gün önce aşırı egzersiz yapılmamalıdır. 10-16 saatlik açlığı takiben teste sabah 07.30-10.00 arası başlanabilir. Teste başlamadan hemen önce 5 dakika ara ile en az iki örnek alınmalıdır. Glukoz sabit hızda 0,5 gr/kg (maksimum 35 gr) ve 3 dakika içinde infüze edilir. 1. ,3. ,5. ,10., 15., 30., 45. ve 60. dakikalarda olmak üzere kan örnekleri alınır. İVGTT testi sonucunda yapılan hesaplamalarla β hücre fonksiyonu ve insulin duyarlılığı belirlenir.

Bu testte birinci faz glukoz infüzyonundan sonraki ilk 10 dakikayı, ikinci faz ise 10.-60. dakika arasını kapsar. Normal kişilerde birinci faz insulin sekresyonunun en yüksek insulin konsantrasyonu, ikinci fazdaki herhangi bir insulin değerinden yüksektir. İVGTT' de 1.faz insulin yanıtının azalmış olması tip 1 diyabetin gelişmesi açısından duyarlılığı yüksek, fakat spesifitesi düşük olan bir bulgudur.

1. faz insulin yanıtının değerlendirilmesinde 1. ve 3. dakika insulin değerleri toplanır, veya uyarılmış insulin salgısının açlık insulin düzeyi üzerinde kalan kısmı, yani 0. dakika-10. dakika insulin alanı hesaplanır.

2. faz insulin salgısı da uyarılmış salgının yine açlık insulin düzeyinin üzerinde kalan kısmı, 10. dakika-60. dakika insulin alanı olarak hesaplanır(Tablo 6)(56,57).

Tablo 6. İlk ve ikinci faz insulin salınımının yaşlara göre normal değerleri(56,57)**İlk faz (1+ 3 dk)****Yaş grupları**

Prepubertal	30,9 μ U/ml
Pubertal	39,0 μ U/ml
Postpubertal	45,9 μ U/ml

İlk faz 0-10. dk alanı**Yaş grupları**

Prepubertal	1,4-5,3 nmol/l/dk
Pubertal	1,9-13,4 nmol/l/dk
Postpubertal	0,6-7,5 nmol/l/dk

İkinci Faz(10-60. dk alanı)**Yaş grupları**

Prepubertal	2,4-11,3 nmol/l/dk
Pubertal	2,9-18,1 nmol/l/dk
Postpubertal	0,9-11,1 nmol/l/dk

Prematür adrenarşlı olgularda insulin direnci: Pubertede açlık kan şekeri ve kan şeketine insulin yanıtı artar, ve insulin duyarlılığında azalma gözlenir. Pubertedeki insulin direnci periferik glukoz metabolizmasına sınırlı olup büyüme hormonu, IGF-I, ve IGFBP-3 düzeylerinde artış, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) ve IGFBP-I düzeylerinde azalma eşlik eder (15). Puberte boyunca insulin duyarlılığındaki değişiklikler cinsiyete ve ırka bağlı değişiklikler gösterir (15). Örneğin Afrikalı-Amerikalı adolesanların insulin duyarlılığı Tanner evresi ve ağırlığı uyan beyaz ırktan kontrollere göre daha düşüktür (15) .

Prematür adrenarşlı olgularda pubertede hiperinsulinemi ve artmış IGF-1 aktivitesi PCOS gelişimini uyarıcı faktörler olarak öne sürülmüştür. Hem insulin hem de IGF-1 over kaynaklı teka-interstisyel hücrelerde androjen üretimini uyarır, ve invitro steroidogeneizde insan adrenokortikal hücrelerinin ACTH'ya yanıtını artırır (15,59).

Oral glukoz yükleme sonrası hiperinsulinemi prematür adrenarşlı olan kızlarda puberte gelişimi öncesi ve pubertede sık görülen bir bulgudur (59). Kemik yaşı ve Tanner evresi eş

kontrol grubu ile karşılaştırıldığında prematür adrenarşi olan kızlarda hiperinsulinemi, başlangıçta glukoza artmış insulin yanıtı ve daha sonra da insulin duyarlılığında artışla birliktedir. Bu çocuklarda serbest androjen indekslerinde artış ve IGFBP-I ve SHBG düzeylerinde azalma pubertenin hemen tüm evrelerinde gözlenmiştir (59).

Endojen insulin salgısı normal olgularda düşük SHBG ve IGFBP-1 düzeyleri hiperinsulinemi ve/veya insulin direnci açısından faydalı göstergeler olarak kabul edilir (15). Prematür adrenarşi olan kızlarda her iki parametredeki düşüklük insulin direnci gelişimi açısından hiperinsulinemi ile birlikte risk faktörü olarak kabul edilir.

Prematür adrenarşılı kızlarda açlık glukoz / insulin oranı insulin direncinin takibinde faydalı bulunmuştur (60).

İrk da insulin direncinin gelişiminde risk faktörü olabilmektedir. Örneğin Karaib-İspanyol kökenli polikistik over sendromlu kadınlarda insulin direnci farklı kökenden olan polikistik over sendromlu kadınlardan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (15).

Nomal adolesanlarla karşılaştırıldığında, prematür adrenarş ve FOH öyküsü olan kızlarda puberte sonrası oral glukoz yüklenmesine insulin yanıtı daha yüksek bulunmuştur. Over kaynaklı androjen fazlalığı olmayan olguların bir kısmında da serum insulin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Hiperinsulinemi FOH olgularında GnRH agoniste anormal 17-OHP yanıtı ile saptanan hiperandrojenizmin derecesiyle doğru orantılı, hem FOH olan hem de FOH olmayan olgularda serum serbest testosteron düzeyine eş olan androjen indeksiyle doğrudan ilişkili bulunmuştur (61).

Özellikle yüksek vücut kitle indeksli ve anormal bel / kalça oranlı kızlarda puberte sonrası androjen düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Prematür adrenarşılı olgularda lipid düzeyleri: Tanner evresi ve yaşı uyan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında prematür adrenarşi olan kızlarda hiperinsulinemi artmış trigliserid düzeyleriyle birliktelik gösterir (62). Bu bulgu ateroskleroza predispozisyon yaratan risk faktörlerinin çocukluk çağında başlayabileceği düşüncesini destekler (62). İnsulin lipid profilinin ana belirleyicisi olup androjenlerin veya östrojenlerin ek etkisi olmaz.

Plazma Aterojenik İndeks “Atherogenic Index of Plasma” (AIP)

Log(Trigliserid/HDL-Kolesterol): Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol “High density lipoprotein-cholesterol” HDL-K ve kardiyovasküler risk arasında bağımsız ve ters bir ilişki kesin olarak gösterilmekle birlikte trigliseridlerin kardiyovasküler riskteki rolü göz ardı edilmiştir. Terapötik olarak hipolipidemik etki yaratan ilaçların kullanımı plazma lipidleri ve apoproteinlerde küçük veya büyük çeşitli değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler lipoprotein partiküllerin boyutlarında, kolesterol esterifikasyonu ve lipoliz hızlarında değişiklikleri de içermektedir. Dolayısıyla trigliseridler lipoproteinlerin birbiriyle olan etkileşimlerinde düzenleyici rol oynar, ve bağımsız bir risk göstergesi olarak değerlendirilemez. Artan plazma trigliserid düzeyleri; a) artmış koroner arter hastalığı insidansına, b) küçük ve yoğun düşük yoğunlukta lipoprotein “low density lipoprotein” LDL popülasyonunda artışa, c) HDL’den apolipoprotein B içeren lipoproteinlere artmış kolesterol ester transferi ile ilişkilidir. Trigliseridler kolesterol esterifikasyonu ve transferinde, ve insan plazmasında HDL’nin yeniden yapılanmasında majör rol oynar (63).

Yapılan çalışmalarda AIP’nin tüm lipoprotein kompleksindeki hassas metabolik etkileşimlerin iyi bir göstergesi olduğu saptanmıştır (63).

Plazma lipoproteinlerinin değerlendirilmesinde “aterojenik” profil yüksek trigliserid (TG) düzeyleri, küçük yoğun LDL-K düzeyinde artış ve düşük HDL-K ile karakterizedir. Aterojenik olmayan lipoprotein profili ise büyük çapta HDL ve LDL partiküllerinin varlığı ile tanımlanmıştır. Dobiasova ve arkadaşları akut miyokard infarktüsü olan hastalar, bu hastaların akrabaları ve sağlıklı kontrollerle yaptıkları çalışmada HDL’nin esterifikasyon yüzdesi “Fractional Esterification Rate of HDL” (FER_{HDL}) ile TG/HDL-K molar oranının logaritmik transformasyonu arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. 25,5 nm LDL partikül boyutu Austin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LDL’nin aterojenik olan ve aterojenik olmayan fenotipleri arasında geçiş değeri olarak bulunmuştur. Bu LDL partikül çapı, $\log(TG/HDL-K)$ indeksinin 0,06 değerine eş gelmektedir. Bu değer göz önüne alınarak ateroskleroz açısından riskli ve riskli olmayan plazma lipoprotein profilleri saptanabilir (64).

İnsulin direnci olan hastalarda sıklıkla koroner arter hastalığı görülme riski artmıştır. Bu olgularda genellikle artmış trigliserid düzeyleri, azalmış HDL-K ve küçük, yoğun LDL-K partiküllerinin hakimiyeti gözlenir. İnsulin direncinin azaltılması dislipidemiye ve dolayısıyla AIP değerini düzeltebilir. Bir çalışmada tip 2 diyabeti olan hastalarda

pioglitazonun insulin direncini azaltıcı etkisinin lipid profili üzerinde olumlu etki yaptığı gösterilmiştir(65).

Prematür adrenarş ve akantosis nigrikans: Akantosis nigrikans klinik olarak derinin kalınlaşması ve deri renginin koyulaşması, histolojik olarak papillomatoz ve hiperkeratoz ile tanımlanan bir deri sorunudur. Lezyonlar değişik vücut bölgelerini etkileyebilmekle birlikte ensede, koltuk altı ve kasıklarda daha belirgin gözlenir. Bu deri lezyonu obezlerde ve polikistik over sendromu olanlarda gözlenebilir, ve polikistik overi olan kadınlarda insulin direncinin göstergesi olabilir. Akantosis nigrikansı olan polikistik over sendromlu olgularda insulin direncinin derecesi akantosis nigrikansı olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur (15).

Prematür adrenarş, hiperinsulinizm, over disfonksiyonu ve azalmış fetal büyüme arasındaki ilişki: Yenidoğanlar doğum ağırlığı normal (>2500 gram), düşük doğum ağırlıklı “Low Birth Weight” (LBW) (<2500 gram), çok düşük doğum ağırlıklı “Very Low Birth Weight” (VLBW) (<1500gram) veya aşırı düşük doğum ağırlıklı “Extremely Low Birth Weight” (ELBW) (<1000 gram) olarak sınıflandırılabilir. Doğum ağırlığı tek başına normal veya kısıtlanmış büyümeyi tanımlamaz, çünkü doğum ağırlığı “normal” tanımından düşük olan birçok yenidoğan pretermdir.

İntrauterin büyüme geriliği (İUBG) bir fetüsün potansiyel ve o fetüs için optimal büyüme ve gelişme hızından daha düşük büyüme ve gelişme göstermesini tanımlar. İntrauterin büyüme geriliği son derece değişken olup büyümeyi engelleyen bozuklukların ciddiyeti, süresi ve zamanlamasına bağlı olarak değişkenlik gösterir. İUBG olan fetüsler İUBG olmayan SGA fetüslerden ayırt edilmelidir. SGA fetüslerin antropometrik kilo, ağırlık ve baş çevresi ölçümleri normal popülasyon değerlerinin 10. persantili altındadır. Bir yenidoğan ağırlık/ boy oranı (veya ponderal indeks= $\frac{\text{ağırlık, g}}{[\text{boy, cm}]^3}$) normalin altında olduğunda da göreceli olarak SGA kabul edilebilir (Term yenidoğanlarda ponderal indeksin normal aralığı 2,32-2,85 olarak kabul edilir). SGA olan yenidoğanların bir kısmında normal, fakat ortalama değerlerden yavaş fetal büyüme hızı söz konusudur. Konstitüsyonel olarak anne babaları veya diğer yakın akrabaları gibi küçük fakat normal olan yenidoğanlar bu gruptadır. Yenidoğanlar genetik bozukluklar veya intrauterin enfeksiyonlar sonucu büyümenin anormal yavaşlaması sonucu da SGA olarak doğabilirler. Dolayısı ile doğumda küçük boyut ya normalin bir varyantıdır, ya da fetal büyümeyi kısıtlayan intrinsik veya ekstrinsik faktörler nedeniyle ortaya çıkar (63).

Intrauterin büyüme geriliği simetrik ve asimetrik olarak ikiye ayrılmıştır: Simetrik İUBG baş çevresi, boy ve vücut ağırlığının benzer şekilde kısıtlanmasıdır. Genellikle fetal yaşamın erken döneminde başlar, bu da etiyolojinin intrinsik özelliğini gösterir. Simetrik İUBG normal büyüme ve gelişmenin bir parçası olabildiği gibi intrauterin enfeksiyonlar, kromozom anomalileri, cücelikle giden sendromlar, doğumsal metabolik hastalıklar ve gebelikte ilaç kullanımına bağlı olarak da gelişebilir.

Asimetrik İUBG boy ve vücut ağırlığının baş çevresi gelişimine göre daha geri kalması şeklinde tanımlanır. İUBG' nin en sık görülen şekli olup olguların %70-80'nini oluşturur. Azalmış fetal besin kaynağına bağlı olarak geç ikinci ve üçüncü trimesterlerde geliştiği düşünülür. Enerji substrat eksikliği yağ, glukojen deposunu ve iskelet kasının gelişimini sınırlar, fakat kemik ve beyin gelişiminin devam etmesine izin verir.

Düşük maternal vücut kitle indeksi İUBG' nin ortaya çıkışında ana faktördür. Bu özellik annenin sigara içimi ve çeşitli hastalıkları gibi diğer risk faktörleriyle etkileşime girerek fetal büyümeyi etkiler.

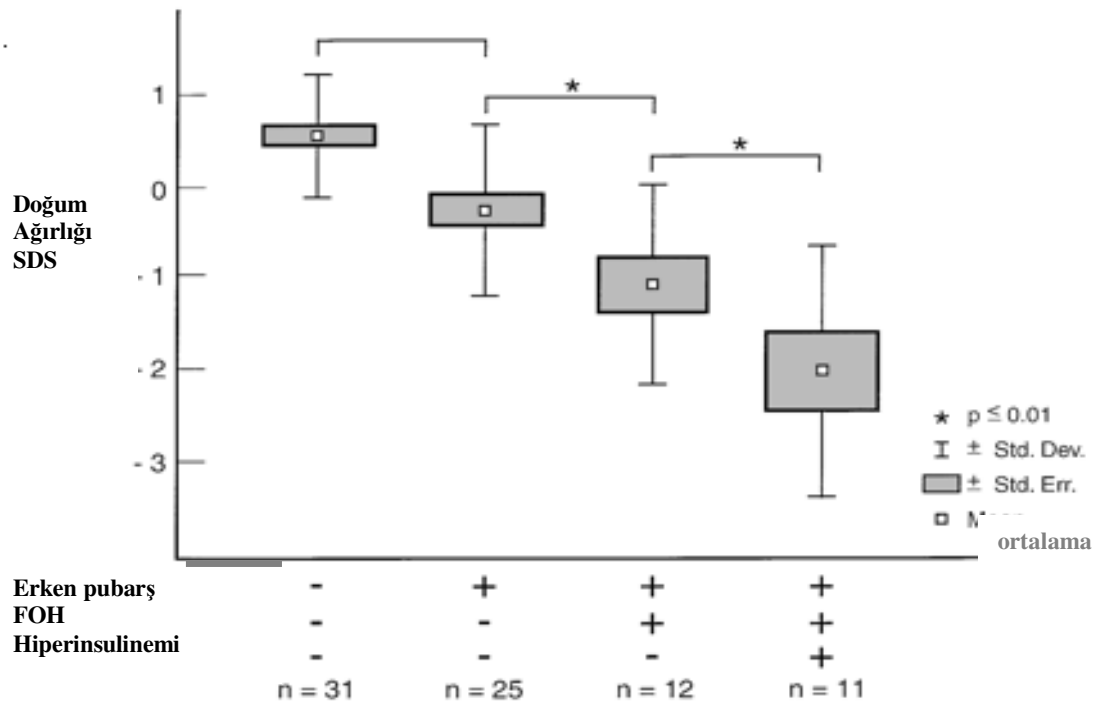
Anormal pankreas gelişimi ve/veya disfonksiyonu İUBG olan üç gebe sıçan modelinde gösterilmiştir. Bu modellerde β hücre kitlesi β hücre oluşumundaki kısıtlanmaya bağlı olarak azalmıştır. Yine bu modellerde intrauterin dönemde yaşanan doku düzeyindeki hipogliseminin fetal ağırlıkta azalmaya yol açtığı, ve bu fetüslerde glukoz ve arjinine insulin yanıtının köreldiği gösterilmiştir. Koyun türü modellerinde, İUBG ve intrauterin kronik hipoglisemisi olan fetüslere intrauterin dönemde glukoz desteği verilerek normoglisemik olduktan sonra insulin sekresyonu artmış, ancak insulin sekresyonundaki artışa yanıtı körelmede düzelme olmamıştır. Bu sonuçlar da intrauterin dönemde gestasyonun %10' u kadar kısa süreli dönemde gelişen hipogliseminin pankreasın β adacık hücre fonksiyonlarını in vivo kalıcı olarak bozduğunu düşündürmektedir (66).

Son zamanlardaki epidemiyolojik çalışmalarda obezite, insulin direnci, plazma lipid anomalileri, diyabet ve kardiyovasküler hastalığın doğumda normale göre küçük olan ve muhtemelen intrauterin büyüme geriliğine bağlı SGA olan erişkinlerde daha sık gözlemlendiğini ortaya koymuştur (66).

İUBG doğumda adrenal bezlerin fetal zonunun hipoplazisi ve hatta atrofisi ile birliktedir. 37-40 gestasyon haftasında olup İUBG olan yenidoğanlar eş ağırlık ve prematüre olanlarla karşılaştırıldığında yaşamın ilk 24 saatinde DHEA-S düzeyleri İUBG olanlarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (66) .

Son dönemdeki veriler fetal büyümenin adrenarşın bir düzenleyicisi olduğunu düşündürmektedir. İUBG olan kardeşler normal doğum ağırlığı olanlarla karşılaştırıldığında ortalama 8,2 yaşta ölçülen DHEA-S değerleri İUBG olup yakalama büyümesini yapmış kardeşlerde ortalama olarak normalin iki katı bulunmuştur. Yakalama büyümesini yapamamış olanlarda DHEA-S değerleri yaşa göre normalin altında kalmıştır (67). Bu bulgular fetal büyümeyi düzenleyen faktörler ile adrenarş arasındaki hassas ilişkiyi desteklemektedir.

Prematür adrenarş, hiperinsulinizm, düşük IGFBP-1, dislipidemi, anovulasyon ve hiperandrojenizmin azalmış fetal büyüme ile ilişkili olduğu, bu bulguların doğum öncesi başlangıçlarının olabileceği düşünülmüştür (15,67,68). İntrauterin büyümede kısıtlama bu bulgular ve hiperinsulinemisi olan kız çocuklarında daha belirgindir (Şekil 19). Bu ilişkileri düzenleyen ana mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.



Şekil 19. Prematür adrenarş öyküsü olan postmenarş kızlarla kontrol grubunun doğum ağırlıklarının karşılaştırılması (68)

2.2b Prematür Telarş

Normal meme gelişimi ve fizyolojisi: Matür meme bezi 15-20 tane süt kanalı ve loblardan oluşur. Meme dokusu öncül yapısının dişi ve erkek fetüste gelişimi aynıdır.

Püberteden önce meme her iki cinstede aynı sayıda epitel hücrelerinin döşediğı küçük kanalcıklarla sonlanan süt kanallarından oluşur. Püberteyle birlikte dişilerde meme gelişimi devam eder, ve birinci gebelikle birlikte gelişimi tamamlanır. Gebeliğın erken döneminde oluşan olgun terminal alveolar yumrulara “asinus” adı verilir. Süt kanalları ve lobülleri lobu oluşturur. Loblar yoğun bağ dokusu septalarıyla birbirinden ayrılır (69).

Çeşitli hormonlar meme gelişimini etkiler: Östrojen uyarısı altında memenin duktal ve stromal içerikleri prolifere olur. Süt kanalı hücrelerinin büyümesi ve bölünmesi terminal bir kanal etrafında toplanan alveolar yumrulardan oluşan lobülleri oluşturur. Lobüller meme bezine destek sağlayan ve büyüyen, gevşek, hormon duyarlı stromanın içinde bulunurlar. Progesteron kanal sisteminin asiner farklılaşmasını uyarır. Prolaktinin alveolar yumrular üzerinde trofik bir etkisi olup asinus oluşumunu tetikler, ve meme bezi epitelinin salgılayıcı karakter kazanmasını sağlayarak laktasyona yardım eder. Meme dokusunda LH ve hCG hormonları için de reseptörler bulunmuştur. Bu reseptörlerin varlığı bu hormonların da meme gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. İnsulin ve IGF-1 de meme gelişimini kolaylaştırır. Androjenler (testosteron ve dihidrotestosteron) meme gelişimini kısıtlar (69).

Gebelikte fetus anne ve plasentadan sentezlenen yüksek konsantrasyonda östrojen-primer olarak östriol- etkisi altında kalır. Doğumdan sonra birinci ve ikinci günde erkeklerde T, kızlarda E₂ salgılanması neonatal HPG eksen aktivitesine bağlı olarak zirve yapar. Gonadotropin salınımı düşerek doğumdan sonra onuncu günde en düşük seviyeye iner, ve sonra tekrar artarak iki aylıkken zirve yapar. Altı aya kadar gonadotropin düzeyleri tekrar prepübertal seviyeye iner. Erken sütçocukluğu döneminin bu “minipüberte”si her iki cinstede klinik olarak belirgin olabilir ve ısrar edebilir. Bu da bazı süt çocuklarında artmış meme dokusu insidansını açıklayabilir (69).

Telarş: Telarş (tel:dişi, arş:başlangıç), dişide meme gelişiminin başlangıcına verilen isimdir. Palpasyonda areola üzerinde lokalize, sert ve hassas nodüllerden oluşan dokunun ele gelmesiyle tanınır. Aşırı tartılı kızlarda cins steroidi bağımlı meme dokusunu(sert, nodüler ve muhtemelen hassas) adipoz dokudan (hassas değil, yumuşak ve homojen) ayırt etmek için palpasyon şarttır (70).

Prematür telarş kız çocuklarında herhangi bir ek cinsel gelişim bulgusu, büyümede hızlanma veya kemik yaşında ilerleme olmaksızın tek veya çift taraflı meme gelişiminin 8 yaştan önce ortaya çıkışıdır (69,70). Olguların %60'ı 6 -24 ay arası saptanır, 4 yaştan sonra ortaya çıkış nadirdir. Normal büyüme hızı ve meme gelişimindeki minimal ilerleme bu durumu tedavi gerektiren diğer nedenlerden ayırır.

Etiyolojisi halen bilinmemekle birlikte çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Bazı araştırmacılar meme dokusunun östrojene artmış duyarlılığının erken meme gelişimini tetiklediğini öne sürerler. Diğerleri ise prematür telarşı olan kızlarda östradiol seviyelerinin diğer çocuklara göre daha yüksek olduğunu savunmuşlardır (71). Over folikül kistlerinden geçici östrojen salgılanması, adrenal öncülerden östrojenlerin sentezinde artış, ve artan FSH'ya HPG eksenin geçici kısmi aktivasyonu olası mekanizmalar olarak gösterilmiştir (71,72). Prematür telarşılarda pelvis ultrasonografisinde over mikrokisti görülme prevalansının arttığı gözlenmiştir. Ancak bu artış bazal gonadotropin veya östradiol düzeyleriyle ilişkili bulunmamıştır (73).

Abartılı telarş (telarş varyant) ilerlemiş kemik yaşı ve/veya artmış büyüme hızının olması, ancak pubis kıllanmasının veya aksiller kıllanmanın ve erken pübertenin diğer klinik ve laboratuvar bulgularının olmamasıyla tanımlanır. Stanhope ve Brook (13, 74) abartılı telarşı olup GnRH analog tedavisi sırasında siklik meme gelişimi olan kız çocukları tanımlamışlardır. Bu olgular izole prematür telarş veya erken püberte olarak sınıflandırılmamıştır.

Kronik tekrarlayan telarş, ilerlemiş kemik yaşı ve/veya artmış büyüme hızı ile birliktelik gösteren kendine sınırlı meme tomurcuklanması dönemleriyle tanımlanır. Abartılı telarş olgularında over kistleri tanımlanmıştır. Ancak bu durumun nedeni iyi bilinmemektedir. FSH baskın gonadotropin uyarıları östrojen salgılayan küçük kistlerin (75) oluşumunu uyarabilir, bu da dalgalanma gösteren prematür telarş klinik tablosuna yol açabilir. Bu kistler kısmi otonom over fonksiyonunun bir şeklini temsil eder.

Dalgalanma gösteren kronik telarş ve/veya abartılı telarşı olan bazı vakalarda Mc Cune - Albright sendromunun diğer klinik bulguları olmadan GNAS1 geninin aktive edici mutasyonları saptanmıştır (76).

Mc Cune Albright sendromu G proteini ile ilgili reseptörlerin intraselüler sinyal taşıyıcı yollarında rol oynayan G_s α alt ünitesinde aktive edici somatik (postzigotik) mutasyonlara bağlı gelişen sporadik bir bozukluktur. Bu mutasyonlar G_s α -proteininin guanozintrifosfataz aktivitesini bozarak adenil siklazin konstitüsyonel aktivasyonuna yol açar. Aktive edici LH reseptör mutasyonlarında olduğu gibi bu durum östrojen üretimini tetikler, ve gonadotropinden bağımsız erken püberteğe yol açar. Aşırı E_2 salgılayan fonksiyonel over kistleri %50 oranında 4 yaş civarında görülür. Püberte gelişim basamaklarında normal seyirden sapma olması-örneğin Tanner evresi M2'den önce veya hemen sonrasında menstrüel siklusun başlaması- bu sendromu ayırıcı tanıda düşündürür. Etkilenen kişilerde adrenal, hipofiz ve tiroid bezlerinde de otonom aktivite gözlenebilir. Sütü kahve lekeleri embriyonik

gelişim sırasında melanositlerde başlayan somatik mutasyonların bir göstergesidir. S veya V şeklinde olup sıklıkla sakrum, alt lomber alan veya gluteal bölgede tek taraflı ve sıklıkla da iskelet lezyonunun olduğu tarafta yer alırlar. Poliostotik fibröz displazi ise kemikte parathormon reseptör yolunun aktivasyonuna bağlı olarak gelişir. Pelvis, femur veya kafa tabanı sık görüldüğü yerlerdir. Fibröz displazi genellikle 10 yaşa kadar gelişir (8 yaşta gelişme riski %50). Sendromun düşünüldüğü kişilerde kemik sintigrafisi istenen tetkikler arasındadır (76).

Bazı coğrafi bölgelerde prematür telarş olgularının epidemi şeklinde görülmesi hormonal sistemi bozan çeşitli kimyasalların varlığına bağlanmıştır (77).

Prematür telarş yaşamın ilk 2-3 yılında spontan gerileyebilen selim bir durum olmakla birlikte bazı olgularda seyri selim değildir. 2-3 yaşından sonra geliştiği takdirde, olguların bir kısmında santral erken püberte gelişmektedir (78). Bir İtalyan seride ortalama 5,1 yaşta tanı alan kızların %14'ü erken püberteye ilerlemiştir (79). 119 kız çocuğunda yapılan retrospektif bir çalışmada 2 yaştan önce prematür telarş gelişen olguların sadece %60' ında izlemde gerileme olduğu bildirildi. Kızların %40 'ında ise 134 aylık izlemde meme boyutlarında değişiklik olmadığı görülmüştür. Vakaların %18,4'ünde santral erken püberte gelişmiştir. Bir başka altgrupta da büyüme hızında artış ve kemik yaşında ilerlemenin olduğu, ancak püberte bulgularının ilerlemediği saptanmıştır (80). Erken pübertenin geliştiği prematür telarş olgularında, erişkin boy etkilenmemiş ve öngörülen boya uygun bulunmuştur. Bu da erken pübertenin erken anne menarş yaşının bir yansıması olmasına bağlanmıştır (81). Prematür telarşlı olgularda serum IGF-I ve IGF-1/ IGFBP-3 değerlerinin prepübertal çocuklar ve erken pübertesi olan çocuklardan elde edilen değerlerin arasında bulunması prematür telarşın pübertenin çok erken bir evresi olabileceğini düşündürmüştür (82). Klinik ve kemik yaşına ek olarak pelvis ultrasonografisi de prematür telarşı erken püberteden ayırmada faydalı olabilir. Bir çalışmada erken püberte olgularında uterus ölçümleri prematür telarş olgularına göre daha büyük bulunmuştur (83). Prematür telarşı erken püberteden ayırmada ultrasensitif yöntemle bakılan bazal östradiol düzeyleri de yardımcı olabilir. Olguların prematür telarş tanısı alması için en az 1 yıl izlenmesi gerekir (40,84). Çevresel östrojen kaynakları ve Mc Cune Albright sendromu açısından incelendikten sonra fizik muayenede en önemli bulgu yıllık uzama hızıdır. Δ boy yaşı/ Δ kemik yaşı 0,9'un üzerinde ve büyüme hızı normalse klasik prematür telarş tanısını destekler (85). İzlemde bazal LH düzeyi 0,3 mIU/ml'nin üzerinde ise (immünokemilüminesan assay "immunochemiluminescent assay"(ICMA) ile), kemik yaşı/takvim yaşı >1,2 ise, ilk 6 ayda yıllık büyüme hızı beklenenin üzerinde ise gerçek erken püberteye (GEP) ilerleme söz konusudur. Ayırıcı tanısında GnRH testi yararlıdır (40,84,86).

2.3 Erken Püberte:

Erken püberte sekonder cinsel özelliklerin belirlediği yaşı normal popülasyona göre 2,5 SDS'den daha öne kayması olarak tanımlanır. ABD'de insidansı %0,01-0,05/yıldır. Kızlarda erkeklere göre 4-10 kat daha sık görülür. Olguların 2/3'ünde veya daha fazlasında neden bulunamaz (70). Gelişmiş ülkelerde genetik faktörler çevresel faktörlere göre üç kat daha etkili bulunmuştur(70). Kızlarda Tanner evre 2 meme, erkeklerde testis volümünün 3 ml'nin üzerinde olması püberte başlangıcının klinik bulgusudur. Erken püberte düşünülen olgularda pübertal evrenin derecesi ve bulguların ilerleme hızı da değerlidir. Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlamışsa erken püberte; kızlarda 8-9, erkeklerde 9-10.5 yaş arasında başlamışsa erkene kaymış püberte (gri zon) olarak adlandırılmaktadır. Gri zon olgularının yakın izlemi önerilmektedir(40).

Detaylı bir anamnez pübertenin başlangıcı ile ilgili önemli ipuçları verebilir. Özellikle kızlarda erken püberteyle ilgili üç ana seyir tipi gözlenebilir: 6 yaşın altındaki kız çocuklarında genellikle hızlı ilerleyici erken püberte gözlenir, bu da hızlı fiziksel büyüme ve kemik matürasyonu ile karakterize olup erişkin boyun hedef boya göre kısa kalmasıyla sonlanır. 6 yaşından geç başlangıcı olan kızlarda ise boy potansiyelinin korunduğu, lineer büyüme ve kemik gelişiminin paralel ilerlediği yavaş ilerleyen püberte varyantı gözlenir. Çok küçük bir grup kızda ise spontan olarak gerileyen veya persiste etmeyen santral erken püberte gözlenir. Bu grupta pübertal gelişim beklenen yaşta olur(87-89).

Erken püberte tanısında kullanılan hormonal ölçümler: Serum östradiol seviyesi (E_2) erken pübertesi olan kızlarda normal pübertal kızlarda olduğu gibi dalgalanma göstermekle birlikte genelde 12 pg/ml'nin üstündedir. Tümoral olgularda bazal $E_2 > 75$ pg/ml üzerinde bulunabilir. Over kistlerine bağlı östrojen salınımında değerler folikül kistinin dönemine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Östradiol ölçümünde ultrasensitif yöntemler tercih edilir. Gerçek erken pübertede (GEP) bazal LH yüksekliği, yalancı erken pübertede (YEP) ise bazal LH'nın baskılanmış olması önemli bulgudur (40,84).

Gonadotropinlerin ölçüm yöntemleri: Serum gonadotropin düzeyleri ölçümünde konvansiyonel radyoimmün yöntem (RIA) ve monoklonal spesifik sandviç yöntemleri immünoradyometrik assay "immunoradiometric assay" (IRMA), immünofluorometrik assay "immunofluometric assay" (IFMA) ve ICMA kullanılır. RIA bazal ölçümlerde iyi değildir.

GEP'te bazal LH IFMA ile $\geq 0,6$ mIU/l, ICMA ile $\geq 0,3$ mIU/ml ise de genelde bazal gonadotropin değerleri normal sınırdadır. Bazal kan örnekleri çalışıldığında LH ölçümünde immünometrik metodla prepubertal çocuklarda serum LH konsantrasyonları

saptanamazken santral erken pübertesi olan kızların %50-70'inde ve santral erken pübertesi olan erkeklerin daha büyük bir kısmında serum LH düzeyleri saptanabilir (90). Bazal LH/FSH oranının $\geq 0,2$ olması da GEP tanısında kullanılabildiğini savunan çalışmalar mevcuttur (90).

Klasik GnRH testi: Test için 2,5 µgr/kg (mak:100 µgr) LHRH kullanılır. Sabah yapılan LHRH sonrası 120 dakika süre ile 30 dakikada bir LH ve FSH düzeyleri için kan alınmasını gerektirir. Kızlarda uyarılmış serum LH düzeyi RIA ile >15 mIU /ml, IFMA ile >6 mIU/ml ve ICMA ile >5 mIU /ml ise pübertal kabul edilir. Uyarılmış serum LH, FSH düzeylerinden çok uyarılmış LH/FSH önemlidir. RIA'da bu oran >1 , IFMA'da >0.7 , ICMA'da >0.3 olduğunda püberte ile uyumlu kabul edilmektedir. .

Düşük doz GnRH ile yapılan gonadotropin uyarı testi: GnRH İV fizyolojik dozu olan 10 µgr uygulanır. 0. , 20. , ve 60. dakikalarda kan örneği alınır. Uyarılmış LH (uLH) $> 3,1$ IU/L, uLH/ uFSH oranının >0.32 olması pübertal kabul edilir.

GnRH agonisti ile uyarı testi: Bu testte 50 µgr/kg GnRH agonisti subkutan olarak uygulanır, 30. , 60. ve 120. dakikalarda kan örnekleri alınır. Tedavi denetimi içinse tedavi dozunu izleyen 120. dakikada serum gonadotropin düzeyi ölçümü için kan örnekleri alınır. Bu testte istenen baskılanmış uLH değerleri klasik teste göre daha yüksek verilmektedir (ICMA, IFMA ile 4- 6.6 mIU/ml) (40).

Tablo 7. GnRH testi sonuçlarına göre ayırıcı tanı(40)

	GEP' te -----→LH dominant pübertal
	YEP' te -----→ Baskılı LH, FSH
	Prematür telarşta-----→ FSH dominant
	Yavaş ilerleyen erken pübertede -----→zirve LH ≈FSH, FSH dominant, uLH erken pübertal

Erken pübertede pelvis ultrasonografisi: Prepübertal uterus yüksekliği 35 mm'den az, overin uzun çapı 20 mm'den az olmalıdır. Overlerin bilateral büyük olması GEP'in önemli ölçütlerinden biridir. Uterus yüksekliğinin artması (≥ 35 mm) ve tubular şeklinin armut görünümünü alması önemli bir bulgudur. Endometrium kalınlığı 5 mm'ye ulaşınca genellikle menarş başlar. Normal prepübertal kızlarda selim over kistleri ve mikrokistik yapı görülebilirse de sayılarının artması (>4) ve boyutlarının büyük olması (9mm) durumunda

fonksiyonel bulgular ortaya çıkabilir. Kist regresyonu sırasında östrojen çekilme kanamaları olabilir. Over kistleri sık yineleme gösteriyorsa ve özellikle tek yanılsya ayırıcı tanıda Mc Cune Albright sendromu düşünülmelidir (40).

Erken pübertede GnRH analog tedavisi: GnRH agonistleri 25 yılı aşkın bir süredir santral erken pübertenin tedavisinde kullanılmaktadır. Doğal GnRH ile karşılaştırıldığında süperagonist etkileri vardır. Tüm GnRH süperagonistlerinin yapısal olarak ortak bir özelliği vardır: Doğal molekülde 6. pozisyonda bulunan glisinin hidrofobik D-amino asitle değiştirilmesi. Doğal molekülün 1.'den 5. pozisyona kadar olan aminoasit diziliminin korunması agonist etkinin devamı için önemlidir. 10. pozisyondaki glisin etilamid grubuyla değiştirilebilir veya modifiye edilebilir. Bu değişiklik molekülün süperagonist etkisinde azalma yapmaz. Pediatride en sık kullanılan GnRH süperagonistleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 8) (91).

GnRH süperagonistleri enzimatik yıkıma direnç ve artmış reseptör bağlanma afinitesi nedeniyle "süperagonist" etki gösterirler. Subkutan yolla uygulandıklarında diğer uygulama yollarına göre daha yüksek biyoyararlanımı ve dolayısıyla biyoetkinliklerinin olduğu farmakokinetiklerinin çalışılması sonucu anlaşılmıştır. Depo formlarının kinetiği incelendiğinde başlangıçtaki hızlı salınımı takiben dördüncü haftanın sonuna kadar kararlı serum düzeyini sağlayacak agonist salınımı olduğu görülür. Stabil serum GnRH analog düzeyleri de erken pübertenin tedavisinde istenen inhibitör etkinin sağlanmasında önemlidir.

Tablo 8. GnRH süperagonistleri

Jenerik ismi	Doğal agonistten farklı yapısal özellikleri	
	Glisin 6	Glisin 10
Buserelin	D-Ser(tBu)	N-etilamid
Deslorelin	D-Trp	N-etilamid
Goserelin	D-Ser(tBu)	AzaGly
Histrelin	D-His(Bzl)	N-etilamid
Leuprorelin	D-Leu	N-etilamid
Nafarelin	D-N.Ala(2)	
Triptorelin	D-Trp	

Erken p b rte tedavisinde GnRH agonist etki mekanizması tam olarak açıklık kazanmamıştır. Caraty ve arkadaşları GnRH agonistlerinin endojen GnRH salınımının frekansı veya şiddeti üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir. Dolayısıyla GnRH analogları endojen GnRH salınımını inhibe ederek etki göstermez. Uzun süre GnRH analog tedavisi verilmesi temel olarak gonadotropinlerin   alt ünitelerinde baskılanmaya,   alt ünitelerinde ise sentez ve salınımda artış yapar. GnRH' ya gonadotrop hücrelerin yanıtında baskılanma gözlenmez, ancak salınımda kalitatif değişiklikler olur (91).

Uygun GnRH analog dozunun bulunmasıyla ilgili çalışmalarda 90  g/kg dozunun gonadların baskılanmasında etkili olduğu bulunmuş, aylık 100-150  g/kg dozunda uygulanması önerilmiştir (91). Tedavinin başlangıcında bazı merkezlerde desensitizasyon kuruluncaya kadar tedaviye siproteron asetat eklenebilmektedir(70-100mg/m /gün). GnRH tedavisinden 3 hafta önce başlanıp 15 gün GnRH ile kullanılarak kesilir, ve tedaviye GnRH ile devam edilir(92).

GnRH analog tedavisine gerçek direnç bildirilmemiştir. İlacın uygun aralıkla veya yolla kullanılmaması, düzensiz kullanım tedavinin etkinliğini olumsuz etkilemektedir. Alfa-alt ünite düzeyleri tedaviye uyumun takibinde önemli bir kriter olarak kabul edilir. Eğer  -alt ünite düzeyleri GnRH agonistin gonadotropolar üzerinde uyarıcı etkisini göstermezse serumda GnRH agonist düzeylerine bakılması önerilmektedir. Bu şekilde GnRH agonisti normale göre daha hızlı metabolize eden çocukları saptamak ve tedaviyi izlemek mümkün olur (91).

BH-IGF-1 aksının detaylı incelenmesi GnRH tedavisi sırasında serbest IGF-1 düzeylerinin azaldığını göstermiştir. Bu bulgunun santral erken p b rtesi olup GnRH analog tedavisi alan çocuklarda boy uzama hızındaki azalmayı, erişkin boydaki hafif kazanımı açıklamakta önemli olabileceği savunulmuştur (93).

Olguların  oğunda GnRH analog tedavisiyle p b rte duraksar. Ancak tedaviye başladıktan 2 hafta sonra menstrüasyon görülebilir. İskelet büyümesi ve matürasyonu yaşa uygun hıza yavaşlar (69). Tedaviye 6 yaşın altında başlanan olgularda erişkin boy kazanımında 8-12cm artış olabildiği bildirilmiştir (91-92).

GnRH agonist tedavisinin oksoloji açısından ana hedeflerinden biri erişkin boyun hedef boy aralığında veya normal popülasyonun 3. persantili üzerinde olmasıdır. Bazı çalışmalarda 6 yaş ve altında tedavi başlanan olgularda boy kazanımının diğer olgulara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. GnRH agonistiyle tedavinin kemik yaşı 12-13 olduğunda kesilmesi önerilmektedir. Bu kemik yaşından sonra büyümenin az olduğu,ve tedavi

devamında kemik yaşına göre boy SDS'sinin bu kemik yaşı aralığından sonra azaldığı bildirilmiştir (94).

GnRH analoglarının kullanımı sadece hedef boy kazanımı için söz konusu olmayıp psikososyal nedenlerle de gündeme gelebilmektedir. Bu olgularda ise olayın etik yönünün de değerlendirilmesi önerilmektedir (95).

Henüz FDA onaylı olmayıp kullanımı gündeme gelen GnRH antagonistlerinin (cetorelix, ganirelix) GnRH agonistleri ile başlangıçta görülen uyarıcı etki olmadığından daha avantajlı olacakları düşünülmektedir (69).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Büyüme – Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde Şubat 1993 – Mart 2007 yılları arasında değerlendirilmiş 8 yaş altı başlangıçlı izole pubis/aksiller kıllanması olan 100 prematür adrenarş ön tanılı kız ve 9 yaş altı başlangıçlı izole pubis/aksiller kıllanması olan prematür adrenarş ön tanılı 11 erkek çocuğu ile 2 yaş altı meme gelişimi olan 121 prematür telarş ön tanılı kızın poliklinik dosyaları incelendi. Prematür adrenarş ön tanılı olgularda veriler olgu-kontrol(n=46 kontrol) serisi olarak, prematür telarş ön tanılı olgular olgu serisi olarak incelendi. Takibi düzensiz olan 17 olgunun da son klinik değerlendirmesi (Tanner’a göre püberte evrelemesi ve oksolojik bulguları) polikliniğe çağrılarak yapıldı.

Prematür adrenarş ve prematür telarş ön tanılı olguların değerlendirilmesi aşağıdaki plana göre yapıldı:

3.1 Prematür adrenarş ön tanılı olguların değerlendirilmesi

1. Doğumla ilgili özellikleri (gestasyon yaşları, doğum ağırlığı SDS (96), Babson-Benda modifiye intrauterin eğrilerindeki yerleri (97), ponderal indeks [ağırlık(g)/(boy(cm))³ formülüyle hesaplanmış olup normal değerler term yenidoğanlar için 2,32-2,85 aralığındadır.])

2. Aile öyküsü (anne menarş yaşı, hedef boy, hedef boy SDS, ailede tip 2 diyabet ve hipertansiyon öyküsü). Hedef boy kız çocukları için (anne boyu+baba boyu -13)/2 , erkek çocuklar için (anne boyu+13+baba boyu)/2 formülü kullanılarak hesaplandı. Hedef boy SDS (anne boy SDS+ baba boy SDS) /1,61 formülüyle hesaplandı] (91,93,94).

3. Pubis ve/veya aksiller kıllanma başlangıç yaşı

4. Başvuru özellikleri

a) Desimal olarak (98) başvuru yaşı, başvuruda antropometrik özellikleri(boy, ağırlık, VKİ, oturma yüksekliği SDS değerleri), kemik yaşı ve kemik yaşı SDS değerleri, Tanner’a göre pubis/aksiller gelişim evreleri (30) kaydedildi. Çocukların ağırlık, boy SDS ölçümlerinde Türk çocuklarının verilerinden yararlanıldı (99,100). 6 yaşa kadar olan çocukların VKİ SDS hesaplanmasında sağlıklı Fransız çocukların değerleri (101,102), 6 yaş üzerindeki çocuklarda Türk çocuklarını değerlendiren eğriler kullanıldı (103). Oturma yüksekliği SDS en küçük orta kareler “the least median of squares” (LMS) metoduyla Türk çocuklarını değerlendiren eğrilerden hesaplandı (104,105). Kemik yaşı SDS hesaplanmasında

Greulich ve Pyle atlasından yararlanıldı (106). Sistolik ve diastolik kan basıncı SDS değerlendirilmesinde Amerikan Pediatri Akademisi'nin çocuklarda ve adolesanlarda yüksek arteriyel tansiyon değerlerinin saptanmasında kullanılmasını önerdiği dördüncü rapor verileri kullanıldı(107).

5. Kan biyokimyası ve hormonal değerler

a) Lipid profili değerlendirmesinde total kolesterol, HDL-K, VLDL-K, LDL-K , trigliserid düzeyleri ve hesaplanan plazma aterojenik indeks değerleri kaydedildi. Dosyalarda mevcut olmayan LDL-K veya trigliserid düzeyleri Friedwald formülü kullanılarak hesaplandı(Friedwald formülü; $LDL-K = Total\ kolesterol - (HDL-K + TG/5)$; $VLDL-K = TG/5$; TG: trigliserid düzeyi) (108). Total kolesterol ve diğer kolesterol fraksiyonlarının mg/dl'den mmol/l' ye dönüştürülmesinde 0,0259 katsayısı, trigliserid düzeylerinin mg/dl'den mmol/l' ye dönüştürülmesinde 0,0113 katsayısı kullanıldı. (63-65,109). Lipid profil bulgularının değerlendirilmesinde çocuklar için yayınlanmış rehberlerden yararlanıldı(110-113).

b) Bazal glukoz ve insulin değerleri, OGTT'ye 120. dakika glukoz ve insulin yanıtı insulin direnci/duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanılan indekslere (FGIR, HOMA-IR, QUICKI, Gutt) (53-58) göre değerlendirildi. FGIR için 7, HOMA-IR için 2,5, QUICKI için 0,34 sınır değerleri kullanıldı (53-55). Bu indeksler arasında korelasyon varlığı incelendi.

c) Başvuruda hormonal verilerin değerlendirilmesi. Bazal LH, FSH ölçümünde ICMA yöntemi kullanılmıştır. DHEA-S düzeyleri elektrokemilüminesan assay "electrochemiluminescent assay" (ECLIA) yöntemiyle değerlendirilmiştir. Serum total testosteron, insulin düzeyleri kemilüminesan mikropartikül enzim immünolojik test "chemiluminescent microparticle immunoassay" (CMIA) yöntemiyle ölçülmüştür. Bazal LH/FSH oranları, GnRH testi yapılmışsa zirve LH/FSH oranları değerlendirildi. 17-OHP ve androstendion düzeyleri RIA yöntemiyle ölçülmüştür. Standart doz ACTH testi yapılmışsa bazal ve 60. dakika 17OHP yanıtları kaydedildi. Değerlendirmede DHEA-S için 40µg/dl, androstendion için 0,75 ng/ml, 17-OHP için 1,2 ng/ml, total testosteron için 0,3 ng/ml sınır değer olarak kullanıldı(114).

6. Pelvis USG 2006 yılına kadar olan olgularda Logiq7 GE (General Electric) cihazı ile 5-7 mHz'lik prob , 2006 yılından itibaren başvuran olgularda ise Titan Sonosite cihazı kullanılarak 5 mHz'lik prob ile transabdominal olarak yapılmıştır. Uterus ve over volümleri elipsoidlerin hacim formülüne göre ($V = Uzun\ çap \times anteroposterior\ çap \times transvers\ çap \times 0,523$) hesaplandı. Uterus uzun çapı ve SDS değerleri, uterus volümü, ortalama over volümleri (sağ ve sol over volümlerinin aritmetik ortalaması) ve SDS değerleri (115) kaydedildi. Uterus uzun çapı $SDS = ((ölçülen\ uterus\ uzun\ çap\ değeri(cm)) - yaşa\ özgü\ ortalama$

uterus çap uzunluğu(cm))/(yaşıa özgü uterus uzun ap SDS) formülü ile hesaplandı. Yaşıa özgü ortalama uterus uzunluğu= $3,136-0,270 \times \text{yaşı}+0,033 \times (\text{yaşı})^2$, yaşıa özgü uterus uzun apı SDS= $0,375+0,091 \times \text{yaşı}-0,139 \times \log_e(\text{yaşı})$ formülleri ile hesaplandı. Sağ over volüm SDS= $(\log_e(\text{ölçülen sağ over volümü})-(-1,036+0,148 \times \text{yaşı}))/0,655$, sol over volüm SDS= $(\log_e(\text{ölçülen sol over volümü})-(-1,320+0,163 \times \text{yaşı}))/0,745$ formülleri ile hesaplandı(115).

7. Prematür adrenarşıa n tanılı kızlardan ACTH testi yapılmışıa olanlar 60. dakika 17-OHP değerinin 2,6 ng/ml üzerinde veya altında olmasına göre iki gruba(116,117), DHEA-S düzeyine göre idiyopatik ($<40\mu\text{g/dl}$), klasik ($40-130\mu\text{g/dl}$) ve abartılı ($>130\mu\text{g/dl}$) olarak üç gruba (20), VKİ SDS değerlerine göre obez, aşıırı ağırlıklı ve normal olanlar olarak (118,119)  gruba ayrılarak incelendi.

8. Prematür adrenarşıa n tanılı kızlarla benzer yaşıta 46 kontrole ait oksolojik ölçümler [boy (Harpenden stadiometer ile ölçüldü), ağırlık (Braun marka 0,1 kg hassasiyetinde elektronik tartı ile ölçüm yapıldı), VKİ], bazal hormon değerleri [LH(ICMA), FSH(ICMA), DHEAS(RIA), testosteron(RIA)], bazal glukoz(glukoz oksidaz yöntemi ile accu-check kiti kullanarak) ve insulin (elektro kemilüminesan assay) değerleri, lipid profil bulguları (total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, trigliserid) karşıılaşıtırıldı. Lipid profili için analiz Integra-800 (Roche) Oto-analizöründe yapıldı. Total kolesterol, trigliserid, HDL-K, VLDL-K düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Kontrol grubundaki kızlar klinik olarak prepübertal olup genel polikliniğe başıvuran alerjik rinit, iştahsızlık ayrıırıcı tanısı için laboratuvar tetkiki yaptırması istenenler arasından seçildi. Tetkik sonuçları normal bulunan, bilinen klinik veya laboratuvar olarak saptanmışıa hormonal sorunu olmayan, ailede  kuşıakta bilinen koroner kalp hastalığı öyküsü olmayan, ateşısiz ve a olgular kontrol grubuna dahil edildi. Kontrollerde antropometrik ölçümler ve kan biyokimyası değerleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildi. Kontroller ortanca yaşıa göre erken ve geç prepübertal olarak iki gruba ayrılarak aynı değerlendirme tekrarlandı.

9. Prematür adrenarşıa n tanılı erkeklerin değerlendirilmesi ve başıvuru özelliklerinin kızlarla karşıılaşıtırılması

10. İzlem zellikleri:

a) En az 6 aylık izlemi olan prematür adrenarşıa n tanılı kız çocuklarında yıllık uzama hızı (120) SDS değerleri hesaplandı.

b) Prematür adrenarşıalı n tanılı kız çocuklarında telarşıa başılangıc yaşıının saptanması, erkek çocuklarında testis volümünün ≥ 4 ml olduğu yaşıa hesaplanıp normal Türk ocuklarındaki değerlerle karşıılaşıtırıldı (121-123).

11.İstatiksel değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student's t testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Khi-kare testi, Fisher's exact test kullanıldı. Fisher's exact test sonucunda anlamlı bulunan niteliksel verilerde risk katsayısının belirlenmesinde Odds ratio kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğunun test edilmesinde Shapiro-Wilk testi, hipotetik bir değerden uzaklıklarının anlamlılığının test edilmesinde 1-sample t test ve Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. Multivariate analizlerden lojistik regresyon yöntemi ile prematür adrenarş tanısıyla ilgili risk faktörleri saptandı. Lineer olmayan korelasyonlarda parametreler arasındaki ilişkiyi en iyi açıklayabilecek "non-linear" modelin belirlenmesinde Akaike's Information Criteria (AICc) kullanıldı (graphpads prism demo kullanılarak). Parametreler arası ilişkiler Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. . Ölçümsel veriler arasındaki ilişkilerin araştırılmasında Pearson korelasyonu ile ilişki varlığı durumunda ilişkinin matematiksel modeli lineer regresyon çözümlemesi ile araştırıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.2 Prematür telarş ön tanıli olguların değerdendirilmesi

1. Doğumla ilgili özellikleri (gestasyon yaşları, doğum ağırlığı SDS (96), Babson-Benda modifiye intrauterin eğrilerindeki yerleri (97), ponderal indeks değeri)

2. Telarş başlangıç yaşları ve anne menarş yaşları

3. Başvuru özellikleri

a) Desimal olarak (98) başvuru yaşları ve başvuruda meme gelişim evreleri

b) Başvurudaki antropometrik ölçümleri (ağırlık, boy ve VKİ SDS değeri), Tanner'a göre meme gelişim evreleri (30), kemik yaşı ve kemik yaşı SDS ölçümleri kaydedildi. Çocukların ağırlık, boy SDS ölçümlerinde Türk çocuklarının verilerinden yararlanıldı (100,101). 6 yaşa kadar olan çocukların VKİ SDS hesaplanmasında sağlıklı Fransız çocukların değeri (101,102), 6 yaş üzerindeki çocuklarda Türk çocuklarını değerdendiren eğrilerden hesaplandı (103). Kemik yaşı SDS hesaplanmasında Greulich ve Pyle atlasından yararlanıldı (106). Kemik yaşı/takvim yaşı değerdendirildi (38,40,84,85).

c) Başvuruda bazal hormon değeri(LH, FSH, E₂, prolaktin), GnRH uyarısına zirve LH, FSH yanıtları kaydedildi. Bazal LH, FSH ölçümünde 02.1998'e kadar RIA, 02.1998'den sonra ICMA yöntemi kullanılmıştır. Bazal prolaktin düzeyleri ICMA ile değerdendirilmiştir. Serum E₂ düzeyleri kemilüminesan mikropartikül enzim immünolojik test "chemiluminescent microparticle immunoassay" CMIA yöntemiyle ölçülmüştür. Bazal LH/FSH oranları, GnRH testi yapılmışsa zirve LH, zirve FSH düzeyleri, zirve LH/FSH oranları değerdendirildi. Serum E₂ düzeyi için 12 pg/ml değeri, bazal LH/FSH (ICMA) oranı için 0,2 değeri sınır değer olarak kabul edildi (40,84,90).

d) Pelvis USG'de ölçümler prematür adrenarşta anlatıldığı şekilde yapıldı. Uterus uzun çapı için 35 mm, uterus volümü için 1,8 ml ve ortalama over volümü için 1,2 ml sınır değer olarak kabul edildi (81,84,124,125). Overler kist sayısına göre multikistik (kist sayısı >5) ve pausikistik (kist sayısı ≤ 5) olarak iki gruba ayrılarak incelendi (11).

e) Başvurudaki antropometrik ölçümler, hormonal değeri ve pelvis ultrasonografi parametreleri arasında korelasyon varlığı incelendi.

4. İzlemi yapılan olguların değerdendirilmesi

İzlemi hasta uyumu eksikliği nedeniyle yetersiz olan olgulara telefonla ulaşılarak en son klinik muayeneleri ve oksolojik ölçümleri değerdendirildi. En az bir yıllık izlemi olan olgular klasik prematür telarş ve telarş varyant olarak sınıflandırılarak değerdendirildi.

Hedef boy SDS, öngörülen boy ve (öngörülen boy-hedef boy) SDS değerlendirmesinde Bayley-Pinneau metodu kullanıldı (106).

5. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmanın biyoistatistiksel çözümlemesinde ölçümsel ve normal dağılıma uygun ölçütler için iki grup kıyaslamalarında “Student’s t test” (“independent sample t test”= “unpaired t test”), eğer normal dağılıma uygun değillerse veya karşılaştırılan grupların varyansları farklı ise nonparametrik Mann –Whitney U testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Khi-kare testi, Fisher’s exact test kullanıldı. Fisher’s exact test sonucunda anlamlı bulunan niteliksel verilerde risk katsayısının belirlenmesinde Odds ratio kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğunun test edilmesinde Shapiro-Wilk testi, hipotetik bir değerden uzaklıklarının anlamlılığının test edilmesinde 1-sample t test ve Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkiler Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Ölçümsel veriler arasındaki ilişkilerin araştırılmasında Pearson korelasyonu ile ilişki varlığı durumunda ilişkinin matematiksel modeli lineer regresyon çözümlemesi ile araştırılmıştır. Yorumlamalarda anlamlılık sınırı $p=0,05$ alınmıştır. Çözümlemelerde SPSS for Windows Sürüm 11.5 istatistiksel paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Prematür adrenarşlı kızların özellikleri

1. Doğum özellikleri: Kızların 86'sı (%88) zamanında (38,9±2,6 hafta) doğmuş olup ortalama doğum ağırlığı 3037,8±594 gr (dağılım 1100 gr - 4200 gr) idi. Doğum ağırlığı SDS'leri incelendiğinde ortalama değer -0,64±1,33 (dağılım -3,7 - 4,0) bulunmuş olup anlamlı olarak sıfırın altındaydı (t=-4,8; df=110; p=0,024; %95 güvenirlilik aralığı "confidence interval" CI -0,92- -0,38). Olguların %11'inde (11/100) doğum ağırlığı -2 SDS'nin altında, %15'inde (15/100) 2500 gramın altındaydı. Ponderal indeks ortalama değeri 2,51±0,36 olup (dağılım 1,54-3,17) olguların %19'unda (12/63) alt sınır olarak kabul edilen 2,32'nin altında idi. Babson-Benda eğrisinde olguların %25'inde (25/100) doğum ağırlığı 10. persantilin, %11'inde (11/100) 3. persantilin altındaydı. Olguların doğum ağırlığı SDS değerleri ile Babson-Benda eğrisindeki yerleri arasında %88 düzeyinde kuvvetli ve anlamlı korelasyon vardı (r=0,88, p<0,05).

2. Aile öyküsü: Kız olguların annelerinde (n=37) menarş yaşı 13±1,4 yaş (dağılım 10 - 16 yaş) idi. Olguların %29'unda ailede tip 2 diyabet öyküsü, %12'sinde esansiyel hipertansiyon öyküsü vardı. Ortalama hedef boy SDS (n=68) -0,3±1,2 (dağılım -3-2,4) idi.

3. Kızlarda pubis ve/veya aksiller kıllanmanın başlangıç yaşı 6,4±1,0 yaş (dağılım 5,3 - 7,9 yaş) idi.

4. Başvuru klinik özellikleri ve kemik yaşı değerleri Tablo 9 ve 10 'da görülmektedir.

Başvuruda ortalama yaş 7,4±1,1 yaş idi (dağılım 5,2- 9,9 yaş). Bulguların başlangıcı ile başvuru arasında geçen ortalama süre 1,0±1,1 yıl (dağılım 3-83 ay) idi. Olguların ortalama izlem süresi 31±28 ay (dağılım 6-135 ay) idi. Başvuruda ağırlık SDS olguların %8'inde 2'nin üzerinde, %1'inde -2'nin altında, boy SDS %8'inde 2'nin üzerinde, diğer olgularda normal sınırlarda, VKİ SDS olguların %7,5'inde 2'nin üstünde, %3'ünde -2'nin altındaydı. Olguların başvurdaki boy SDS değerleri hedef boy SDS değerlerinden ileri derecede anlamlı yüksekti (p=0,0001). Kemik yaşı SDS anlamlı olarak sıfırın üzerinde (p<0,001) olup %12,3'ünde 2'nin üzerindeydi. Şekil 20-23'te prematür adrenarş ön tanılı kızlarda boy, ağırlık, VKİ ve kemik yaşı SDS değerlerinin dağılımı görülmektedir. Sistolik kan basıncı SDS değeri sıfırdan anlamlı farklı olmayıp olguların %4,2'sinde 2'nin üzerinde idi. Diastolik kan basıncı SDS değeri anlamlı olarak sıfırın üzerinde olup %2,4'ünde 2'nin üzerinde idi.

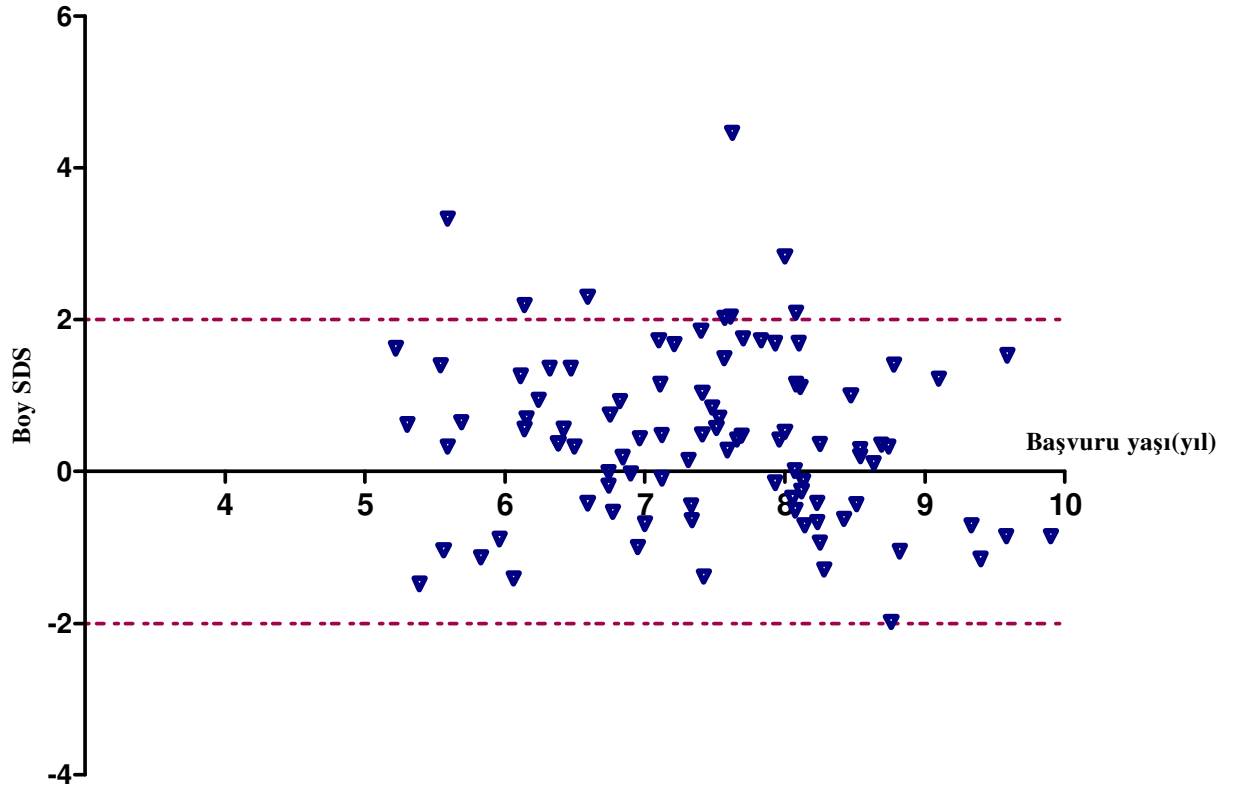
Başvuruda olguların %54'ünde sadece pubis, %18'inde aksiller, %28'inde pubis ve aksiller kılınma, %12'sinde hipertrikoz vardı.

Tablo 9. Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuru bulguları(SDS)

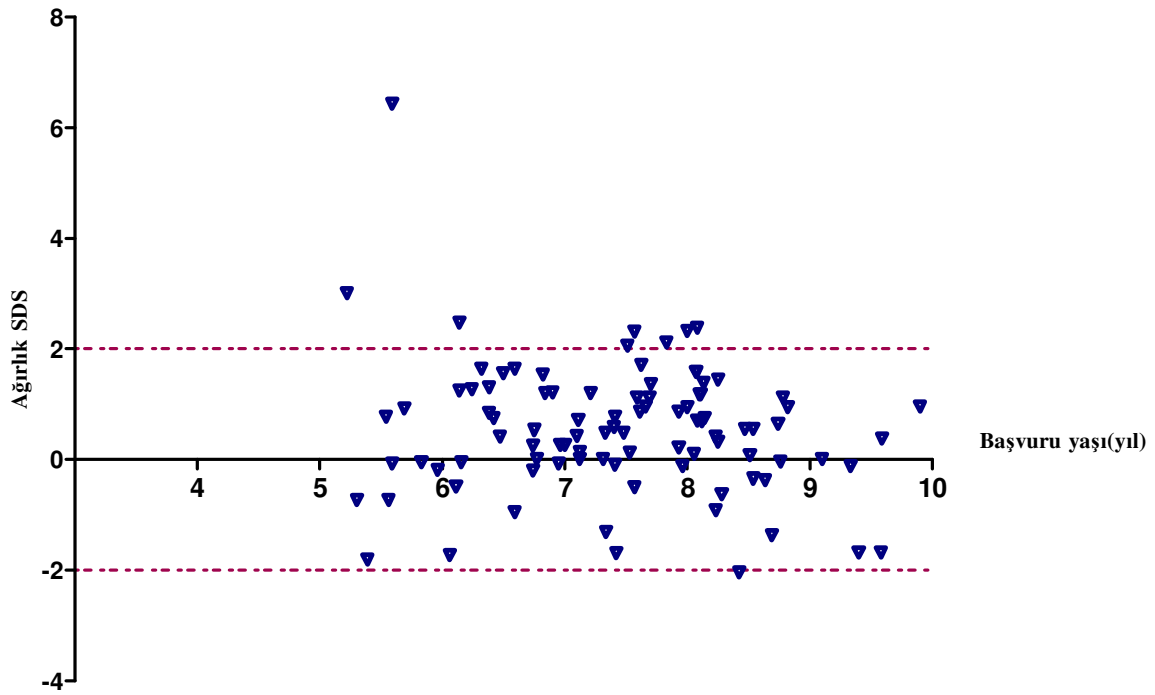
	n	Ort±SS	Dağılım
Boy	100	0,5±1,2	-2-4,5
Ağırlık	100	0,6±1,2	-2,0-6,4
VKİ	100	0,5±1,3	-2,5-6,2
Oturma yüksekliği	86	-0,1±1,0	-1,7-2,9
Kemik yaşı	91	0,5±1,3	-2,6-3
Sistolik basınç	71	0,1±1	-1,9-2,5
Diastolik basınç	71	0,5±0,7	-0,9-2,10

Tablo 10. Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuruda püberte bulguları

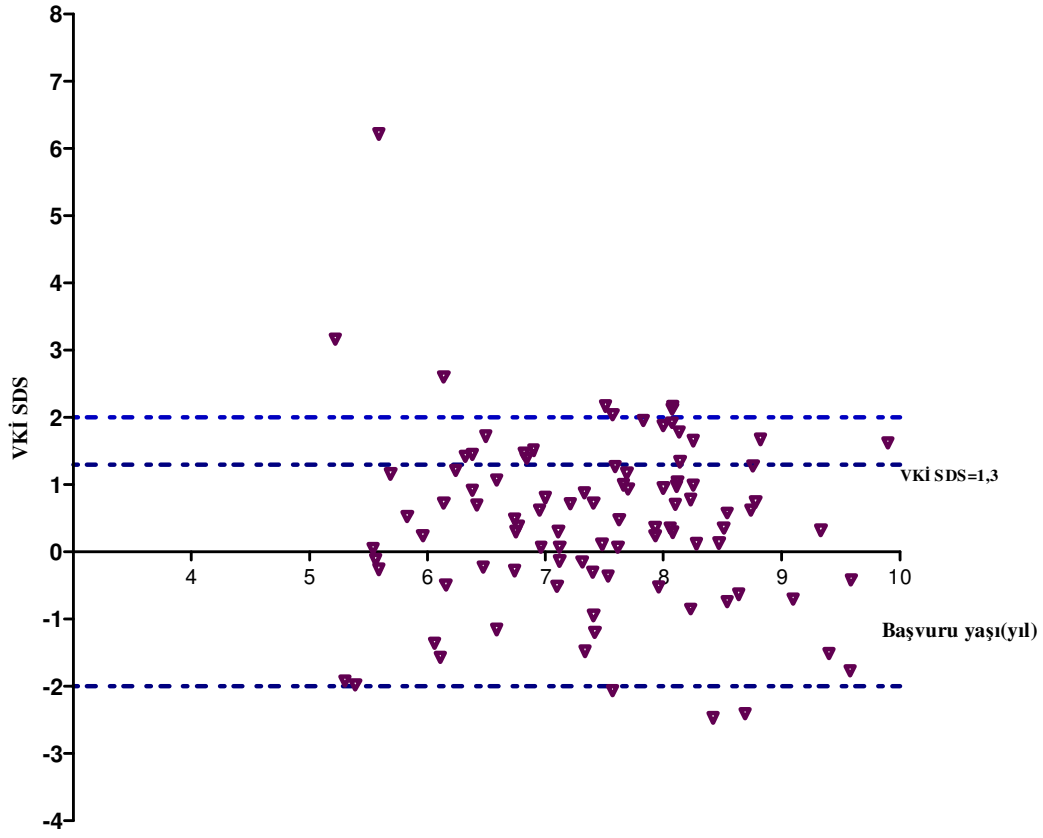
		n	%
Pubis/aksiller kılınma	pubis+ aksiller	28	28,0
	Sadece pubis	54	54,0
	Sadece aksiller	18	18,0
Akne		2	2,0
Vücutta koku		1	1,0
Hipertrikoz		12	12,0
Aksiller kılınma (Tanner evresi)	1	49	49,0
	2	45	45,0
	3	6	6,0
Pubis kılınması (Tanner evresi)	1	11	11,0
	2	77	77,0
	3	12	12,0



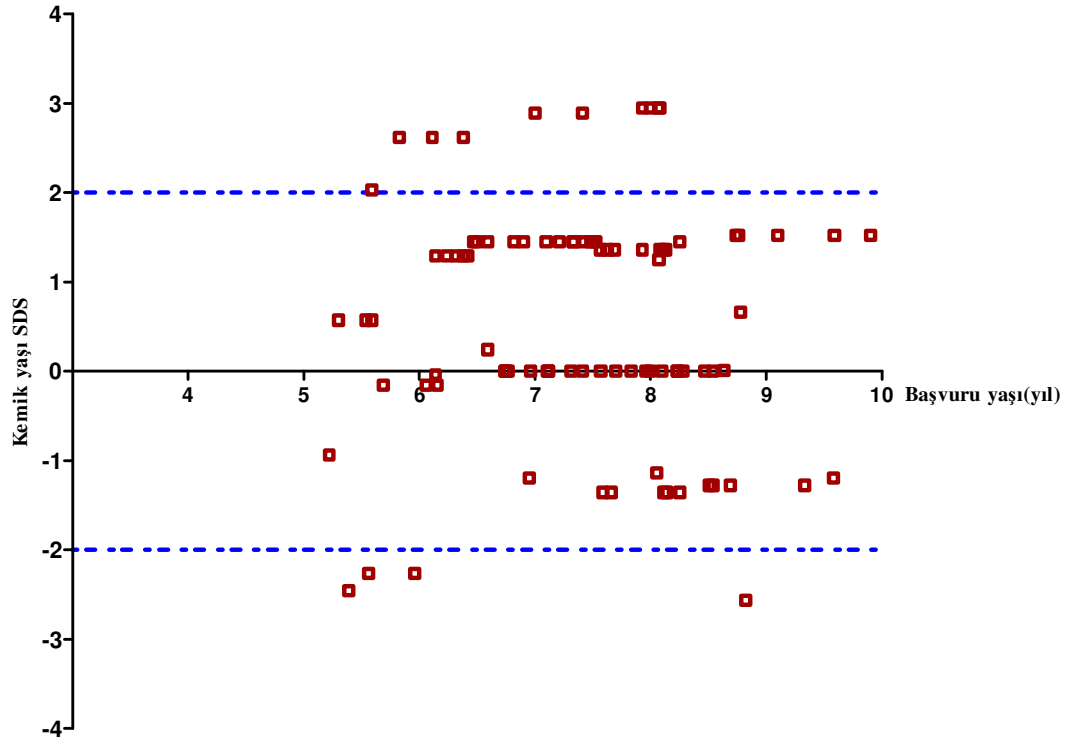
Şekil 20. Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuruda boy SDS dağılımı(n=100)



Şekil 21. Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuruda ağırlık SDS dağılımı(n=100)



Şekil 22. Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuruda VKİ SDS dağılımı (n=100)



Şekil 23. Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuruda kemik yaşı SDS dağılımı (n=91)

5. Tablo 11-14'te prematür adrenarşlı kızlarda serum lipid değerleri, insulin direnci/duyarlılığı ile ilgili bulgular ve hormonal değerler görülmektedir. Lipid profil bulguları değerlendirildiğinde total kolesterol olguların %3,8'inde 200 mg/dl'nin üzerinde, %26,4'ünde 170-199 mg/dl arasında, LDL-K %4,1'inde 130 mg/dl'nin üzerinde, %14,3'ünde 110-129 mg/dl arasında, HDL-K olguların %2'sinde 35 mg/dl altında, trigliserid düzeyleri %6,1'inde 150 mg/dl'nin üzerinde, plazma aterojenik indeks (log(trigliserid/HDL-K)) %8,5'inde 0,06'nın üzerinde idi. VKİ SDS ile total kolesterol, LDL-K ve HDL-K arasında anlamlı korelasyon bulunmayıp serum trigliserid ($r=0,385$, $p=0,001$), VLDL-K ($r=0,46$, $p=0,001$) ve plazma aterojenik indeks ($r=0,384$, $p=0,006$) (Şekil 24) ile ileri derecede anlamlı korelasyon saptandı.

Olguların %4'ünde açlık kan şekeri 100mg/dl'nin üzerinde, %22'sinde bazal insulin 15mIU/ml üzerinde, %25'inde HOMA-IR 2,5'un üzerinde, %27'sinde FGIR 7'nin altında, %43,8'inde QUICKI 0,34'ün altında bulundu. Gutt indeksinin ($ISI_{0,120}$) FGIR ile pozitif yönde ($r=0,73$, $p=0,001$), HOMA -IR ile negatif yönde ($r=-0,70$, $p=0,001$), QUICKI ile pozitif yönde ($r=0,69$, $p=0,001$) anlamlı korelasyon gösterdiği bulundu ($n=21$) (Şekil25). Ağırlık ve VKİ SDS insulin direnci/duyarlılığı parametreleriyle karşılaştırıldığında, HOMA-IR (sırasıyla $r=0,50$, $r=0,45$; $p<0,01$), FGIR (sırasıyla $r=-0,53$, $r=-0,4$; $p<0,01$), Gutt indeksi (sırasıyla $r=-0,527$, $r=-0,41$; $p<0,01$) ve QUICKI (sırasıyla $r=-0,49$, $r=-0,45$, $p<0,01$) ile anlamlı korelasyon gösterdi. Açlık insulin düzeyi ile VKİ SDS, serum VLDL-K, plazma aterojenik indeks ve serum trigliserid düzeyi arasında ileri derecede anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla $r=0,466$, $p<0,01$; $r=0,329$, $p<0,05$; $r=0,461$, $p<0,05$; $r=0,436$, $p<0,01$) saptandı. İnsulin direnci parametreleri ve Gutt indeksi ($ISI_{0,120}$) ile doğum ağırlığı SDS, ponderal indeks, sistolik ve diastolik kan basıncı SDS, lipid profil bulguları ve bazal androjen düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Ailesinde tip 2 diyabet öyküsü olanlarda insulin direnci parametreleri diğerler olgulardan farklılık göstermedi. Açlık insulin düzeyinin 15 μ IU/ml sınır değerine eşit/altında ($n=34$) veya bu değer üzerinde olduğu prematür adrenarşlı olgular ($n=11$) karşılaştırıldığında bazal insulin değeri 15 μ IU/ml üzerindeki olgularda aterojenik indeks düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek ($-0,31\pm0,2$ 'ye $-0,1\pm0,14$, $p=0,006$) bulundu. Hiperinsulinemisi olanlarda sistolik ve diastolik kan basıncı SDS değerleri hiperinsulinemisi olmayanlara göre yüksek, ancak anlamlı bulunmadı.

Prematür adrenarşlı kızlarda serum DHEA-S değeri olguların %86,7'sinde 40 μ g/dl üzerinde (Şekil 26), serum androstendion değeri olguların %41,2'sinde 0,75ng/ml üzerinde (Şekil 27), total testosteron %23'ünde 0,3 ng/ml üzerinde (Şekil 28), bazal 17-OHP %18'inde 1,2 ng/ml üzerinde olup ACTH testi yapılan olgularda ($n=40$) 60. dakika yanıtı

2,85±1,62 ng/ml (dağılım 0,83-7,75ng/ml) idi (Şekil 29). Gerek bazal gerekse uyarılmış LH, FSH değerlerinde FSH hakimiyeti vardı. Hipertrikozu olanlarda bazal hormon düzeyleri (T, AS, 17-OHP, DHEA-S) diğerlerine göre yüksek olmakla birlikte fark anlamlı değildi. Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda serum DHEAS düzeyi ile olguların yaşı ($r=-0,03$, $p=0,76$) ve bazal insulin düzeyleri ($r=0,07$, $p=0,62$) arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Pubarş başlangıç yaşı bazal 17-OHP düzeyi ile anlamlılığa yakın korelasyon ($r=0,21$ (%95 CI -0,02-0,41, $p=0,06$) göstermiş olup ACTH uyarısına 17-OHP yanıtıyla anlamlı korelasyon bulunmadı. Serum DHEA-S ile androstendion arasında ($r=0,33$; $p<0,01$) anlamlı ve DHEA-S ile total testosteron düzeyleri arasında orta derecede, anlamlılığa yakın korelasyon bulundu ($r=0,30$; $p=0,06$). Bazal androjen düzeyleri ve ACTH'ya 60. dakika 17-OHP yanıtıyla insulin direnci/duyarlılığı parametreleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. ACTH'ya 60. dakika 17-OHP yanıtıyla VLDL-K, trigliserid düzeyleri arasında anlamlı (sırasıyla $r=0,435$, $p<0,05$; $r=0,546$, $p<0,01$) korelasyon bulundu. DHEA-S düzeyiyle HDL-K arasında anlamlı negatif ($r=-0,43$; $p=0,04$), total kolesterol ile anlamlılığa yakın negatif korelasyon bulundu ($r=-0,29$, $p=0,06$).

ACTH'ya 17-OHP yanıtı ile sistolik kan basıncı SDS değeri arasında anlamlı korelasyon ($r=0,45$, $p=0,03$) bulunmuş olup, diastolik kan basıncı ile anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0,20$, $p=0,34$) (Şekil 30).

Tablo 11. Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuruda lipid profil bulguları

	n	Ort±SS	Dağılım
Total kolesterol(mg/dl)	53	160,4±27,2	108-275
LDL-K(mg/dl)	49	91,1±24,8	48-203
HDL-K(mg/dl)	49	54,3±12,6	33-90
VLDL-K(mg/dl)	49	15,8±7	6,4-35
Trigliserid(mg/dl)	49	73,7±31	30-157
Plazma aterojenik indeks[log(trigliserid/HDL-K)]	47	-0,25±0,22	-0,64-0,28

Tablo 12. Prematür adrenarş ön tanıli kızlarda başvuru insulin direnci/duyarlılığı ile ilgili parametreler

	n	Ort±SS	Dağılım
Açlık glukoz(mg/dl)	51	83±9,7	56-103
Bazal insulin(mIU/ml)	50	9,0±5,7	1,1-24,8
HOMA-IR	48	1,9±1,3	0-5,83
FGIR	48	13,4±10,4	3,8-51,4
QUICKI	48	0,4±0,04	0,3-0,5
Gutt indeksi	21	5,4±2	3,6-12,2

Tablo 13. Prematür adrenarş ön tanıli kızlarda Gutt indeksi($ISI_{0,120}$), FGIR, QUICKI ve HOMA-IR korelasyonu(n=21)

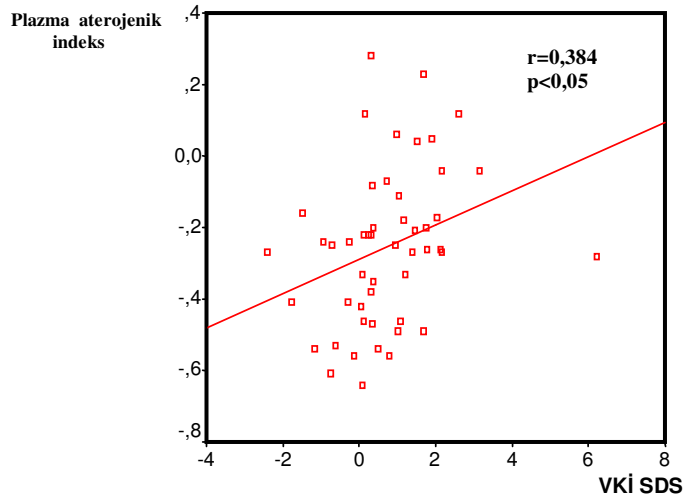
	Gutt indeksi($ISI_{0,120}$)	FGIR	HOMA- IR	QUICKI
Gutt indeksi($ISI_{0,120}$)	1,000			
FGIR	0,726**	1,000		
HOMA- IR	-0,696**	-0,945**	1,000	
QUICKI	0,692**	0,932**	-0,996**	1,000

Spearman's rho

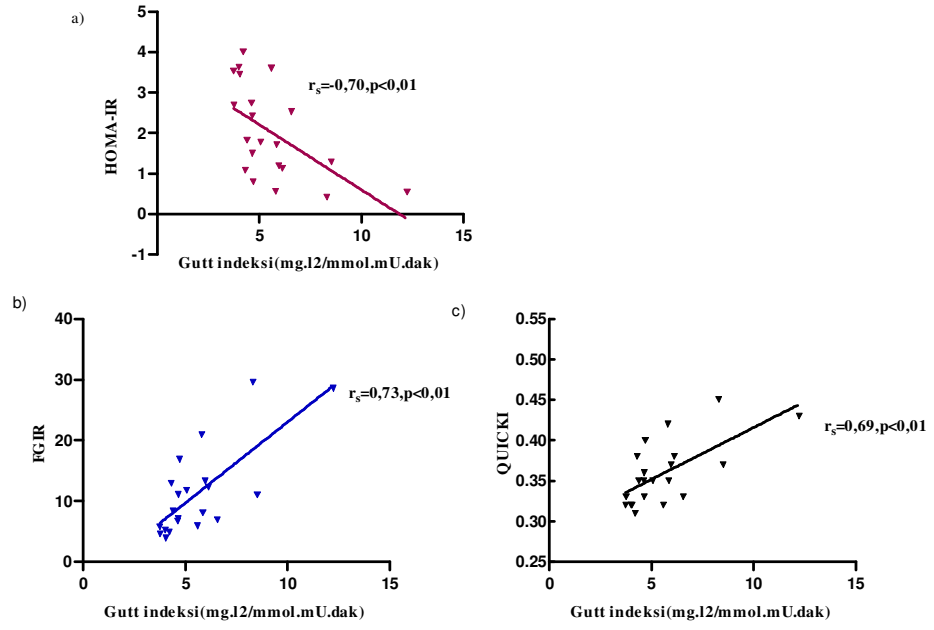
**** $p < 0.01$**

Tablo 14. Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuru hormonal parametreleri

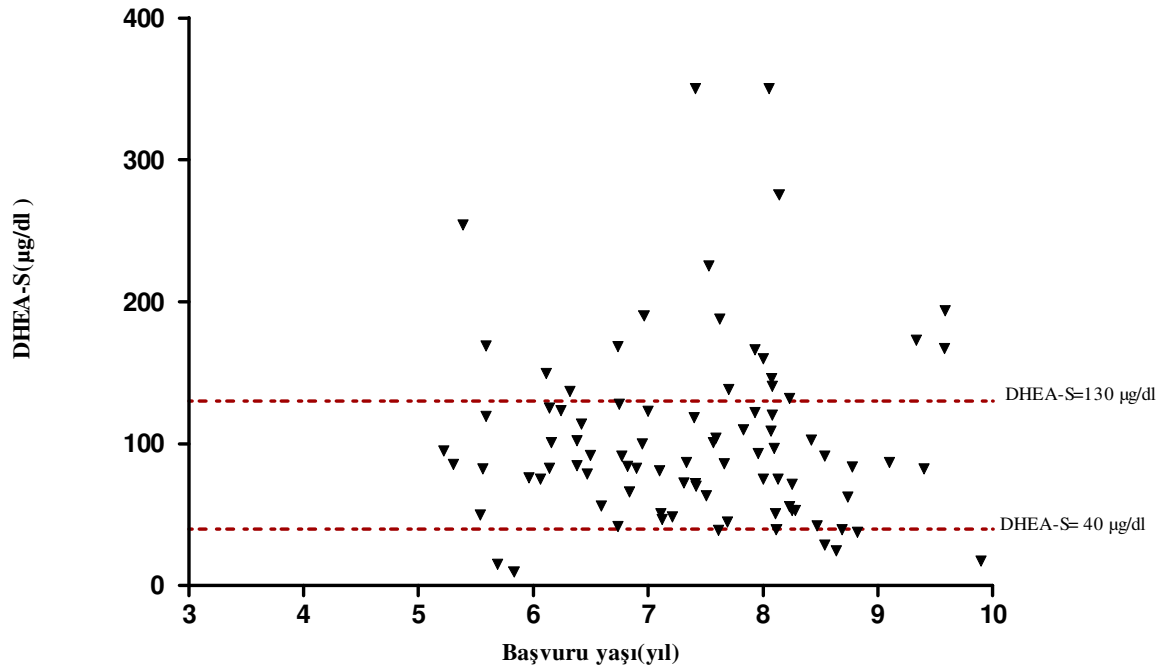
	n	Ort±SS	Dağılım
DHEA-S(µg/dl)	92	102,2±65	0,1-350
Androstendion(ng/ml)	68	0,7±0,5	0-2,5
Total testosteron (ng/ml)	44	0,2±0,2	0,01-0,7
Bazal 17-OHP (ng/ml)	85	0,8±0,5	0,2-2,6
LH(m IU/ml)(İCMA)	68	0,2±0,3	0,01-1,48
FSH(m IU/ml)(İCMA)	67	1,6±1	0,10-5,6
LH/FSH	67	0,2±0,3	0-2
u LH (m IU/ml)(İCMA)	8	2,6±1,3	1,2-4,3
u FSH (m IU/ml)(İCMA)	8	14,5±5,7	7,6-24,1
u LH / u FSH	8	0,18±0,08	0,09-0,3



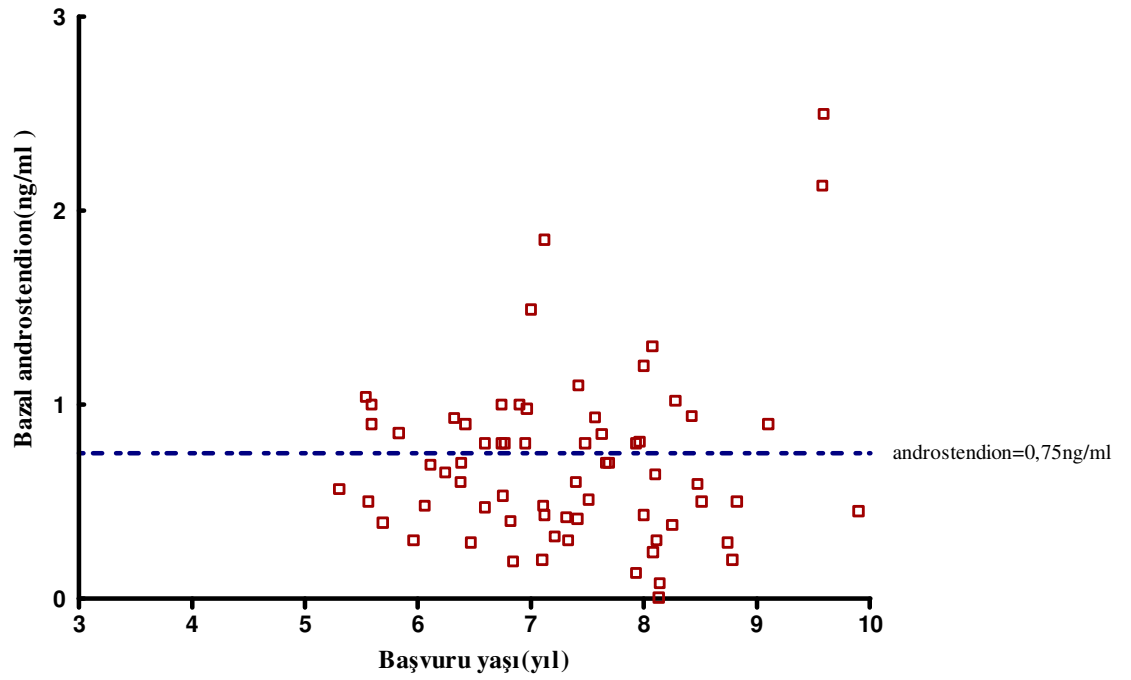
Şekil 24. Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda VKİ SDS ile plazma aterojenik indeks arasında korelasyon (n=47)



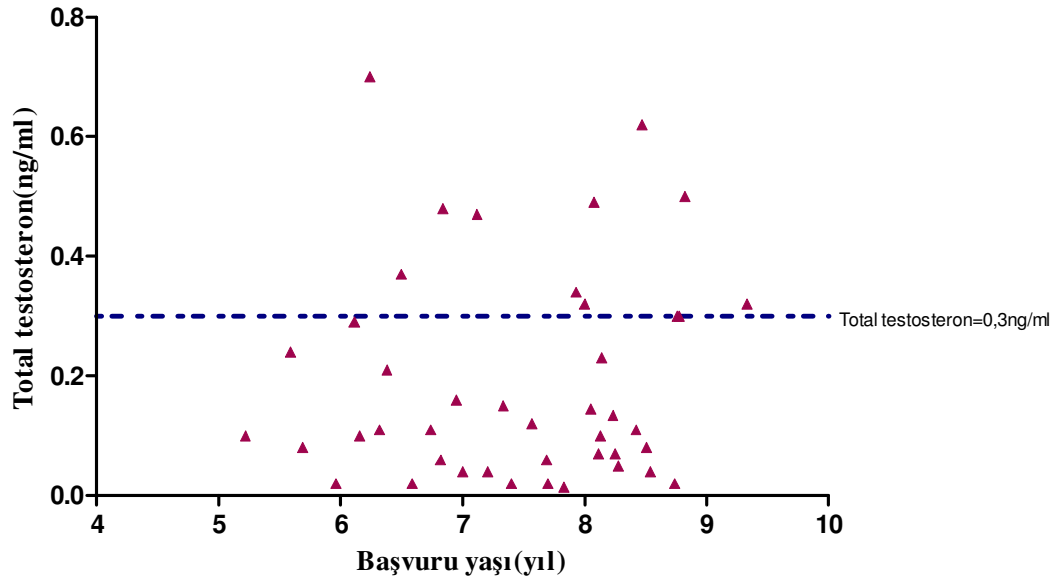
Şekil 25. Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda başvuruda Gutt indeksi ($ISI_{0,120}$) ile insulin direnci parametreleri a)HOMA-IR, b)FGIR, c) QUICKI arasında korelasyon (n=21)



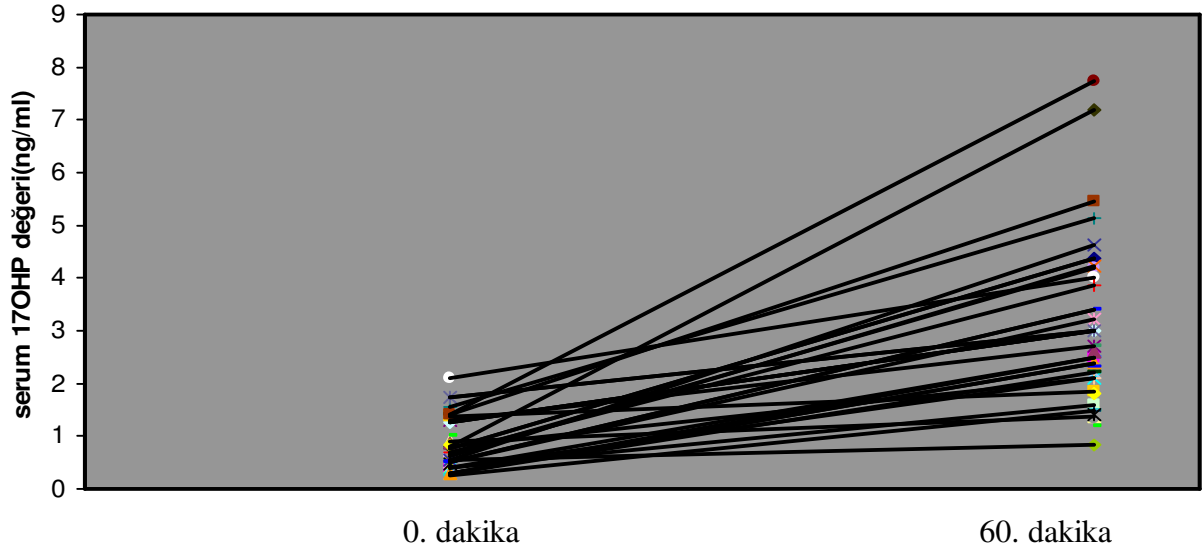
Şekil 26. Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda başvuruda DHEA-S düzeylerinin dağılımı (n=92)



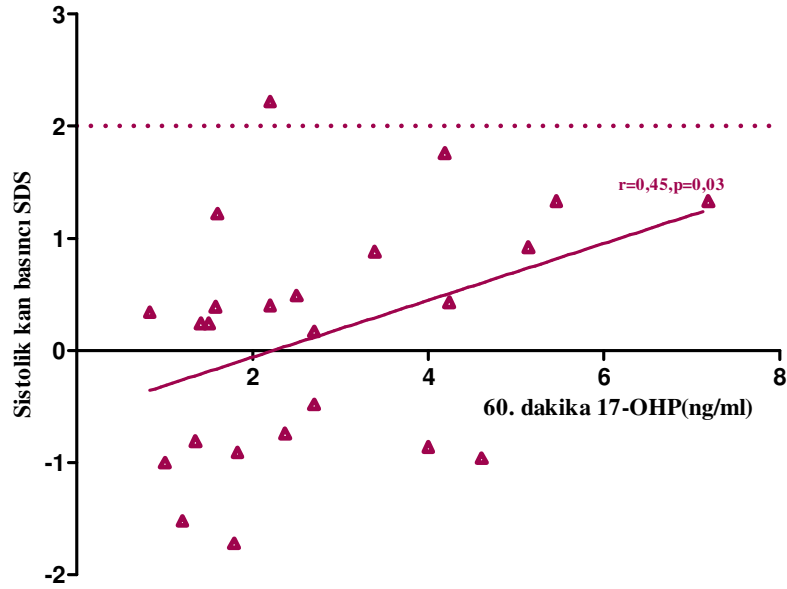
Şekil 27. Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda başvuruda bazal androstendion düzeylerinin dağılımı(n=68)



Şekil 28. Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda başvuruda total testosteron düzeylerinin dağılımı(n=44)



Şekil 29. Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda bazal ve ACTH uyarılı 17-OHP değerleri dağılımı (n=40)



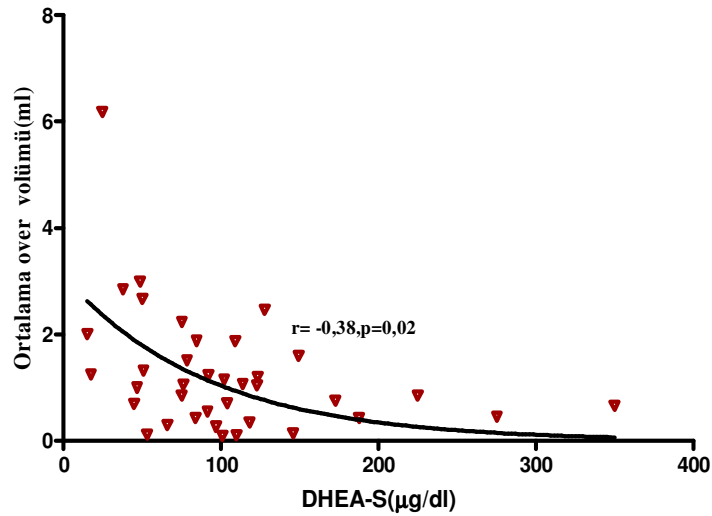
Şekil 30. Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda ACTH uyarısına 60. dak 17-OHP yanıtıyla sistolik kan basıncı SDS arasında korelasyon(n=24)

6. Tablo 15'te prematür adrenarş ön tanılı kızlarda pelvis USG bulguları görülmektedir. Olguların %15'inde(6/41) ortalama over volümü, %1,6'sında (1/61) uterus uzun çapı 2

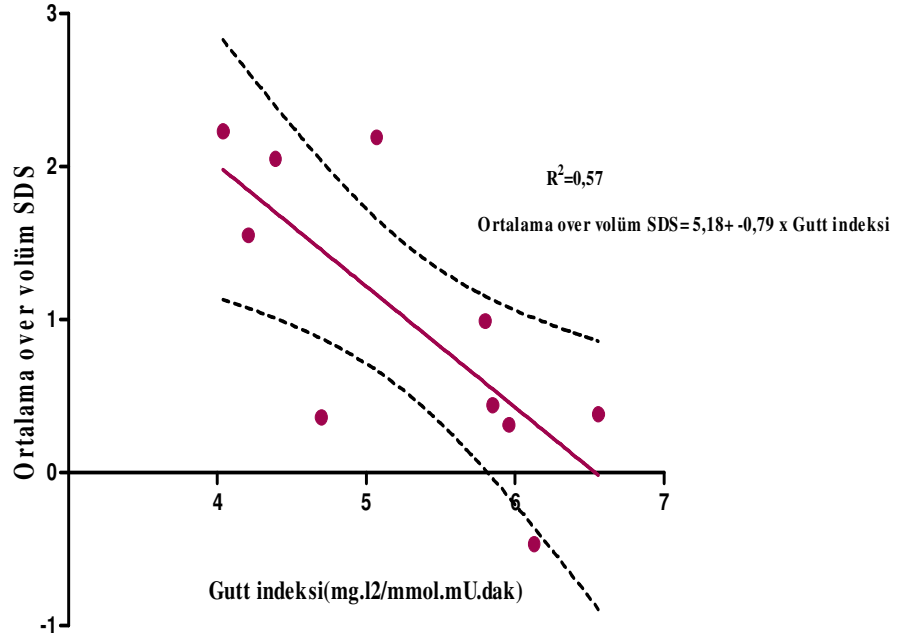
SDS'nin üzerinde idi. Diğer olgularda pelvis USG bulguları prepübertaldi. Ortalama over volümü ve ortalama over volümü SDS değerleri ile serum DHEA-S ölçümleri arasında negatif yönde ve anlamlı (sırasıyla $r=-0,38$, $r=-0,353$, $p<0,05$)(Şekil 31), Gutt indeksi ile kuvvetli, negatif yönde ve anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,74$, $r=-0,75$, $p<0,05$) (Şekil 32). Açlık insulin, bazal androjen düzeyleri ve ACTH uyarısına 60. dakika 17-OHP yanıtlarıyla ortalama over volümü , ortalama over volümü SDS değerleri ve kist sayısı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Multikistik ve pausikistik overleri olan olgular arasında da bazal androjen düzeyleri arasındaki fark anlamlı değildi. Hiperinsulinemisi olanların ortalama over volüm SDS değeri olmayanlara göre yüksek, ancak anlamlı değildi.

Tablo 15. Prematür adrenarş öntanılı kızların başvuru pelvis ultrasonografi bulguları

		n	Ortalama±SDS	Dağılım
Ortalama over	Volüm(cc)	41	1,09±0,8	0,09/2,99
	Volüm(SDS)	41	0,53±1,34	-2,9/-3,85
Uterus uzunçapı	Uzunluk(mm)	61	30,1±6,5	17/47
	Uzunluk(SDS)	61	0,02±0,87	-1,59/2,35
Uterus	Volüm(ml)	53	2,17±1,19	0,46/5,16



Şekil 31. Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda ortalama over volümü ve serum DHEA-S düzeyleri arasında korelasyon(n=37)



Şekil 32. Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda başvuruda Gutt indeksi ($ISI_{0,120}$) ile ortalama over volüm SDS arasında korelasyon (n=10)

7. Prematür adrenarş ön tanılı kızların ACTH uyarısına 60. dakika 17-OHP yanıtına, DHEA-S ve VKİ SDS'ye göre gruplandırılarak değerlendirme sonuçları

ACTH testine 60. dakika 17-OHP yanıtına göre ikiye ayrılan olguların başvuru özellikleri, ACTH uyarılı 17-OHP değerleri dışındaki bazal hormon düzeyleri (DHEA-S, androstendion, total testosteron), pelvis USG bulguları ve trigliseridler dışındaki serum lipid değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. ACTH testine 17-OHP yanıtı 2,6ng/ml üzerinde olan olgularda (n=18) serum trigliserid düzeyleri ACTH'ya 17-OHP yanıtının 2,6ng/ml'nin altında olduğu olgulara (n=22) göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $75,8 \pm 16$ mg/dl ve $57,7 \pm 13,5$ mg/dl, $p=0,011$). ACTH'ya 17-OHP yanıtının 2,6ng/ml'nin üzerinde olduğu grupta sistolik ve diastolik kan basıncı SDS değerleri, açlık insulin ve insulin direnci parametreleri, plazma aterojenik indeks diğerlerine göre daha yüksek olmakla birlikte fark anlamlı bulunmadı.

Tablo 16'da prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuruda serum DHEA-S düzeyine göre olguların sınıflanması ile ilgili bulgular özetlenmiştir. Kemik yaşı SDS değeri idiyopatik adrenarş grubunda tipik ve abartılı adrenarş gruplarından anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,05$) (Şekil 33). Açlık insulin düzeyleri idiyopatik adrenarş grubunda abartılı adrenarş grubuna göre yüksek olup aradaki fark anlamlı değildi. İnsulin

duyarlılığı/direnci parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Ortalama over volümleri idiyopatik olgularda abartılı ve klasik gruplara göre ileri derecede yüksek($p<0,01$), ortalama over volüm SDS ise idiyopatik grupta abartılı gruba göre ileri derecede ($p<0,01$) yüksekti.

Tablo 17’de prematür adrenarş ön tanılı kızların VKİ SDS değerine göre “normal”, “fazla tartılı” ve “obez” olarak 3 gruba ayrılması ile başvuru bulguları, kemik yaşı SDS, bazal hormon (17-OHP, DHEA-S, androstendion) düzeyleri, insulin duyarlılığı/direnci parametreleri ve lipid profil bulguları karşılaştırma sonuçları görülmektedir. Gruplar arasında bulguların adrenarş başlangıç yaşı arasında anlamlı farklılık yoktu. Doğum ağırlığı SDS değeri obez olgularda diğer gruplara göre daha düşük olmakla birlikte fark anlamlı değildi. Bazal DHEA-S, androstendion ve 17-OHP düzeyleri obez olgularda daha yüksek olmakla birlikte fark anlamlı değildi. Bazal insulin düzeyleri obezlerde ve aşırı tartılılarda normal olgulara göre yüksek olup, aşırı tartılı grupta normal gruba göre anlamlı ($p<0,05$) düzeyde yüksekti. HOMA-IR ve FGIR değerleri obez ve aşırı tartılı olgularda normal tartılı olgulara anlamlı farklılık ($p<0,0001$) gösterdi. Plazma aterojenik indeks obez ve aşırı ağırlıklı olgularda normal olanlara göre yüksek olmakla birlikte fark anlamlı değildi. VLDL-K düzeyi aşırı tartılı grupta normal tartılı gruba göre anlamlı ($p<0,05$) yüksek bulundu.

Tablo16. Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda serum DHEA-S düzeyine göre sınıflama

	DHEA-S			P
	İdiyopatik n=10(Ort±SS)	Tipik n=61(Ort±SS)	Abartılı n=21(Ort±SS)	
DHEAS (µg/dl)	27,14±13,15	82,92±26,24	195,43±64,44	0,0001**
Başlangıç yaşı (yıl)	6,07±1,41	6,29±0,93	6,49±0,99	0,690
Başvuru yaşı (yıl)	7,90±1,30	7,22±0,99	7,64±1,15	0,095
Doğum Ağırlığı SDS	-0,37±1,35	-0,62±1,29	-0,75±1,06	0,800
Kemik yaşı SDS	-0,24±1,51	0,89±1,55	0,74±1,72	Grup1-3; 0,05*;grup 1- 2;0,012*
VKİ SDS	0,24±1,24	0,46±1,18	0,48±1,71	0,718
Ortalama over volümü(cc)	3±2,1	1,1±0,8	0,7±0,5	grup1-3ve grup1-2; 0,01
Ortalama over volümü SDS	1,8±0,6	0,56±1,43	-0,18±0,94	grup1-3; 0,008

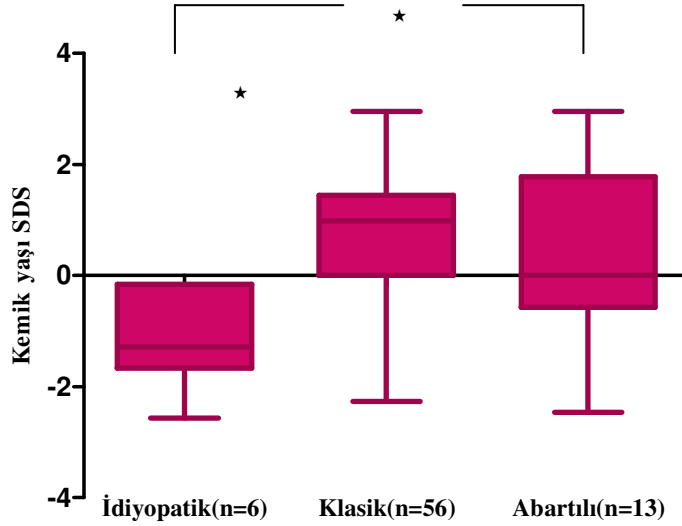
Kruskal Wallis test;

* $p<0,05$ ** $p<0,01$

Tablo 17. Prematür adrenarş ön tanılı kızların başvuru da VKİ SDS'ye göre sınıflaması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
	Obez(>2 SDS) N=7(Ort±SS)	Aşırı ağırlıklı(1,3- 2SDS) N=20(Ort±SS)	Normal(<1,3) N=73(Ort±SS)	
VKİ SDS	3,1±1,6	1,6±0,3	-0,06±0,9	0,0001**
Başlangıç yaşı (yıl)	6,5±1,3	6,27±1,2	6,4±0,92	0,962
Başvuru yaşı (yıl)	7,90±1,30	7,22±0,99	7,64±1,15	0,351
Doğum ağırlığı SDS	-1,26±1,18	-0,51±1,15	-0,6±1,41	0,433
Kemik yaşı SDS	1,33±1,3	0,86±1,47	-0,38±1,3	0,119
DHEA-S(µg/dl)	119,6±37,3	103±57,8	98,9±67,8	0,255
Androstendion (ng/ml)	0,9±0,4	0,56±0,38	0,71±0,46	0,336
Bazal 17-0HP (ng/ml)	1,2±1	0,8±0,5	0,7±0,4	0,542
Bazal insulin(µU/ml)	12,7±3	13,5±6,5	12,7±3	2 ve 3 arası 0,003*
HOMA IR	2,8±0,6	3,3±1,45	1,5±1	1 ve 3, 2 ve 3 arası 0,0001*
FGIR	7,3±2	6,6±2,5	15,9±11,1	1 ve 3, 2 ve 3 arası 0,0001*
Total kolesterol (mg/dl)	172,9±51,5	155±25,5	160±23	0,85
LDL-kolesterol (mg/dl)	110,3±49,3	86,1±19,5	88,4±19,4	0,57
VLDL-kolesterol (mg/dl)	14,2±6,2	20,5±8,6	17,3±6,5	2 ve 3 arası 0,021*
HDL-kolesterol (mg/dl)	45,2±10,8	53,8±10,7	57±11,9	0,092
Trigliserid (mg/dl)	79,2±29,8	87,9±37,6	68,6±29,7	0,217
Aterojenik indeks	-0,13±0,16	-0,21±0,18	-0,3±0,22	0,18

*Kruskal Wallis test;***p<0,05 **p<0,01*



Şekil 33. Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda DHEA-S düzeylerine göre gruplar arası kemik yaşı SDS değerlerinin karşılaştırılması ★ $p < 0,05$

8. Prematür adrenarş ön tanılı kızların kontrollerle karşılaştırılması

Kontrollerle ilgili veriler Tablo 18’de görülmektedir.

Eş yaş kontrollerin antropometrik ölçümlerinde boy SDS %3,4’ünde -2’nin altında, hiçbirinde 2’nin üzerinde değildi. Ağırlık SDS %6,7’sinde 2’nin üzerindeydi. VKİ SDS %4,4’ünde -2’nin altında, %15,6’sında 1,3’ün üzerinde, %8,9’unda 2’nin üzerinde bulundu.

Kan biyokimyasında kontrollerin %29’unda açlık kan şekeri 100mg/dl’nin üzerinde, açlık insulini %7’sinde 15µU/ml’nin üzerinde, FGIR %8,8’inde 7’nin altında, HOMA-IR %7’sinde 2,5’in üzerinde, QUICKI %4,7’sinde 0,34’ün altında bulundu. Kontrollerin hormonal tetkiklerinde DHEA-S %39,5’inde 40 µg/dl’nin üzerinde, total testosteron %7’sinde 0,3ng/ml’nin üzerinde bulundu. Lipid profil analizinde total kolesterol olguların %29,5’inde 170-199mg/dl arasında, %13,7’sinde 200 mg/dl’nin üzerinde, LDL-K %22,7’sinde 110-129mg/dl arasında, %15,9’unda 130 mg/dl’nin üzerinde, HDL-K %20’sinde 35 mg/dl’nin altında, serum trigliserid düzeyi %11,4’ünde 150 mg/dl’nin üzerinde, plazma aterojenik indeks %22,7’sinde 0,06’nın üzerinde bulundu.

Kontrollerde antropometrik ölçümlerde yaşla VKİ ve VKİ SDS arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p=0,47$). VKİ SDS ile açlık insulini, insulini direnci parametreleri, lipid profil bulguları ve androjen düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Ancak VKİ ile total testosteron düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r=0,34$, $p=0,02$). Ağırlık SDS LDL-K ile anlamlılığa yakın pozitif korelasyon ($r=0,27$, $p=0,08$) göstermiş olup diğer parametrelerle anlamlı ilişki bulunmadı. Yaşla insulini direnci parametrelerinden FGIR

arasında anlamlı negatif ($r=-0,34, p=0,02$), HOMA-IR ile anlamlı pozitif ($r=0,038, p=0,01$) korelasyon bulunmuş olup QUICKI ile yaş arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Lipid profil bulgularının yaşla anlamlı korelasyonu yoktu.

Kontrollerde başvuru yaşı ile serum DHEA-S ve total testosteron düzeyleri arasında ileri derecede anlamlı kuvvetli korelasyon (sırasıyla $r=0,706, p<0,0001$; $r=0,712, p<0,0001$) bulundu (Şekil 34). Açlık insulin düzeyleri de yaşla ileri derecede anlamlı korelasyon gösterdi ($r=0,395, p=0,009$) DHEA-S ile total testosteron düzeyi arasında ileri derecede anlamlı kuvvetli korelasyon ($r=0,81, p<0,01$) yaş için düzeltme yapıldıktan sonra da anlamlılığını korudu ($r=0,571, p<0,01$).

Serum DHEA-S ile açlık insulin düzeyleri arasında anlamlı zayıf pozitif korelasyon ($r=0,36, p=0,018$), insulin direnci parametrelerinden FGIR ve HOMA-IR ile anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla $r=-0,38, p=0,012$; $r=0,31, p=0,04$) saptanmış olup yaş için düzeltme yapıldıktan sonra bu anlamlılıklar kayboldu. DHEA-S ve total testosteron ile lipid profil bulguları arasında da anlamlı ilişki bulunmadı. Plazma aterojenik indeks QUICKI ile anlamlılığa yakın negatif korelasyon göstermiş olup ($r=-0,28, p=0,06$) FGIR ve HOMA-IR ile anlamlı korelasyonu bulunmadı.

Kontroller 7,5 yaş (ortanca yaş) sınırının altında olan erken prepübertal olgular ($n=24$) [$5,1 \pm 1,8$ yaş (2-7,5 yaş), %39'u 6-7,5 yaş arası] ve 7,5 yaşın üzerinde olan geç prepübertal olgular ($n=22$) [$9,5 \pm 1,1$ yaş (7,6-11,5)] olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında erken prepübertallerde boy SDS geç prepübertallere göre anlamlı olarak daha yüksek ($0,2 \pm 1,0$ 'e $-0,7 \pm 1,0$; $p=0,007$), ağırlık SDS anlamlılığa yakın olarak daha yüksek ($0,4 \pm 1,4$ 'e $0,4 \pm 0,9$; $p=0,056$), VKİ ve VKİ SDS ise benzerdi. Hormonal ölçümlerde DHEA-S ve total testosteron düzeyleri anlamlı olarak, açlık insulin düzeyleri de anlamlılığa yakın ($7,2 \pm 9,9$ $\mu\text{U/ml}$ 'ye $3,9 \pm 3,6$ $\mu\text{U/ml}$; $p=0,08$) olarak geç prepübertallerde daha yüksekti. Erken ve geç prepübertaller arasında FGIR ve QUICKI farklılık göstermezken HOMA-IR anlamlılığa yakın olarak geç prepübertallerde daha yüksekti ($1,7 \pm 2,3$ 'e $0,9 \pm 0,8$; $p=0,06$). LDL-K düzeyleri erken prepübertallerde anlamlılığa yakın ($110,6 \pm 33,6$ 'ya $94,8 \pm 27,7$; $p=0,08$) olarak daha yüksek olup diğer lipid profil bulguları açısından gruplar arasında farklılık bulunmadı.

Erken prepübertallerde de yaş ile DHEA-S ($r=0,55, p=0,007$) ve total testosteron ($r=0,51, p=0,001$) arasında anlamlı korelasyon bulundu, fakat yaşla antropometrik ölçümler, açlık insulini ve insulin direnci parametreleri arasında anlamlı korelasyon yoktu. DHEA-S ile total testosteron arasında yaştan bağımsız anlamlı korelasyon ($r=0,86, p=0,001$) vardı. Açlık insulin ve DHEA-S düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Erken

prepubertallerde VKİ SDS ve boy SDS androjenler insülin direnci parametreleri ve lipid profil bulgularıyla anlamlı korelasyon göstermedi.

Geç prepubertal olgularda yaşla DHEA-S ($r=0,59$, $p=0,006$) ve total testosteronun ($r=0,68$, $p=0,001$) anlamlı korelasyonu vardı. DHEA-S ve total testosteron arasındaki anlamlı korelasyon yaş için düzeltme yapıldıktan sonra devam etti ($r=0,45$, $p=0,05$). Antropometrik ölçümlerin DHEA-S, total testosteron, insülin ve lipid profil bulgularıyla anlamlı ilişkisi yoktu. Açlık insülin ve DHEA-S düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon ($r=0,45$, $p=0,03$), açlık insülin ile total testosteron arasında anlamlılığa yakın pozitif korelasyon ($r=0,42$, $p=0,06$) bulundu (Şekil 35a). Scattergramda normal dağılımda olmadığı görülen bu korelasyonu nonlinear modellerle uyumunu incelediğimizde açlık insülin düzeylerinin fizyolojik konsantrasyonlarda DHEA-S düzeyini artırıcı, yüksek konsantrasyonlarda ise azaltıcı etkisi olduğunu gördük. İnsülinin DHEA-S üzerindeki konsantrasyon bağımlı regülatör etkisini en iyi “substrat-inhibisyon” modelinin açıkladığı görüldü (goodness of fit, $R^2=0,34$). DHEA-S düzeylerinin FGIR ile anlamlı negatif korelasyonu ($r=-0,47$, $p=0,04$) olup QUICKI ve HOMA-IR ile anlamlı korelasyon yoktu (sırasıyla $r=-0,17$, $p=0,46$; $r=0,41$, $p=0,07$) (Şekil 35b). Lipid profil bulgularında VLDL-K ve plazma aterosjenik indeks ile QUICKI arasında negatif (sırasıyla $r=-0,45$, $p=0,04$; $r=-0,47$, $p=0,04$), HDL-K’nın boy SDS ile anlamlılığa yakın pozitif ($r=0,37$, $p=0,08$), plazma aterosjenik indeks ve yaş arasında pozitif ($r=0,43$, $p=0,005$) korelasyon bulundu.

Prematür adrenarş ön tanıılı kızlar benzer yaştaki kontrollerle karşılaştırıldığında boy ve ağırlık SDS değerleri kontrol grubu olgularına göre anlamlı derecede yüksek (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,005$), vücut kitle indeksleri, bazal LH ve FSH düzeyleri benzerdi (sırasıyla $p=0,11$, $p=0,113$, $p=0,241$). Olgular obez, aşırı ağırlıklı ve normal olarak incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,138$).

Prematür adrenarş ön tanıılı kızların serum DHEA-S, total testosteron, açlık insülin düzeyleri kontrollere göre anlamlı yüksek, açlık kan şekeri ise anlamlı düşüktü (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,033$, $p=0,001$). Bu parametreler yukarıda belirtilen sınır değerlere göre incelendiğinde prematür adrenarşlı olgularda DHEA-S için ileri derecede anlamlı, testosteron için anlamlılığa yakın bulundu (sırasıyla “Odds Ratio” OR= 12,2 (%95 CI 4,8-30,5), $p<0,0001$; OR=3,7 (%95 CI 1,1-12,9), $p=0,051$). Açlık insülin değerlerine göre gruplar arasında anlamlı göreceli risk bulunmadı ($p=0,13$). Açlık kan şekeri için risk kontrollerde prematür adrenarşlılara göre anlamlı olarak yüksekti (OR=0,09 (%95 CI 0,02-0,42), $p=0,0006$).

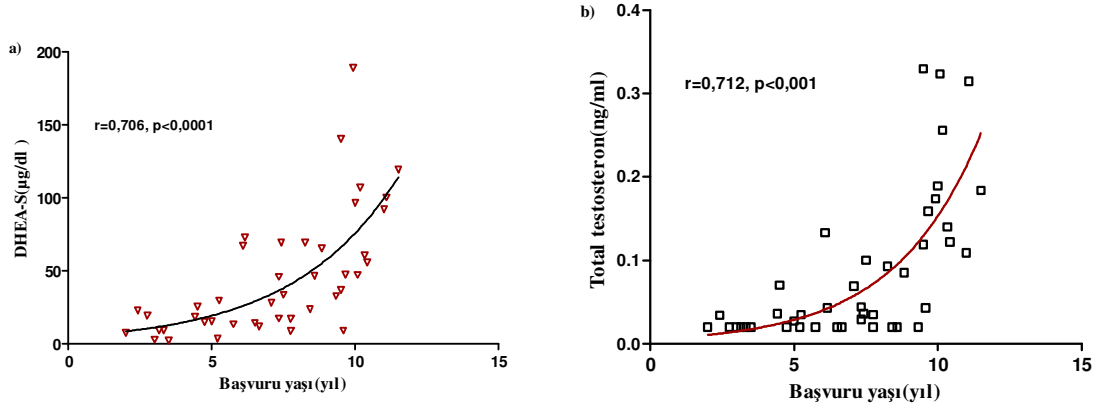
İnsulin direnci parametrelerinde HOMA-IR düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,001$), FGIR ve QUICKI düzeyleri anlamlı olarak daha düşük ($p=0,001$) bulundu. Belirtilen sınır değerlere göre karşılaştırıldığında FGIR'a göre prematür adrenarşlılar anlamlı riskli ($OR=0,28$ (%95CI 0,08-0,92), $p<0,05$), HOMA-IR'ye göre anlamlılığa yakın riskli ($OR=3,25$ (%95 CI 0,96-11), $p=0,06$), QUICKI'ye göre ise riskli değildi ($p=0,29$).

Lipid profil bulguları incelendiğinde prematür adrenarş grubu ve kontrol grubunun total kolesterol, VLDL-K düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,42$, $p=0,15$). HDL-K düzeyleri prematür adrenarş ön tanılı kızlarda kontrol grubundan ileri düzeyde anlamlı yüksek ($p=0,001$), LDL-K düzeyleri anlamlı düzeyde düşük ($p=0,047$) ve plazma aterojenik indeks değerleri ise anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,002$) (Şekil 36). Lipid profil bulgularındaki sınır değerlere göre risk analizi yapıldığında gruplar arasında total kolesterol, trigliseridler ve LDL-K değerleri açısından anlamlı risk yoktu. HDL-K yüksekliği prematür adrenarşlılarda kontrollere göre belirgindi ($OR= 0,08$ (%95CI 0,01-0,69), $p=0,006$). Plazma aterojenik indeks için sınır değere göre kontroller prematür adrenarşlılara göre anlamlı riskli bulundu ($OR=0,19$ (%95 CI 0,05-0,71), $p=0,01$).

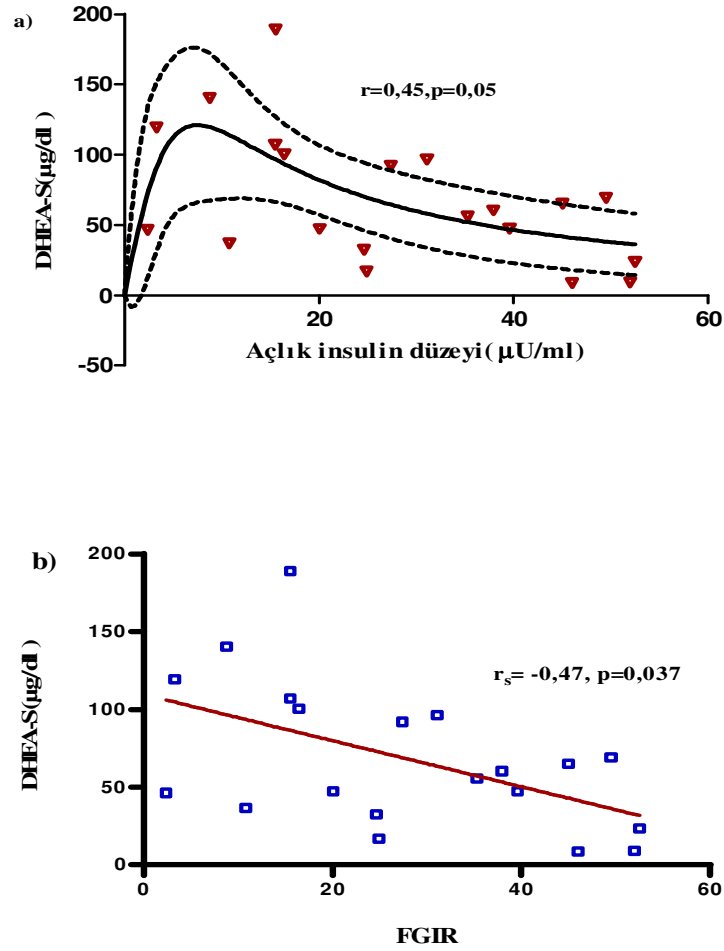
Boy SDS, ağırlık SDS, serum DHEA-S düzeyi, HOMA-IR, FGIR, ve HDL-K'nın logaritmik dönüşüm yapılmış değerleri ve plazma aterojenik indeks parametreleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde boy SDS, DHEA-S, FGIR, HOMA-IR, ve plazma aterojenik indeks ölçümlerinin etkileri önemli bulundu (Nagelkerke $R^2=0,72$) ($p<0,01$).

Tablo 18. Kontrol grubundaki kızlarla ilgili veriler(n=46)

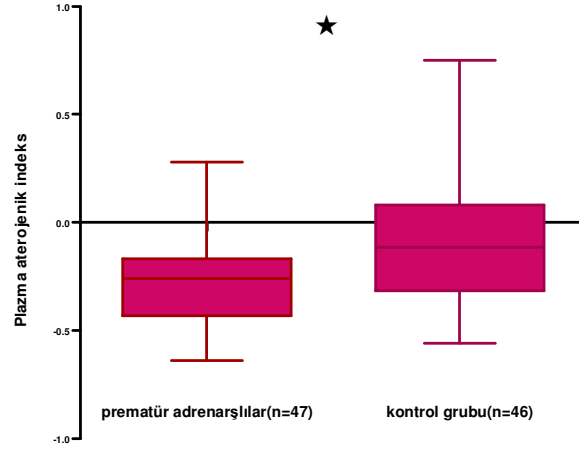
	Ort±SDS	Dağılım
Başvuru yaşı (yıl)	7,2±2,7	2,0-11,50
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER		
Ağırlık SDS	0,0±1,2	-1,9-3,2
Boy SDS	-0,3±1,1	-2,5-1,7
VKİ SDS	0,2±1,3	-2,6-4,3
HORMONAL DEĞERLER		
DHEA-S(µg/dl)	43,8±41,3	2,1-188,9
Total testosteron(ng/ml)	0,1±0,1	0,0-0,3
Bazal LH (m IU/ml)	0,4±1,0	0,1-5,5
Bazal FSH (m IU/ml)	1,8±1,1	0,2-4,5
İNSULİN DİRENCİ		
Açlık kan şekeri (mg/dl)	94±11	60-107
Bazal insulin(µU/ml)	5,8±7,6	2-41,2
HOMA IR	1,2±1,6	0,3-10
FGIR	31,3±16,5	2,4-52,5
QUICKI	0,40±0,05	0,3-0,5
LİPİD PROFİLİ		
Total kolesterol (mg/dl)	165±35	79-281
VLDL-kolesterol (mg/dl)	18,3±8,5	7,6-38,8
HDL-kolesterol (mg/dl)	45±14	15-78
LDL-kolesterol (mg/dl)	103±31	30,4-190
Trigliserid(mg/dl)	92±47	38-253
Plazma aterosjenik İndeks (log(trigliserid/HDL-K))	-0,08±0,29	-0,56-0,75



Şekil 34. Kontrollerde başvuru yaşı ile DHEA-S (a) ve total testosteron (b) düzeyleri arasında ilişki



Şekil 35. Geç prepübertal kontrollerde DHEA-S düzeylerinin açlık insülin düzeyi(a) ve FGIR(b) ile korelasyonu(n=22)



Şekil 36. Prematür adrenarş ön tanılı kızların ve kontrollerin plazma aterojenik indeks değerlerinin karşılaştırılması * $p<0,01$

9. Prematür adrenarş ön tanılı erkeklerin değerlendirilmesi ve kızlarla karşılaştırılması

Tablo 19’da prematür adrenarş ön tanılı erkeklerin başvuru bulguları görülmektedir. Erkeklerin başvuruda %36,4’ünde hem pubis kıllanması hem aksiller kıllanma, %54,5’inde sadece pubis kıllanması, %9,1’inde sadece aksiller kıllanma vardı. İki cins arasında başvuru bulguları yüzde oranları arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,75$).

Doğum ağırlığı SDS erkeklerin %10’unda -2’nin altında, Babson-Benda eğrisinde %10’unda 3. , %20’sinde 10. persantilin altında olup ponderal indeks %25’inde 2,32’nin altında idi. Boy SDS olguların %18,2’sinde, ağırlık SDS olguların %27,3’ünde 2’nin üzerindeydi. VKİ SDS olguların %18,2’sinde 1,3-2 arasında olup %27,3’ünde 2’nin üzerinde idi. Kemik yaşı SDS olguların %20’sinde 2’nin üzerindeydi. Sistolik kan basıncı SDS erkeklerin %14,3’ünde 2’nin üzerinde olup diastolik kan basıncı SDS normal sınırlardaydı.

Erkeklerin başvuruda kan biyokimyasında DHEA-S tüm olgularda 40µg/dl’nin üzerinde, androstendion %50’sinde 0,75ng/ml’nin üzerinde, 17-OHP %44,5’inde 1,2ng/ml’nin üzerindeydi. ACTH testi yapılan erkeklerde (n=6) 60. dakika 17-OHP yanıtı 3,06±1,7ng/ml(dağılım 1,3-5,5ng/ml) idi. Açlık kan şekeri ve insulin düzeyleri normal sınırlardaydı. İnsulin direnci parametrelerinde FGIR tüm olgularda 7’nin, HOMA-IR %20’sinde 2,5’un üzerinde, QUICKI %20’sinde 0,34’ün altındaydı. Lipid profil analizinde total kolesterol % 20’sinde 200mg/dl’nin üzerinde, %20’sinde 170-199 mg/dl arasında, HDL-K , LDL-K, trigliseridler ve plazma aterojenik indeks normal sınırlarda bulundu.

Prematür adrenarşlı kızlar ve erkekler karşılaştırıldığında pubarş başlangıç yaşları açısından iki cins arasında anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte başvuru yaşı ve VKİ SDS

erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.05$), kemik yaşı SDS ortalaması erkeklerde daha yüksek, ancak anlamlı değildi. Bazal DHEA-S, 17-OHP ve androstendion düzeyleri erkeklerde kızlara göre yüksek olup bu farklılık DHEA-S düzeyleri arasında anlamlı bulundu ($p<0,05$). Lipid profilinde erkek olgularda VLDL-K değerleri kızlara göre anlamlı yüksek olup ($p<0,05$) diğer veriler arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 19. Prematür adrenarş ön tanılı erkeklerin başvuru bulguları

	n	Ort±SS	Dağılım
Doğum ağırlığı SDS	11	-0,6±1,3	-2-1,8
Başlangıç yaşı (yıl)	11	6,9±1,5	4-8,9
Başvuru yaşı (yıl)	11	8,6±1,3	6,6-10,7
Boy SDS	11	1±1,5	-1,2-3,9
Ağırlık SDS	11	1,3±1,2	-0,3-3,4
VKİ SDS	11	1,3±1,1	-0,4-3
Oturma yüksekliği SDS	11	0,6±1,7	-1,1-3,8
Kemik yaşı SDS	10	0,9±0,8	0,2-2,5
Sistolik kan basıncı SDS	7	0,7±2,3	-1,4-5,4
Diastolik kan basıncı SDS	7	0,9±0,8	-0,2-1,6
HORMONAL PARAMETRELER			
DHEAS(µg/dl)	10	169,8±91	49-349
Androstendion(ng/ml)	8	1,1±0,7	0,4-2,5
Bazal 17OHP(ng/ml)	9	1,1±1	0,1-2,2
İNSULİN DİRENCİ			
HOMA-IR	5	1,7±1	0,6-2,9
FGIR	5	12±4,3	8,4-19,1
QUICKI	5	0,37±0,04	0,33-0,42
LİPİD PROFİL BULGULARI			
Total kolesterol(mg/dl)	5	169±30	148-222
HDL-K(mg/dl)	5	76±41	35-130
LDL-K(mg/dl)	5	85±19	59-104
VLDL-K(mg/dl)	5	32±24	8-70
Trigliserid(mg/dl)	5	63±23	38-87
Plazma aterojenik indeks	5	-0,30±0,21	-0,69-0,00

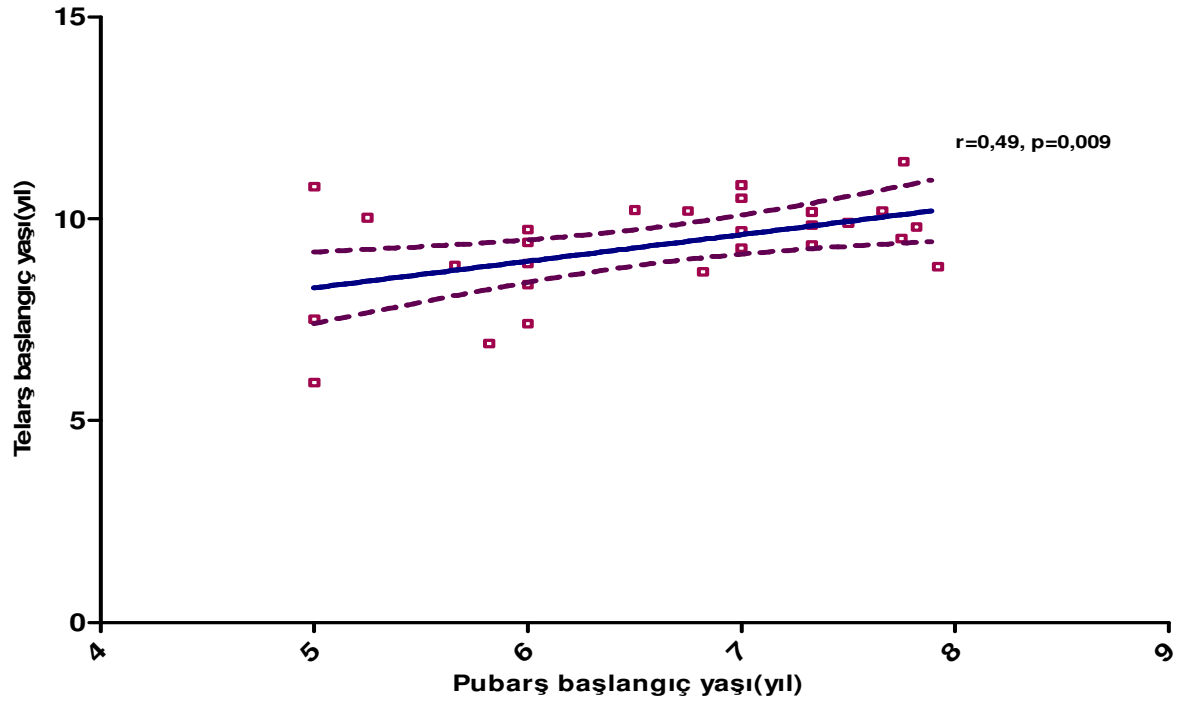
10. Prematür adrenarş ön tanılı olguların izlem bulguları

a) En az 6 aylık izlemi olan prematür adrenarşlı kızların (n=54) uzama hızı SDS değeri $1,0 \pm 2,0$ (dağılım -3,6- 6,4) olup 15'inde (%28) 2'nin üzerinde idi.

b) 2007 Mart ayına kadar izlemde olan 100 kız çocuğunun 28'sinde telarş gözlemlendi. Telarş başlayan olgularda pubis/aksiller kıllanma başlama yaşı $6,30 \pm 1,4$ yaş , başvuruda yaş ortalaması $7,4 \pm 1,6$ yaş ve telarş başlangıç yaşı $9,4 \pm 1,3$ (dağılım 6-11,4) yaş olarak bulundu. Olgularda telarş başlangıç yaşı sağlıklı Türk çocuklarında ortalama telarş yaşıyla ($10,1 \pm 1$ yaş) karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,99$). Pubarş başlangıç yaşı ile telarş başlangıç yaşı arasında ileri derecede anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,492$; $p=0,009$) (Şekil 36). Telarş 4 olguda (%14) 8 yaşın altında, 5 olguda (%18) 8-9 yaş arasında, 9 olguda 9-10 yaş arasında (%32), 10 olguda (%36) 10 yaştan sonra başlamıştı. 8 yaşın altında telarş başlayan olguların pubarş başlangıç yaşı 9 yaştan sonra telarşın başladığı olgulara göre anlamlı olarak düşük ($5,4 \pm 0,5$ yaşa $6,7 \pm 1,2$ yaş, $p=0,021$), 8-9 yaş arasında başlayanlara göre ise anlamlılığa yakın olarak düşüktü ($5,4 \pm 0,5$ yaşa $6,5 \pm 0,9$ yaş, $p=0,08$). Telarşın 8-9 yaş arası başladığı olgularla 9 yaştan sonra başladığı olgular arasında pubarş başlangıç yaşı anlamlı farklı bulunmadı. Olgular telarş başlangıç yaşına göre gruplandırıldığında başvurudaki antropometrik ölçümleri, uzama hızı SDS ve başvurudaki DHEA-S düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. 28 olgunun başvuruda ve telarş başlangıcındaki bulguları karşılaştırıldığında kemik yaşı SDS ve kemik yaşı/takvim yaşı değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (sırasıyla- $0,04 \pm 1,2$ 'ye $0,6 \pm 1,3$, $p=0,046$; $0,98 \pm 0,11$ ' e $1,06 \pm 0,11$, $p=0,01$).

c) 11 erkek olgudan izlemde dördünde testis volümü 4ml veya üzerine ulaştı. Olguların ortalama izlem süresi $42,5 \pm 36$ ay (dağılım 9-113 ay) idi. Bu olgularda pubarş başlangıç yaşı $6,5 \pm 1,9$ yaş (dağılım 4-8,3 yaş) idi. Testis volümünün 4ml'ye ulaştığı yaş $11,2 \pm 1,2$ yaş (dağılım 10,2-12,9 yaş) idi. Olgularda püberte başlangıç yaşı sağlıklı Türk çocukları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Testis volümünün ≥ 4 ml olması ile

pubarş başlangıcı arasındaki süre 56 ± 21 ay (dağılım 33 - 82 ay) idi. Başvuruda ve testis volümünün 4ml veya üzerinde saptandığı dönemde bakılan kemik yaşı SDS, kemik yaşı /takvim yaşı değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.



Şekil 37. Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda pubarş ve telarş başlangıç yaşları arasında korelasyon(n=28)

4.2 Prematür telarş ön tanılı kızlarla ilgili bulgular

1. Doğum özellikleri: Olguların 113'ü(%93,4) zamanında (39,6±1,3 hafta; dağılım 31-42 hafta) doğmuş olup ortalama doğum ağırlığı 3038±594 gr (dağılım 1100- 4200 gr) idi. Doğum ağırlığı SDS -0,56±1,16 (dağılım-4,6- 4,1) olup sıfırın ileri derecede anlamlı olarak altındaydı (p<0,0001). 7 olguda (%6,3) doğum ağırlığı -2 SDS'nin altında, 8 olguda (%6,7) 2500 gramın altındaydı. 15 olgunun (%12,5) Babson-Benda eğrisinde yeri 10. persantilin altında, ve ponderal indeks değerleri (3,61±2,56; dağılım 1,64 -3,61) de 2,32'nin altındaydı.

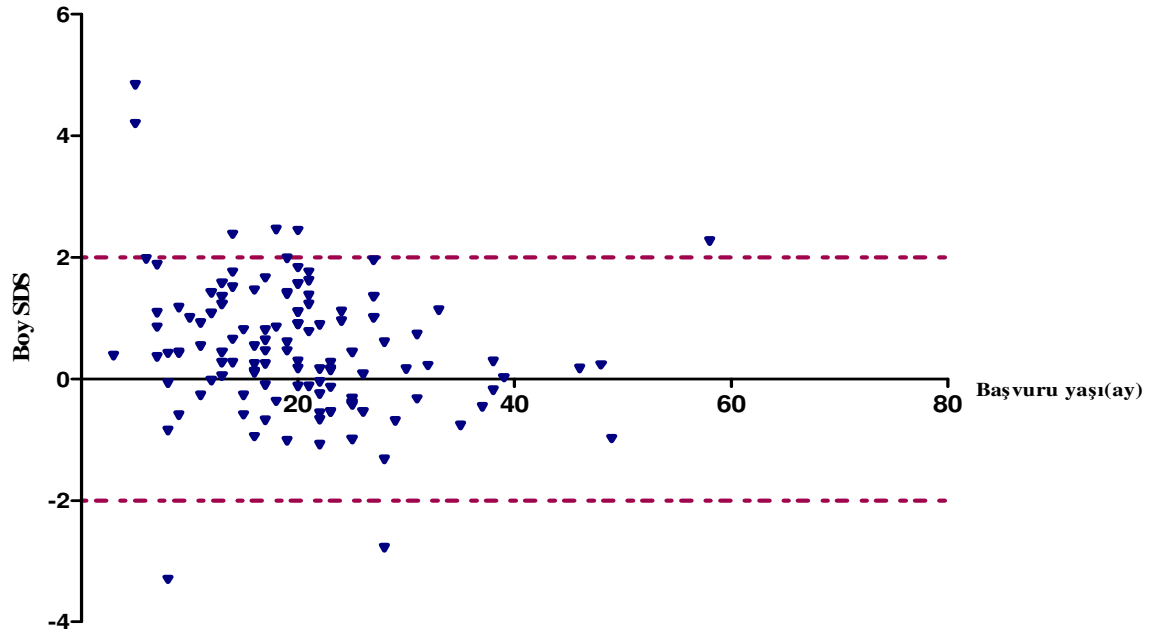
2. Olguların telarş başlangıç yaşı 8,2±7,5 ay (dağılım 0-24 ay) olup 27 olguda (%22,5) meme gelişiminin doğumdan beri var olduğu belirtiliyordu. Olguların anne menarş yaşı (n=23) 12,9±1,3 yaş (dağılım 11-16 yaş) idi.

3. Olguların başvuru özellikleri Tablo 20'de görülmektedir.

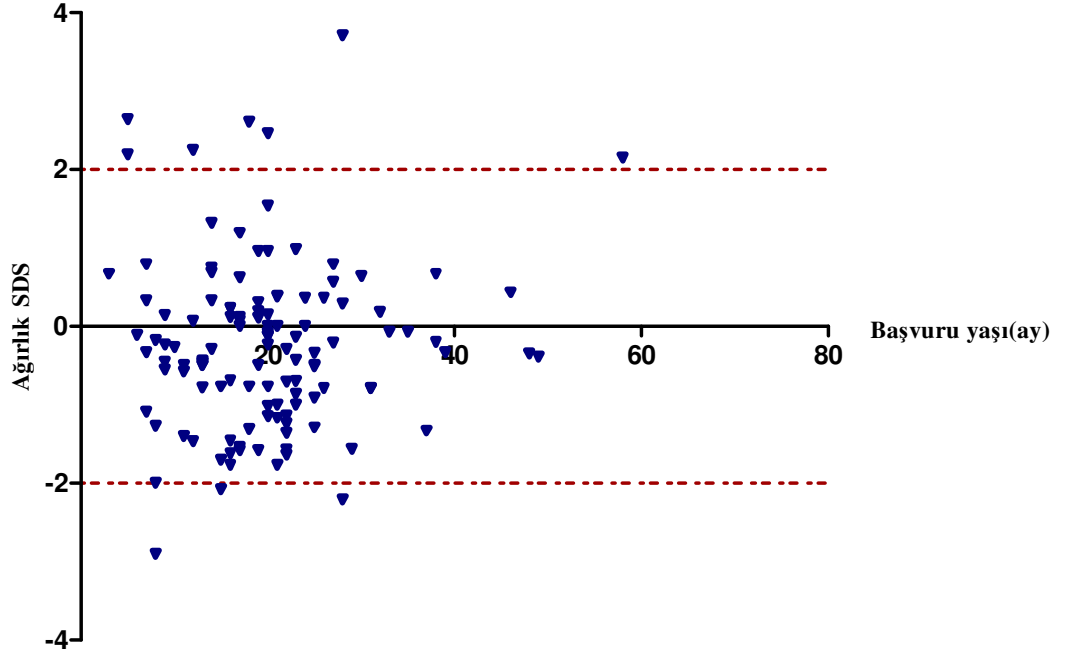
A. Başvuruda ortalama yaş 19,9±9,4 ay idi. 28 olgu (%23,3) başvuruda 2 yaştan üzerindeydi. Başvuruda en az 1 memede Tanner'a göre evre 3 meme gelişimi 19 vakada (%15,8) görüldü. Diğer olgularda meme gelişimi Tanner'a göre evre 2 idi. 121 olgunun %60,9'unda meme gelişimi bilateral, %37,5'inde ise unilateraldi. Unilateral meme gelişimi olguların %62,2'sinde sol taraflı, %37,8'inde sağ taraflıydı. Olguların ağırlık SDS değeri anlamlı olarak sıfırın altında (p=0,0013) olup 3 olguda (%2,5) -2'nin altında, 6 olguda (%5) 2'nin üzerindeydi. Ortalama boy SDS değeri anlamlı olarak sıfırın üzerinde (p<0,0001) olup 2 olguda (%1,7) -2'nin altında, 5 olguda (%4,1) 2'nin üzerindeydi. Ortalama VKİ SDS değeri 1 olguda (%0,8) 2'nin üzerinde, 14 olguda(%11,5) ise -2'nin altındaydı. Kemik yaşı ve takvim yaşı arasında anlamlı farklılık yoktu. Başvuruda kemik yaşı/takvim yaşı oranı 1,2'nin üzerinde ve altında (40,84) olarak olgulara bakıldığında 14 olguda(%16,4) 1,2'nin üzerindeydi. Şekil 38-40'ta prematür telarş ön tanılı kızların başvuruda ağırlık, boy ve kemik yaşı SDS dağılımları görülmektedir.

Tablo 20. Prematür telarş ön tanılı kızların başvuru özellikleri

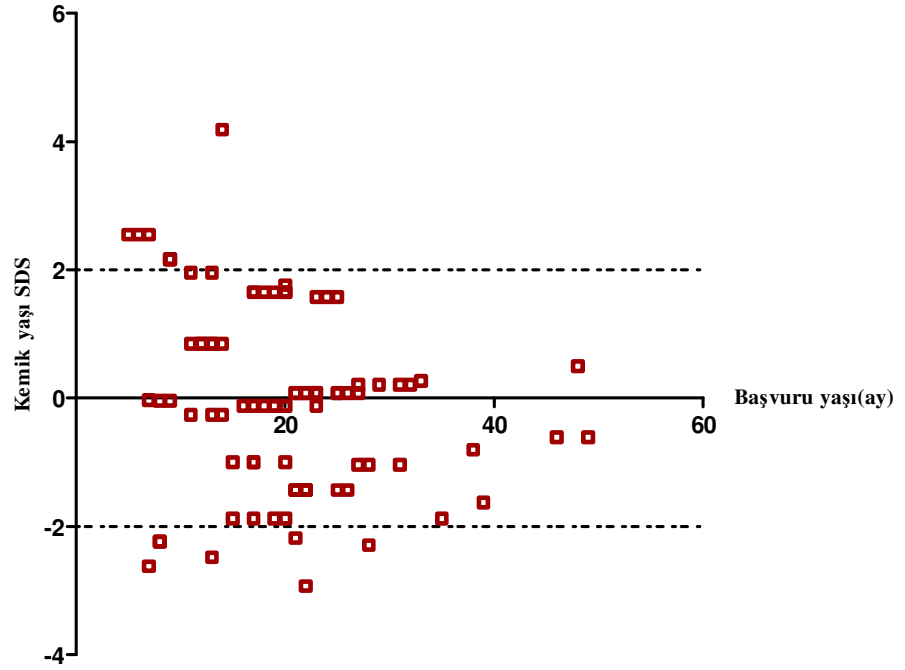
		n	Ortalama±SS	Dağılım
Başvuru yaşı (yıl)		121	1,9±1,2	0,3-6,6
Ağırlık SDS		121	-0,2±1,1	-2,9-3,7
Boy SDS		121	0,5±1,1	-3,3-4,8
VKİ SDS		121	-0,6±1,6	-3,4-5,3
Tanner meme evresi	sağ	121	2±0,6	1-3
	sol	121	2±0,5	1-3
	ortalama	121	2±0,4	1-3
Kemik yaşı(yıl)	yıl	88	1,6±0,1	0,3-4
	SDS	88	0±1,4	-2,9-4,2
Kemik yaşı/takvim yaşı		85	1,0±0,3	0,2-1,7



Şekil 38. Prematür telarş ön tanılı kızların başvuruda boy SDS dağılımı(n=121)



Şekil 39. Prematür telarş ön tanılı kızların başvuru ağırlık SDS dağılımı(n=121)



Şekil 40. Prematür telarş ön tanılı kızların başvuru kemik yaşı SDS dağılımı(n=88)

B. Bazal hormon değerleri ve GnRH uyarısına yanıtlar ICMA ve RIA'ya göre ayrı ayrı değerlendirilmiş olup Tablo 21'de verilmiştir.

Başvuruda 7 vakada (%12,2) prolaktin düzeyi çok hafif yüksekti. Ortalama bazal E₂ düzeyleri 35 olguda (%46) 12 pg/ml üzerinde (40,84) bulundu (Şekil 41). Serum E₂ düzeyleri ile yaş, ağırlık SDS, boy SDS, kemik yaşı SDS, uzama hızı SDS, VKİ ve telarş başlangıç yaşı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Bazal LH ve FSH ölçümlerinde RIA (Şekil 42) ve ICMA (Şekil 43) ile yapılan ölçümler arasında ileri düzeyde anlamlı fark bulundu ($p<0,01$). ICMA ile yapılan ölçümlerde 6 olguda(%6,5) bazal LH/ bazal FSH oranı 0,2'den yüksekti. GnRH uyarısı sonrası u LH, u FSH ve u LH/u FSH ölçümlerinde RIA (Şekil 44) ve ICMA (Şekil 45) arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,262$, $p=0,953$, $p=0,293$). Hem ICMA, hem RIA ile yapılan ölçümlerde bazal ve uyarılmış FSH ölçümleri, eş zamanlı bazal ve uyarılmış LH değerlerine göre daha yüksek bulundu.

C. Başvuruda olguların pelvis USG değerlendirmesiyle ilgili veriler tablo 22'de görülmektedir. Over volümüyle büyük kistin yeri karşılaştırıldığında kistin yeri ile volümü büyük olan over arasında herhangi bir anlamlı ilişki yoktu ($p=0,192$). Olguların %56,3'ünde sağ over , %43,8'inde ise sol over daha büyük bulundu. En büyük çaptaki kistin %49,2'sinde sağ overde, %47,5'inde ise sol overde olduğu saptandı. Uterus uzun çapı 1 olguda 35'mm üzerinde, uterus uzun çapı 1 olguda 2 SDS'nin üzerinde, ortalama over volümü 8 olguda (%16,3) 2 SDS'nin üzerinde idi.

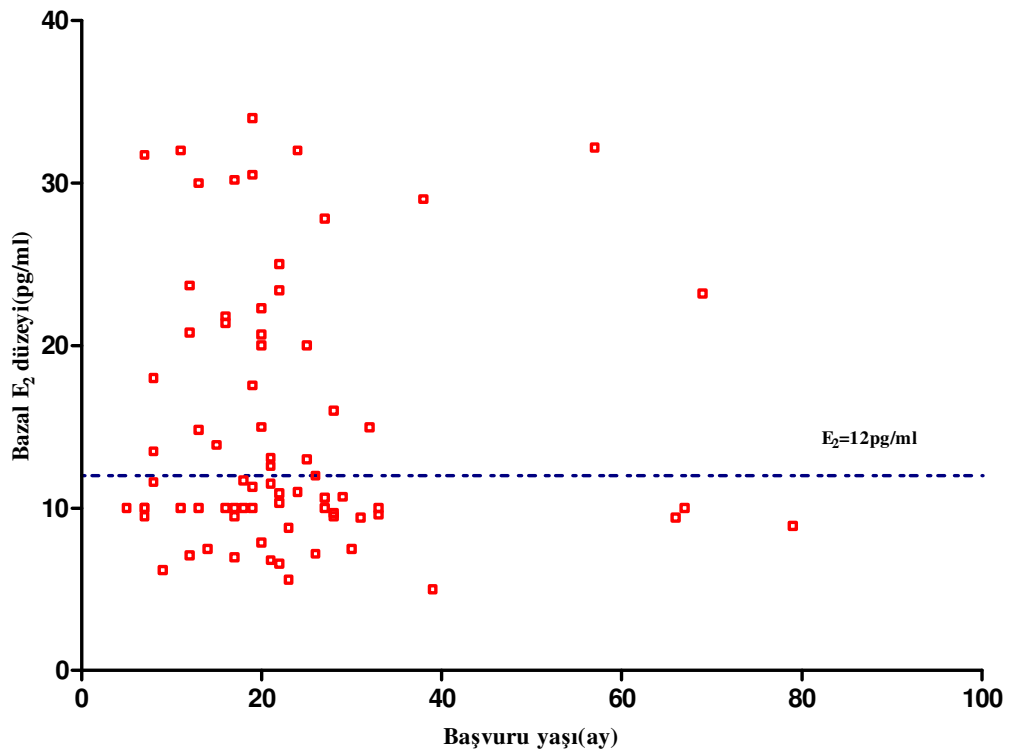
Olguları başvuruda pelvis USG'de uterus uzun çapı 35mm, uterus volümü 1,8 ml, ortalama over volümü 1,1 ml sınır değerler kabul ederek (40,84) bu değerlerin altında veya eşit (grup1, sırasıyla $n=40$, $n=39$, $n=40$) ve bu değerlerin üzerinde olanlar (grup 2, sırasıyla $n=1$, $n=17$, $n=9$) olmak üzere karşılaştırdığımızda kemik yaşı SDS, takvim yaşı ve hormonal parametreler (bazal E₂, bazal ve uyarılmış LH, FSH (ICMA), uLH/uFSH) a gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca overlerdeki kist sayısına göre(grup1: "pausikistik", $n=17$; grup 2:"multikistik", $n=20$) olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde gruplar arası bazal E₂, bazal ve uyarılmış LH, FSH, uLH/uFSH (ICMA) değerlerinde anlamlı fark yoktu. Ancak serum E₂ düzeyinin ortalama over volümü ($r=0,35$; $p<0,05$), ortalama over volümü SDS ($r=0,35$; $p<0,05$) ve maksimum kist çapı ($r= 0,36$; $p<0,05$) ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı. Kemik yaşı ortalama over volümü (ve SDS) ($r=0,32$, $p=0,033$) ile, kemik yaşı SDS ortalama over volümü ile anlamlılığa yakın ($r=0,28$, $p=0,08$), ortalama over volüm SDS ile anlamlı korelasyon ($r=0,34$, $p=0,033$) gösterdi. Kemik yaşı/ takvim yaşı oranı ortalama over volümü (ve SDS) ile pozitif yönde anlamlı (sırasıyla $r=0,31$, $p=0,05$; $r=0,37$, $p=0,022$) korelasyon gösterdi .Takvim yaşı ile over volümü(ve SDS) arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Tablo 21. Prematür telarş ön tanılı kızlarda başvuru hormonal parametreler

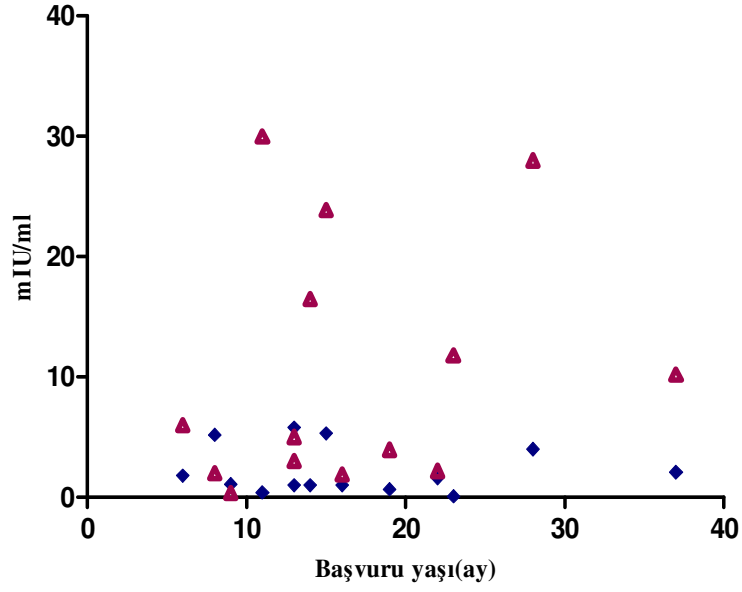
Bazal değerler					
			n	Ortalama±SS	Dağılım
Östradiol(pg/ml)			76	14,6±7,9	3,2-34
Prolaktin(ng/ml)			57	13,7±7,4	1,6-29
RIA	LH(mIU/ml)		15	2,2±1,9	0,10-5,8
	FSH(mIU/ml)		15	8,2±8,4	0,4-28
	LH/FSH		15	0,7±0,9	0,01-3,1
ICMA	LH(mIU/ml)		92	0,2±0,8	0,00-7,2
	FSH(mIU/ml)		92	4,2±3,4	0,20-23,9
	LH/FSH		92	0,05±0,1	0,00-0,64
Gn RH uyarısına zirve yanıt					
			n	Ortalama±SS	Dağılım
RIA	uLH	mIU/ml	9	4,5±3,1	1,1-10,5
	uFSH	mIU/ml	9	38,2±27,04	1-100
	uLH/uFSH		10	0,24±0,35	0,05-1,21
ICMA	uLH	mIU/ml	44	5,3±2,5	1,5-13,3
	uFSH	mIU/ml	44	38,8±17,8	12,2-97,1
	uLH/uFSH		44	0,15±0,05	0,06-0,26

Tablo 22. Prematür telarş ön tanılı kızlarda başvuruda pelvis USG bulguları

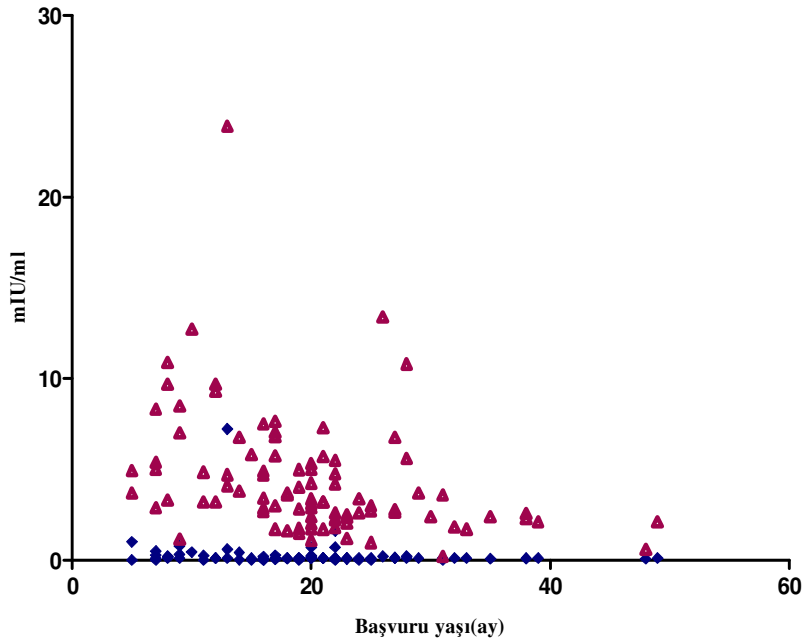
		n	Ortalama±SS	Dağılım
Uterus	Volüm(ml)	56	1,5±0,7	0,2/3,5
	maks. çapı(mm)	66	25,6±5,3	15/41
	maks. çapı SDS	66	-0,5±0,7	-2,8/2,5
Over(sağ)	Volüm(ml)	54	0,6±0,4	0,02/2,6
	Volüm(SDS)	54	0,1±1,2	-5,0/2,8
Over(sol)	Volüm(ml)	59	0,7±0,5	0,02/2,1
	Volüm(SDS)	59	0,4±1,3	-3,9/2,5
Over (ortalama)	Volüm(ml)	49	0,7±0,4	0,02/1,7
	Volüm(SDS)	49	0,3±1,2	-4,1/2,1
Maks kist çapı(mm)		33	5,3±2,3	1/10
Kist sayısı		29	5,8±4,1	1/10



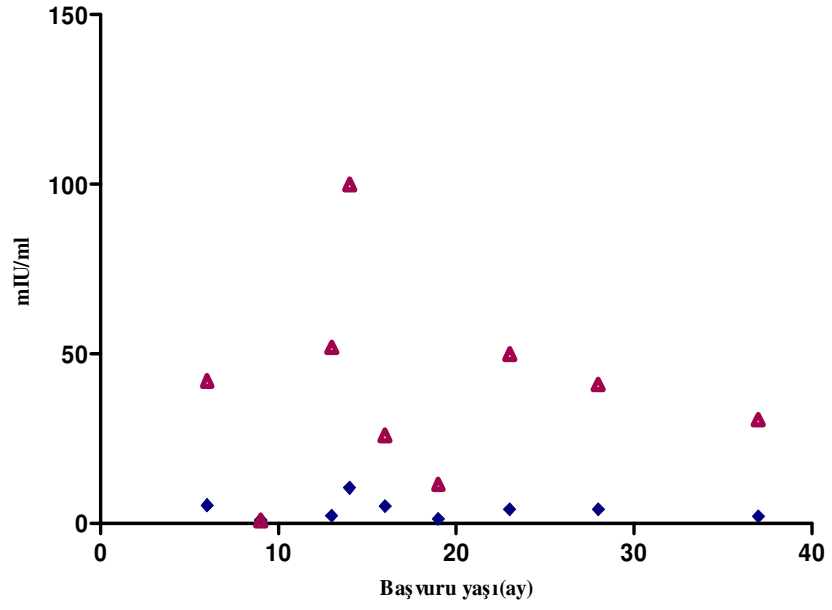
Şekil 41. Prematür telarş ön tanılı kızların başvuru bazal E₂ seviyelerinin dağılımı(n=76)



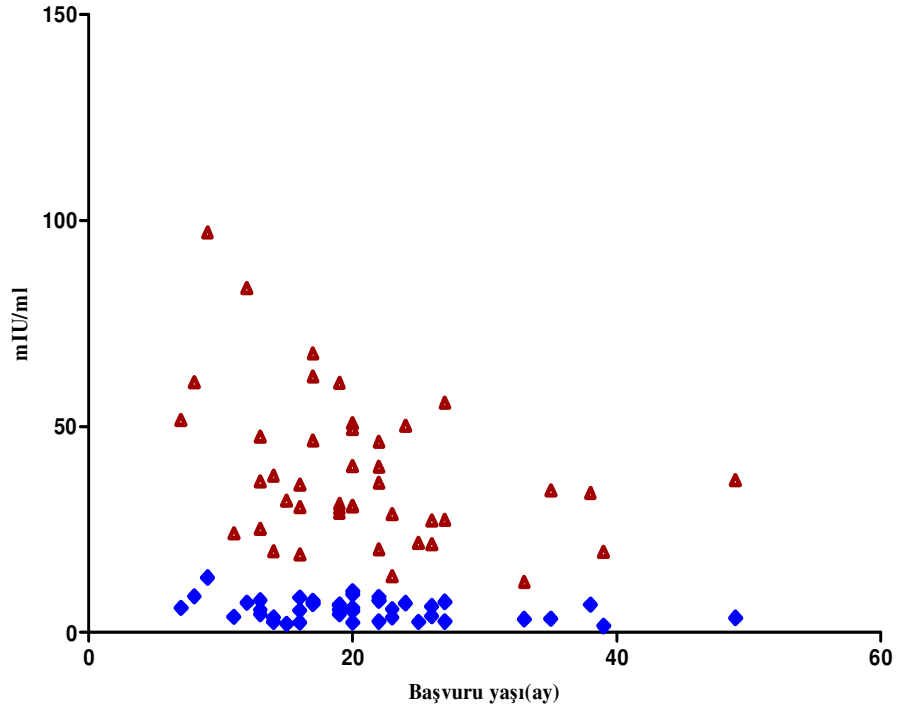
Şekil 42. Prematür telarş ön tanıılı kızların başvuru bazal LH(◆) ve FSH(Δ) düzeylerinin dağılımı(RIA)(n=15)



Şekil 43. Prematür telarş ön tanıılı kızların başvuru bazal LH (◆) ve FSH (Δ) düzeylerinin dağılımı (ICMA) (n=92)



Şekil 44. Prematür telarş ön tanılı kızların başvuru da GnRH uyarısına uLH(◆) ve uFSH(Δ) yanıtlarının dağılımı(RIA)(n=9)



Şekil 45. Prematür telarş ön tanılı kızların başvuru da GnRH uyarısına uLH (◆) ve uFSH(Δ) yanıtlarının dağılımı (ICMA) (n=44)

4. İzlem sonuçları:

A. Olguların ortalama izlem süresi 41 ± 34 ay (dağılım 6 -147 ay) idi. İzlem süresince 84 olgunun 39'unda (%46,4) $23,3 \pm 20,4$ ayda (dağılım 2-92 ay) meme gelişimi tamamen kaybolmuş olup meme gelişimi kaybolanlardan biri dışında hepsinde başvuruda meme gelişimi evre 2 idi. Meme gelişimi kaybolan olguların 17'sinde (%43,5) başvuruda meme gelişimi bilateral idi. 39 olgudan 14'ünde $14,9 \pm 11,9$ ay (dağılım 3-41 ay) sonra meme gelişimi tekrarladı.

B . En az 1 yıllık izlemi olan olguları değerlendirdiğimizde 61 olgunun 17'si (%27,8) “atipik” seyir göstermişti. Diğer olgularda izlem süresince meme evresinde ilerleme, kemik yaşında ve yıllık uzama hızında ortalamanın üzerinde hızlanım gözlenmedi, ve klasik prematür telarş tanısı konuldu. Atipik seyir gösteren olgularımız izlemde büyümede veya kemik yaşında hızlanım gibi bulgularla karşımıza gelip erken püberteyle ayırım için tetkiklerimizi derinleştirme gereksinimi doğurmuştur. Tablo 23-25'te “atipik” seyirli olguların başvurudaki klinik, laboratuvar ve izlem bulguları görülmektedir.

Atipik seyir gösteren olgularda bulgular %33,3'ünde doğumdan beri, %13,3'ünde 1 aylıktan beri mevcuttu. Olguların başvuruda ortalama yaşı 20 ± 9 ay (dağılım 9-46 ay) olup olgu 17 dışında tüm olgularda başvuru 2 yaş civarı ve öncesinde olmuştu. Olguların başvuruda doğum ağırlığı SDS $-0,6 \pm 1,3$ (dağılım -3,5-0,8) olup %23,5'inde -2'nin altında idi.

Başvuruda boy SDS %6,3'ünde -2'nin altında, diğerlerinde normal sınırlardaydı. Ağırlık SDS %6,2'sinde 2'nin üzerinde olup diğer olgularda normal sınırlarda bulundu.

Hormonal ölçümlerde olguların başvuruda bazal E_2 düzeyi 17 ± 9 pg/ml (dağılımı 6,2-25,8 pg/ml) olup %55,6'sında 12pg/ml'nin üzerindeydi. Bazal LH(ICMA) olguların %33,3'ünde 0,3mIU/ml'nin üzerinde, bazal LH/FSH olguların %11,1'inde 0,2'nin üzerinde, uLH(ICMA) %66,7'sinde 5mIU/ml'nin üzerinde, u LH/ u FSH tüm olgularda 0,32'nin altındaydı.

Başvuruda pelvis USG'de tüm olgularda bulgular yaşla uyumluydu.

İzlem süresince 14 olgu ısrar eden meme gelişimi, kemik yaşı SDS'nin ve/veya uzama hızı SDS'nin ortalamanın üzerinde seyretmesiyle birlikte öngörülen boy hedef boy sınırlarında kaldığından yavaş ilerleyen erken püberte veya abartılı telarş olarak değerlendirilmiştir. 3 olguda (%17,6) izlemde püberte bulgularında hızlanım veya boy öngörüsünün hedef boy için normal sınırların altında kalmasından ötürü hızlı ilerleyen erken püberte /püberte prekoks olarak değerlendirilip GnRH analogu verilmiştir. Yavaş ilerleyen erken püberte tanısıyla izlenen iki vakada İUBG'ye bağlı boy kısalığı düşünülerek büyüme hormonu tedavisi başlanmıştır.

IUBG ve/veya SGA doğum öyküsü olan olgu 1, 4, 7, 8 ve 15 ağırlığa göre yakalama büyümesini [başlangıç ağırlık SDS'nin 3 yaş civarı değerle karşılaştırıldığında en az 0,67 SDS'lik artışı olarak tanımlanır(126)] yapmıştı. Olgu 15'in 7 yaşta meme evresi 2 iken kemik yaşı SDS 1,5, uzama hızı SDS 1,3, GnRH testi ve pelvis USG prepübertal olup (öngörülen boy-hedef boy) SDS 0,7 idi. 7,7 yaşta pubarşi gözlenen olgu yavaş ilerleyen erken püberte olarak değerlendirilmiştir. İzleminde 9,2 yaşta Tanner'a göre meme evresi 3 iken kemik yaşı SDS 1,5, bazal LH 1,6 mIU/ml (ICMA), bazal FSH 1,6 mIU/ml ve (ön görülen boy-hedef boy) SDS -1 olunca GnRH analog tedavisi başlanmıştır. En son 11,5 yaşta tedavi almaktayken yapılan değerlendirmesinde meme evresi 4, kemik yaşı SDS 0,9, (ön görülen boy-hedef boy) SDS -0,98 idi.

Olgu 3, 5, 6 ve 12'nin izlem sırasında meme gelişimleri tamamen gerilemişti. Olgu 3'te telarş 6,4 yaşta kaybolmuştu. Bu sırada kemik yaşı SDS 1,4, uzama hızı SDS 2 olan olgunun 9,4 yaşta meme evresi 3 iken kemik yaşı SDS 2,8, uzama hızı SDS 3, (ön görülen boy-hedef boy) SDS -1,1, GnRH testinde uLH/uFSH 0,33 (ICMA) bulununca GnRH analog tedavisi başlanmıştır. Tedavi almaktayken 9,9 yaşta pubarş gelişmiş olup 10,7 yaşta meme evresi 4, kemik yaşı 12 iken tedavi kesilmiştir. Tedavi kesiminde (ön görülen boy-hedef boy) SDS -0,8 idi. Olgu 5'in 3,6 yaşta meme evresi 2, kemik yaşı SDS 1,5, uzama hızı SDS 1,1 ve GnRH uyarısına LH, FSH yanıtı prepübertaldi. Bulguların başlangıcından 40 ay sonra (4 yaşta) meme gelişimi kaybolduğunda kemik yaşı SDS 1,8, uzama hızı SDS 1,9 idi. Olgu 6'nın 2,6 yaşta meme gelişimi gerilemiş olup bu sırada uzama hızı SDS'si 2,9 idi. 4 ay sonra telarş tekrarladı. En son 4,3 yaşta değerlendirilen olgunun meme evresi 2, uzama hızı SDS -0,1, kemik yaşı SDS 0,5 olup hormonal parametreleri prepübertaldi. Olgu 12'nin 6,9 yaşta uzama hızı SDS 2,7 iken meme gelişimi kaybolmuştu. 9,3 yaşta meme evresi 2 olduğunda uzama SDS 2,0, kemik yaşı SDS 0,5 idi. 9,9 yaşta meme evresi 2 iken pubarş başlamıştı. 10,6 yaşta meme evresi 2, kemik yaşı SDS 1,2, uzama hızı SDS 0 iken menarş başladı. En son 12,5 yaşta değerlendirilen olgunun meme evresi 4 olup kemik yaşı SDS -0,2, uzama hızı SDS -2,7 idi. İncelememiz sırasında İstanbul dışında yaşayan olgu kemik sintigrafisi yaptıramamıştı, ve anne menarş başlangıç yaşı bilinmiyordu.

Atipik seyirli olgulardan olgu 10'da evlat edinilme öyküsü vardı. İzleminde 5,1 yaşta meme evresi 2, kemik yaşı SDS 3,0, uzama hızı SDS 1,2 iken GnRH'ya LH, FSH (ICMA) yanıtı prepübertal, bazal E₂ 30 pg/ml olup pelvis ultrasonografisi prepübertaldi. Öngörülen boyu 149,1 cm olarak bulunan olguya GnRH analogu başlanmıştır. En son 6,9 yaşta tedavi almaktayken meme evresi 3, kemik yaşı SDS 1,5, uzama hızı SDS -4,4 ve öngörülen boyu 156 cm idi.

C. Klasik telarş tanısını alan 44 olgunun(%72,2) %21,8'inde doğumdan beri, %10,9'unda 1 aylıktan beri meme gelişimi anamnezi vardı. Doğum ağırlığı SDS $-0,6 \pm 1,0$ (dağılım $-3,6-2,3$) olup %2,5'inde -2'nin altındaydı. Antropometrik ölçümlerde boy SDS $0,3 \pm 1,0$ (dağılım $-3,3-2,0$) olup %3,6'sında -2'nin altında, %1,8'inde 2'nin üzerindeydi. Ağırlık SDS $-0,5 \pm 1,0$ (dağılım $-2,9-2,3$) olup %5,5'inde -2'nin altında, %1,8'inde 2'nin üzerindeydi. Kemik yaşı/takvim yaşı oranı $0,9 \pm 0,2$ (dağılım $0,2-1,6$) %7,3'ünde 1,2'nin üzerindeydi. Hormonal ölçümlerde serum E₂ düzeyleri $14,9 \pm 8,0$ pg/ml (dağılım $3-31,7$ pg/ml) olup %51,4'ünde 12 pg/ml'nin üzerindeydi. Bazal LH (ICMA) $0,3 \pm 1,1$ mIU/ml (dağılım $0,0-7,2$ mIU/ml) %6,8'inde 0,3 mIU/ml'nin üzerinde, u LH (ICMA) $5,5 \pm 2,2$ mIU/ml (dağılım $1,5-8,8$ mIU/ml) %65'inde 5 mIU/ml'nin üzerinde, uLH /uFSH (ICMA) oranı hepsinde 0,32'nin altındaydı. Pelvis ultrasonografisi tüm olgularda prepübertaldi.

Klasik seyirli prematür telarş tanılı olguların doğum ağırlığı SDS değeri ortalaması atipik seyirli olgulardan anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,8$). Doğum ağırlığı SDS için -2 sınır değerine göre karşılaştırma yapıldığında atipik seyirli olgularda anlamlılığa yakın olarak düşük doğum ağırlığı SDS riskli bulundu($OR=8,8$ (%95 CI $0,83-91,9$), $p=0,07$). Başvuruda KY/TY oranları atipik seyirli olgulara göre anlamlı olarak düşüktü. KY/TY oranında 1,2 değeri sınır olarak alındığında alındığında atipik seyirli olgularda risk anlamlı olarak yüksekti ($OR=19,33$ (%95 CI $3,11-120,1$), $p=0,0012$). Gruplar arasında bazal E₂, prolaktin, bazal LH, bazal FSH, uLH, uFSH, uLH / uFSH düzeylerini karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık bulunmadı. Anlamlı olmamakla birlikte uLH atipik seyirli grupta, uFSH klasik telarş olgularında hafifçe daha yüksekti. Hormonlar için yukarıda verilen sınır değerlere göre gruplar arası karşılaştırma yaptığımızda serum E₂, u LH (ICMA) ve u LH/u FSH değerleri açısından gruplar arasında anlamlı risk katsayısı bulunmadı. Ancak bazal LH (ICMA) sınır değerine göre karşılaştırma yapıldığında atipik olgularda risk katsayısı klasik telarşlı olgulara göre anlamlı yüksek bulundu ($OR=17$ (%95CI $1,5-192$), $p=0,02$). Gruplar arasında başvuruda yapılan pelvis USG'de ortalama over volüm SDS, uterus uzun çap SDS değerlerinde de anlamlı farklılık yoktu.

Klasik telarş tanısıyla izlenen bir olguda meme evresi 1 iken 9,5 yaşta pubarş başlamıştı. Olgunun izlemde 14 yaşta meme evresi 4 iken (öngörülen boy-hedef boy) SDS $-0,1$ olup mens başlamıştı. Aynı tanı ile izlenen bir diğer olguda da 8,4 yaşta meme evresi 1 iken pubarş başlamıştı. Olgu en son 10,4 yaşta görüldüğünde meme evresi 3, (öngörülen boy-hedef boy) SDS $-0,72$ idi.

Tablo 23. “Atipik” seyirli prematür telarş olgularının başlangıç klinik bulguları

No	Anamnez bulguları		Tanner meme evresi		ağırlık SDS	boy SDS	VKİ SDS	kemik yaşı SDS	uzama hızı SDS
	Telarş başlangıç yaşı(ay)	Doğum ağırlığı SDS	yaş(yıl)	Evre(U/B)♦					
1	1	-2,04	1,25	2(B)	-1,7	0,27	-2	-1,9	4,7
2	1	0,76	1,33	2(B)	0,12	1,46	-1,08	1,6	-1
3	6	0,43	2,33	2(B)	-1,71	-2,78	1,57	-2,3	-0,52
4	0	-2	1,33	2(B)	-0,23	-0,12	-1,1	1,65	7,3
5	9	0,54	1,83	2(U)	-1,14	-0,05	-0,81	1,34	-1,65
6	24	0,54	2,16	2(B)	-0,8	0,08	-1	0,08	4,27
7	0	-1,6	0,92	3(B)	-0,58	0,92	-1,54	1,96	5,2
8	0	-1,3	1,1	3(B)	-0,44	0,43	0,79	1,96	2,46
9	12	-0,73	1,08	3(B)	-0,5	1,22	-1,73	-1,04	1,33
10	6	*	1,2	2(B)	0,75	1,51	0,08	1,54	1,33
11	2	-0,61	1,13	2(U)	-1,77	0,12	-2,5	1,46	-2,01
12	20	-	1,9	2(B)	-0,7	-0,54	-0,2	0,08	-2,01
13	9	0,2	0,8	2(B)	-0,45	0,44	-1,05	2,1	4,21
14	0	-0,49	1,6	2(U)	-0,5	0,49	-0,98	1,45	1,96
15	16	-3,45	1,8	2(U)	-1,36	-0,25	-1,32	1,45	-0,18
16	0	0,54	2	2(B)	0	1,11	-0,83	1,58	3,3
17	0	-0,03	3,83	3(U)	0,43	0,17	0,45	-0,61	3,43

*10 numaralı olgu evlat edinilmiştir. ♦ U: unilateral, B: bilateral

Tablo 24. “Atipik” seyirli prematür telarş olgularının başlangıç laboratuvar bulguları

no	Hormonal Parametreler							Pelvis USG	
	Bazal LH(mIU/ml)	Bazal FSH(mIU/ml)	Bazal LH/FSH	Östradiol(pg/ml)	uLH(mIU/ml)	uFSH(mIU/ml)	uLH/u FSH	Ortalama over volüm SDS	Uterus uzun çap SDS
1	5,32*	23,9*	0,23*	-	-	-	-	0,14	-1,7
2	0,1	4,7	0,02	21,4	5,3	30,4	0,17	-	-0,95
3	4*	28*	0,14*	16	4,2*	41*	0,1*	-1,15	0,29
4	0,1	2,2	0,05	15	10	49,3	0,2	-0,38	-0,39
5	0,1	4,2	0,02	23,4	8,5	36,3	0,23	0,58	-0,77
6	0,07	1,5	0,05	12	6,3	27,1	0,23	0,61	0,39
7	0,25	3,19	0,08	10	-	-	-	0,93	0,6
8	0,6	4,7	0,13	10	4,4	25,1	0,18	-0,29	-0,94
9	0,01	2,45	0,004	11,6	1	27,5	0,04	-0,64	-
10	0,41	3,81	0,11	26,9	2,6	19,67	0,13	1,32	-0,8
11	0,01	3,4	0,003	-	1,52	12,7	0,12	0,31	0,47
12	1*	2,4*	0,02*	3,2	1,2*	50*	0,02*	-	1,7
13	0,3	1,16	0,26	6,2	13	97,1	0,14	0,98	2,58
14	0,1	2,77	0,04	11,3	6,8	30,1	0,23	-1	-1
15	1,6*	2,2*	0,73*	25	-	-	-	-0,24	-0,62
16	0,02	3,39	0,005	32	-	-	-	1,13	0,16
17	0,1	2,4	0,04	-	3,2	22	0,15	-1,15	1,72

*Ölçüm RIA ile yapılmıştır.

Tablo 25. “Atipik” seyirli prematür telarş olgularının izlem verileri

no	izlem süresi(ay)	yaş(yıl)	M*	pubarş		VKİ SDS	Ön görülen boy(cm)	hedef boy(cm)	(ÖB-HB) SDS	Tanı	Tedavi
				yaş(yıl)	M*						
1	77	7,1	2	-	-	0,5	146,3	152,8	-1,1	YİEP♦ +IUBG’ye bağlı boy kısalığı	Büyüme hormonu
2	30	3,7	3	-	-	-2,1	-	-	-	Abartılı telarş	-
3	60	10,7	4	9,9	3	1,2	140	146,5	-1,1	erken püberte+genetik boy kısalığı	GnRH analogu
4	84	8,7	3	-	-	1	-	-	-	YİEP	-
5	26	4	1	-	-	-1,2	-	-	-	Abartılı telarş	-
6	25	4,3	2	-	-	-1,0	-	-	-	Abartılı telarş	-
7	81	7,7	3	-	-	-0,4	-	-	-	YİEP	-
8	105	8,8	3	7,7	3	2,3	150,1	161,5	-1,9	YİEP +IUBG’ye bağlı boy kısalığı	Büyüme hormonu
9	114	10,9	4	9	3	1,1	154,8	157,7	-0,5	YİEP	-
10	67	6,9	3	-	-	0,6	149,1	**	**	Erken püberte	GnRH analogu
11	44	7,9	3	-	-	-0,7	168,5	159,8	1,5	YİEP	-
12	147	12,5	4	9,9	2	0,2	168,7	164	0,8	Fizyolojik erken püberte/MAS?	-
13	90	8,3	2	7,3	2	0,8	166,5	152,9	2,3	YİEP	-
14	27	3,7	2	-	-	-0,4	-	-	-	Abartılı telarş	-
15	116	11,5	4	7,65	2	0,4	151,6	157,4	-1	Erken püberte	GnRH analogu
16	15	2,9	2	-	-	0,3	-	-	-	Abartılı telarş	-
17	28	6	3	-	-	1,5	-	-	-	YİEP	-

* Tanner’a göre meme evresi **10 numaralı olgu evlat edinilmiştir.?:Mc Cune Albright Sendromu♦ Yavaş ilerleyen erken püberte

5. TARTIŞMA

5.1 Prematür adrenarş

Adrenarş sürrenal bezlerin zona reticularisinden 6 yaş civarında DHEA ve DHEA-S üretiminin başlamasıdır (15,25,36). Adrenarşın fenotipik sonucu olan pubarş kızlarda ve erkeklerde pubis ve/veya aksiller kıllanmanın ortaya çıkışıdır. Bu tablonun erkeklerde 9, kızlarda 8 yaştan önce ortaya çıkışı prematür adrenarş olarak tanımlanır. Kız/erkek oranı 10/1 olup çalışmamızda da bu oran benzer bulundu (15,25,36). Prematür adrenarş bir dışlama tanısı olup ayırıcı tanısında nonklasik KAH, virilizan tümörler ve erken püberte yer almaktadır. Bu nedenle bu klinik bulguyla başvuran olguların en az 6-12 ay izlendikten sonra tanısı kesinlik kazanır (84). Olayın biyokimyasal yönünde rol oynayan metabolik yollar açıklık kazanmakla beraber bulgunun daha erken ortaya çıkışını regüle eden faktörler kesinlik kazanmamıştır (15,25,36).

Intrauterin büyüme geriliği olanlarda prematür adrenarşın sıklığında artış saptandığı, ve büyüme geriliğinin derecesi ile orantılı olarak erişkin dönemde insulin direnci ve polikistik over sendromu gibi sorunların ortaya çıktığı birçok çalışmada savunulmuştur (15,36,43,59,61,62,67). Çalışma popülasyonumuzu incelediğimizde olguların % 11’inde doğum ağırlığı SDS -2’nin altında bulundu. Olguların doğum ağırlığı SDS’sinin hesaplanmasında İsveçli çocukların verilerinin kullanılmış olmasının sonucu etkilediği düşünülebilir. Ancak Babson-Benda modifiye intrauterin büyüme eğrisindeki yerleriyle doğum ağırlığı SDS değerleri arasında ileri derecede anlamlı korelasyon ($r=0,88$; $p<0,05$) bulunması bu verilerin güvenilirliğini göstermektedir. Diğer yandan İUBG tanısının konulmasında birçok faktör göz önünde bulundurulması gerektiğinden bu verilerle Türk çocuklarında İUBG olanlarda prematür adrenarş sıklığının artmadığını söylemek güç olup maternal vücut kitle indeksine göre değerlendirme yapıldıktan sonra sonuçların bildirilmesi daha doğru olacaktır. Böylece “normal varyant” SGA vakaları gerçek İUBG olgularından ayırt edilebilir, veya maternal vücut kitle indeksine göre “rölatif” SGA’lar da ortaya çıkarılabilir (66). Güven ve arkadaşlarının prematür adrenarşlıların ateroskleroz açısından riskli oldukları hipotezini test etmek için yaptıkları çalışmada prematür adrenarşlı 24 kız çocuğu ve 13 kontrol vakasının SGA doğum öyküsü olması açısından aralarında anlamlı fark bulunmamıştır(127). Ancak olgularımızın doğum ağırlığı SDS değeri anlamlı olarak sıfırın altındaydı ($p<0,001$).

Prematür adrenarşın ortaya çıkışında rol oynayan biyokimyasal faktörler netlik kazanmamıştır. Ancak klasik olarak artmış DHEA-S ve androstendion düzeyleri beklenen

bulgudur (15,25,36). Nitekim olgularımızın % 86,7'sinde serum DHEA-S düzeyleri 40 µg/dl üzerinde idi, ve serum androstendion düzeyleri de olguların % 41,2'sinde 0,75ng/ml üzerinde idi. DHEA-S ve androstendion düzeyleri arasında anlamlı ($p<0,05$), DHEA-S ve total testosteron düzeyleri arasında anlamlılığa yakın ($p=0,06$) ilişki mevcuttu. Benzer şekilde Likitmaskul ve arkadaşlarının 88 prematür adrenarş ön tanılı olguda (72 kız,16 erkek) yaptıkları retrospektif bir çalışmada DHEA-S ve androstendion düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0,62$; $p<0,001$)(128). Benzer yaşta olan kontrol grubumuzla prematür adrenarşlı kızlar karşılaştırıldığında DHEA-S ve total testosteron düzeyleri prematür adrenarşlı kızlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,01$). Normalde DHEA-S düzeyleri 6-8 yaş civarında artış gösterir, ve bu artış püberteyle birlikte de devam eder. Nitekim kontrollerimizde de buna uygun olarak yaşla DHEA-S ve total testosteron düzeyleri belirgin artış gösterdi. Ancak prematür adrenarşlılarda yaşla sürrenal androjenlerin artışı arasındaki ilişki bozulmuştur. Prematür adrenarşın fenotipinin ortaya çıkışını DHEA-S düzeylerindeki artışa bağlamak mümkün gözükabilir. Ancak Forest ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oral DHEA-S verilerek biyokimyasal adrenarş oluşturulan çocuklarda pubarş gözlenmemiştir. Dolayısıyla pubarşın ortaya çıkışındaki temel faktörün DHEA-S artışı olmadığı ileri sürülmüştür (15,25,36,129).

Olguların başvuru bulgusu tipik olarak pubis, aksiller, pubis/aksiller kıllanmadır (15,25,36). Kimi zaman bu tabloya hipertrikoz da eklenebilmektedir (117). Çalışmamızda hipertrikoz kızların %12'sinde vardı. Hipertrikoz fizyopatolojisi net olarak bilinmeyen bir klinik bulgudur. Shenk ve arkadaşlarının 28 prematür adrenarşlı kızda yaptığı çalışmada hipertrikozun derecesi ile bazal DHEA-S ($r=0,56$), androstendion ($r=0,68$) ve ACTH uyarılı $\Delta 4$ -androstendion ($r=0,79$) arasında anlamlı ($p<0,01$) korelasyon bulunmuştur (117). Çalışmamızda bazal androjen düzeyleri başvuruda hipertrikozu olan olgularda diğerlerinden yüksek olmakla birlikte anlamlı farklı değildi. Schenk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertrikoz derecelendirmesinde prepübertal çocuklar için oluşturulan Gryngarten ve arkadaşlarının sınıflaması kullanılmıştır (130). Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi erişkin kadınlarda hirsutizm sınıflamasında kullanıldığından prematür adrenarş tanılı çocuklarla ilgili prospektif çalışmalarda bu skalanın kullanılmasının daha güvenilir sonuçlar verebileceği belirtilmiştir (130).

Prematür adrenarş selim bir durum olarak tanımlanmakla birlikte erişkin dönemde tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, polikistik over sendromu gibi durumlara predispozisyon yaratabileceği bildirilmektedir (15,25,36). Bu nedenle de olguların bu yönden

araştırmaları önerilmektedir. Ancak erişkin dönemde bu sorunların ortaya çıkışında etnik köken ve genetik faktörlerin de etkili olduğu vurgulanmaktadır (15,18,20,21,25,36,51,52,61).

Serum DHEA-S ve total testosteron düzeylerinin yaşla birlikte artışı prepubertal çocuklarda insülin için tanımlanmamıştır. Çalışmamızda kontrollerde serum insülin düzeyiyle yaş arasında ileri derece anlamlı korelasyon bulunmuştur. Guercio ve arkadaşlarının VKİ değerleri 15. ve 85. persantil arasında olan Arjantinli kızlardan prepubertal olan 33 kızda yaşla açlık insülin düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır(131). Çalışmamızda olgularımız arasında aşırı ağırlıklı ve obez olanların varlığının bu sonuca yol açmış olabileceği düşünülebilir. Ancak VKİ, VKİ SDS ve açlık insülin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Guercio ve arkadaşlarının çalışmasında artan yaşla birlikte hem prepubertal hem de pubertedeki olgularda insülin duyarlılığında azalma bulunmuştur. Çalışmalarında prepubertal olan 33 kız, grubun ortanca yaşı olarak saptanan 5,3 yaş sınırına göre erken prepubertal ve geç prepubertaller olarak iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Pubertesi gelişmiş olan 28 normal kız ise Tanner meme evresine göre erken pubertal (Tanner evre 2) ve geç pubertal (evre 2-5) olarak ayrılmıştır. Ayrıca geç prepubertaller ve erken pubertaller de bir grup haline getirilerek prepubertal dönemden puberteye geçiş grubu olarak incelenmiştir. Çalışmalarında FGIR geç prepubertallerde erken prepubertallere göre, geç pubertallerde ise erken pubertallere göre anlamlı düşük bulunmuştur(131). Yaşla birlikte tüm gruplarda artan yaşla DHEA-S düzeylerinde artış saptanmıştır. VKİ gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiş, geç pubertallerde ise diğerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı artış saptanmıştır. DHEA-S ile G/I oranı arasındaki negatif korelasyon hem prepubertallerde hem de pubertal olgularda görülmüştür. Ancak DHEA-S ile IGF-1 arasındaki korelasyon ($r=0,53$, $p=0,004$) sadece geç prepubertal olgularda saptanmıştır. Buna dayanarak da normal kızlarda insülinin adrenal androjen steroidogenezinde hem geç prepubertal hem de pubertede rol oynadığı düşünülmüştür. BH/IGF-1 ekseninin sadece geç prepubertal dönemde adrenarş ortaya çıktığında etkili olduğu savunulmuştur(131). Bu çalışmada prepubertal olgularda FGIR ve VKİ arasında ilişki bulunmazken puberteye geçiş dönemi olgularında ve pubertedeki olgularda VKİ ile FGIR arasında anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. DHEA-S'ın VKİ ile anlamlı ilişkisi yalnızca puberteye geçişi temsil eden grupta bulunmuştur. Guercio ve arkadaşları kızlarda yaşla birlikte insülin duyarlılığındaki azalmayı sütçocukluğundan geç puberteye kadar östradiol seviyelerinin yaşla artarak fizyolojik insülin direncinin gelişmesiyle açıklamışlardır. Nitekim aynı araştırmacının normal erkek çocuklar üzerinde yaptığı araştırmada yaşla insülin duyarlılığında anlamlı değişimin olmaması bu tezi desteklemektedir. Çalışmamızda kontrollerimizin ortanca yaşı (7,5 yaş) olup Guercio ve arkadaşlarının çalışma

grubuna göre (5,3 yaş) daha yüksek bir ortalamaydı. Kontrollerimizde DHEA-S ve serum insulin düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon, DHEA-S ile FGIR arasındaki negatif korelasyon yaş için düzeltme yapıldıktan sonra kaybolmuştu. Erken prepübertal olgularımızda VKİ, DHEA-S, insulin duyarlılığı arasında anlamlı korelasyon yoktu. Geç prepübertal olgularda DHEA-S ile insulin arasındaki pozitif, DHEA-S ile FGIR arasındaki anlamlı negatif korelasyon geç prepübertal olgularda insulinin adrenarş regülasyonundaki rolünü desteklemiştir. Çalışmamızda IGF-1 düzeylerine bakmamış olmakla birlikte erken prepübertal olarak incelediğimiz olgularda boy SDS'nin daha yüksek bulunması bu olgularda fizyolojik adrenarşın başlangıcında gözlenen küçük, ama anlamlı büyüme patlamasının bir yansıması olabilir. Nitekim kontrolleri gruplandırırken sınır değer olarak kabul ettiğimiz 7,5 yaş 6-8 yaş aralığı olarak kabul edilen fizyolojik adrenarş sınırları içerisindeydi. Erken prepübertal grubumuzdaki olguların %39'u 6-7,5 yaş arasındaydı. Bu da indirekt de olsa zona reticularisin matürasyonunda başlangıçta insulinden ziyade IGF-1'in rol oynadığı düşüncesini destekler (15,25,36). Çalışmamızda DHEA-S ile insulinin ilişkisini incelediğimizde fizyolojik konsantrasyonlarda insulin DHEA-S sentezini artırıcı etki gösterirken yüksek konsantrasyonlarda DHEA-S düzeylerini azaltıcı etkisi olduğunu bulduk. Çalışmamız insulinin DHEA-S düzeyleri üzerindeki konsantrasyon bağımlı etkisini gösteren ve buna "substrat-inhibisyon" modeliyle açıklık getiren bilginiz dahilinde ilk çalışmadır. Kontrollerin VKİ dağılımlarının Türk çocuklarında taramalarda yapılanlarla paralel olduğu düşünülerek aşırı ağırlıklı ve obez olguların sonucu etkilediği düşünülebilir. Ancak kontrollerde açlık insulin ve DHEA-S düzeylerinin VKİ ve VKİ SDS ile anlamlı korelasyonunun olmaması ortaya koyduğumuz modelin güvenilirliğini desteklemektedir. Guercio ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralel olarak kızlarda insulin duyarlılığının yaşla azaldığını biz de kontrollerimizde gördük. İnsulin duyarlılığı yaşla birlikte azaldığı gibi pübertenin başlamasıyla daha da azalır, ve fizyolojik insulin direnci gelişir. Pübertede Tanner evre 2 ile insulin direncinde fizyolojik artış başlar, evre 5'te tekrar prepübertal olur (132-134).

İnsulin direnci/insulin duyarlılığında azalma/hiperinsulinemi prematür adrenarş tanısıyla izlenen olgularda sıkça bildirilmiştir. Prematür adrenarşlı olguların aile öykülerinde de tip 2 diyabet anamnezi sıktır (15,25,36). Çalışmamızda olgularımızın %29'unda ailede tip 2 diyabet olduğu gözlemlendi. Ancak ailesinde tip 2 diyabet öyküsü olanlar diğer vakalarla karşılaştırıldığında insulin direnci parametreleri arasında anlamlı farklılık görülmedi. Prematür adrenarşlı olgularda insulin direncinin erken dönemde tanınması ve diyet, ilaç tedavisi gibi yöntemlerle düzeltilmesi erişkin dönemde tip 2 diyabet gelişim riskini azaltmak , polikistik over ve hipertansiyon gibi sorunların önlenmesi açısından önemli olduğu

vurgulanmaktadır. Prematür adrenarşlılarda insulın direncinin belirlenmesinde hangi indekslerin kullanılması gerektiği konusunda birçok çalışma vardır (15,28,29,53,54,58,60). Bu çalışmalar genellikle bazal glukoz ve insulın düzeyleri ile insulın sensitivite indeksinin karşılaştırılması şeklinde yapılmış, ve bu indekslerdeki sınır değerler insulın direncini tanımlamada kullanılmıştır. HOMA-IR, FGIR ve QUICKI pratikte insulın direncinin tanınmasında en sık kullanılan indeksler olup prematür adrenarş tanılı olgularda insulın sensitivite indeksi ile oldukça iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Silfen ve arkadaşlarının prematür adrenarş olan kız çocuklarında insulın direnci parametrelerini karşılaştıran çalışmalarında FGIR ve SiM (insulın duyarlılığının düzeltilmiş ortalama ölçümü) , FGIR ve tüm vücut insulın sensitivite indeksi “composite whole body insulın sensitivity index” ISI(comp), QUICKI ve SiM, QUICKI ve ISI(comp) arasında kuvvetli korelasyon saptanmıştır ($r = 0,81-0,84$). Buna dayanarak da FGIR ve QUICKI’nin OGTT’den elde edilen değerlerle korelasyon gösterdiği ve FGIR 7’nin altında olan prepübertal prematür adrenarşlı kızlarda insulın direncinin erken dönemde saptanabileceğini öne sürmüşlerdir (135). Çalışmamızda bu indeksleri Gutt indeksi ($ISI_{0,120}$) ile karşılaştırdığımızda oldukça kuvvetli ve anlamlı korelasyon gösterdiğini saptadık. Ancak obezitenin eşlik ettiği olgularda bu indeksler yetersiz olabilir, ve OGTT yapılması gerekebilir. Zira obezitede sıklıkla glukoz yüklemesine pankreas beta hücrelerinin insulın yanıtında yetersizlik söz konusudur(53). Çalışmamızda prematür adrenarş ön tanılı kızların insulın direnci/duyarlılığı indekslerini eş yaş kontrol olgularıyla karşılaştırdığımızda VKİ SDS’den bağımsız olarak olgularımızda bazal insulın düzeylerinin, FGIR, QUICKI ve HOMA-IR indekslerinin anlamlı olarak kontrol grubundan farklı olduğunu bulduk. FGIR’a göre değerlendirme yapıldığında prematür adrenarşlılarda risk kontrollere göre 0,28 kat daha riskli bulunmakla birlikte bu risk QUICKI ve HOMA-IR için belirtilen sınır değerler kullanıldığında anlamlı bulunmadı. Hiperinsulinemi açısından da kontrollerle prematür adrenarşlılar karşılaştırıldığında anlamlı fark olmaması VKİ’ndeki değişikliklerden bağımsız olarak değerlendirildiğinde prematür adrenarş insulın direnci açısından pozitif risk faktörü olarak kabul edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Aksine bazal ölçümlerde açlık kan şekeri göre değerlendirme yaptığımızda kontrol grubu prematür adrenarşlı kızlara göre daha riskli bulundu. Amerikan Diyabet Derneği’nin en son tarama önerilerinde çocuklarda açlık kan şekeri için 100 mg/dl sınır kabul edildiğinde taramanın güvenilir olduğu savunulmaktadır. Bunu destekleyen bir bulgu da tip 2 diyabet tanısını alan olgularda tanı koydurucu tetkikle fenotip ve yaş arasında ortaya konulmuş ilişkidir: “Avrupa diyabet epidemiyolojisi: Avrupa’da tanısız kriterlerin imece analizi” “diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in

Europe”(DECODE) çalışmasında tip 2 diyabet tanısını almış olgular incelendiğinde olguların %40’ ı açlık kan şekeri ölçümüyle, %32’si OGTT’ye 2. saat kan şekeri yanıtıyla, %28’inde ise hem açlık kan şekeri hem de OGTT’ye 2. saat kan şekeri yanıtıyla tanı konulmuştur. Tanı alan olguların fenotipik özellikleri incelendiğinde sadece açlık kan şekeriyle tanı alan olguların diğerlerine göre daha genç ve ağırlıklarının fazla olduğu, sadece OGTT’ye 2. saat kan şekeri ile tanı alanların ise daha yaşlı ve ağırlığı normal veya zayıf olgular olduğu bulunmuştur (136-138).

DHEA-S düzeyinde artışın insulin duyarlılığı üzerine etkisi çeşitli hasta grupları üzerinde çalışılmıştır: Dhatriya ve arkadaşları 28 hipoadrenal kadına (50,2±2,9 yaş) 12 hafta DHEA tedavisi uygulamaları sonrası insulin duyarlılığındaki değişiklikleri incelemişler, olguların tedavi sonrası açlık insulin ve glukagon düzeylerinin düştüğünü, dislipidemik kan biyokimyasında anlamlı düzelme olduğunu bulmuşlardır (139). Tüm bu metabolik değişikliklere karşın olgularda DHEA’nın vücut ağırlığı ve yağ kitlesi üzerinde anlamlı etkisi olmamıştır (139). Polikistik over sendromlu hastalarda DHEA-S ve insulin direncini değerlendiren bir çalışmada artmış DHEA-S düzeyleri ile HOMA-IR arasında ters ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada polikistik over sendromlularda artan DHEA-S, 17-OHP, SHBG düşük HOMA-IR ile birliktelik göstermiş, VKİ, testosteron, bel/kalça oranı ise yüksek HOMA-IR ile birliktelik göstermiştir (140). Bu bulgular DHEA-S yüksekliğinin insulin direnci varlığı için negatif risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

İnsulin direncinde etnik köken de sınır değerin belirlenmesinde önem kazanabilmektedir. Arslanian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beyazlarda zencilere göre açlık insulin değerleri daha yüksek bulunmuştur (141).

Prematür adrenarşlı olguların hiperinsulinemi, insulin direnci açısından bazı yazarlarca riskli olarak kabul edilmeleri beraberinde başka bir metabolik sorun açısından da değerlendirilmelerini gerektirmiştir: dislipidemi. İnsulin direnci ve lipid profil bozukluklarının birlikteliği erişkinlerde pek çok çalışmada gösterilmiş, insulin direncini azaltan ilaçlar kullanarak dislipideminin önüne geçilebileceği vurgulanmıştır(44,62,63-65). Androjenlerin lipid profil bozuklukları üzerine doğrudan etkilerinin olmadığı, hiperinsulinemi yoluyla dislipidemiye tetikledikleri bildirilmiştir (60-62). Güven ve arkadaşlarının 24 prematür adrenarşlı kızı (7,6±0,1yaş) ve 13 kontrolü (6,9±0,3 yaş) karşılaştırdıkları bir çalışmada aterojenik indeks(total kolesterol-HDL-K)/(HDL-K)), total kolesterol, LDL-K, VLDL-K, TG/HDL-K, LDL-K/HDL-K oranları prematür adrenarşlılarda kontrollere göre anlamlı yüksek bulunarak prematür adrenarşın ateroskleroz açısından pozitif risk faktörü olduğu savunulmuştur(127). Aynı çalışmada “yeni vasküler göstergeler” olarak kabul edilen

apo A, apo B ve “lipoprotein(a)” (lp(a)) düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu çalışmada kontrollerin VKİ değerleri prematür adrenarşlılara göre anlamlı olarak düşüktür. Apo A düzeyleri boy yaşı ile pozitif korele ($r=0,516$; $p<0,05$), aterojenik indeksle kemik yaşı pozitif korele ($r=0,456$; $p<0,05$) bulunmuştur. DHEA-S düzeyleri ise aterojenik indeksle anlamlı olarak negatif korelasyon göstermiştir ($r=-0,503$, $p<0,05$). Çalışmamızda lipid profil bulguları ile VKİ SDS arasında anlamlı korelasyon ($r=0,385$) bulunmuş olup artan VKİ SDS aterojenik indekste artış ile yakın ilişki göstermiştir. Ancak eşVKİ SDS olan kontrol grubu ile prematür adrenarşlı kız çocuklarını karşılaştırdığımızda prematür adrenarş grubunda aterojenik indeksin kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı düşük ($p<0,01$) olduğunu bulduk. Bu da prematür adrenarşlıların obeziteden bağımsız olarak değerlendirildiğinde dislipidemi ve ateroskleroz açısından negatif risk faktörü olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda plazma aterojenik indeksin hesaplanmasında günümüzde en duyarlı indeks olarak kabul edilen “log(trigliserid/total kolesterol)” kullanıldı. Ancak Güven ve arkadaşlarının çalışmasında trigliseridlerin aterosklerozdaki rolü göz ardı edilmiş, ateroskleroza eğilim açısından hesaplanan indekste LDL-K baz alınmıştır. LDL-K kendi içinde “proaterojen” olan ve olmayan olmak üzere iki subgruba ayrıldığından bizim kullandığımız indeks ateroskleroz riskinin belirlenmesinde daha duyarlıdır (63-65). DHEA-S’in anti-aterojenik etkisi olduğu 40 yıldan uzun bir süredir vurgulanmasına karşın halen tam kesinlik kazanmış değildir (142-144). Erkeklerde yaşlanmayla birlikte DHEA-S düzeylerindeki azalmanın artmış ateroskleroz riskiyle birlikte olduğu öne sürülmüştür (144). Çalışmamızda kontrollerde DHEA-S ile lipid profil bulguları arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Prematür adrenarşlı kızlarda ise DHEA-S’nin HDL-K ile anlamlı, total kolesterolle anlamlılığa yakın negatif korelasyon gösterdiği bulundu. Günümüzde HDL-K’nin serum düzeyinin değil işlev görme derecesinin ve kinetiğinin aterogenez açısından riskin değerlendirilmesinde daha değerli olduğu kabul edilmektedir (145-146). Silfen ve arkadaşlarının 18 prematür adrenarşlı ve 7 obez kız üzerinde yaptığı çalışmada dislipidemi insülin direncinin varlığıyla ilişkili bulunmuştur(135). Andıran ve arkadaşlarının prematür adrenarşlı 25 kız (11’i prepubertal, 14’ü pubertal) ($10,04\pm1,53$ yaş), 20 eş yaş kontrol grubu (8’i prepubertal, 12’si pubertal) ve polikistik overi olan 10 kız ($16,58\pm1,46$ yaş) kapsayan bir çalışmada prematür adrenarşlı kız çocuklarında global fibrinolitik aktivitede azalma olduğu savunulmuştur. Bu çalışmada global fibrinolitik aktivitede azalma SHBG ve FGIR ile belirledikleri insülin duyarlılığında azalmayla ilişkili bulunmuştur. Lp(a) nın plazminojen aktivatör inhibitör-1 “Plasminogen Activator Inhibitor-1” PAI-1 düzeylerini artırarak, doku plazminojen aktivatör düzeyini azaltarak etki edebileceğini, ve ayrıca plazminojeni taklit

ederek plazminojenin fonksiyonunu kompetitif inhibisyonla azalttığı vurgulanmıştır(147). Aynı araştırmacının aynı hasta ve kontrol grubunda yaptığı incelemede arasında lp(a) düzeyleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Prepubertal prematür adrenarşlılarla pubertesi gelişen prepubertal olgular karşılaştırıldığında lp(a) düzeyleri yine benzer bulunmuştur. Puberteye girmiş prematür adrenarşlılarda lp(a) düzeyleri puberteye giren kontrollere göre anlamlı yüksek bulunarak prematür adrenarşın erişkin dönemde koroner arter hastalığı açısından risk faktörü olduğunu savunmuşlardır (148). Aynı çalışmada gruplar arasında lipid profil bulguları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar arasında androjen düzeyleri anlamlı farklılık göstermesine rağmen lp(a) düzeyleri farklılık göstermemiştir. Dolayısıyla DHEA-S ve serbest testosteron ile lp(a) arasında buldukları anlamlı zayıf pozitif korelasyonun (sırasıyla $r=0,386$, $p=0,008$; $r=0,337$, $p=0,022$) bilimsel önemi tartışılabilir. Fibrinolitik aktivitedeki azalma lp(a) düzeylerindeki artışla korele olması gerektiğine göre bu bulgular tartışılabilir. Yukarıda Guercio ve arkadaşlarının çalışmasında normal kızlardaki insulin/DHEA-S/insulin duyarlılığı/VKİ arasındaki ilişkileri incelendiğinde erken pubertal ve geç pubertal kızların ayrı değerlendirilmesi gerektiğini, ve geç pubertede anlamlı VKİ artışı olduğunu ve bunun da büyük ölçüde insuline bağımlı olduğunu vurgulamıştık. Ancak Andıran ve arkadaşlarının bu çalışmasında Tanner evre 2 olgular (prematür adrenarşlılarda 3, kontrollerde 4 olgu) Tanner evre 3-5 olgularla birlikte değerlendirilmiş, olguların VKİ ile ilgili bilgi verilmemiştir(148). Aynı çalışmada lp(a) düzeyi için risk sınırı kabul edilen 30mg/dl değeri üzerindeki olguların gruplar arasında yüzde dağılımı incelendiğinde gruplar arası anlamlı fark bulunmamış, lp(a) düzeyi 30mg/dl'nin üzerinde olanların hepsinde ailede koroner kalp hastalığı olduğu vurgulanmıştır(148). Çalışmamızda prematür adrenarşlı kızları hiperinsulinemisi olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayırdığımızda hiperinsulinemisi olanlarda aterojenik indeks anlamlı olarak yüksekti($p<0,05$). Plazma aterojenik indeks VKİ SDS, açlık insulini ve insulin direnci parametreleriyle değerleriyle anlamlı korelasyon gösterdi. Kontrollerimizde de plazma aterojenik indeksi ve VLDL-K'ün QUICKI ile anlamlı ters korelasyonu, boy SDS ile HDL-K arasında anlamlılığa yakın ($p=0,08$) pozitif korelasyon vardı. Hem kontrollerde hem de prematür adrenarşlılarda lipid profil bulguları, insulin direnci parametreleri ve antropometrik ölçüm bulguları arasında anlamlı korelasyon bulmamız prematür adrenarşlı olgularımızda periferik metabolik sinyaller ve antropometrik ölçümler arasındaki koordinasyonun devam ettiğini göstermektedir. Greenfield ve arkadaşları diğer yönlerden sağlıklı, kontrollü tip1 diyabeti olan 10 premenopozal kadını eş VKİ olan 10 sağlıklı kadınla karşılaştırmışlar, ve tip 1 diyabetlilerde insulin eksikliği yanında insulin direncinin varlığını da öglisemik-hiperinsulinemik klamp tekniğiyle göstermişlerdir (149).

Aynı çalışmada hem kontrollerin hem diyabetiklerin vücut yağ dağılımları incelenmiş, intraabdominal obezitenin derecesinin kontrollerde dislipidemi bulguları ve androjenler (serbest androjen indeksi, SHBG) ile anlamlı korelasyon gösterdiği bulunurken diyabetiklerde sistolik kan basıncı dışında hiçbir kardiyovasküler risk faktörü intraabdominal yağ miktarıyla ilişkili bulunmamıştır. Buradan yola çıkılarak insülin direncinin hakim olduğu ortamda vücut yağ dağılımıyla periferik metabolik sinyaller arasındaki ilişkinin kaybolduğunu savunmuşlardır. Benzer şekilde metabolik sendrom klinik tablosunun geliştiği çocuklarda kardiyovasküler risk faktörleri obeziteden bağımsız olarak insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (150,151). Çalışmamızda prematür adrenarşlılarda vücut kitle indeksindeki değişikliklerin kardiyovasküler risk faktörleriyle paralellik göstermesi prematür adrenarşın “gerçek bir insülin direnci” tablosu olmadığını düşündürmektedir. Prematür adrenarşlılarda adipozitedeki artış insülin duyarlılığında azalmaya yol açmakta, bu da dislipidemiye tetiklemektedir.

İnsülin direnci/insülin duyarlılığında azalma/hiperinsulineminin bir diğer önemli sonucu da hipertansiyondur (152-154). Serum insülin düzeyinde akut artış vazodilatasyona ve arteriyel basınçta düşüklüğe yol açarken kronik yüksek insülin düzeyleri kan basıncını yükseltir. İnsülinin bu etkisini araştıran çalışmalarda hiperinsulinemide pankreastan glukoz yüküne yanıt olarak aşırı salgılanan insülinin kronik olarak yüksek düzeylerde seyretmesi, ve plazmada kullanılabilenden fazla insülin varlığının böbreklerde sodyum reabsorpsiyonunda artışa yol açtığı, ve volüm ekspansiyonu yolu ile kan basıncını yükselttiği görülmüştür (152-154). Hiperinsulineminin hipertansiyonu tetikleyici bir diğer etkisi de vasküler tonusta artışa bağlıdır. Olgularımızın sistolik ve diastolik kan basıncı SDS değerlerini karşılaştırdığımızda diastolik kan basıncı SDS anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,0001$). Diastolik kan basıncı SDS anlamlı olarak eş yaş çocukların ortalamasından yüksekti ($p=0,0001$). Çalışmamızda hiperinsulinemisi olanlarda sistolik ve diastolik kan basıncı SDS değerleri açlık insülinleri normal vakalara göre yüksek olmakla birlikte anlamlı değildi. Güven ve arkadaşlarının çalışmasında prematür adrenarşlı kızların kan basınçları normal sınırlarda olmakla birlikte eş yaş kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak antropometrik ölçümleri farklı olan iki grubun kan basıncı ölçümleri SDS olarak hesaplanmadan karşılaştırma yapılmış olması tartışılabilir.

Prematür adrenarş olanlarda daha sık gözlemlendiği bildirilen bir diğer önemli metabolik sorun obezitedir. Çeşitli çalışmalarda obezite, prematür adrenarş ve postpubertal dönemde polikistik over sendromunun ilişkili olduğu vurgulanmışsa da kesinlik kazanmamıştır (15,22,25,36,43,44,155,156). Obezite kadınlarda androjen artışıyla birliktelik gösterir. Ancak

erkeklerde obeziteyle testosteron ve DHEA-S düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir(146). Artan androjen düzeyleri kadınlarda tip 2 diyabet, hipertansiyon ve aterosklerotik damar hastalığı gibi durumlara zemin hazırlar. Yüksek androjenik aktivitenin polikistik over, erken puberte ve ilerlemiş kemik yaşıyla ilişkisi bilinmektedir. Tüm bu klinik özellikler obez çocuklarda normal ağırlıklı çocuklara göre daha yüksek olmaktadır. Obez çocuklarda androjenlerle ilgili oldukça az çalışma bulunmaktadır. Obez dişi adolesanlarda normallerle karşılaştırıldığında anlamlı yüksek testosteron düzeylerinin olduğu, obez prepubertal çocuklarda ve obez dişi adolesanlarda DHEA-S düzeylerinin daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Reinehr ve arkadaşları obez çocuklarda 1 yıllık izlem sonrası kilo kaybıyla serum androjen düzeylerindeki değişiklikleri incelemişlerdir(157). Bu çalışmada puberte evresi ve cinsiyetten bağımsız olarak obezlerde DHEA-S ve testosteron düzeyleri normallere göre yüksek bulunmuştur. Kızlarda testosteron düzeyi VKİ ile korele ($r=0,3$, $p=0,001$) bulunmuştur, ve anlamlı kilo kaybı olanlarda testosteron düzeylerinde anlamlı azalma olmuştur. DHEA-S düzeylerindeki değişiklik ise pubertal evre için düzeltme yapıldıktan sonra kaybolmuştur. Ancak izlem sırasında pubertesi gelişip de anlamlı kilo kaybı olmayanlarda DHEA-S düzeyindeki artış, anlamlı kilo kaybı olanlara göre daha belirgin bulunmuştur. Çalışmamızda kontrollerde VKİ ile total testosteron arasında anlamlı korelasyon bulunmuş olup DHEA-S ile VKİ'nin korelasyonu anlamlı değildi. Prematür adrenarşlı kızların %73'ünde VKİ SDS normal sınırlarda, %7,5'i ise obezdi. Cinaz ve arkadaşlarının normal Türk çocuklarında yaptığı bir taramada obezite sıklığı %7,5 olarak bulunmuştur (158). Bu sonuç başka taramalarda da %9,1 ve %12,8 olarak bulunmuştur(159,160). Olgularımızın ortalama VKİ SDS sıfırın anlamlı olarak üzerindeydi ($p<0,01$). Ancak kontrollerle karşılaştırdığımızda aşırı ağırlıklı ve obez olma sıklığı farklı bulunmadı. Bu verilerle Türk çocuklarında prematür adrenarşlı obezite açısından pozitif bir risk faktörü olarak kabul etmemek gerekir. Son dönem yapılan çalışmalarda obezite ve polikistik over sendromu multipl çevresel faktörün de etkisinde geliştiği düşünülen birbirinden bağımsız iki durum olarak kabul edilir. Bu değerlendirmenin temel çıkış noktası da toplumda artan obezite sıklığıdır (155). Ancak Papathanasiou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 221 prematür adrenarş tanılı olgu (175'i kız, 46'sı erkek) VKİ'lerine göre obez, aşırı ağırlıklı ve normal olarak gruplandırılmış, obez ve aşırı ağırlıklı olguların oranı normal çocuklarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (161). Aynı çalışmada obez olguların kemik yaşı obez olmayan olgulara göre anlamlı yüksek, DHEA-S ve androstendion düzeyleri obez olgularda ve aşırı ağırlıklı olgularda normal VKİ'li olgulara göre anlamlı yüksek bulunmuş, lipid profil parametreleri ve bazal 17-OHP düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği

bildirilmiştir (161). Bizim çalışmamızda obez olgularda DHEA-S, androstendion ve 17-OHP düzeyleri diğer olgulara göre yüksek olmakla birlikte bu fark anlamlı bulunmadı. Obez vaka sayısının az olması ve çalışmanın retrospektif olması istatistiksel değerlendirmenin gücünü azaltmış olabilir. Prematür adrenarşılarda VKİ ile adrenal androjen düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmaması adrenarşın “prematür” olmasının daha çok “intraadrenal” regülatör faktörlerin etkisinde olduğunu düşündürmüştür. Çalışmamızda beklediğimiz üzere obez ve aşırı tartılı olgularda insulin duyarlılığı normal tartılı olgulara göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$).

Prematür adrenarşılarda prepübertal dönemde yapılan pelvis USG bulguları prepübertal dönemle uyumludur (115). Nitekim bizim çalışmamızda da tüm olguların pelvis USG’leri prepübertaldi. Postpübertal dönemde polikistik overi gelişen olgularda (162-164) ve idiyopatik hirsutizmi olan normal menstruel sikluslu bir grup dışında yapılan (165) çalışmalarda over volümü ve serum insulin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bir çalışmada polikistik over sendromlu hastalara GnRH agonisti verilerek 6 aylık GnRH analog tedavisi sonrası açlık insulin düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası over volümüyle anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (sırasıyla $r=0,56$, $p<0,05$; $r=0,80$, $p<0,05$). Çalışmada GnRH agonisti verilmesinin overler üzerindeki baskılayıcı etkisinin miktarı maksimum ve bazal insulin düzeyleri ile ($r=-0,68$), eğri altında kalan alanla ($r=-0,62$) ve OGTT sırasında elde edilen maksimum insulin yanıtıyla ($r=-0,72$) anlamlı negatif korelasyon göstermiştir (162). İdiyopatik hirsutizmi olup düzenli ovülatuvar menstrüel siklusu olan 45 kadında insulinin over volümü üzerindeki etkisi çalışılmış, insulin düzeyleri, insulin/glukoz oranı ve HOMA-IR over volümü 9cc’nin üzerinde olan kadınlarda over volümü daha küçük olanlara göre belirgin yüksek bulunmuştur (165). Aynı çalışmada insulin düzeylerinin VKİ veya LH/FSH oranından bağımsız olarak over volümüyle anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($r=0,37$, $p=0,02$) (165). Hiperinsulinemi overin özellikle teka hücreleri üzerinde etki ederek hiperandrojenizmi tetiklemektedir. Ancak prepübertal dönemde bu ilişkinin varlığını test eden çalışma bilginiz dahilinde yoktur. Postpübertal ilişkinin prepübertal dönemde varlığını test ettiğimizde bazal insulin düzeyleri ve bundan çıkarsanan insulin direnci parametreleri ile ortalama over volümü arasında anlamlı ilişki göstermemekle birlikte $ISI_{0,120}$ ile ortalama over volümü ve ortalama over volümü SDS değeri arasında oldukça kuvvetli, anlamlı ters korelasyon saptadık ($r=-0,75$, $p<0,05$). Bu da over volümleri yaşa göre normal sınırlarda olmakla birlikte prematür adrenarşılı olgularda prepübertal dönemde de insulin duyarlılığındaki azalmanın over volümünde artışa yol açtığını destekledi.

Prematür adrenarşlı kızlarda over volümünün androjen düzeyleriyle korelasyonunu incelediğimizde çalışmamızda 17-OHP, androstendion ve total testosteron düzeyleri ile over volümü arasında ilişki bulunmamış olup DHEA-S ile ortalama over volümü ve ortalama over volüm SDS arasında anlamlı, ters yönde negatif korelasyon saptadık. Bunu da DHEA-S ve insulin arasında çeşitli çalışmalarda gösterilen negatif ilişki ile açıklamak mümkündür. Bir çalışmada hiperinsulinemi ve over kaynaklı hiperandrojenizm arasında yakın ilişki olmasına karşın açlık insulin düzeyleri DHEA-S ile ters korelasyon göstermiştir ($r = -0,43$, $p = 0,04$) (135). Pelvis ultrasonografi bulgularıyla prematür adrenarş klinik ve laboratuvar bulguları arasında olası ilişkiye yönelik yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir: Teixeira ve arkadaşları 23 prematür adrenarşlı kız çocuğunda serum insulin, IGF-1, IGFBP-1 ve IGFBP-3'ün androjen düzeyleri ve over yapısıyla ilişkisini incelemişlerdir (166). Androjen düzeyleri ve insulin direnci varlığı ile overlerin pelvis USG incelemesinde mikrokistik veya homojen olup olmamasıyla bir ilişki bulunamamış, ancak ACTH testine abartılı 17-OHP yanıtı saptanan olgularda mikrokistik over yapısı homojen over yapısına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (166). Bizim çalışmamızda overleri multikistik olan olgularla homojen olguların insulin direnci ve bazal androjen düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu.

Prematür adrenarşlı olgularda bazal androjen düzeylerindeki yükseklik, büyüme ve gelişmede hızlanıma yol açması nonklasik KAH ile ayırıcı tanısının yapılmasını gerektirmiştir. Bir çalışmada izole prematür adrenarş olgularının antropometrik bulguları nonklasik KAH olgularıyla karşılaştırılmış, ve iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadığı için ACTH testinin rutin olarak yapılması savunulmuştur (167). Ancak ACTH testinde heterozigot KAH taşıyıcılığı için kullanılan sınır değerler %20 oranında normal kişilerde görülen değerlerle örtüşebilmektedir (167). Hawkins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olgular ACTH testi sonuçlarına göre nonklasik KAH (tip 3), heterozigot KAH (tip2) ve normal yanıt (tip 1) olarak ayrılmış, klinik bulgulara göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte izole prematür adrenarş olgularından tip 2 yanıt elde edilen olguların pubertede hirsutizm oligomenore açısından izlenmesi gerektiği savunulmuştur(168). Knorr ve arkadaşlarının çalışmasında ACTH'ya 17-OHP yanıtı 2,6 ng/ml sınır değerinin üstünde ve altında olan olgular karşılaştırıldığında androjen fazlalığına ilişkin klinik bulgular açısından farklılık gözlenmiş, ve ACTH testinin heterozigot taşıyıcılık açısından duyarlı olduğu öne sürülmüştür (116). Bunu test eden bir çalışmada ACTH'ya 60. dakika 17-OHP yanıtı 2,6 ng/ml üzerinde olan 9 olgu (grup 1) ile yanıtın bu değerin altında olduğu 19 olgu (grup2) karşılaştırılmıştır (117). Bu çalışmada olguların

başvuru bulguları ve androjen düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sistolik kan basıncı SDS değerleri grup 1 olgularda daha yüksek, ama anlamlı değil idi. Diastolik kan basıncı SDS değerleri ise grup 2 olgularda grup 1'e göre anlamlı yüksek, ancak yaşa göre hipertansiyon sınırlarında değildi. Çalışmamızda ACTH testi yapılmış 40 olguyu değerlendirdiğimizde ACTH uyarısına 17-OHP yanıtının 2,6ng/ml'nin üzerinde olduğu grup 1 olguların(n=18) başvuru yaşları ve bazal androjen düzeyleri ACTH'ya 17-OHP yanıtının 2,6ng/ml'nin altında olduğu grup 2 olgulardan (n=22) farklı bulunmadı. Ağırlık, VKİ SDS ve kemik yaşı SDS değerleri grup 1'de grup 2'ye göre yüksek olmakla birlikte anlamlı değildi. Sistolik ve diastolik kan basıncı SDS değerleri grup 1 olgularda daha yüksek ancak anlamlı değildi. Ancak artan 17-OHP düzeyleri ile sistolik kan basıncı SDS arasında anlamlı ($r=0,46, p<0,05$) korelasyon bulundu. Gruplar arası kan basıncı ölçümlerinde anlamlı fark bulunmaması gruplarda ölçüm yapılmış olgu sayısındaki azlığa bağlı olabilir. Her iki gruptaki olguların total kolesterol, LDL-K, VLDL-K, HDL-K düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte, grup 1 olguların ortalama trigliserid düzeyleri, grup 2 olgulara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Bazal insulin düzeyleri ve insulin direnci parametreleri anlamlı olmamakla birlikte grup 1 olgularda grup 2 olgulara göre yüksekti. Grup 1 olgulardaki trigliserid yüksekliği bazal insulin düzeylerinin, VKİ SDS değerlerinin daha yüksek olmasıyla açıklanabilir. Her ne kadar insulin düzeylerinin yüksekliği ile androjen düzeyleri yüksekliği arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmişse de androjenlerin lipid profilindeki etkilerinin doğrudan olmayıp insulin üzerinden gerçekleştiği kabul edilmektedir (62). Schenk ve arkadaşları ACTH testi yaptıkları tüm olgulara heterozigot KAH taşıyıcılığı açısından mutasyon analizi yaptıklarında 28 olgudan sadece birinde mutasyon bulunmuştur, ve o olgunun ACTH'ya 60. dakika 17-OHP yanıtı 1,48ng/ml idi. Buradan yola çıkarak prematür adrenarş olgularında heterozigot KAH taşıyıcılığının toplumda görülenden (1/37) daha sık olmadığı, ve heterozigot KAH taşıyıcısı olan olgularda prematür adrenarşın klinik seyrinin daha ağır olmadığını vurgulamışlardır (117). Çalışmamızda mutasyon analizi yapmamış olmakla birlikte iki grup arasında antropometrik parametreler ve bazal androjen düzeyleri açısından anlamlı fark olmaması Schenk'in bu tezini desteklemektedir.

Prematür adrenarşla ilgili bir diğer postpubertal dönemde risk oluşturabileceği bildirilen durum polikistik overdir. Bu klinik tablonun özellikle Karaib ve hispaniklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (20,21). Rosenthal bu klinik tablo açısından prepübertal dönemde risk teşkil edebilecek olguları belirlemede yüksek DHEAS ($>130-185\mu\text{g/dl}$) ve/veya androstendion düzeylerinin ($>0,99\text{ ng/ml}$) etkin olduğunu savunmuştur (20). Likitmaskul ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada abartılı adrenarş olgularında kemik yaşı hızlanımı, 17-OHP, $\Delta 4$ - androstendion ve total testosteron düzeyleri klasik ve idiyopatik adrenarş tanılı olgulara göre daha yüksek bulunmuştur (128). Çalışmamızda benzer şekilde bir gruplama yapıp olgularımızı değerlendirdiğimizde abartılı adrenarş olgularında kemik yaşı hızlanımı idiyopatik ve klasik gruba göre, klasik adrenarş olgularında ise idiyopatik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Abartılı adrenarş olgularında antropometrik ölçümler, bazal 17-OHP, total testosteron ve $\Delta 4$ - androstendion diğer gruplara göre yüksek olmakla birlikte aradaki fark anlamlı bulunmadı. İnsulin direnci parametreleri açısından gruplar arasında farklılık olmamasını çalışmamızın retrospektif olmasına bağladık. Pelvis USG’de idiyopatik olgularda ortalama over volüm SDS diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu. Bunu da yukarıda da bahsettiğimiz gibi DHEA-S ve insulin arasındaki negatif ilişki ile açıkladık. Ancak çalışmamız retrospektif olduğu için bu bulgunun prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekir. Abartılı adrenarş olgularının fonksiyonel over kaynaklı hiperandrojenizmle ilişkisinin belirlenmesi için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Prematür adrenarşın seyrinin cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği öne sürülmekle birlikte bu konudaki çalışmalar çelişkilidir: Likitmaskul ve arkadaşlarının 72 kız ve 16 erkek çocuğu içeren retrospektif çalışmalarında cinsiyetler arasında antropometrik ölçümlerde, bulguların başlangıç yaşında anlamlı farklılık bulunmamıştır (128). Potau’nun bir çalışmasında erkeklerde prematür adrenarşın kızlarda görülen endokrin-metabolik anomalilere yol açıp açmadığına ve azalmış fetal büyümeyle ilişkili olup olmadığına bakılmış, erkeklerde prematür adrenarşın bu sonuçlara yol açmadığı, normal eş yaş kontrollerle karşılaştırıldığında doğum ağırlığı SDS arasında anlamlı farklılık olmadığı, erkek çocuklarda prematür adrenarşın normalin varyantı olarak kabul edilmesi gerektiği öne sürülmüştür (27). Denburg ve arkadaşlarının prepübertal prematür adrenarşı olan erkeklerde insulin duyarlılığını inceleyen çalışmalarında on bir prematür adrenarşlı erkekte insulin duyarlılığının sekiz erkekte oluşan kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, ve lipid profilinde daha yüksek trigliserid düzeylerine eğilim olduğu savunulmuştur (28). Kontrollerle karşılaştırıldığında oral glukoz yüklemede prematür adrenarşı olan erkeklerde insulin yanıtının daha fazla olduğu gözlenmiş, VKİ’ne göre düzeltme yapıldıktan sonra insulin duyarlılığındaki azalma ısrar etmiştir. Açlıkta eş zamanlı glukoz ve insulin ölçümlerinde açlık insulin, QUICKI ve FGIR’da gözlenen değişiklikler VKİ için düzeltme yapıldıktan sonra kaybolmuştur. Çalışmamızda prematür adrenarş ön tanılı on bir erkek ve yüz kız çocuğunu karşılaştırdığımızda doğum özellikleri, bulguların başlangıç yaşları açısından cinsiyetler arasında farklılık olmadığını, VKİ SDS’nin erkek çocuklarda anlamlı olarak

kızlara göre daha yüksek olduğunu saptadık. Cinsiyetler arasında insulin direnci/duyarlılığı indeksleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Lipid profilinde de VLDL-K düzeyleri erkek olgularda anlamlı olarak daha yüksekti. Bazal androjen düzeylerini karşılaştırdığımızda erkek olgularda DHEA-S düzeylerinin anlamlı olarak kızlara göre daha yüksek oluşunu erkeklerin kliniğimize başvuru yaşının kızlara göre anlamlı olarak yüksek olmasıyla açıkladık. Bu bulgularla Türk çocuklarında prematür adrenarşın olası metabolik sorunlar açısından cinsiyetler arası farklılık gözetmediğini savunabiliriz.

Birçok metabolik soruna yol açabilmesi açısından incelediğimiz prematür adrenarşın erişkin boy prognozu üzerine etkisiyle ilgili olarak başlangıçta boy uzamasında hızlanıma yol açtığı, fakat bu hızlanımın erişkin boy üzerinde anlamlı ek kazanıma yol açmadığı vurgulanmaktadır (15,25,36). Çalışmamızda olgularımızı eş VKİ SDS'li kontrol olgularıyla karşılaştırdığımızda da benzer şekilde boy SDS'nin prematür adrenarşlı kız çocuklarında anlamlı yüksek olduğunu gördük. Prematür adrenarşlı olgularda başlangıçtaki boy hızlanımı nonklasik KAH tanılı olgularda da gözlenebildiğinden bu durum ayırıcı tanının salt klinik bulgularla yapılmasını zorlaştırmaktadır, ve bu nedenle yukarıda da vurguladığımız gibi ACTH testinin yapılmasını zorunlu kılabilmektedir (167).

Boy uzamasında başlangıçtaki hızlanım prematür adrenarşın ayırıcı tanısına erken püberteyi de koymaktadır. Ibanez ve arkadaşlarının çalışmasında olgularda püberte $9,7 \pm 0,9$ yaşta başlamış, menarş ise 12 ± 1 yaşta ortaya çıkmıştır. Bu değerler de anne ve toplum menarş yaşlarıyla uyumlu bulunmuştur (15). Çalışmamızda pübertesi gelişen 28 olgunun 19'unda (%68) püberte normal zamanda başlamış, %14'ünde 8 yaşın altında, %18'inde 8-9 yaş arasında başlamıştı. Olguların ortalama telarş başlangıç yaşı Türk çocuklarında bildirilen ortalama değerden anlamlı olarak farklı bulunmamakla birlikte pubarş başlangıç yaşıyla telarş başlangıç yaşı arasında anlamlı korelasyon bulundu ($r=0,49$, $p=0,001$). Telarş başlangıç yaşına göre olgularımızın hormonal değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık bulmamakla birlikte pubarş ve telarş yaşı arasında anlamlı korelasyon bulmamız adrenarşın gonadarş üzerinde regülatuvar rolü olabileceğini düşündürmüştür. Ancak gonadarş ve adrenarş birbirinden bağımsız iki ayrı süreç olarak kabul edilmekte, ACTH bağımlı DHEA-S salgısının ancak gonadarş başladıktan sonra etkin hale geldiği bildirilmektedir (37,168). Prematür adrenarşlı kız olgularımızda pübertedeki kemik yaşı SDS, kemik yaşı/takvim yaşı oranlarının başvurudaki ölçümlere göre anlamlı farklı olması, bu olgularda prematür adrenarşın püberteden ayrı bir süreç olduğunu desteklemiştir. Çalışmamızda erkeklerde püberte başlangıç yaşı sağlıklı Türk çocuklarından anlamlı farklı değildi. Başvurudaki ve püberte başlangıcındaki kemik yaşı SDS, kemik yaşı/takvim yaşı oranlarını

karşılaştırdığımızda anlamlı fark olmaması Potau'nun erkeklerde prematür adrenarşın püberte gelişiminin normal seyrinin bir parçası olabileceği savını desteklemiştir(27).

Sonuç olarak prematür adrenarşlı Türk çocuklarında metabolik sorunlar adipozitede artışa paralel olarak gelişmektedir. Püberte başlangıç yaşında sağlıklı Türk çocuklarıyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmamakla birlikte püberte başlangıcı üzerinde düzenleyici rolü olabilmektedir. Vücut kitle indeksindeki değişiklikler açısından düzeltme yapıldığında prematür adrenarşın aterosklerotik damar hastalığı açısından negatif risk faktörü olduğu görülmüştür.

5.2 Prematür Telarş

Prematür telarş kızlarda 8 yaşı altında görülen izole meme gelişimine verilen isimdir (1,2,74,169). En sık ilk 2 yaşta görülmektedir. İlk 2 yaşta görülen olgular “infantil meme hiperplazisi” olarak adlandırılır, ve normal fizyolojik sürecin bir parçası olarak kabul edilir (1,2,169). 2 yaşı üzerinde başlangıçlı olguların ise daha yakın izlem gerektirdiği, bu olgularda izlemde olayın ilerleyici özellik kazanabileceği bildirilmektedir (78,169,170). Etiyolojisi halen net olmamakla birlikte meme dokusunun östradiol artmış duyarlılığı, over kistlerinden geçici östradiol salgılanması, diyetle artmış östrojen alımı, hipotalamo-hipofizer-gonadal eksenin geçici aktivasyonuna bağlı olabileceği öne sürülmektedir (69-73).

Düşük doğum ağırlığı, preterm doğum ile prematür telarş arasındaki ilişkiye dair veriler çelişkilidir. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda prematür telarş öntanısı alan olgular izlemde prematür telarş geliştirmeyenlerle karşılaştırıldığında prematür telarş olgularının doğum ağırlıkları anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (171). McKiernan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme tomurcuklanması özellikle kızlarda fizyolojik sürecin bir parçası olarak değerlendirilmiş, prematürelerde bu sürecin daha abartılı olabileceğini savunulmuştur (172). Larizza ve arkadaşlarının çalışmasında ise preterm doğum ve prematür telarş arasında anlamlı ilişki olmadığı belirtilmiştir(173). Bir başka çalışmada prematür telarş ve idiyopatik erken püberte olgularında doğum ağırlığının normal popülasyona göre daha düşük olduğu bulunmuştur (174). Çalışmamızda kontrol grubumuz olmamakla birlikte olgularımızın doğum ağırlığı SDS değerleri sıfırın anlamlı olarak altındaydı ($p<0,0001$). Atipik seyirli prematür telarş olgularında doğum ağırlığı SDS'nin -2 altında olma riski klasik prematür telarş tanısını almış olgulara göre anlamlılığa yakın olarak yüksekti ($OR=8,8$; $p=0,07$).

Prematür telarş olgularında telarş başlangıç yaşı ve meme gelişiminin seyrini irdeleyen birçok çalışma vardır (73,175-177). Mills ve arkadaşlarının izole prematür telarş olgularında yaptıkları retrospektif bir çalışmada 46 olgunun hiçbirinde yedi yıllık izlem süresince cinsel gelişim açısından sorun gelişmediği, bu nedenle de prematür telarşın endokrinolog takibine verilmesinin gereksiz olduğu savunulmuştur (176). Prematür telarş olgularında ortalama 1,5 yıl (2 ay ile 5 8/12 yıl arasında değişen sürelerde) içerisinde %30-60'ında meme gelişimi regresyona uğrar (177).2 yaş üzeri başlangıçlı olgularda daha az oranda meme boyutlarında regresyon gözlenir. Bir çalışmada olguların %10'unda püberteye kadar bulguların ısrar ettiği, ancak bunun büyüme, sağlık veya fertilité üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir (79).

Prematür telarşlı olgularda meme gelişimi başvuruda unilateral veya bilateral olabilmekte, başvuruda meme gelişiminin bilateral olduğu olgularda unilateral olgulara göre, Tanner meme evresinin 3 olduğu vakalarda evre 2 olanlara göre daha ısrarcı olduğu bildirilmiştir (177). Meme gelişiminin kaybolması için geçen süre aralığı da oldukça geniş olup 6 hafta ile 6 yıl arasında değişen zaman aralıkları bildirilmektedir(74,79) Israr eden olgularda meme gelişiminin başlangıç yaşı da oldukça geniş bir aralıkta olduğu için (10-83 ay) telarş başlangıç yaşının meme gelişiminin seyri açısından öngörücü bir özelliği olmadığı savunulmuştur. Çalışmamızda da unilateral meme gelişimi gösteren olgularda tomurcuklanmanın kaybolma oranı bilateral olgulara göre yüksek bulunması ve meme gelişiminde kayıp gözlenen olguların %97,4'ünde başvuruda Tanner meme evresinin 2 olması bildirilen sonuçlarla uyumlu bulundu. Meme gelişiminin kinetiği ve zamanlaması bu kadar değişkenken hekimleri endişelendiren erken püberte açısından tek başına meme gelişiminin seyrini incelemek pratikte bize fazla ışık tutmamaktadır. Ancak bu noktada bilinmesi gereken veri, meme gelişiminin ilerleyici seyir gösterdiği olgularda Tanner'a göre bir evreden diğerine geçiş arasındaki sürenin 1,5 yıldan kısa olmasının "erken püberte" açısından risk faktörü olarak kabul edilmesidir (84,85,87-89).

İzole meme gelişimi erken dönemde "erken püberte" ile karışabileceği için hekimlerin yardımcı hormonal ve laboratuvar tetkiklerine başvurması kaçınılmazdır. Ancak günümüzde hiçbir laboratuvar parametresi izole prematür telarş ve erken püberte arasındaki ayrımı yapabilecek %100 duyarlılık ve özgünlüğe sahip olmadığı için klinik öngörü ve izlem tanıda altın standart olarak değerini korumaktadır.

Hormonal parametrelerden gonadotropinler izole meme gelişimine HPG eksenini aktivasyonunun eşlik edip etmediğini, diğer bir deyişle "santral püberte"nin başlayıp başlamadığını göstermesi açısından yol gösterici olarak kabul edilmektedir. Hormonal tetkiklerde kullanılan yöntemin sonuçların güvenilirliğini etkilediği bilinen bir gerçektir. Olgularımızda LH, FSH ölçümleri ICMA veya RIA ile yapılmıştı. Püberte başlangıcının ve izleminin laboratuvar olarak değerlendirilmesinde serum LH ve FSH değerlerinin RIA ile çalışılmış olması verilerin güvenilirliğini etkilemektedir. Neely ve arkadaşları gonadotropinlerin ICMA ile değerlendirilmesinin eski metodlara göre çok daha güvenilir olduğunu savunmuşlardır (178). Bazal LH düzeyleri geç sütçocukluğundan çocukluk çağı boyunca her iki cinsten de oldukça düşük düzeydedir. Ortalama 0,04IU/l kadar düşük LH düzeylerinin RIA veya IRMA ile saptanması mümkün değildir (178). ICMA ve IFMA ile yapılan ölçümler yüksek korelasyon gösteren modern ultrasensitif metodlardır. Ancak ICMA ve RIA ile yapılan LH ölçümlerine bakıldığında LH düzeyleri azaldıkça ICMA ve RIA

yöntemleriyle LH ölçümleri arasındaki farklılık belirgin olarak artmaktadır. GnRH uyarılı LH düzeyleri ICMA, IFMA ve IRMA ile güvenilir olarak ölçülebilenken sınırda olgularda yapılan ölçümlerde RIA'nın güvenilir olmadığı gösterilmiştir. Sınır değerlerse erken püberte açısından olguların değerlendirilmesinde daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazal LH ölçümlerinin pübertal düzeylerde bile saptama eşiğinin altında kalabildiği gösterildiği için RIA'nın bazal ölçümlerde kullanımı uygun görülmemiştir (178). Araştırmacılar zirve LH/FSH oranının erken pübertenin en iyi göstergesi olduğunu savunmakla birlikte bu oranın artışından büyük oranda LH sorumlu olduğundan ICMA ile bazal LH ölçümünün tek başına yeterli olacağını savunmuşlardır (178). Çalışmamızda RIA ve ICMA ile yapılan ölçümleri karşılaştırdığımızda bazal ölçümlerde metodlar arası farklılık anlamlı, ancak GnRH yanıtına uyarı sonrası elde edilen yanıtlar arasında anlamlı fark yoktu. Bu da RIA'nın uyarı sonrası ölçümlerde güvenilir, bazal ölçümlerde güvenilemeyecek bir yöntem olduğunu desteklemiştir. Yapılan çalışmalarda prematür telarş olgularında GnRH uyarısına FSH yanıtının hakim olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da olguların hepsinde başvuruda FSH hakimiyeti vardı. Ancak pübertenin erken döneminde de FSH hakimiyetinin olduğu unutulmamalıdır. Çalışmamızda başvuruda bazal LH(ICMA) düzeyinin 0,3 IU/L'nin üzerinde olması açısından klasik ve atipik seyirli prematür telarş olgularını karşılaştırdığımızda atipik seyir gösterenlerde risk katsayısının anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük (OR=17). GnRH uyarı sonrası ölçümlerde ise gruplarımız arasında anlamlı fark yoktu.

Yardımcı hormonal tetkiklerden bir diğeri de serum E₂ (östradiol) düzeyinin ölçümüdür. Bazal E₂ düzeyinin 12 pg/ml üzerinde olması sistemik östrojen etkisinin güvenilir bir parametresi olarak bildirilmektedir (40,84). Ancak prematür telarş olgularımızı incelediğimizde olguların %46'sında E₂ düzeyleri bu sınır değerlerin üzerindeydi. Bu sınır düzeyine göre klasik telarşlı ve atipik seyirli olgularımızı karşılaştırdığımızda iki grup arasında başvuruda E₂ seviyesinin 12pg/ml'nin üzerinde olması açısından anlamlı farklılık yoktu. Dolayısıyla püberte açısından çok da güvenilir bir parametre değildir. Prematür telarş ve idiyopatik santral erken pübertesi olan olgularda yapılan bir çalışmada kemik yaşı/takvim yaşı, her iki grupta da benzer şekilde yüksek bulunmuş, erken pübertesi olan olguların %50'sinde, prematür telarşlı olan olguların %90'ında E₂ düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur (169). Ultrasensitif ölçüm yöntemlerinin kullanılması ile östradiol ölçümlerinin daha duyarlı bir parametre olabileceği öne sürülmektedir (95). Bir çalışmada prematür telarşlı olgularda östradiol seviyeleri normal prepübertal kız çocuklarına göre anlamlı yüksek bulunmuş, serum E₂ düzeyleri ile yaş, ağırlık, boy, VKİ, telarş başlangıç yaşı ve overlerde

kist olup olmaması arasında ilişki bulunmamıştır (179). Çalışmamızda da östradiol düzeyleri bu parametrelerle anlamlı korelasyon göstermedi.

Prematür telarş ve idiyopatik erken püberte olgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki grupta da kemik yaşı/kronolojik yaş oranları yüksek olma eğiliminde bulunmuştur (11,40,84,85). Dolayısıyla bu kriterleri de tek başına erken püberte tanısının konmasında kullanmak yalancı pozitifliğe eğilim yaratır. Çalışmamızda serum östradiol düzeyleri ile kemik yaşı SDS ve uzama hızı SDS arasında beklendiği şekilde anlamlı korelasyon bulunmadı. Her iki cinste de östrojen pübertal büyüme patlaması ve büyüme sonunda epifiz plaklarının kapanmasından sorumludur. Östrojenin büyümeyi uyarıcı etkisi hipotalamo-hipofizer-büyüme hormonu eksenini üzerinden olmakta, büyüme inhibe edici etkisi ise büyüme kıkırdağı üzerine doğrudan olmaktadır. Östrojenler düşük konsantrasyonlarda çocukluk çağı ve adolesan dönemde büyüme hızını artırmakta, yüksek konsantrasyonlarda kemik matürasyonunu hızlandırarak vakaların çoğunda erişkin boy üzerinde negatif etkili olmaktadır. Çalışmamızda başvuruda KY/TY oranının 1,2'nin üzerinde olmasına göre klasik telarşlıları ve atipik telarşlıların yüzde frekanslarını karşılaştırdığımızda izlemde atipik telarş tanısı alan olgularda bu parametreye göre risk katsayısının anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük (OR=19,33).

İzole telarşla başvuran olgularda erken püberteyle ayırıcı tanıya gidebilmek için yapılan kolay, invazif olmayan bir diğer tetkik ise pelvis ultrasonografisidir. Bu tetkikin overlerin ve uterusun ölçümleri ile gonadotropin pulsatilitesi, sistemik östrojen etkisi varlığı hakkında bilgi verdiği, santral pübertenin “periferik” erken püberteden ayrımında faydalı olduğu bildirilmektedir. Gözlemlerimiz erken dönemde pelvis ultrasonografisinin periferik nedenleri ekarte etmek adına daha faydalı olduğunu düşündürmektedir. Zira deneyimli bir radyolog kolaylıkla yalancı erken püberteye yol açabilen tümör veya fonksiyonel kist gibi etiyolojileri saptayabilir. “Santral” erken pübertenin erken döneminde pelvis ultrasonografi bulguları yaşa göre normal sınırlar içerisinde olabilir. Dolayısıyla başvuruda pelvis ultrasonografi ölçümlerinin normal olması santral erken püberteyi ekarte ettirmemelidir. Olgularımızın başvuruda pelvis USG’de ortalama over volüm SDS tüm olgularda yaşa göre normal sınırlarda, uterus uzun çap SDS ölçümü ise 1 olguda 2,6 (uterus uzun çapı=41 mm) bulundu. Pelvis USG parametreleri ile hormonal parametreler çeşitli çalışmalarda karşılaştırılarak erken püberte tanısı için sınır değerler oluşturulmaya çalışılmıştır (40,42,81,180). Haber ve arkadaşları 55 izole prematür telarş ve 20 santral erken pübertesi olan olguda yaptığı çalışmada erken püberte tanısının konulmasında uterus volümünün 1,8 ml sınır değerinde %100 sensitivitesi ve spesifitesi olduğunu, over volümlerinin ise 1,1 ml sınır

değerinde %82 sensitivitesi, %95 spesifitesi olduğunu, zirve LH/FSH oranının (RIA ile) erken püberte tanısında 1 sınır değerinde %33 sensitivitesi ,%100 spesifitesi olduğunu bildirmişlerdir (81). Bu sınır değerleri kendi çalışma grubumuzdaki olgulara uyguladığımızda bu değerlerin altında veya üzerinde olgularımızın hormonal parametrelerini karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık yoktu. Bunu da yaş grubumuzun 2 yaş altı başlangıçlı olgulardan oluşmasına, bu yaş aralığında pelvis USG ölçüm değerlerinin gerçek erken pübertedeki değerlerle örtüşebilmesine ve çalışmanın retrospektif olmasına bağladık (40,180). Freedman ve arkadaşları eş yaş kontrol grubuyla karşılaştırıldığında prematür telarş olgularında over kistlerinin görülme insidansını kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur ($p<0,05$)(11). Aynı çalışmada prematür telarş olup kistleri olan ve olmayan olguların serum FSH, LH ve E₂ düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamış, kontrol grubu ve prematür telarş olguları arasında ortalama kist sayısı ve ortalama kist çapı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (11). Çalışmamızda da olgularımızın pelvis USG’de kist sayısına göre “pausikistik” ve “multikistik” olarak gruplandırarak hormonal parametreleri incelediğimizde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Ancak serum E₂ düzeyi ile overlerdeki maksimum kist çapı arasında anlamlı korelasyon bulundu ($r=0,36$, $p<0,05$). Fonksiyonel kistler östradiol kaynağı olarak bilinmektedir, ancak araştırmacılar overdeki kistler ve hormonal değerler arasında anlamlı korelasyonun bulunmayışını ölçümün yapıldığı sırada kistin patlayarak USG’ye yansımamasıyla açıklamaktadırlar (85). Bu nedenle fonksiyonel kistlerin varlığından şüphe edilen yüksek östradiol düzeylerinin eşlik ettiği olgularda pelvis USG’de kistin olmaması fonksiyonel kist etiyolojisini ekarte ettirmez. Herter ve arkadaşları prepubertal, erken püberte ve izole prematür telarş tanılı kız çocuklarında kronolojik yaş ve uterus uzun çapı, uterus volümü ve over volümü arasında zayıf pozitif korelasyon bulmuştur (180). Aynı çalışmada kemik yaşının sonografik ölçümlerle (uterus uzun çapı, uterus volümü ve over volümü) daha iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da pelvis USG ölçümlerinde kemik yaşı ve kemik yaşı/takvim yaşı oranı takvim yaşına göre daha iyi korelasyon göstermiştir.

2 yaş altı başlangıçlı prematür telarş olgularımızın şu ana kadarki irdelenmesinde görüyoruz ki başlangıçtaki bulguların hiçbirisi hangi olguların “atipik” seyredeceği yönünde %100 duyarlı ve spesifik değildir. 2 yaş altı başlangıçlı olgularda mevcut algoritmalarda “infantil meme hiperplazisi” tanısı konularak izlemin selim seyredeceği konusunda güvence verilmektedir (85,86,169,170). Çalışmamızda 2 yaş altı başlangıçlı olguların en az 1 yıllık izlematine göre değerlendirme yaptığımızda 61 olgunun %27,8’i atipik seyir göstermiştir. Bu bulgu hiç de azımsanmayacak ölçüde 2 yaş altı başlangıçlı olguların “sütçocukluğunun

fizyolojik minipübertesii'nin (69,70) bir parçası olmadığını göstermektedir. Yukarıda da sözü edildiği gibi laboratuvar parametrelerinin %100 güvenilir olmadığı için izlem sırasında bu olgularımızın atipik seyir göstermesi olayın multifaktöriyel bir doğası olduğunu desteklemektedir.

Püberte genetik, nutrisyonel, çevresel ve sosyoekonomik faktörlerden etkilenebilecek kompleks biyolojik bir olaydır. Genetik faktörlerin püberte başlangıcında ana rol oynadığı bilinen bir gerçektir. De Vries ve arkadaşları santral erken pübertede ailesel faktörün prevalansını %27,5 olarak belirlemiştir (181). Normal püberte için yaş aralığının belirlenmesinde popülasyonun %95'inde veya normal kız çocuklarında ortalama püberte başlangıç yaşı için bildirilen değerin 2 SDS altı kullanılmaktadır. Dolayısıyla diğer yönlerden normal kız çocuklarının %2,5'inde püberte 8 yaştan önce başlamaktadır (182).

Doğumdan itibaren mevcut meme tomurcuklanması genel olarak olayın selim olduğu ve fizyolojik bir sürecin parçası olduğunu düşündürür. Ancak olgularımızı incelediğimizde atipik seyir gösteren beş olguda doğumdan beri, iki olguda bir aylıktan beri meme gelişiminin var olduğu bildirilmiştir. Gerçek meme dokusu ile yağ dokusu ayrımını yapmak için inspeksiyondan ziyade palpasyonun değerli olduğu göz önüne alınarak bildirimlerin hatalı olabileceği düşünülebilir. Ancak bir olgu dışında tüm olguların başvuru değerlendirmesi kliniğimizde 2 yaş ve altında yapılmıştı. Bu da verilerimizin güvenilirliğini desteklemektedir. Doğumdan itibaren meme gelişimi olan olgular da aynı hassasiyetle izleme alınmalıdır. Püberte fizyolojisi ile ilgili bilgilerimiz yeni araştırmalarla kuvvetlendikçe “gri zon” olguların da yakın gelecekte fizyopatolojisi aydınlanacaktır. Kisspeptin- GPR54 sinyal kompleksinin GnRH nöronlarının ve dolayısıyla üreme ekseninin aktivasyonunda kilit rolü oynadığı öne sürülmüştür (183). İnsan GPR54 reseptöründeki fonksiyon kazanımıyla sonuçlanan mutasyonların GnRH salınımını aktive ettiği ve bu şekilde santral erken püberteyle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır: Bu araştırmada doğumdan beri meme gelişimi var olan bir kız çocuğunun 7 yaşa kadar izleminde meme gelişimi ısrar etmiş, 7 yaşta bu bulguya pubarş da eklenmiştir. Olgunun nörolojik bulguları, periferik östrojen maruziyeti ve McCune Albright sendromu'nu düşündürecek bulguları yoktur. 8 yaşta meme evresi 4, pubis kılınması evre 2 olan olgunun kemik yaşı 11, ve GnRH uyarısına yanıtı prepübertal olarak değerlendirilmiş, serum östradiolü 22pg/ml, pelvis USG'de uterus volümü 5,4 cc, ortalama over volümü 4,5 cc olarak bulunmuştur. Bu olguda klinisyenler serum bazal LH ölçümü ve GnRH'ya LH yanıtının olmamasına rağmen, overlerde primer bir bozukluğun olmaması, veya nörojenik bir etkenin olmaması nedeniyle idiyopatik santral erken püberteyi düşünerek GnRH analog tedavisini 4 yıl süreyle vermişlerdir. Bu süreçte püberte kliniği ve pelvis USG

bulgularında gerileme olduğu görülmüş, ve tedaviye yanıtta yola çıkarak erken püberte tanısı kesinleştirilmiştir. Aynı olguda mutasyon analizi yapıldığında GPR54 için fonksiyon kazanımına yol açan mutasyon olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu mutasyon kisspeptine GPR54'ün intraselüler yanıtında artışa yol açmış, bu da santral erken pübertenin bir fenotipi ile sonuçlanmıştır (183). Doğumdan beri var olan ve yavaş ilerleyen meme gelişimi de erken, ısrar eden hafif bir östrojen artışını düşündürmüştür. Büyüme hızında artış ve kemik yaşında yaşa göre hızlı ilerleme olguyu “atipik” olarak sınıflatmıştır. Her ne kadar olgunun başlangıç GnRH uyarı değerleri sınırdan olsa da gonadotropin bağımlı santral erken pübertesi olan olguların yaklaşık %8'inde GnRH'ya LH yanıtı prepubertal olduğu bildirilmiştir (183). GnRH analogu ile klinik bulguların baskılanması GnRH ekseninin santral aktivasyonunu desteklemiştir. Bu olgu “atipik” seyirli olguların izlem ve tedavisinde karşılaşılan ikilemi göstermesi açısından önemlidir. Doğumdan beri meme gelişimi olan olgularımızın hiçbirisi çalışmamızın yapıldığı dönemde GnRH analogu almamaktaydı. Ancak hiçbirisi püberte gelişimini tamamlamamıştı.

IUBG veya SGA doğum öyküsünün püberte gelişimi üzerinde regülatör rolü vardır. SGA doğum öyküsü olanlarda erken pubarş gelişimi de varsa erken püberte gelişimi ve olumsuz boy prognozu açısından izlenmeleri gerektiği önerilmekte, idiopatik prematür pubarşın ise erken püberte açısından risk teşkil etmediği savunulmuştur (184). SGA veya çok düşük doğum ağırlıklı olan prepubertal çocuklar üzerinde yapılan bir başka çalışmada erken püberte açısından izlem süresince risk oluşturmadıkları savunulmuştur (185). Ancak aynı çalışmada püberte gelişiminin olguların hepsinde başlamadığı da vurgulanmaktadır. Çalışmamızda atipik seyir gösteren olguların beşinde IUBG veya SGA doğum öyküsü mevcuttu. Bu olguların hepsi de ağırlığa göre yakalama büyümesini yapmıştı. Yeterince beslenememiş çocuklarda püberte geç başlar. Ancak yetersiz beslenip yakalama büyümesini yapan çocuklarda erken cinsel matürasyon bildirilmiştir. Yakalama büyümesine ilişkin hormonal olaylar hipotalamik matürasyonu hızlandırarak püberteye yol açabilir. Yakalama büyümesini yapmış bir sıçan modelinde erken dönemde yetersiz beslenme ve sonrasında yeniden beslenmenin hipotalamik glutamat nörotransmisyon üzerindeki etkisi çalışılmış, yeniden beslenme sonrası glutamat reseptörü bağımlı GnRH salınımının hızlanmış matürasyonunun bulunması hipotalamik glutamat reseptörlerinin tutulumunun erken pübertenin bu şeklinin patofizyolojisini açıklayabileceği öne sürülmüştür (182,186,187). IUBG veya SGA öyküsü olan olgularımızdan ikisinde pubarş yaşı 7,7 yaştı. (meme evresi 2 iken). Bu iki olgu erken pubarş ve SGA doğum öyküsünün birlikte olduğu durumlarda erişkin boy prognozunu olumsuz olduğunu destekleyecek şekilde örnek

oluşturmaktadır. Olgu 8'in izlem süresince gonadotropinleri prepubertal seyretmiş, 7,7 yaşta pubarş başlamış, ve en son 8,8 yaşta görüldüğünde kemik yaşı 11 ve (öngörülen boy-hedef boy) SDS -1,98 olarak bulunmuştu. Ancak HPG eksen aktivasyonu izlem süresince laboratuvar olarak gösterilemediğinden tedavisiz olarak izlemine devam edilmektedir. Olgu 15'te ise olgu 8 ile benzer şekilde 7,7 yaşta pubarş başlamıştı. Ancak izlemde 9,2 yaşta meme evresi 3, (öngörülen boy-hedef boy) SDS -1,1 iken tedavi başlanmış, 11,5 yaşta değerlendirdiğimizde meme evresi 4 ve (ÖB-HB) SDS -0,98 idi. Bu olguda tedavi başlandığında GnRH'ya LH yanıtı puberte ile uyumluydu. Ancak görüldüğü gibi tedaviye rağmen puberte bulguları ilerlemiştir. GnRH analoglarına direnç bildirilmemiştir (91). Bu durum atipik seyirli olgularımızda GnRH analog tedavi endikasyonlarının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. İUBG olan olgu 1'in hormonal tetkikleri, pelvis USG'si ve kliniği puberteyle uyumlu olmadığı için hedef boyun 146 cm olarak bulunması nedeniyle büyüme hormonu tedavisi verilmiştir. Olgunun meme gelişimi 3,7 yaşta kaybolup 7 yaşta tekrarlamıştır. Bazı araştırmacılar bu ikinci meme tomurcuklanmasını “yeni bir olay” olarak ele almak gerektiğini, buna göre izlenmesi gerektiğini savunurlar (85).

Popülasyon çalışmalarında erken menarş yağ fazlalığı ve daha yüksek açlık insulin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Hem düşük doğum ağırlıklı hem de prematür pubarş olan kız çocuklarında hiperinsulineminin uyarıcı rolü vardır (188,189). Düşük doğum ağırlıklı ve prematür pubarşlı olgularda hiperinsulinemik insulin direncinin yanı sıra hiperleptinemi de pubertenin başlangıcı ve izlemine hızlandırabilir. Pubertenin(M2) normal yaş aralığında, ancak normalin alt sınırında başlaması halinde menarşa kadar geçen sürenin uzamasıyla kompanse edilir. Aksine M2 13 yaşta olduğunda ortalama 0,7 yıl sonra menarş başlar. Bu kompensasyon menarş yaşının puberte başlangıç yaşı kadar oynamamasını açıklar. Ancak düşük doğum ağırlıklı kız çocuklarında bu kompensasyon mekanizması pek iyi işlemez. Bu olgularda puberte başlangıcı yaklaşık altı ay daha erkene kayar, menarş da benzer şekilde yaklaşık altı ay erken görülür. Düşük doğum ağırlıklı kız çocuklarında puberte 8 yaşta başladığında menarş aynı yaşta pubertesi başlayan düşük doğum ağırlıklı olmayan kız çocuklara göre bir yıl erken başlar. Bu durum erişkin boy potansiyelini kısaltır. Ancak bu olguların erişkin dönemde kısa kalması prenatal büyümedeki kısıtlılıkla açıklanır. Çünkü boy kaybı büyük ölçüde puberteden önce, hatta prematür pubarş gelişmeden önce ortaya çıkmıştır(188,189).

Meme gelişiminin seyri incelendiğinde ilerleyici seyir gösteren olguların erken puberteye gideceği çoğu klinisyence kabul görmektedir. Ancak dalgalanan meme gelişimi gösteren olgular kendi içinde farklılıklar göstermektedir: Stanhope'un çalışmasında 2 yaş altı

başlangıçlı olgularda yaklaşık 6 haftalık aralarla meme tomurcuklanması episodlarının olabildiği ve bunun klasik prematür telarşın özelliği olduğu savunulmuştur (74). Bir başka çalışmada ise tekrarlayan meme gelişimi olan olguların bir kısmının McCune Albright sendromunun bir fenotipi olabileceği öne sürülmüş , ve bu olgularda G_s proteinine ilişkin aktive edici mutasyonların gösterilmesi ile tanı kesinleştirilmiştir (73). Çalışmamızda üç olguda izlemde meme gelişimi kaybolmuştur, ancak bu dönemde olguların uzama hızı SDS ve/veya kemik yaşı SDS ortalamanın üzerindeydi. Nitekim bu olgularda meme gelişimi kaybolduktan bir süre sonra tekrarladı. Örneğin olgu 6'nın 2,6 yaşta meme gelişimi kaybolmuştu. Ancak bu sırada uzama hızı yaşa göre ortalamanın üzerinde seyretmekteydi. Nitekim 4 ay sonra meme tomurcuklanması tekrarladı. Benzer şekilde olgu 5'te de en son görüldüğü 4 yaşta meme gelişimi kaybolmuş, ancak kemik yaşı ve uzama hızında yaşa göre hızlanım devam etmiştir. Bu gözlemimizle olgu 5'te meme tomurcuklanmasının tekrarlamasını bekliyoruz. Meme gelişimi kaybolmuş olsa bile uzama hızı ve/veya kemik yaşındaki hızlanımın devam etmesi meme gelişiminin tekrarlaması açısından öngörücü bir faktör olarak kabul edilebilir. Bazı araştırmacılar uzama hızının sistemik östrojen etkisinin en duyarlı göstergesi olduğunu savunmaktadırlar (13,69,70,84,85,190). Mc Cune Albright sendromu özellikle atipik seyirli olgularda idiyopatik santral erken püberte tanısının konulabilmesi için ekarte edilmesi gereken bir sendromdur. Ancak olguların çoğunda klasik bulguların hepsini saptamak mümkün olmayabilir. 20 aylıktan itibaren telarş nedeniyle izlemimize alınan 12 no'lu olgunun hormonal ve pelvis USG parametreleri normal sınırlarda idi. 6,9 yaşta meme gelişimi kaybolduğu sırada uzama hızı SDS 2,7 idi. 9,3 yaşta meme evresi 2 iken 9,9 yaşta pubarş gelişti, 10,6 yaşta meme evresi 2 iken menarş başladı. Meme evresi ile uyumlu olmayan menarş başlangıcı da McCune Albright sendromu açısından uyarıcı bulgu olarak düşünülmelidir. Ancak olgumuzun 12,5 yaşta meme evresi 4 iken düzenli mens görüyor olması, (ÖB-HB) SDS 0,8 olması püberte gelişimindeki seyir atlamasının konstitüsyonel/genetik nedenli olabileceğini de düşündürmüştür. Anne menarş yaşı bilinmediğinden tanısı bu verilerle kesinleşmemiştir.

Evlat edinilme öyküsü olan olgularda pübertenin daha erken geliştiğine ilişkin çalışma verileri çelişkilidir (187,191,192). Belçika'da yürütülmüş bir çalışmada evlat edinilmiş çocuklarda erken püberte oranının daha sık bulunması tıbbi kontrollerin daha sık yapılmasıyla açıklanmıştır. Nutrisyonel durumun düzeltilmesi de bazı çalışmalarda evlat edinilmiş çocuklarda püberte yaşının erkene kaymasında etken olarak düşünülmüştür. Ancak evlat edinilmiş olgularda çevresel ve nutrisyonel faktörlerin iyileştirilmesinin tek başına püberte yaşının erkene kaymasını açıklamakta yeterli olmadığı öne sürülmektedir

(182,187,191,192). Bildirilen çalışmalarda sonuçların güvenilirliğine gölge düşürebilecek temel sorunlar bu olgularda erken menarşın erken püberteyi tanımlamada kullanılması ve bazı ülkelerde olguların doğum tarihinin tam bilinmiyor olmasıdır. Ek olarak ebeveynlerin evlat edindikleri çocuklarda erken cinsel gelişim göstermesi açısından taşıdıkları endişe anket bazlı çalışmalarda sonuçların daha abartılı olmasına yol açabilir. Bu grupta erken püberte gelişimi nutrisyonel faktörlerle açıklanmaya çalışılmışsa da bu fenomenin düşük ağırlıklı olmayan evlat edinilmiş olgularda da görülmesi erken cinsel gelişime yol açabilecek başka faktörleri de düşündürmüştür (182). Çalışmamızda olgu 10'da evlat edinilme öyküsü vardı. Olgunun başvuru ve izlemde ağırlığı nutrisyonel yetersizlik düşündürmüyordu. 6 aylıktan itibaren ısrar eden meme gelişimi nedeniyle kliniğimizde izlenen olgunun 5,1 yaşta kemik yaşı ve uzama hızında artış, boy öngörüsünün 149 cm olması, pelvis USG'de serum E₂ düzeyinin 30 pg/ml olmasını açıklayacak bulgu olmaması ve kranyal MRI normal olması nedeniyle GnRH uyarı sonucu prepubertal de olsa yukarıda anlatılan düşünce ile tedavi başlanmıştır. İzlemde en son 6,9 yaşta görülen olgumuzun meme gelişimi ilerlemesine rağmen kemik yaşı SDS hızlanımı yavaşlamıştı, buna bağlı olarak da boy öngörüsü 156 cm olmuştu. Benzer şekilde olgu 3'e 9,4 yaşta meme evresi 3 iken tedavi başlanmış olup izlemde (öngörülen boy-hedef boy) SDS %24,5 artış göstermiştir. Bu noktada boy kazanımının olması tedavinin etkin olduğunu düşündürebilir. Nitekim GnRH analog tedavisinin verilmesinde pübertenin erkene kaymasından doğabilecek olumsuz boy prognozunun düzeltilmesi çabası ana etken olmuştur (91-95). Ancak bugüne kadar yapılmış olan yayınlarda telarş varyant olgularının çoğu muhtemelen santral erken pübertesi olan olgular içinde değerlendirilmiş, ve bu da GnRH analoglarının final boy üzerindeki etkisinin olduğundan daha olumlu gösterilmesine yol açtığı, tedavi başlangıcındaki öngörülen boy ile ulaşılan boy karşılaştırıldığında şu hataya düşüldüğü bildirilmiştir (193): Aynı bireyde püberte boyunca tekrarlayan kemik yaşı ölçümleri her bir kronolojik yaş başına bir "yıl"lık artış göstermez. Zira tıpkı boyda olduğu gibi püberte boyunca kemik yaşı gelişimi de hızlanır, ve persantil atlar. Kemik yaşı standartları püberteye ortalama yaşta girenlere göre düzenlenmiştir. Püberteye daha erken yaşta giren çocuklarda kemik yaşının hızlı ivme kazanması ve ilerleyici artışı gözlenir, zirve boy patlaması sırasında kemik yaşı hızı kronolojik yıl başına 2,5 "yıl"a ulaşabilir. Bu nedenle de tedavi başlangıcındaki öngörülen erişkin boy değeri yanıltıcı olarak düşük olur, ve erişkin boy üzerindeki herhangi bir tedavi etkisinin (örneğin GnRH analog tedavisi) fazladan hesaplanmış olabileceği öne sürülmektedir (193). Erken püberteli olgularda erişkin boyu artırmak için verilen tedavilerin çoğunda izlem süresince başarıda süreklilik sağlanamamıştır. Çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde GnRH analog tedavisi verilen

santral erken p b rte olgularında boy kazanımındaki artışın en iyi ihtimalle çok sınırd  olduğu bildirilmektedir (193). Bu nedenle p b rtenin GnRH analogları ile baskılanmasındaki ana endikasyonun psikolojik veya psikososyal nedenlerle olması, ve erişkin boy üzerinde kazanım düşünülmesinin endikasyon oluşturmaması gerektiği savunulmaktadır (193). Palmert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yavaş ilerleyen erken p b rtesi olan 20 kız çocuğu incelenmiş, ısrar etmeyen veya yavaş ilerleyen erken p b rtesi olan olgularda erişkin boyun genetik boy potansiyeli içinde olduğu, üretkenliklerinin normal p b rte gelişimi gösteren çocuklardan farklı olmadığı savunulmuştur (194). Düşük düzeyde veya kararlı düzeyde olmayan yüksek E₂ konsantrasyonlarının lineer büyümeyi hızlandırdığı, ancak erken epifiz kapanmasına yol açmadığı savunulmuştur (194). Salardi ve arkadaşlarının çalışmasında 3 yaştan önce başlangıçlı telarş olgularının erken p b rteye ilerleyebildiği, ancak bu durumun final boy prognozunu olumsuz etkilemediği  ne s r lm ştur (80). Bu olgularda p b rte yaşının erkene kayması erken anne menarş yaşı ile açıklanmıştır (r=0,44, p<0,05). Buradan yola çıkararak genetik, konstitüsyonel nedenlerle erken p b rte gelişen olgularda final boy açısından prognoz olumsuz olmadığı ve tedavi verildiği takdirde bunun psikososyal nedenlerle olması gerektiği  ne s r lm ştur (80).

Telarş varyant olgularında büyüme ve gelişmenin hızlanımı yanısıra hormonal parametreler de erken p b rte ile ayırım açısından sorun oluşturabilmektedir. Palmert ve arkadaşlarının çalışmasında GnRH testinde zirve FSH'nın zirve LH'dan büyük olması ve zirve LH'nın 25 IU/L(RIA) altında olması prep b rtal olarak değerlendirilmiştir(194). Önceleri zirve LH/FSH oranının 0,66 üzerinde (RIA), zirve LH'nın 15 IU/l (RIA)  zerinde %96 duyarlılık ve %100 spesifite ile erken p b rteyi gösterdiği savunulmuştur. Ancak Palmert'in çalışmasında olgulardan birinin zirve LH/FSH oranı 0,74(RIA), kemik yaşının kronolojik yaşa göre hızlanımı 3,6 yıl fazla, ve kronolojik yaşa göre boy SDS -2 olarak bulunmuş olup 8,8 yaşta mensi başlamıştır. Bu bulgularla bir kısım endokrinoloğun tedavi etmeyi düşünebileceği olgu tedavisiz izlendiğinde erişkin boy genetik boyun üzerinde olmuş, ve (erişkin boy-hedef boy) SDS 0,2 olarak bulunmuştur. Eğer bildirilen erişkin boy doğru ise bu durum tedavi endikasyonun konulmasındaki güçlüğü göstermektedir (95,194). Palmert ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama erişkin boyun tedavisiz izlenen bu olgularda iyi olduğu bildirilmiştir. Ancak iki olguda erişkin boy hedef boyun 10-12 cm altında kalmış, (erişkin boy-hedef boy) SDS -1,9 olarak bulunmuştur. Kemik yaşında hızlanım ve nokturnal LH pulsatilitesi olan olguların ikisinde de GnRH'ya zirve LH/FSH oranı 0,66 sınır değerinin (RIA) altında olup tedavi endikasyonu almamıştır. Bu iki olgu da tedavi gereksinimi olanların belirlenmesindeki karmaşayı göstermektedir (92). Palmert ve arkadaşları yeni gonadotropin

assayler ile daha güvenilir neticeler elde edileceğini savunmuşlar, ancak ICMA ve RIA ile yapılan ölçümler karşılaştırıldığında GnRH uyarısına yanıtta metodlar arasında fark olmadığı, her iki metodun da güvenilir olduğu bildirmişlerdir (178). Neely ve arkadaşlarının gerçek erken püberte bulgusu olan 49 kız çocuğu üzerinde yaptığı çalışmada bazal LH $>0,3$ IU/L (ICMA) olması veya GnRH'ya zirve LH yanıtının 5 IU/L(ICMA) olmasının erken püberte açısından tanısall olduğunu savunulmuştur (178). Ancak bu kriterler baz alındığında olguların bazıları gözden kaçmıştır. Çalışmamızda altı olgunun uyarılmış LH düzeyleri başvuruda 5 IU/L (ICMA) üzerinde idi. Bu laboratuvar bulgusuyla hiçbir erken püberte tanısını almamıştır. Bu olgularda değerlendirmenin yapıldığı dönemde 2 yaşın altında olmaları GnRH uyarısına yanıtın pübertal değerlerle örtüşmesini açıklar (39). Ancak uLH/uFSH oranı dikkate alındığında hepsinde prepübertaldi. Yukarıda da belirttiğimiz üzere atipik seyirli olgularımızı klasik telarş tanısını alanlarla karşılaştırdığımızda başvuruda bazal LH (ICMA) ölçümünün $0,3$ IU/L'nin üzerinde olmasının anlamlı olarak "atipik" seyir gözlenme riskini artırdığını gördük. Diğer hormonal ölçümlerde ise zirve LH düzeyleri atipik seyirli olgularda hafifçe daha yüksek olmasına karşın anlamlı farklılık yoktu. Fontourra ve arkadaşlarının çalışmasında erken başlayan ancak yavaş ilerleyen püberte gelişimi gösteren 15 kız çocuğu tanımlanmıştır (194). Bu olguların hepsinde erken püberte bulguları 8 yaştan önce başlamış, ancak kronolojik yaşa göre kemik yaşı hızlanımı iki yılın altında bulunmuştur. Bu on beş olguyu kemik yaşı kronolojik yaşa göre iki yıldan hızlı on dokuz olguyla karşılaştırmışlar, tedavi alan on dokuz olgunun zirve LH düzeyleri tedavi almayan gruba göre yüksek bulunmuştur. Bu on dokuz olgu tedavi edildiği için tedavisiz hızlanımın beklendiği gibi olup olmayacağı netlik kazanmamıştır. On dokuz olgudan onunda zirve LH düzeyi 15 IU/L (RIA) altında bulunmuştur. Erken pübertesi olan kız çocuklarının hepsinin tedaviye ihtiyacı olmadığı bir gerçek olmakla birlikte tedavi verme açısından kemik yaşı hızlanımının kronolojik yaşa göre iki yıl veya daha fazla önde olmasının güvenilir bir kriter olmadığı savunulmuştur (95). Nitekim Palmert ve arkadaşlarının çalışmasında tedavisiz izlenen yirmi olgudan on üçünde kemik yaşı kronolojik yaşın 2 yaş veya üzerinde idi, ve yukarıda da değinildiği gibi bu olgular tedavisiz izlendiğinde erişkin boy hedef boy sınırları aralığında kalmıştır. Kreiter ve arkadaşlarının çalışmasında ise tedavisiz iki yıllık izlemde öngörülen boyu hedef boy aralığında kalan erken pübertesi olan yedi kız çocuğu tanımlanmıştır. En az beş ay arayla yapılan iki kemik yaşı ölçümünde öngörülen boyda en az 5 cm düşüş olan veya öngörülen boyu $152,5$ cm altında bulunan on dört kız çocuğuna tedavi vermişlerdir. İki grup arasında GnRH uyarı testi sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (95,196). Oysa, aynı kriter Palmert ve arkadaşlarının olgularına uygulandığında iki olgunun tedavi alması

gerekiyordu. Pasquino ve arkadaşlarının çalışmasında izole prematür telarşı olan yüz kız çocuğunun izlemde on dördünde erken püberte geliştiği bildirilmiştir (7). Erken pübertesi gelişen olguların başlangıç klinik ve laboratuvar bulguları diğer olgulardan anlamlı farklılık göstermemiştir (7). Tedaviyi kabul eden dokuz olguda da GnRH analog tedavisi ile püberte bulgularında gerileme kaydedildiği belirtilmiş, ancak çalışmanın yapıldığı sırada olgular halen GnRH analogu almakta olduğundan erişkin boy kazanımı bildirilmemiştir (7). Telarş varyant olgularında GnRH analog tedavisi almaktayken bulguların ilerlemesi nedeniyle bu olguların gerçek erken püberte olgularından ayrımının gerekli olduğu vurgulanmıştır (13,95).

Teles ve arkadaşları GPR54 aktive edici gen mutasyonuna bağlı erken pübertesi gelişen olguda GnRH analog tedavisine yanıtı bakarak olgularının gerçek erken püberte olduğu tanısını kesinleştirmişlerdir (183). Ancak telarş varyant olgularında kemik yaşı hızlanımı, boy prognozu ve sınırda GnRH uyarı yanıtları olması nedeniyle kimi zaman tedavi zaten kısmen aktive olmuş HPG eksenini tam olarak aktive etmekte ve olgularda santral erken püberte kliniğinin yerleşmesine yol açabilmektedir. Dolayısıyla GnRH tedavisine yanıtı bakılarak tanının doğrulanması tartışılabilir. GnRH agonistlerinin farmakokinetiği hipofizer-gonadal eksenin başlangıçta mevcut aktivasyonunu artırıcı etki gösterip sonra hipofizer GnRH reseptörlerinde desensitizasyona yol açmasını içerir. Antagonistik GnRH analogları hipofizin GnRH reseptörlerine bağlanarak yarışmacı antagonizma gösterir, böylelikle endojen GnRH'nın etkisi inhibe edilir. Bu da daha doğrudan ve doza bağımlı tedavi olanağı sağlar. Almanya'da bugün kullanılmakta olan antagonist 1-3 gün süreyle destekli üreme programında kullanılmaktadır. Ancak uzun etkili depo GnRH antagonistleri halen deneme aşamasında olup şu ana kadar elde edilen sonuçların umut verici olduğu bildirilmektedir (197).

Özetle; 2 yaş altı başlangıçlı prematür telarş olgularının tamamen selim seyredeceği düşünülmemeli, önemli bir kısmının “atipik” seyir gösterebildiği, bu seyrin telarş başlangıç yaşından bağımsız olarak nutrisyonel, genetik ve doğum özellikleri ile de yönlendirilebileceği bilinmelidir. Püberte fizyolojisi ile ilgili bilgilerimiz arttıkça “gri zon” olarak kabul edilen birçok olguyu daha iyi anlamamız ve değerlendirmemiz mümkün olacaktır. Multifaktöryel özelliği nedeniyle prematür telarş olgularından hangilerinde erken püberte gelişeceğini gösteren tek bir parametre yoktur. Telarş varyant olgularının bir kısmında psikososyal endikasyonla tedavi gerekebilir, ancak bu olgularda tedavinin nasıl yapılması gerektiğinin bugün için bilinmediği belirtilmektedir (74,91-95). Her vaka bir bütün olarak ele alınıp değerlendirilmelidir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Büyüme – Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinden takipli 111 prematür adrenarş ön tanılı (100 kız , 11 erkek) olgu kontrol serisi olarak, 121 prematür telarş ön tanılı olgu olgu serisi olarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

6.1 Prematür adrenarşla ilgili olgu-kontrol serisi değerlendirme sonuçları

1. Prematür adrenarş ön tanılı olguların 100'ü kız, 11'i erkekti. Kız olgularda pubis/aksiller kıllanmanın ortalama başlangıç yaşı $6,4 \pm 1,0$ yaş (dağılım 5,3 -7,9 yaş) idi. Doğum ağırlığı SDS anlamlı olarak ($p < 0,001$) sıfırın altında olup %11'inde -2'nin altında bulundu.

2. Prematür adrenarş öntanılı kızların %29'unda ailede tip 2 diyabet, %12'sinde hipertansiyon öyküsü vardı. Başvuruda olguların %54'ünde sadece pubis kıllanması, %18'inde sadece aksiller kıllanma, %28'inde ise hem pubis kıllanması hem aksiler kıllanma, %2'sinde akne, % 12'sinde hipertrikoz, % 1'inde ise vücutta koku şikayeti saptandı. Aksiller kıllanma olguların %45'inde Tanner evre 2, %6'sında Tanner evre 3 idi. Pubis kıllanması olguların %77'sinde Tanner evre 2, %12'sinde Tanner evre 3 idi.

3. Kızların başvuruda ortalama yaşı $7,4 \pm 1,1$ yaş idi (dağılım 5,2- 9,9 yaş). Bulguların başlangıcı ile başvuru arasında geçen ortalama süre $1,0 \pm 1,1$ yıldır (dağılım 3-83 ay). Olguların ortalama izlem süresi 31 ± 28 aydı (dağılım 6 - 135 ay).

4. Başvuruda ağırlık SDS kızların %8'inde 2'nin üzerinde, %1'inde -2'nin altında, boy SDS %8'inde 2'nin üzerinde, diğer olgularda normal sınırlarda, VKİ SDS olguların %7,5'inde 2'nin üstünde, %3'ünde -2'nin altındaydı. Kemik yaşı SDS değeri anlamlı olarak sıfırın üzerinde olup %12,3'ünde 2'nin üzerinde bulundu. Sistolik kan basıncı SDS değeri sıfırın anlamlı üzerinde olmayıp olguların %4,2'sinde 2'nin üzerindeydi. Diastolik kan basıncı SDS değeri anlamlı olarak sıfırın üzerinde olup %2,4'ünde 2'nin üzerindeydi. Diastolik kan basıncı SDS değeri ileri derecede anlamlı olarak sistolik kan basıncı SDS'nin üzerinde bulundu. Prematür adrenarşlıların kan basıncı değerleri yaşa göre ortalamanın üzerinde bulunmakla birlikte normal sınırlardaydı. Bu konuda kesin yargıya varabilmek için kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. Prematür adrenarşlı kızların %4'ünde açlık kan şekeri 100 mg/dl'nin üzerinde %22'sinde bazal insulin 15mIU/ml üzerinde, %25'inde HOMA-IR 2,5'in üzerinde, %27'sinde FGIR 7'nin altında idi. Kontrollerle karşılaştırıldığında açlık insulin, HOMA-IR ve QUICKI ile belirlenen sınır değerlere göre anlamlı risk bulunmadı. Açlık kan şekeri ölçümündeki sınır değere göre incelediğimizde kontrollerin prematür adrenarşlı kızlara göre daha riskli bulunması(OR=0,09) literatürde insulin direnci açısından prematür adrenarş tanısının pozitif risk faktörü olduğu önerisine aykırı bulundu. FGIR ile yapılan ölçümde ise prematür adrenarşlılar insulin duyarlılığında azalma açısından kontrollere göre hafif artmış risk gösterdi(OR=0,28). FGIR ile kullanılan sınır değerler geniş varyasyon gösterdiği için bu sonuç tartışılabilir. Ancak Amerikan Diyabet Derneği'nin açlık kan şekerini çocuklarda iyi bir tarama göstergesi olarak kabul etmesi, ve açlık kan şekeriyle genç ve obez fenotipteki olgularda tip 2 diyabetin saptanma oranının OGTT'ye göre yüksek olması açlık kan şekeri ile yaptığımız değerlendirmenin daha güvenilir olduğunu düşündürdü. Prematür adrenarş ön tanı olgularımız pubis kılınmasına göre evre 2-3 olduklarından insulin duyarlılığındaki azalma da fizyolojik olabilir. Prematür adrenarşlılarda ailede diyabet öyküsü olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında insulin direnci parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

FGIR ile Gutt indeksi arasında anlamlı pozitif ($r:0,726$, $p:0,001$), HOMA -IR ile Gutt indeksi arasında anlamlı negatif ($r:-0,696$, $p:0,001$; $p<0,01$), Gutt indeksi ile QUICKI arasında pozitif yönde, % 69,2 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r:0,692$, $p<0,01$). OGTT'den elde edilen değerlerin bazal ölçümlerinden hesaplanan indekslerle güçlü korelasyon göstermesi Türk çocuklarında da bu indekslerin güvenle kullanılabileceğini göstermiştir. FGIR, Gutt indeksi, HOMA-IR, QUICKI ile ağırlık SDS arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı (sırasıyla $r=-0,530$, $p<0,01$; $r=-0,527$, $p<0,01$; $r=0,503$, $p<0,01$; $r=-0,492$, $p<0,01$) korelasyon saptandı. Aynı parametreler ile VKİ SDS arasında da ileri düzeyde anlamlı korelasyon bulundu (sırasıyla $r=-0,400$, $p<0,01$; $r=-0,408$, $p<0,01$; $r=0,410$, $p<0,01$; $r=-0,448$, $p<0,01$). Lipid profil bulguları ile insulin direnci parametreleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı, ancak bazal insulin düzeyi ile serum VLDL-K ve aterojenik indeks arasında anlamlı, bazal insulin düzeyi ile serum trigliserid düzeyi arasında ileri derecede anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0,329$, $p<0,05$; $r=0,461$, $p<0,05$; $r=0,436$, $p<0,01$). Prematür ön tanı kız çocuklarda açlık insulin değerlerinin 15 μ IU/ml sınır değerine eşit/altında($n=34$) veya bu değerin üzerindeki olgular($n=11$) karşılaştırıldığında bazal insulin değeri 15 μ IU/ml üzerindeki olgularda aterojenik indeks ve androstendion düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu

(-0,31±0,2'ye -0,1±0,14) (p=0,006). Hiperinsulinemisi olanların ortalama over volümü, diastolik kan basıncı SDS ve sistolik kan basıncı SDS bazal insulin değeri normal sınırlarda olanlara göre yüksek, ancak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Bunu da çalışmamızın retrospektif olması ile açıkladık. Hem prematür adrenarşılarda hem de kontrollerde antropometrik ölçümlerle kardiyovasküler risk faktörleri arasında anlamlı korelasyon bulunması prematür adrenarşın gerçek bir insulin direnci sendromu olmadığını desteklemiştir. Nitekim insulin direnç sendromu olan olgularda normalde adipoziteyle kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki anlamlı korelasyonlar kaybolmuş olması beklenmektedir.

6. Prematür adrenarş ön tanıılı kızlarda serum DHEA-S değeri olguların %86,7'sinde 40µg/dl'nin üzerinde serum androstendion değeri olguların %41,2'sinde 0,75ng/ml'nin üzerinde , plazma total testosteron %23'ünde 0,3 ng/ml'nin üzerinde, serum bazal 17-OHP %18'inde 1,2 ng/ml'nin üzerinde idi. Tüm olgularda gerek bazal, gerek uyarılmış LH, FSH değerlerinde FSH hakimiyeti vardı. Kontrollerle karşılaştırdığımızda DHEA-S ve total testosteron düzeyleri için belirtilen sınır değerlerin yüzde frekanslarının prematür adrenarşılarda anlamlı yüksek olması literatürde bildirilen sonuçlarla uyumlu olarak prematür adreanrş tanısını destekledi. Prematür adrenarşılarda VKİ ile adrenal androjen düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmaması adrenarşın "prematür" olmasının daha çok "intraadrenal" regülatör faktörlerin etkisinde olduğunu düşündürmüştür.

7. Pelvis USG değerlendirmesinde olguların %15'inde ortalama over volümü SDS değeri 2'nin üzerinde (n=6), %3,4'ünde uterus uzun çapı SDS değeri 2'nin üzerinde bulundu(n=1). Diğerlerinde tüm pelvis USG bulguları prepübertaldi. Ortalama over volümü ve ortalama over volümü SDS değerleri ile serum DHEA-S ölçümleri arasında negatif yönde ve anlamlı korelasyon saptandı (r=-0,357, r=-0,353, p<0,05). Bunu da insulin ve DHEAS arasındaki ilişkiyle açıklamaya çalıştık. Ancak sürrenal kaynaklı androjenlerin overler üzerindeki etkisini inceleyen çalışma bilginiz dahilinde yoktur. Bunun için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Kontrollerde insulin ve DHEA-S arasında lineer olmayan pozitif korelasyon bulduk, ancak yaş için düzeltme yaptığımızda bu anlamlılık kayboldu. Geç prepübertal kontrollerimizde insulin ve DHEA-S arasında anlamlı pozitif (r=0,45), FGIR ve DHEA-S anlamlı negatif (r=-0,47) korelasyon bulundu. İnsulin ve DHEA-S arasındaki ilişkiyi nonlineer modellerle incelediğimizde doza bağımlı etki modelinin en iyi açıkladığını gördük. Çalışmamız prepübertal kızlarda insulinin sürrenaller üzerindeki konsantrasyon bağımlı etkisini in vivo olarak kanıtlayan bilginiz dahilinde ilk çalışmadır. Buna göre serum insulin konsantrasyonu fizyolojik aralıkta iken DHEA-S düzeyleri üzerinde artırıcı etki yapmakta, yüksek konsantrasyonlarda ise azaltıcı etki yapmaktadır. Ortalama over volümü ve over

volüm SDS değerleri ile Gutt indeksi arasında kuvvetli, negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,800$, $r=-0,800$, $p<0,05$). İnsulin duyarlılığındaki azalmayla over volümleri arasındaki ters ilişki postpubertal dönemde hiperandrojenemisi olan olgularda çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır. Ancak prepubertal dönemde bunu test eden bilginiz dahilindeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda over volümleri yaşa göre normal aralıkta olmakla birlikte yaştan bağımsız olarak değerlendirildiğinde Gutt indeksi ile hesaplanan insulin duyarlılığında azalma ile over volüm SDS'nin artışı arasında anlamlı kuvvetli korelasyon bulundu. Bazal insulin, bazal androstendion, total testosteron, bazal 17-OHP ve ACTH uyarısına 60.dakika 17-OHP yanıtı ile ortalama over volümü , ortalama over volümü SDS değerleri, kist sayısı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Multikistik ve pausikistik overler arasında da bazal androjen düzeyleri arasındaki fark anlamlı değildi. Overlerde kistlerin sayısından ziyade volüm artışı daha önemlidir.

8. Kontrollerimizi ortanca yaş 7,5 yaşa göre erken prepubertal ve geç prepubertal olgular olarak iki gruba ayırarak incelediğimizde erken prepubertal olgularda DHEA-S ile insulin arasında anlamlı ilişki bulunmazken geç prepubertallerde yukarıda açıkladığımız üzere anlamlı ilişki bulduk. Erken prepubertal gruptaki olgularla geç prepubertal olgular karşılaştırıldığında erken prepubertallerde anlamlı olarak boy SDS'nin geç prepubertallere göre yüksek olmasını adrenarş başlangıcında meydana gelen küçük, ancak önemli büyüme patlamasıyla açıkladık. Nitekim erken prepubertallerin %39'u 6 yaşın üzerindeydi. Erken prepubertallerde DHEA-S ile insulin arasında anlamlı korelasyon olmaması literatürde önerildiği gibi adrenarşın başlangıcında IGF-1'in hakim olmasıyla açıklanabilir. Geç prepubertal dönemde ve sonrasında insulin adrenarş üzerinde regülatör olarak rol oynamaktadır.

Prematür adrenarş ön tanılı 100 kızısı eş yaş kontrollerle karşılaştırdığımızda prematür adrenarşlı olgularda plazma aterojenik indeks kontrollere göre ileri derecede anlamlı düşük bulundu ($p<0,01$). Plazma aterojenik indeks için kabul edilen sınır değer açısından kontroller ve prematür adrenarşlılar karşılaştırıldığında kontrollerin anlamlı olarak daha riskli olduğu görüldü ($OR=1,1$). Boy SDS , ağırlık SDS, serum DHEAS düzeyi, HOMA-IR'nin, FGIR'ın, HDL-K ve VLDL-K'nin logaritmik dönüşüm yapılmış değerleri ve aterojenik indeks parametrelerinin etkileri "Backward stepwise" lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde boy SDS, DHEAS, FGIR, HOMA-IR, ve aterojenik indeks ölçümlerinin etkileri önemli bulundu (Nagelkerke $R^2=0,72$, $p<0,01$). Prematür adrenarşlı kızların kontrollerle karşılaştırmasında gruplar arasında obezite, aşırı tartılı olma ve normal VKİ SDS olması açısından anlamlı farklılık yoktu. Toplumda obeziteye artan eğilim bu sonucu

açıklamakta, prematür adrenarş Türk çocuklarında obezite varlığı açısından ek risk oluşturmamaktadır.

9. Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda serum DHEA-S düzeyi ile olguların başvuru yaşı ve bazal insulin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). Prematür adrenarşlılarda DHEA-S salgılanmasının yaşla ilişkisinin kaybolduğunu gördük. İnsulin ve DHEA-S arasında anlamlı korelasyon olmamasını çalışmamızın retrospektif olmasına bağladık. DHEA-S ile androstendion arasında ise ileri derecede anlamlı orta derecede kuvvetli korelasyon bulundu ($r=-0,33$; $p<0,01$). DHEA-S ile total testosteron düzeyleri arasında orta derecede anlamlılığa yakın korelasyon bulundu ($r=-0,3$; $p=0,06$). Kontrollerde ise başvuru yaşı ile serum DHEA-S ve total testosteron düzeyleri arasında ileri derecede anlamlı kuvvetli korelasyon (sırasıyla $r=0,706$, $p<0,0001$; $r=0,712$, $p<0,0001$) bulundu. DHEA-S ile total testosteron düzeyi arasında ileri derecede anlamlı kuvvetli korelasyon ($r=0,81$, $p<0,01$) yaş için düzeltme yapıldıktan sonra da anlamlılığını korudu ($r=0,571$, $p<0,01$).

10. Prematür adrenarş ön tanılı erkekleri değerlendirdiğimizde başvuruda %36,4'ünde hem pubis hem aksiller kıllanma, %54,5'inde sadece pübik, %9,1'inde sadece aksiller kıllanma vardı. İki cins arasında başvuru bulguları yüzde oranları arasındaki fark anlamlı bulunmadı .

Doğum ağırlığı SDS erkeklerin %10'unda -2'nin altında, boy SDS %18,2'sinde, ağırlık SDS %27,3'ünde 2'nin üzerinde, VKİ SDS %18,2'sinde 1,3-2 arasında olup %27,3'ünde 2'nin üzerinde bulundu. Kemik yaşı SDS erkeklerin %20'sinde 2'nin üzerindeydi. Sistolik kan basıncı SDS erkeklerin %14,3'ünde 2'nin üzerinde olup diastolik kan basıncı SDS normal sınırlardaydı.

Erkeklerin başvuruda kan biyokimyasında DHEA-S tüm olgularda 40µg/dl üzerinde, androstendion %50'sinde 0,75ng/ml üzerinde, 17OHP %44,5'inde 1,2ng/ml üzerindeydi. ACTH testi yapılan erkeklerde($n=6$) 60. dakika 17OHP yanıtı $3,06\pm1,7$ ng/ml (dağılım 1,3-5,5ng/ml) idi. Açlık kan şekeri ve insulin düzeyleri normal sınırlardaydı. İnsulin direnci parametrelerinde FGIR tüm olgularda 7'nin, HOMA-IR %20'sinde 2,5'un üzerinde, QUICKI %20'sinde 0,34'ün altındaydı. Lipid profil analizinde total kolesterol % 20'sinde 200mg/dl'nin üzerinde, %20'sinde 170-199 mg/dl arasında, HDL-K, LDL-K, trigliseridler ve plazma aterojenik indeks normal sınırlarda bulundu.

Prematür adrenarş olgularında cinsiyete göre değerlendirme yapılarak kız ve erkek olgular karşılaştırıldığında Türk çocuklarında prematür adrenarşta cinsiyetler arasında metabolik sorun oluşturma riski açısından farklılık görülmedi. Erkeklerin VKİ SDS'leri

kızlara göre anlamlı yüksekti. Dolayısıyla prematür adrenarş erkekler de metabolik sorunlara yol açabilmektedir. Çalışmamızda erkek olgularda serum DHEA-S düzeyleri kızlara göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu bulguyu da erkeklerin başvuru yaşılarının kızlara göre anlamlı ileri olmasıyla açıkladık.

11. Standart ACTH testine 60. dakika 17-OHP yanıtına göre heterozigot KAH taşıyıcılığı açısından Knorr ve arkadaşlarının sınır değeri kabul edilerek sınıflama yapıldığında 60. dakika 17-OHP yanıtı 2,6 ng/ml üzerinde bulunan(grup1) olgularda serum trigliserid düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti($p<0,05$). ACTH'ya 60. dakika 17-OHP yanıtıyla VLDL-K ve trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde (sırasıyla $r=0,435$, $p<0,05$; $r= 0,546$, $p<0,01$) korelasyon bulundu. Androjenlerin lipid profili üzerindeki etkileri insulin üzerinden olmaktadır. Bu bulgumuzu da ACTH'ya 17-OHP yanıtının 2,6 ng/ml üzerinde olduğu olgularda insulin düzeylerinin daha yüksek olmasıyla açıkladık. Çalışmamızda insulin direnci parametreleri ve bazal insulin düzeyi grup 1 olgularda daha yüksek, ancak anlamlı bulunmadı. Oksolojik parametreler, hormonal parametreler ve pelvis USG bulguları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi($p>0,05$). Sistolik ve diastolik kan basıncı SDS değerleri grup 1'de daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildi. Ancak ACTH'ya artan 60. dakika 17-OHP yanıtı ile sistolik basınç SDS değeri arasında anlamlı korelasyon bulundu ($r=0,46$; $p<0,05$). Bu bulgularla heterozigot KAH taşıyıcılığı riskinin olmasının prematür adrenarşlılarda klinik seyir üzerinde ek anlamlı olumsuz etki yapmadığını düşünüyoruz.

12. Serum DHEA-S düzeylerine göre olgularımızı üç grupta değerlendirdik: Buna göre DHEA-S düzeyi <40 $\mu\text{g/dl}$ olan olgular “idiyopatik”, $40-130$ $\mu\text{g/dl}$ arasında olanlar “klasik”, >130 $\mu\text{g/dl}$ üzerinde olanlar”abartılı” adrenarş grubunda değerlendirildi. Bu gruplandırmaya göre başvuru klinik bulguları ve laboratuvar parametrelerini karşılaştırdığımızda abartılı ve klasik adrenarş grubundaki olgularda kemik yaşı SDS'nin idiyopatik gruba göre daha yüksek olduğunu gördük. Ortalama over volümleri, ve ortalama over volüm SDS'sinin idiyopatik grupta anlamlı yüksek olmasını insulin ve DHEA-S arasındaki negatif ilişki ile açıklamaya çalıştık. Başvuru bulguları, hormonal parametreler arasında bu gruplandırma modelinde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Çalışmamızda abartılı adrenarş olgularının insulin direnci, obezite ve over volümünde artış açısından diğer gruplardan farklı bulmamamız Rosenfield'in abartılı adrenarş grubundakilerin polikistik over ve metabolik sorunlar açısından daha riskli olduğu yönündeki savını desteklemedi.

13. Prematür adrenarş ön tanılı kızları VKİ SDS değerlerine göre “obez”, “aşırı tartılı” ve “normal” olarak grupladığımızda bazal androjen düzeyleri obez olgularda diğerlerine göre yüksek, ancak anlamlı değildi ($p>0,05$). Bunu da obez olgu sayımızın az olması ile ve çalışmanın retrospektif olması ile açıkladık. Beklendiği üzere obez ve/veya aşırı tartılı olgular insulin direnci açısından ve dislipidemi açısından normal olgulara göre daha riskliydi.

14. 2007 Mart ayına kadar olan izlemde 100 kız çocuğunun 28’sinde telarş gözlemlendi. Telarş başlayan olgularda pubis/aksiller kıllanma başlama yaşı $6,3\pm1,4$ yaş, başvuruda yaş ortalaması $7,4\pm1,6$ yaş, telarşa kadar geçen ortalama süre 35 ± 18 ay (dağılım 11ay - 100ay), telarş başlangıç yaşı $9,4\pm1,3$ (dağılım 6,0-11,4) yaş idi. Sağlıklı Türk çocuklarında bildirilen ortalama telarş yaşı ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Pubarş başlangıç yaşı ile telarş başlangıç yaşı arasında ileri derecede anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,492$; $p=0,009$). Telarş 4 olguda (%14) 8 yaşın altında, 5 olguda (%18) 8-9 yaş arasında, 9 olguda 9-10 yaş arasında (%32), 10 olguda (%36) 10 yaştan sonra başlamıştı. 8 yaşın altında telarş başlayan olguların pubarş başlangıç yaşı 9 yaştan sonra telarşın başladığı olgulara göre anlamlı olarak düşük ($5,4\pm0,5$ yaşa $6,7\pm1,2$ yaş, $p=0,021$), 8-9 yaş arasında başlayanlara göre ise anlamlılığa yakın olarak düşüktü ($5,4\pm0,5$ yaşa $6,5\pm0,9$ yaş, $p=0,08$). Telarşın 8-9 yaş arası başladığı olgularla 9 yaştan sonra başladığı olgular arasında pubarş başlangıç yaşı anlamlı farklı bulunmadı. Olgular telarş başlangıç yaşına göre gruplandırıldığında başvurudaki antropometrik ölçümleri, uzama hızı SDS ve başvurudaki DHEA-S düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. 28 olgunun başvuruda ve telarş başlangıcındaki bulguları karşılaştırıldığında kemik yaşı SDS ve kemik yaşı/takvim yaşı değerlerinin anlamlı artış gösterdiği bulundu. Bu da Türk kız çocuklarında prematür adrenarşın normal püberte gelişiminin bir uzantısı olmadığını göstermiştir. Pubarş başlangıç yaşıyla telarş başlangıç yaşı arasında anlamlı korelasyon varlığı adrenarşın püberte başlangı üzerinde düzenleyici rolü olduğunu desteklemiştir.

15. Prematür ön tanılı 11 erkek olgudan izlemde 4'ünde testis volümü 4ml'ye ulaştı. Olguların ortalama izlem süresi 42 ± 36 ay (dağılım 9 -113 ay) idi. Bu olgularda bulguların başlangıç yaşı $6,5\pm1,9$ yaş (dağılım 4-8,3 yaş), başvuruda yaş $8,4\pm1,8$ yaş idi. Testis volümünün 4ml'ye ulaştığı yaş $11,2\pm1,2$ yaş (dağılım 10,2 -12,9 yaş) idi. Normal püberte gelişimi olan erkek Türk çocukları ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Testis volümünün ≥ 4 ml olması ile bulguların başlangıcı arasındaki süre 56 ± 21 ay (dağılım 33- 82 ay) idi. Başvuru anı ve testis volümünün 4ml veya üzerinde saptandığı dönemde bakılan kemik yaşı SDS, KY/TY, (öngörülen boy-hedef boy) SDS değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Bu da prematür adrenarşın erkek çocuklarda normal gelişimin bir parçası olabileceğini desteklemektedir.

6.2 2 yaş altı telarş başlangıçlı kızlarla ilgili olgu serisi değerlendirme sonuçları

1. Olguların %6,3'ünde ($n=7$) doğum ağırlığı -2 SDS'nin altındaydı. Olguların doğum ağırlığı SDS değeri ortalaması sıfırın anlamlı olarak altındaydı ($p<0,0001$).

2. Meme gelişimi başlangıç yaşı $8,2\pm7,5$ ay (dağılımı 0-24 ay) olup 27 olguda (%22,5) meme gelişiminin doğumdan beri var olduğu belirtiliyordu.

3. Başvuruda ortalama yaş $19,9\pm9,4$ ay idi. 28 olguda başvuruda yaş 2 yaştan üzerinde idi (%23,3). Başvuruda en az 1 memede Tanner evre 3 meme gelişimi 19 vakada (%15,8) görüldü. Diğer olgularda meme gelişimi Tanner evre 2 idi. 121 olgunun %60,9'unda meme gelişimi bilateral, %37,5'inde ise unilateraldi. Unilateral meme gelişimi ile başvuran olguların %62,2'sinde sol taraflı, %37,8'inde ise sağ taraflıydı. İzlem süresince 84 olgunun 39'unda (%46,4) $23,3\pm20,4$ ayda (dağılım 2-92 ay) meme gelişimi tamamen kaybolmuş olup meme gelişimi kaybolanlardan biri dışında hepsinde başvuruda meme gelişimi evre 2 idi. Meme gelişimi kaybolan olguların 17'sinde (%43,5) başvuruda meme gelişimi bilateraldi. 39 olgudan 14'ünde $14,9\pm11,9$ ay (dağılım 3-41 ay) sonra meme gelişimi tekrarladı. Başvuruda evre 3 olan meme gelişiminin ısrar etmesi başvuruda evre 2 olgulara göre daha sıktı.

4. Olguların ağırlık SDS değeri anlamlı olarak sıfırın altında ($p=0,0013$) olup 3 olguda (%2,5) -2'nin altında, 6 olguda (%5) 2'nin üzerindeydi. Ortalama boy SDS değeri anlamlı olarak sıfırın üzerinde ($p<0,0001$) olup 2 olguda (%1,7) -2'nin altında, 5 olguda (%4,1) 2'nin üzerindeydi. Ortalama VKİ SDS değeri 1 olguda (%0,8) 2'nin üzerinde, 14

olguda(%11,5) ise -2'nin altındaydı. Kemik yaşı ve takvim yaşı arasında anlamlı farklılık yoktu. Başvuruda kemik yaşı/takvim yaşı oranı 1,2'nin üzerinde ve altında (40,84) olarak olgulara bakıldığında 14 olguda(%16,4) 1,2'nin üzerindeydi.

5. Olguların başvuruda prolaktin düzeyi $13,7 \pm 7,4$ ng/ml olup 7 vakada çok hafif yüksekti. Başvuruda ortalama bazal E_2 düzeyleri $14,6 \pm 7,9$ pg/ml idi, ve 35 olguda (%46) 12 pg/ml üzerinde bulundu.). Serum E_2 düzeyleri ile yaş, ağırlık SDS, boy SDS, kemik yaşı SDS, uzama hızı SDS, VKİ ve telarş başlangıç yaşı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

6. Bazal LH, FSH ölçümlerinde RIA ve ICMA arasında ileri derecede anlamlı farklılık uyarı sonrası değerlerde metodlar arası karşılaştırma yapıldığında kaybolmuştur. Bu da daha önceki bildirilerde uyarılmış ölçümlerde RIA'nın güvenilirliğini desteklemiştir. Uyarılmış LH/FSH oranları değerlendirildiğinde tüm olgularda başvuruda FSH hakimiyeti olduğu görüldü. Ancak pubertenin başlangıcında da FSH hakimiyeti olduğu unutulmamalıdır.

7. Over volümüyle büyük kistin yeri karşılaştırıldığında kistin yeri ile volümü büyük olan over arasında herhangi bir anlamlı ilişki yoktu ($p=0,192$). Olguların %56,3'ünde sağ over, %43,8'inde ise sol over daha büyük bulundu. En büyük çaptaki kistin %49,2'sinde sağ overde, %47,5'inde ise sol overde olduğu saptandı. Uterus uzun çapı 1 olguda 35 mm üzerinde, uterus uzun çapı 1 olguda 2 SDS'nin üzerinde, ortalama over volümü 8 olguda (%16,3) 2 SDS'nin üzerinde idi. Olguları başvurudaki pelvis USG'de uterus uzun çapı 35 mm, uterus volümü 1,8 ml, ortalama over volümü 1,1 ml sınır değerler kabul ederek bu değerlerin altında veya eşit ve bu değerlerin üzerinde olanlar olmak üzere karşılaştırdığımızda kemik yaşı SDS, takvim yaşı, boy yaşı ve hormonal parametreler gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. Ayrıca overlerde kist sayısına göre "pausikistik" ve "multikistik" olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde gruplar arası hormonal ölçümlerde anlamlı fark bulunmadı. Serum E_2 düzeyinin ortalama over volümü ($r=0,35$; $p<0,05$), ortalama over volümü SDS ($r=0,35$; $p<0,05$) ve maksimum kist çapı ($r=0,36$; $p<0,05$) ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı. Kemik yaşı ortalama over volümü (ve SDS) ($r=0,32$, $p=0,033$) ile, kemik yaşı SDS ortalama over volümü ile anlamlılığa yakın ($r=0,28$, $p=0,08$), ortalama over volümü SDS ile anlamlı korelasyon ($r=0,34$, $p=0,033$) gösterdi. Kemik yaşı/ takvim yaşı oranı ortalama over volümü (ve SDS) ile pozitif yönde anlamlı (sırasıyla $r=0,31$, $p=0,05$; $r=0,37$, $p=0,022$) korelasyon gösterdi. Takvim yaşı ile over volümü (ve SDS) arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. kemik yaşı ve kemik yaşı/takvim yaşı pelvis USG parametrelerinin değerlendirilmesinde takvim yaşına göre daha iyi uyum gösterdi.

8. En az 1 yıllık izlemi olan olguları değerlendirdiğimizde 61 olgunun 17'si(%27,8) atipik seyir göstermişti. Diğer 44 olgunun bulguları klasik prematür telarşla uyumluydu.

Atipik seyir gösteren olgularda bulgular %33,3'ünde doğumdan beri, %13,3'ünde 1 aylıktan beri mevcuttu. Olguların başvuruda doğum ağırlığı SDS $-0,6 \pm 1,3$ (dağılım $-3,5-0,8$) olup %23,5'inde -2'nin altında idi. Başvuruda boy SDS %6,3'ünde -2'nin altında, diğerlerinde normal sınırlardaydı. Ağırlık SDS %6,2'sinde 2'nin üzerinde olup diğer olgularda normal sınırlarda bulundu. Atipik seyirli olguların başvuruda bazal E₂ düzeyi 17 ± 9 pg/ml (dağılımı $6,2-25,8$ pg/ml) olup %55,6'sında 12pg/ml'nin üzerindeydi. Bazal LH(ICMA) olguların %33,3'ünde 0,3mIU/ml'nin üzerinde, bazal LH/FSH olguların %11,1'inde 0,2'nin üzerinde, uLH(ICMA) %66,7'sinde 5mIU/ml'nin üzerinde, u LH/ u FSH tüm olgularda 0,32'nin altındaydı. İzlem süresince 14 olgu(%82,3) yavaş ilerleyen erken püberte/telarş varyant tanısı almış, 3 olguya(%17,6) GnRH analog tedavisi uygulanmıştır.

Klasik telarş tanısını alan 44 olgunun %21,8'inde doğumdan beri, %10,9'unda 1 aylıktan beri meme gelişimi anamnezi vardı. Doğum ağırlığı SDS $-0,6 \pm 1,0$ (dağılım $-3,6-2,3$) olup %2,5'inde -2'nin altındaydı. Atipik seyirli olgular anlamlılığa yakın olarak İUBG açısından klasik prematür telarşlara göre daha riskliydi(OR=8,8,p=0,07). Klasik telarş tanılı olguların antropometrik ölçümlerinde boy SDS $0,3 \pm 1,0$ (dağılım $-3,3-2,0$) olup %3,6'sında -2'nin altında, %1,8'inde 2'nin üzerindeydi. Ağırlık SDS $-0,5 \pm 1,0$ (dağılım $-2,9-2,3$) olup %5,5'inde -2'nin altında, %1,8'inde 2'nin üzerindeydi. Kemik yaşı/takvim yaşı oranı $0,9 \pm 0,2$ (dağılım $0,2-1,6$) %7,3'ünde 1,2'nin üzerindeydi. Atipik seyirlielerde kemik yaşı/takvim yaşı oranının 1,2'nin üzerinde olması açısından klasik prematür telarşlılara göre anlamlı artmış risk göstermişti(OR=19,33,p=0,0012). Klasik telarş tanılı olguların hormonal ölçümlerde serum E₂ düzeyleri $14,9 \pm 8,0$ pg/ml (dağılım $3-31,7$ pg/ml) olup %51,4'ünde 12 pg/ml'nin üzerindeydi. Bazal LH (ICMA) $0,3 \pm 1,1$ mIU/ml (dağılım $0,0-7,2$ mIU/ml) %6,8'inde 0,3 mIU/ml'nin üzerinde, u LH (ICMA) $5,5 \pm 2,2$ mIU/ml (dağılım $1,5-8,8$ mIU/ml) %65'inde 5 mIU/ml'nin üzerinde, uLH /uFSH (ICMA) oranı hepsinde 0,32'nin altındaydı. Atipik seyirliyle karşılaştırıldığında belirtilen sınır değerlerde bazal LH(ICMA) düzeyinin yüksek olması anlamlı olarak atipik seyir gelişimini artırmakta olduğunu gördük (OR=17,p=0,02). Anlamlı olmamakla birlikte uLH atipik seyirli grupta, uFSH klasik telarş olgularında hafifçe daha yüksekti. Diğer hormonal ölçümlerde sınır değerler açısından gruplar arası risk farkı bulmadık.

Literatürde 2 yaş altı telarş başlangıçlı olguların genel olarak selim seyrettiği bildirilmektedir. Ancak çalışmamızda izlemi olan olguların %27,8'inin atipik seyir göstermesi 2 yaş altı başlangıçlı olguların da dikkatle izlenmesi gerektiğini göstermektedir

Telarş varyant olgularının bir kısmında meme gelişiminin kaybolduğu dönemde uzama hızı SDS ve/veya kemik yaşı SDS'nin bakıldığı yaşa göre beklenenden yüksek olması

sistemik östrojen etkisinin devam ettiğini göstermekte, bir süre sonra meme tomurcuklanmasının tekrar edeceğini göstermesi bakımından anlamlı bir parametre olarak kabul edilmelidir. Meme gelişimi muayenede kaybolmuş, ancak büyüme hızı yaşa göre yüksek seyreden olguların daha yakından takip edilmesini öneriyoruz.

9. Telaarş varyant olgularının bir kısmında püberte ilerlemesinin psikososyal nedenlerle baskılanması gerekebilir. Ancak GnRH analog tedavisinin bu konuda etkinliği şüphelidir. GnRH analog tedavisinin final boy potansiyelinin artırılması için verilmesinden elde edilen fayda çoğu zaman sınırda bulunmuştur. Geçmişte yapılan çalışmalarda GnRH tedavisi almaktayken boy kazanımında artış olduğunu vurgulayan çalışmalarda muhtemelen telarş varyant olgularının da dahil edildiği düşünülmektedir. Çalışmamızda 3 olgu GnRH analog tedavisi almaktaydı. Bu olgularda boy öngörüsünde artış söz konusu olmakla birlikte erişkin boya ulaşmadıkları için olumlu etkisinden bu aşamada söz edemeyiz. Ancak meme evresinin ısrar etmesi veya ilerlemesi de tedavinin etkinliğini sorgulamamıza neden olmuştur. Geliştirilmekte olan uzun etkili GnRH antagonistlerinin psikososyal endikasyonla tedavi alması gereken olgularda daha faydalı olabileceği bildirilmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. **D Apter, TL Butzow, GA Laughlin, SS Yen.** Gonadotropin –releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls:pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(4):940-949.
2. **Wu FC, Butler GE, Kelnar CJ, Huhtaniemi I et al.** Ontogeny of pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion from midchildhood, through puberty, to adulthood in the human male: a study using deconvolution analysis and an ultrasensitive immunofluometric assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(5):1798-1805.
3. **C.J. Partsch, S. Heger, W.G.Sippell, and the German Decapeptyl Study Group** Treatment of central precocious puberty:lessons from a 15 years prospective trial. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:747-758.
4. **Plotnick P. Leslie, Long N.** Diseases of the endocrine system puberty and gonadal disorders, precocious puberty. *Oski Pediatrics* 2006; Chapter 37:2080-2083.
5. **Rajani P, Madhusmita M** Precocious puberty. In (Berg FD, Ingelfinger J, Polin R , Gershon AA eds.) *Current Pediatric Therapy* 18. ed. 2006:341-344
6. **Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppati J.** Putative effects of endocrine disrupters on pubertal development in the human. *Clinical Endocrinol Metab* 2002; 16: 105-121.
7. **Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M et al.** Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 126 (1): 11-14.
8. **Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F et al.** Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest* 1998; 21(3): 180-183
9. **Dumic M, Tajic M, Mardesic D, Kalafatic Z.** Premature thelarche: a possible adrenal disorder. *Arch Dis Child* 1982; 57: 200-203.
10. **Pasquino AM, Piccolo F, Scalamanré A, Malvaso M et al.** Hypothalamo-pituitary-gonadotropic function in girls with premature thelarche. *Arch Dis Child* 1980; 55: 941-944
11. **Freedman SM, Kreitzer PM, Elkowitz SS, Soberman N et al.** Ovarian microcysts in girls with isolated premature thelarche. *J Pediatr* 1993; 122 (2): 246-249
12. **Verrotti A, Ferrari M, Morgese G, Chiarelli F.** Premature thelarche: a long term follow –up.*Gynecol Endocrinol* 1996;10(4):241-247
- 13.**Stanhope R, Brook CH.** Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation.*Acta Endocrinol(Copenh)* 1990;123:481-486.

- 14. Ibáñez L, Potau N, Carrascosa A** Androgens in adrenarche and pubarche. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D (eds) *Androgen Excess Disorders in Women*. Lippincott-Raven, 1997, pp 73–84.
- 15. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P** Premature adrenarche --- normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21:671-696.
- 16. Pere A, Voutilainen R, Perheentupa A, Peter M** Follow-up of growth and steroids in premature adrenarche. *Eur J Pediatr* 1995; 154:346–352
- 17. Yen SSC** Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. In: Yen SCC, Jaffe RB (eds) *Reprod Endocrinol*. 1986; pp 441–499
- 18. Rao JK, Chihal HJ, Johnson PL** Primary polycystic ovary syndrome in a premenarcheal girl: a case report. *J Reprod Med* 2000 30:361–365
- 19. Bridges NA, Cooke A, Healy MJR, Hindmarsh PC et al.** Ovaries in sexual precocity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995 ;42:135–140
- 20. Robert L. Rosenfield** Identifying Children at Risk for Polycystic Ovary Syndrome *J Clin Endocrin Metab*. December19,2006 (epub ahead of print): 1-33.
- 21. Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Green G** Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes* 1993;42:1462–1468
- 22. Saenger P, Reiter EO.** Premature adrenarche: a normal variant of puberty? *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 236-238
- 23. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ et al.** Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:320-326
- 24. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, McVie R et al** Premature pubarche: etiological heterogeneity? *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:239–247
- 25. Auchus R.J, Rainey W.E.** Adrenarche ; physiology, biochemistry and human disease *Clin Endocrinol* 2004; 60: 288-298.
- 26. Lee S J, Farkouh R C** Fetal development and growth In (Polin A, Spitzer R A eds.) *Fetal & Neonatal Secrets* Second edition, Mosby 2007; pp 9-23.
- 27. Potau N, Ibanez L, Rique S, Sanchez-Ufarte C et al.** Pronounced adrenarche and precocious pubarche in boys. *Horm Res* 1999;51(5):238-241.
- 28. Denburg M R, Silfen ME, Manibo AM, Chin D et al.** Insulin sensitivity and the insulin-like growth factor system in prepubertal boys with premature adrenarche. *J Clin Endocrin Metab* 2002;87(12):5604-5609.

- 29. Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, Maceiras M et al.** Relationship between the GH/IGF-1 axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1162-1169.
- 30 . Tanner JM.** Growth at adolescence. Oxford, England Blackwell Scientific Publications. (2nd ed.), 1962: 29-39.
- 31.Grumbach MM, Styne DM.** Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In:Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology* 9th Edition. WB Saunders Company; 1998: 1509-1625.
- 32. Bhasin S, Jameson JL.** Disorders of the testis and male reproductive system.Harrison's *Endocrinology* 2006 ;Chapter 8:173-177.
- 33.Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al.** Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics* 1997; 99: 505-512.
- 34. Kaplowitz P.** Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3644-3650.
- 35. Stavrou I, Zoes C, Ioannidis JPA, Tsatsoulis A.** Association of polymorphisms of the estrogen receptor gene with the age of menarche. *Human Reproduction* 2002, 17:1101-5.
- 36. L'Allemand, Dagmar J** Adrenal androgens: Examination of their normal and pathological regulation during childhood. "Untersuchungen zur normalen und pathologischen Steuerung der Nebennierenrinden-Androgene im Kindesalter"2003 Fakultätsrat Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin.
- 37. Ghizzoni L, Street M E, Raggi V, Marcheni M .** Chapter 13. Normal and abnormal puberty. www.endotext.org.
- 38. Muir A.** Precocious puberty. *Pediatr. Rev.* 2006; 27,:373-381.
- 39. Carr B R, Bradshaw D K, Jameson JL.** Disorders of the ovary and female reproductive tract. *Harrison's Endocrinology* 2006;Chapter 10:203-210.
- 40. Öcal G.** Erken puberte tanısında kullanılan testler.(Editörler: Yordam N, Alikashioglu A, Bideci A) *Çocuk ve adolesanda endokrin testler* 2006; ss.105-113.
- 41. Ataş A. , Büyükgebiz A.** Gecikmiş puberte tanısında kullanılan testler (Editörler: Yordam N, Alikashioglu A , Bideci A)*Çocuk ve adolesanda endokrin testler* 2006; ss 115-124
- 42. Neu A, Haber HP** Sonographic measurement of endocrine tissue.(In: Ranke MB, ed.) *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents.* Basel:Karger ,2003:339
- 43. Remer T, Marz F** Role of nutritional status in the regulation of adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3936–3944

- 44. Jabbar M, Pugliese M, Fort P, Becker B et al** Excess weight and precocious pubarche in children: alterations of the adrenocortical hormones. *J Am Coll Nutr* 1991;10:289–296
- 45. Rosenfield RL, Bachrach LK, Chernausk SD, Gertner JM et al** Current age of onset of puberty. *Pediatrics* 2000;106:622-623
- 46. Ibáñez L, Potau N, Carrascosa A** Androgens in adrenarche and pubarche. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D (eds) *Androgen Excess Disorders in Women*. Lippincott-Raven, 1997: pp 73–84.
- 47. Riddick LM, Garibaldi LR, Wang ME, Senne AR et al.** 3 β -Androstenediol glucuronide in premature and normal pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:46–50.
- 48. Saenger P, Reiter EO.** Premature adrenarche: a normal variant of puberty? *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 236-238
- 49. Saka N, Baş F Konjenital adrenal hiperplaziye tanısal yaklaşım** (Editörler:Yordam N, Alikışifoğlu A, Bideci A)Çocuk ve adolesanda endokrin testler 2006, ss.159-173
- 50. Reiter E, Saenger P** Premature adrenarche. *The Endocrinologist* 1997; 7:85–88
- 51. Buggs C, Rosenfield RL** Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin N Ame* 2005;34: 677-698.
- 52. Baumann EE, Rosenfield RL.**Polycystic ovary syndrome in adolescence. *The Endocrinologist* 2002;12:333
- 53. Darendeliler F.** Beta hücre işlevleri ve insulin duyarlılığının değerlendirilmesi:Bazal ölçümlerin değerlendirilmesi ve glukoz klemp testi. (Editörler:Yordam N, Alikışifoğlu A , Bideci A ed.) Çocuk ve adolesanda endokrin testler 2006;ss.69-75.
- 54. Ten S, Maclaren N.** Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2526-2539
- 55. Goran MI, Gower BA** Longitudinal study on pubertal insulin resistance *Diabetes* 2001; 50: 2444-2459
- 56. Ercan O, Önal H, Ercan R.G.** Beta hücre işlevleri ve insulin duyarlılığının değerlendirilmesi: oral ve intravenöz glukoz tolerans testi. (Editörler:Yordam N, Alikışifoğlu A, Bideci A) Çocuk ve adolesanda endokrin testler 2006;ss.77-89.
- 57. www.who.org** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
- 58. Gutt M, Davis L.C, Spitzer B. S, Llabre M. M et al.**Validation of the insulin sensitivity index (ISI_{0,120}): comparison with other measures. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000;47:177-184 .

- 59. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Riquè S, Saenger P et al.** Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor binding protein-1 are common features in prepubertal and postpubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2283–2288
- 60. Vuguin P, Saenger P, DiMartino-Nardi J** Fasting insulin glucose ratio: a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche *Pediatr Res* 1999; 45:99.
- 61. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Prat N et al.** Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1237–1243.
- 62. Ibáñez L, Potau N, Chacon P, Pascual C et al.** Hyperinsulinemia, dyslipemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia* 1998; 41:1057–1063.
- 63. Dobiasova M.** Atherogenic index of plasma [Log(Triglycerides/HDL-Cholesterol)]: theoretical and practical implications *Clinical Chemistry* 2004;50:1113-1115
- 64. Dobiasova M, Raslova K, Rauchova H, Vohnout B et al.** Atherogenic lipoprotein profile in families with and without history of early myocardial infarction. *Physiol. Res.*2001; 50:1-8
- 65. Tan M H, Johns D, Glazer N B.** Pioglitazone reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes. *Clinical Chemistry* 2004;50: 1184-1188
- 66. William W. Hay, Jr.** Intrauterine Growth Restriction (In Bhatia J ed.) *Perinatal Nutrition* 2005;pp. 111-139.
- 67. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F** Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3558–3662
- 68. Ibáñez L, Potau N, de Zegher F** Premature pubarche, dyslipidemia and low IGFBP-1 in girls: relation to reduced prenatal growth. *Pediatr Res* 1999; 46:320–322
- 69. Diamantopoulos S, Bao Y.** Gynecomastia and premature thelarche. A guide for general practitioners. *Pediatr. Rev.*2007;28(9):57-68
- 70. Muir A.** Precocious puberty. *Pediatr. Rev.* 2006;27:373-381.
- 71. Pasquino AM, Piccolo F, Scalmandré A, Malvaso M et al.** Hypothalamo-pituitary-gonadotropin function in girls with premature thelarche. *Arch Dis Child* 1980; 55: 941-944
- 72. Freedman SM, Kreitzer PM, Elkowitz SS, Soberman N et al. .** Ovarian microcysts in girls with isolated premature thelarche. *J Pediatr* 1994; 124 (6): 993.(Letter to the editor)
- 73. Verrotti A, Ferrari M, Morgese G, Chiarelli F.** Premature thelarche: a long term follow –up. *Gynecol Endocrinol* 1996;10(4):241-247.

- 74. Stanhope R.** Premature thelarche: Clinical indication for follow -up and indication for treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000 ;13(7) Suppl 1:827-830.
- 75. Stanhope R, Abduwahid NA, Adams J, Brooks CGD.** Studies of gonadotropin pulsatility and pelvic ultrasound examination distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1986;145:190-194
- 76. Roman R, Johnson mC, Corner E, Boric MA et al.** Activating GNAS1 gene mutations in patients with premature thelarche. *J pediatr* 2004; 145: 218-222
- 77. Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppati J.** Putative effects of endocrine disrupters on pubertal development in the human. *J Clinical Endocrinol Metab* 2002; 16: 105-121.
- 78. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M et al.** Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 126 (1): 11-14.
- 79. Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F et al.** Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest* 1998; 21(3): 180-183
- 80. Salardi S, Cacciari E, Mainetti B, Mozzanti L et al.** Outcome of premature thelarche: relation to puberty and final height. *Arch Dis Child* 1998; 79: 173-174.
- 81. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB.** Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995; 154(3): 182-186.
- 82. Sales DS, Moreira AC, Camacho-Hubner C, Ricco RG et al.** Serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 in girls with premature thelarche. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16 (6): 827-833
- 83. Partsch CJ, Hummelink R, Lorenzen F, Sippell WG.** The significance and characteristics of the LHRH test in diagnosing precocious puberty development in girls: the stimulated LH/FSH quotient differentiates between central precocious puberty and premature thelarche. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989; 137 (5): 284-288.
- 84. Öçal G** Erken püberte. *Pediatric Endocrinoloji* (Editörler: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S) 2003:155-189.
- 85. Root AW** Precocious puberty *Pediatr. Rev.* 2000; 21(1):10-19
- 86. Stanhope R;** Premature thelarche: Clinical follow-up and indication of treatment *J pediatr. Endocrinol Metab* 2000; 13:827-830.
- 87. Styne DM, Cuttler L.** Normal pubertal development. (In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds.) *Rudolph's pediatrics*, 21 st ed. New York: Mc-Graw-Hill, 2003:2093-2105

- 88. Plotnick LP.** Puberty and gonadal disorders.(In:McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, eds). Oski's pediatrics: Principles and practice, 3 rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 1999:1772-1778 .
- 89. Toy EC, Girardet RG, Hormann MD, Lahoti SL et al.** Case Files:Pediatrics McGraw-Hill Professional 2004:315-325.
- 90. Spornsilchai V, Hiranrat P, Wacharasindhu S , Srivuthana S et al.**Basal luteinizing hormone/ follicle stimulating hormone ratio diagnosis of central precocious puberty .J Med.Assos.Thai 2003;86;145-151.
- 91. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists :Clinical implications in pediatrics. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13,suppl.1;723-735
- 92. Laron Z, Kauli R** Experience with cyproteron acetate in treatment of precocious puberty J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13,suppl.1:805-810
- 93. Müller J, Juul A, Andersson MA, Sehested A et al.** Hormonal changes during GnRH analogue therapy in children with central precocious puberty. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13,suppl.1:739-745
- 94. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG, the German Decapeptyl Study Group** Treatment of central precocious puberty:lessons from a 15 year prospective trial J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13,suppl.1:747-758.
- 95. Klein K O** Editorial: Precocious puberty:Who has it? Who should be treated? J Clin Endocrinol Metab1999;84(2):411-414
- 96. Niklasson A, Ericson A, Fryer JG, Karlberg J et al.** An update of the Swedish reference standarts for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977-1981). Acta Paediatr Scand 1991; 80: 756-762.
- 97. Fenton R. T.** A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. BMC Pediatrics 2003;3:13.
- 98. Neyzi O, Bundak R.** Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi, Tablo 3.2.5.Desimal yaşı hesaplamak için kullanılan değerler.(editörler:Neyzi O, Ertuğrul T.) Pediatri 2004;1:89.
- 99. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H.** Türk çocuklarında büyüme gelişme normları 1. İstanbul Tıp Fak Mecm 1978; 41: Suppl.74:3-22
- 100. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Günöz H et al.** Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Paediatr 2006 ;95(12): 1635-41.
- 101. Rolland-Cachera M, Cole T, Sempe M, Tichet J et al.** Body mass index variations : centiles from birth to 87 years. Eur J Clin Nutr 1991;45:13-21.
- 102. Sempe M, Pedron G, Roy Pernot MP.** Auxologie, Méthode et Séquences. Theraplix: Paris, 1979

- 103. Bundak R, Furman A, Günöz H, Darendeliler F et al.** Body mass index references for Turkish children. *Acta Padiatr* 2006;95(2):194-198.
- 104. Bundak R.** 6-18 yaş arası Türk çocuklarında oturma yüksekliği referans değerleri (yayınlanmamış veriler)
- 105. Cole TJ.** Fitting smoothened centile curves to reference data. *J R Stat Soc* 1988; 151:315-458
- 106. Greulich WW, Pyle SI.** Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford:Stanford University Pres 1959; pp.51-57.
- 107. National High Blood Pressure Education Programme Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents.** The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114: 555-576.
- 108. Freidwald WT, Levy RI, Fredrickson DS** Estimation of low- density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- 109. Ng TKW, Teh CB, Vidyadaran MK, Tee ES et al.** A critical evaluation of high density lipoprotein cholesterol as an index of coronary artery disease risk in Malaysians *Mal J Nutr* 1997; 3: 61-70
- 110. National Cholesterol Education Program Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents.** *Pediatrics* 1992; 89(3) part2:525-584
- 111. Goldberg CS. Samyn MM:** A method for preventive cardiology in children. *Progress in Pediatric Cardiology* 2001; 12:155-160
- 112. Samyn MM** Hyperlipidemia and preventive cardiology In *Essential Pediatric Cardiology* (eds: Koenig P, Hijazi ZM, Zimmermann F)2004; pp.501-523
- 113. www.americanheart.org** Cholesterol and atherosclerosis in children NIH Parent's Guide: National Cholesterol Education Program;US. Department of Health and Human Services;National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH Publications, 1993; No. 93-3102
- 114. Bourguignon J P, Rosenfield R L** Precocious pubarche In *Algorithms of pediatric endocrinology*(Hochberg Z ed.)Karger 2007; pp.18-19
- 115. IJ Griffin, TJ Cole, KA Duncan, AS Hollman et al.** Pelvic ultrasound measurements in normal girls *Acta Paediatrica* 1995; 84(5): 536-543
- 116. Knorr D, Bidlingmaier F, Höller W, Kuhnle U et al.** Is heterozygosity for 21-hydroxylase deficiency responsible for hirsutism, premature pubarche, early puberty and precocious puberty in children. *Acta Endocrinol Suppl(Copenh)*1986;279:284-289.

- 117. Schenk D, Reinhardt D** Premature pubarche ACTH –Test und mutationsanalyse des 21-Hydroxylasegens . Aus der kinderlinik und kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universitat München 2005 ;pp 1-114
- 118. Wölkl TM, Simm D, Beier C, Dörr HG** Obesity among children and adolescents with classic CAH due to 21 hydroxylase deficiency *Pediatrics* 2006 ; 117(1);:98-105
- 119. Reinehr T, Andler W, Kiess W, Kapellan T** Improvement of glucose homeostasis after weight loss in obese children: In reply *Pediatrics* 2005; 115(5): 1441-1443.
- 120. Tanner JM, Whitehouse RH.** Clinical longitudinal standarts for height, weight, height velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51:170-179
- 121. Neyzi O, Alp H, Yalçındağ A , Orhon A et al** Sexual maturation in Turkish boys. *Ann Human Biol* 1975;2:251-259
- 122. Neyzi O, Alp H, Orhon A.** Sexual maturation in Turkish girls. *Ann Human Biol* 1975;2:42-51
- 123. Bundak R., Darendeliler F, Saka N et al.** Growth and puberty in healthy Turkish girls. 35th International Symposium on GH and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism,2003, abstract book p:111.
- 124. Mauras N** Pubertal disorders, Meet the Professor.Hand outs.ENDO 2002.San Francisco.pp:258-263.
- 125. Prabhakaran R, Misra M** Disorders of puberty. In *Current Pediatric Therapy* (Berg FD, Ingelfinger J, Polin R , Gershon AA eds.)18. ed.2006: pp.341-344.
- 126. Soto N, Bazaes AR, Pena V, Salazar T et al.** Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in SGA infants at age 1 year: Results from a prospective cohort *J Endocrinol Metab* 2003; 88(8):3645-3650.
- 127. Güven A, Cinaz P, Bideci A.** Is premature adrenarche a risk factor for atherogenesis? *Pediatr Int.* 2005 ;47(1):20-25.
- 128. Likitmaskul S, Cowell CT, Donaghue K, Kreutzmann DJ et al.** Exaggerated adrenarche in children presenting with premature adrenarche. *Clinical Endocrinology (Oxf).* 1995;42(3):265-272.
- 129. Forest MG, de Peretti E, David M, Sempe M.** L'Adrenarche joue-t-elle vraiment un role determinant dans le developpement pubertaire? Etudes des dissociations entre adrenarche et gonadarche dans les retards d'adrenarche. *Ann Endocrinol (Paris)* 1982,43:465 (ABSTRACT)
- 130. Gryngarten M, Bedecarras P, Ayuso S, Bergada C et al .** Clinical assessment and serum hormonal profile in prepubertal hypertrichosis. *Horm Res* 2000;54:20-25.

- 131. Guercio G, Rivarola M, Chaler E, Maceiras M et al.** Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(3):1389-1393
- 132. Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, Plewe G et al.** Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism J Clin Endocrinol Metab 1994; 72: 277-282
- 133. Potau N, Ibanez L, Rigue S, Carrascosa A** Pubertal changes in insulin secretion and peripheral insulin sensitivity Horm Res 2000;54:20-25.(ABSTRACT)
- 134. Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO et al.** Gender and tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 172-178.
- 135. Silfen ME, Manibo AM, McMahon DJ, Levine LS et al.** Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: The fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(6): 2863-2868.
- 136. International Diabetes Federation** Diabetes atlas, second edition, Brussels 2003 www.who.org
- 137. Khatib MN O** Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus 2006 www.who.org
- 138. Cruz ML, Goran M.** The metabolic syndrome in children and adolescents Current Diabetes Report 2004;4:53-62
- 139. Dhatariya K, Bigelow ML, Nair KS** Effect of dehydroepiandrosterone replacement on insulin sensitivity and lipids in hypoadrenal women Diabetes 2005;54(3):765-769.
- 140. Brennan K, Huang A, Azziz R** Dehydroepiandrosterone sulfate and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2008 Apr 24. (ahead of print) (ABSTRACT)
- 141. Arslanian S, Suprasongsin C, Janosky JE** Insulin secretion and sensitivity in black versus white prepubertal healthy children. J Clin Endocrinol Metab. 1997 ;82(6):1923-1927 (ABSTRACT)
- 142. Harati M, Ani M.** Vanadyl sulphate ameliorates insulin resistance and restores plasma DHEA-S levels in fructose fed, insulin resistant rats Clinical Biochemistry 2004;37(8): 694-697.(ABSTRACT)
- 143. Kiechl S, Willeit J, Bonora E, Schwarz S et al.** No association between DHEA-S and development of atherosclerosis in a prospective population study(Brunek Study) Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2000;20(4):1094-1100.(ABSTRACT)
- 144. Kawano H, Yasue H, Kitaqawa A, Hirai N et al.** DHEA-S supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men J Clin Endocrinol Metab 2003;88(7):3190-3195.

- 145. Wu FC, von Eckardstein A.** Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003;24:183-217(ABSTRACT)
- 146. Tchernof A, Labrie F** Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk:a review of human studies *Eur J Endocrinol* 2004;151:1-14
- 147. Andıran N, Yordam N, Kirazlı S.** Global fibrinolytic activity is decreased in girls with premature adrenarche: a new pathological finding? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:1373-1381.
- 148. Andıran N, Yordam N** Lipoprotein(a) levels in girls with premature adrenarche *J Paediatr Child Health.* 2008;44(3):138-142.
- 149. Greenfield J, Samaras K, Chisholm DJ** Insulin resistance, intra-abdominal fat, cardiovascular risk factors, and androgens in healthy young women with type 1 diabetes mellitus *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ;87(3):1036-1040
- 150. Garber AJ.** The metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2004;88:837-846
- 151. Hatun Ş, Çizmecioğlu F** Çocukluk çağında metabolik sendrom *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:257-265
- 152. Haenni A,Fugmann A,Lind L,Lithell H** Systolic blood pressure alterations during hyperinsulinemia are related to changes in ionized calcium status. *AJH* 2001;1106-1111.
- 153. Koch CA , FACP, FACE, Alejandro R et al.** Chapter 26. Hypertension www.endotext.org
- 154. Hatemi H, Ateş G T, Kural F** Diabet ve hipertansiyon (CSA Global publishing) 2003: ss 9-41.
- 155. Salehi M, Vera RB, Sheikh A, Gouller A et al.** Obesity in PCOS: 2 diseases or one. *Turkish J Endocrinol Metab* 2003; 4:149-157
- 156. Yıldız B, Knochenhauer E, Azziz R.** Impact of obesity on the risk of polycystic syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):162-168
- 157. Reinehr T, Sousa G, Roth CL, Andler W** Androgens before and after weight loss in obese children *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5588-5595
- 158. Cinaz P, Bideci A.** Obezite (Editörler: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S) *Pediatric Endocrinoloji* 2003;ss. 487-505.
- 159. Kalkan S, Özcan T, Darcan Ş, Dizdaneer C.** İzmir ili Bornova ilçesinde 6-10,5 yaş arasında 4548 çocuğun obezite prevalansı ve risk faktörleri açısından değerlendirilmesi. VII. Ulusal Pediatric Endocrinoloji Kongresi Özet Kitabı, Trabzon, 2002;ss 161

- 160. Sağlam H, Erokutan İ, Tarım Ö.** Bursa il merkezinde 6-12 yaş grubu okul çocuklarında obezite prevalansı ve etkileyen faktörler. VII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı, Trabzon, 2002;ss. 93
- 161. Papathanasiou A, Lekka G, Evangelopoulou C, Petrou V et al.** Effect of body weight on bone age and hormonal parameters in children with premature adrenarche Pediatrics 2008; 121 Supp: 105-106.
- 162. Markussis V, Goni MH, Tolis G** Role of insulin in ovarian size in patients with PCOS. Gynecol Endocrinol 1994;8(3):197-202
- 163. Diamanti –Kondarakis E, Panidis D** Unravelling the phenotypic map of PCOS: a prospective study of 634 women with PCOS Clinical Endocrinology 2007;67(5):735-742
- 164. Chen M, Yang W, Chen CL, Wu MY et al.** The relationship between anti- Mullerian Hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with PCOS Hum Reprod. 2008;23(4):952-957
- 165. Frajndlich R, Spitzer P** Association between ovarian volume and serum insulin levels in patients with idiopathic hirsutism. Fertil Steril 2005;83(5):1561-1564.
- 166. Teixeira RJ, Silva VCJ, Gazolla HM, Cunha BS et al.** The relationship between ovarian structure and serum insulin, IGF-1 and its binding protein (IGFBP-1 ve IGFBP-3) levels in premature pubarche J Pediatr Endocrinol Metab 2002 ;15:69-75
- 167. Accetta G S, Domenico DK, Ritter CG, Ritter TA et al.** Anthropometric and endocrine features in girls with isolated premature pubarche or non-classical congenital adrenal hyperplasia J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17: 767-773
- 168. Hawkins AL, Chasalow FI, Blethen LS** The role of adrenocorticotropin testing in evaluating girls with premature adrenarche and hirsutism/oligomenorrhea Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Vol.74,No.2 248-253.
- 169. Bourguignon JP, Rosenfield RL** Precocious breast development in a girl In: Algorithms of pediatric endocrinology (Hochberg Z ed.) Karger 2007; pp.14-15
- 170. Darcan Ş** Endokrin sistem hastalıkları Olgu sunumları ile çocuk hastalıkları (Editör: Kavukçu S); ss. 732.
- 171. Nelson G.K** Premature thelarche in children born prematurely J Pediatr 1983; 103 :756 (ABSTRACT)
- 172. McKiernan JF, Hull D:** Breast development in the newborn. Arch Dis Child 1981; 56:525 (ABSTRACT)
- 173. D. Larizza, D'Ambrosio F, Angiolillo M, Flauto U et al:**La mortalita perinatale e neonatale in Lombardia. Notizie Sanita 1981;32:7 (ABSTRACT)

- 174. Aritaki S, Takagi A, Someya H, Jun L.** A comparison of patients with premature thelarche and idiopathic true precocious puberty in the initial stage of illness. *Acta Paediatr Jpn.* 1997; 39(1):21-27.
- 175. Manna D.T, Setian N, Damiani D, Kuperman H et al.** Premature thelarche: Identification of clinical and laboratory data for the diagnosis of precocious puberty. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 2002; 57(2): 49-54
- 176. Mills JL, Stolley PD, Davies J, Moshang T Jr.** Premature thelarche, natural history and etiologic investigation. *Am J Dis Child* 1981;135:743-745 (ABSTRACT)
- 177. Rosenfield RL:** Normal and almost normal precocious variations in pubertal development premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res* 1994; 41(Suppl. 2):7-13.
- 178. Neely KE, Hintz LR, Wilson MD, Lee AP et al.** Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995 ;127(1): 40-46.
- 179. Klein KO, Mericq V, Dawson MJ, Larmore KA et al** Estrogen levels in girls with premature thelarche compared with normal prepubertal girls as determined by ultrasensitive recombinant cell bioassay *J Pediatr* 1999; 134:190-192.
- 180. Herter DL, Golendziner E, Flores JAM, Moretto M et al.** Ovarian and uterine findings in pelvic sonography. Comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty *J Ultrasound Med* 2002;21:1237-1246
- 181. de Vries L, Kauschansky A, Shotat M, Philip M.** Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1794-1800.
- 182. Menon PSN** Symposium on growth and its disorders *Indian J Pediatr* 2006;73(1):67-71
- 183. Teles MG, Bianco SDC, Brito NV, Trarbach E et al** A GPR54- activating mutation in a patient with Central Precocious Puberty *New Eng J Med* 2008;358:709-715.
- 184. Curcoy BAI, Trenchs SMV, Ibáñez T L, Rodríguez H F** Influence of birthweight on the onset and progression of puberty and final height in precocious pubarche *AN Pediatr (Barc)* 2004;60:436-439 (ABSTRACT)
- 185. Toumba M, Hadjidemetriou A, Topouzi M, Sava CS et al.** Evaluation of the auxological and metabolic status in prepubertal children born small for gestational age *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18: 677-688
- 186. Ibanez L, Jimenez R, de Zegher F.** Early puberty-menarche after precocious pubarche: Relation to prenatal growth *Pediatrics* 2006;117;117-121.
- 187. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP.** The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends , and changes after migration. *Endocr Rev* 2003;24(5):668-693.

- 188. Adair LS, Gordon-Larsen P.** Maturation timing and overweight prevalence in US adolescent population girls. *Am J Public Health.* 2001;91:642-644
- 189. Frontini MG, Srinivasan SR, Berenson GS.** Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: The Bogalusa Heart study. *Int J Obes.* 2003;27:1398-1404
- 190. Tenore A, Franzese A, Quattrin T, Sandomenico ML et al.-** Prognostic signs in the evolution of premature thelarche by discriminant analysis. *J Endocrinol Invest* 1991;14:375-381.
- 191. Mason P, Narad C** Long term growth and puberty concerns in international adoptees. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52(5):1351-1368
- 192. Saka N, Neyzi O** Puberte başlangıç yaşı değişiyor mu? *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40:7-14
- 193. Kelnar HJC** Puberty timing and treatment and outcome in precocious puberty Endocrine Nurses Training Course 2005, John Mac Intyre Center, The University of Edinburgh,18 Holyrood Park Road, Edinburgh EH 5AY, UK 30 August-1 september 2005
- 194. Palmert R M, Malin H V, Boepple AP** Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: Initial presentation and long term follow-up of 20 untreated patients *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):415-423
- 195. Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R** Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressive variant. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1170-1176.
- 196. Kreiter M, Burstein S, Rosenfield RL, Moll JW Jr et al.** Preserving adult height potential in girls with true precocious puberty *J Pediatr* 1990;117(3):354-370
- 197. Roth C.** Therapeutic potential of GnRH antagonists in the treatment of precocious puberty *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2002;11(9):1253-1259

8.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ahmet UÇAR

Doğum Tarihi: 02.11.1976

Doğum Yeri: İstanbul

Ünvanı: Tıpta uzmanlık öğrencisi

Adres: Beylerbeyi, Pala Sokak No:31 D:3 Üsküdar/İstanbul

İş Adresi: İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Medeni Hali: Bekar

Eğitim Durumu

1982-1984: Lütü Erçin İlkokulu

1984-1987: Beylerbeyi İlkokulu

1987-1994: İstanbul Şişli Nişantaşı Anadolu Lisesi

1994-2000: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (İngilizce Bölümü)

13 Kasım 2000 – 13 Kasım 2004 : İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

A.D. İhtisas başlangıç ve bitiş tarihi

Yabancı dil: İyi derece İngilizce, orta derece Fransızca