

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PREMATÜR ADRENARŞLİ KIZ OLGULARIN BAŞLANGIÇ ÖZELLİKLERİ VE
POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE/VEYA İNSÜLİN DİRENCİ GELİŞTİRME
RİSKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MURAT İMAL

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2015

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PREMATÜR ADRENARŞLI KIZ OLGULARIN BAŞLANGIÇ ÖZELLİKLERİ VE
POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE/VEYA İNSÜLİN DİRENCİ GELİŞTİRME
RİSKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat İMAL

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Şükrü HATUN

ETİK KURUL ONAYI: KOU KA EK 2015/13

2015

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalp olmak üzere kliniğimizin bütün değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum, göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Çocuk Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şükrü HATUN'a

Tezimin gerçekleşmesi sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Canan Baydemir, Uzm. Dr. Gülcan Seymen'e,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışma olanağı bulduğum bütün uzman doktor, asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tezimin yazım aşamasında yaptığı yardımlarından dolayı kardeşim Uğur TARHAN'a

Her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim annem ve babama,

Hayatıma girdiği andan itibaren, hayatıma mutluluk ve renk getiren, anlayışını, sabrını ve desteğini benden hiç esirgemeyen, desteğiyle güçlendiğim, zekasıyla yönlendiğim sevgili eşim, Şengül ÖZYILMAZ İMAL'e

Uzmanlık eğitimim sürecinde kendilerine yeterince zaman ayıramadığım, hayatın anlamını kavramamı sağlayan, yaşama sevinçlerim İpek Neva İMAL ve Burak İMAL'e,

Teşekkür ederim.

Dr.Murat İMAL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ÇİZİMLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Puberte Fizyolojisi	4
2.1.1. Kızlarda fiziksel gelişim	4
2.1.2. Erkeklerde fiziksel gelişim.....	5
2.2. Adrenarş.....	9
2.2.1. Adrenarşın kontrolü	15
2.2.2. Prematür adrenarş	16
2.2.2.1. Prematür adrenarşta klinik ve biyokimya bulguları	19
2.2.2.2. PP / PA ile ilişkili mutasyonlar ve genetik polimorfizmler	21
2.2.2.3. Prematür adrenarşta ayırıcı tanı.....	21
2.2.2.4. Prematür adrenarş ve geç başlangıçlı KAH	24
2.2.3. Prematür pubarşın değerlendirilmesi	26
2.2.3.1. Prematür adrenarşta puberte zamanı ve final boy	30
2.2.4. Prematür adrenarşlı olguların postpubertal izlemi	31
2.2.4.1. Prematür adrenarş ve metabolik risk faktörleri	32
2.2.4.2. Prematür adrenarş ve azalmış fetal büyüme arasındaki ilişki	35
2.2.5. Prematür adrenarş ve over fonksiyonları, Polikistik Over Sendromu	36
2.2.6. Metabolik sendrom	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42

3.1. Prematür Adrenarş Ön Tanılı Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi	42
3.2. Prematür Adrenarş Ön Tanılı Olguların PKOS ve Metabolik Sendrom Komponentleri Açısından Prospektif Değerlendirilmesi.....	43
4. BULGULAR	46
4.1. Prematür Adrenarşlı Olguların Özellikleri	46
4.2. Prematür Adrenarşlı Olguların Prospektif Değerlendirme Bulguları	58
5. TARTIŞMA	66
5.1. Prematür Adrenarş Tanılı Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi	66
5.2. Prematür Adrenarş Tanılı Olguların Longitudinal Değerlendirilmesi.....	74
6. SONUÇLAR	78
6.1. Prematür Adrenarş Tanılı Olguların Retrospektif Değerlendirme Sonuçları	78
6.2. Prematür Adrenarş Tanılı Olguların Longitudinal Değerlendirilme Sonuçları.....	81
7. ÖZET	83
8. ABSTRACT	85
9. EKLER.....	87
10. KAYNAKLAR.....	89

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH: Adrenokortikotropik hormon
17-OH Preg: 17 hidroksi prognerolon
DHEA: Dehidroepiandrostenedion
DHEA-S: Dehidroepiandrostenedion sülfat
AS: Androstenedion
VKİ: Vücut kitle indeksi
TG: Trigliserid
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein
TK: Total kolesterol
SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globulin
KAH: Konjenital adrenal hiperplazi
17-OHP: 17 hidroksi progesteron
CRH: Kortikotropin releasing hormon
PKOS: Polikistik over sendromu
SGA: Gestasyon haftasına göre düşük
DM: Diyabetes Mellitus
İR: İnsülin Direnci
HPG: Hipotalamo- hipofizer- gonadal eksen
GnRH: Gonadotropin releasing hormon
LH: Lüteinizan hormon
FSH: Folikül stimulan hormon
DHT: Dihidrotestosteron
KY: Kemik yaşı
BY: Boy yaşı
TY: Takvim yaşı
3 β HSD: 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz
POMC: Proopiomelanokortin
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
CAMP: Siklik adenozin monofosfat
IGFBP-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein- 1
IGFBP-3: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein- 3
HOMA-IR: Homeostasis model assessment-Insulin Resistance
FGIR: Glukoz insülin oranı
QUICKI: Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeks
AN: Akantozis nigrikans
FOH: Fonksiyonel ovarian hiperandrojenizm
FAH: Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm
DOC: Deoksikortikosteron
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
NCEP: Uluslararası Kolesterol Eğitim Programı
ATP III: Adult Treatment Panel
SDS: Standard sapma
GH: Gebelik haftası
ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz
E2: Östradiol
PA: Prematür Adrenarş
AAÖ: Adrenal Androjen Öncüleri
SULTA2A1: DHEA-sulfotransferaz
StAR: Steroidojenik akut düzenleyici protein
DM: Diabetes Mellitus
hCG: İnsan Koryonik Gonadotropin
BHF: Beta hücre fonksiyonu



ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 1. Kız çocuklarında meme gelişimi ve pubik kıllanma evrelemesi (Tanner evrelemesi)	5
Çizim 2. Erkek çocuklarında pubis kıllanması ve genital gelişimin Tanner evrelemesi	6
Çizim 3. Pubertede kızlarda ve erkeklerde olaylar zinciri	8
Çizim 4. Pubik kıl gelişimi ile ilişkili serum DHEA-S konsantrasyonları.....	9
Çizim 5. İnsan fetal ve postnatal adrenal korteks tarafından DHEA-S ve kortizol salgılanması	11
Çizim 6. Adrenal androjenlerin periferik dokuda potent androjenlere dönüşümü.....	12
Çizim 7. DHEA-S sentezi için gerekli steroidojenik yolak	12
Çizim 8. Steroid sentez yollarının şematik gösterimi	13
Çizim 9. 17,20 Liyaz aktivitesinin düzenlenmesi	14
Çizim 10. 17,20 Liyaz enzim aktivitesinin sitokrom b5 ve POR ile regülasyonu	14
Çizim 11. Prematür adrenarşlı kızların DHEA, AS, T, DHT konsantrasyonlarının dağılımı..	16
Çizim 12. Erken pubis kıllanması olan kızlarda bazal androjen düzeylerinin kontrol grubuyla kıyaslanması	20
Çizim 13. Prematür adrenarşta tanısal algoritma	26
Çizim 15. PKOS'un erken klinik bulguları	37
Çizim 16. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvurdaki boy SDS dağılımı	47
Çizim 17. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvurdaki ağırlık SDS dağılımı.....	48
Çizim 18. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvurdaki VKİ SDS dağılımı	48
Çizim 19. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvurdaki DHEA-S dağılımı.....	53
Çizim 20. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvurdaki testesteron dağılımı	53
Çizim 21. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvurdaki 17OHP dağılımı	54
Çizim 22. Prospektif olguların değerlendirme sonuçları	60
Çizim 23. Prospektif olguların değerlendirme sonuçları	61
Çizim 24. PKOS'lu olguların değerlendirme sonuçları	64

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Prematür adrenarşlı 73 prepupertal çocuğun klinik bulguları.....	19
Çizelge 2. Prematür adrenarşta ayırıcı tanı	24
Çizelge 3. Oral Glukoz Tolerans Testi yorumlanması.....	34
Çizelge 4. PKOS'da laboratuvar bulguları.....	38
Çizelge 5. Uluslararası Diyabet Federasyonu çocukluk çağı metabolik sendrom ölçütleri.....	41
Çizelge 6. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvuruadaki antropometrik özellikleri, ortalama ve standart sapma dağılımları.....	46
Çizelge 7. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvuru puberte bulguları.....	49
Çizelge 8. Prematür adrenarş tanılı olguların başvuruadaki lipid parametreleri, ortalama ve standart sapma değerleri.....	50
Çizelge 9. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvuruadaki insülin direnç parametreleri, ortalama ve standart sapma dağılımları.....	51
Çizelge 10. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvuru hormon değerleri	52
Çizelge 11. Prematür adrenarş ön tanılı olgularda DHEA-S düzeyine göre sınıflama	55
Çizelge 12. Hipertrikozu olan ve olmayan olguların hormon ortalamaları ve standart sapmaları	55
Çizelge 13. Prematür adrenarş olgularının başvuru VKI SDS'ye göre sınıflaması	57
Çizelge 14. Prospektif değerlendirilmeye alınan olguların antropometrik özelliklerinin ortalama ve standart sapma dağılımları.....	59
Çizelge 15. Olguların hormonal değerlendirme sonuçları, ortalama ve standart sapma değerleri.....	59
Çizelge 16. Prematür adrenarş tanılı olguların lipid parametreleri, ortalama ve standart sapma değerleri.....	61
Çizelge 17. Prematür adrenarşlı olguların insülin direnç parametreleri, ortalama ve standart sapma değerleri	62
Çizelge 18. PKOS'lu olguların hormonal değerlendirme sonuçları, ortalama ve standart sapma değerleri.....	63

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematür adrenarş; kız çocuklarında 8, erkek çocuklarında 9 yaşından önce pubis bölgesinin kıllanmaya başlamasıdır. Aksiller kıllanma da bu duruma eşlik edebilmektedir.^{1''} Cushing hastalığı ya da androjen salgılayan tümörler bu tabloya neden olabileceği gibi geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Altta yatan herhangi bir patoloji saptanmadığı takdirde bu tablo prematür adrenarş olarak isimlendirilir.

Prematür adrenarş (PA) etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bir dışlama tanısıdır. Etiyolojisinde normalde 6 yaşa kadar sessiz olan adrenal bezlerin zona retikularis tabakasının erken aktive olması, 3 B-hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β HSD) enziminin eksikliği gibi faktörler üzerinde durulmaktadır.^{2''}

Aynı yaştaki kontrol grupları ile karşılaştırıldığında bazal ve adrenokortikotropin hormon (ACTH) ile uyarılmış 17 hidroksi pregnenolon (17-OH Preg), pregnenolon ve dehidroepiandrostenedion (DHEA), dehidroepiandrostenedionsülfat (DHEA-S) ve daha az oranında da androstenedion (AS) düzeylerinde artış izlenmektedir.^{3''} Klasik olarak olgularda adrenal bezlerin zona retikularisinden salgılanan DHEA-S düzeyleri 40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin üzerindedir.^{4''} Gerekli görüldüğü hallerde, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ile ayırıcı tanı açısından ACTH uyarı testi yapılarak test öncesi ve test sonrası 60 dakikada kortizol ve 17 hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeylerine bakılması gerekir.^{5''} Bazı olgularda da pubik kıllanma varlığında androjen seviyeleri normal olduğu izlenmiş, bu olgularda androjene artmış bir periferel duyarlılığın olduğu düşünülmüştür.^{6,7''}

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 gibi sorunları tetikleyebileceği öne sürülmüştür.^{8''}

Prematür adrenarş benign bir durum olup tedavi gerekmemektedir. Ancak prematür adrenarşlı hastalarda büyüme hızında artış, ileri kemik yaşı, akne gibi çeşitli sistemik androjenik etkileri izlenebilmektedir. Ayrıca PA, polikistik over sendromu, metabolik sendrom, tip 2 diyabet gibi sorunlara zemin oluşturabileceği için yakın izlemi gereken bir klinik tablodur.^{9-13''} Prematür adrenarşlı olguların uzun süreli izleminde hiperinsülinemi, ovaryan hiperandrojenizm^{5''}, anormal lipid profili birlikteliği bildirilmektedir.^{9,14-16''}

Prematür adrenarşın metabolik sendromun bir veya birden fazla komponenti ile birlikteliği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{15,16''} Bunun asıl nedeninin insülin direnci

olduğu düşünülmektedir.¹⁶ Bu hastalarda insülin düzeyi ve vücut kitle indeksi (VKİ), kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.¹⁵ Prematür adrenarş tanısı almış olguların takiplerinde serum trigliserid (TG) ve düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL) düzeylerinde artış, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde azalma ile karakterize dislipidemi izlenmektedir.¹⁷ Sistolik, diastolik kan basıncı, total kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) oranlarında artışla birlikte aterojenik indeksin bu hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür.¹⁴

Prematür adrenarş tanısı almış kız hastalarda puberte öncesi ve sonrası dönemde hirsutizm ve polikistik over insidansında artış izlenmektedir.^{18,19} Polikistik over sendromu (PKOS), adölesan ve erişkin yaş grubunun %3'ünü etkileyen klinik bir tablodur.⁷

Prematür adrenarş tanısı alan kız çocuklarının %20'sinde pubertede polikistik over sendromu, hirsutizm veya "hirsutizm ekivalanı" olarak tanımlanan vücutta koku, akne, komedon, temporal tip saç kaybı gibi klinik sorunları ortaya çıkabilir. Ancak puberte öncesi dönemde bu tanıyı alan hangi olguların puberte ile birlikte bu sorunları yaşayacağını öngörmeyi sağlayan bir laboratuvar kriteri yoktur. Bununla birlikte puberte öncesi dönemde serum DHEA-S düzeylerinin 130-185 µg/dl üzerinde olmasının pubertede polikistik over sendromu gelişimi açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir.⁴

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı polikliniğinden takipli prematür adrenarşlı kız çocukları retrospektif olarak incelenmiş, hormonal, metabolik parametreler ve pelvik ultrasonografi bulguları karşılaştırılmıştır. Poliklinik takibinde olan ve 10 yaşından büyük hastalara ulaşılarak bu hastalar PKOS ve metabolik sendrom bileşenleri açısından incelenmiştir.

Çalışmanın amaçları:

- 1) Prematür adrenarş tanısı alan hastaların başvurudaki antropometrik ölçümlerinin, hormonal parametrelerinin ve görüntüleme bulgularının incelenmesi,
- 2) DHEA-S düzeylerine göre gruplandırılarak gruplar arası farklılıkların incelenmesi,
- 3) Obezite açısından değerlendirilmesi, obez ve obez olmayan olguların karşılaştırılması,
- 4) Özellikle obezitesi, doğum haftasına göre düşük tartılı doğum (SGA) öyküsü ve ailede tip 2 diyabet (Tip 2 DM) olan olgular başta olmak üzere prematür adrenarşlı hastaları metabolik sendrom bileşenleri; hipertansiyon, obezite, insülin direnci (İR), hiperlipidemi ve adet düzensizliği, hirsutizm, polikistik over sendromu açısından irdelenmesi,
- 5) Ayırıcı tanı ile geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan olguların tespitidir.

Çalışmamızın amacı, belirlenen hasta grubunu söz konusu riskler açısından değerlendirip, tespit edilen risk faktörlerine yönelik klinik önlemleri almaktır. Sonuç olarak kronik hastalık gelişme riskini azaltarak yaşam kalitesini arttırmak hedeflenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Puberte Fizyolojisi

Puberte, sekonder seks karakterlerinin kazanıldığı bir dönemdir. Fetal gelişim sırasında aktif olan hipotalamo-hipofizer gonadal (HPG) eksen, “çocukluk çağı duraksama” dönemine kadar işlev görmeye devam eder. “Çocukluk çağı duraksama” sını sağlayan faktörler ile puberte başlangıcında gonadotropin releasing hormon (GnRH) salınımında artışa yol açan faktörler puberte zamanlamasının düzenlenmesinde anahtar rol oynar.

Puberte başlangıcı, hipotalamusdan GnRH salınımının yeniden başlaması ile olmaktadır. Puberte başlangıcında GnRH önce geceleri, daha sonra da gün boyu artış gösterir.^{3,5} GnRH ön hipofizdeki gonadotropinleri uyararak lüteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salgılanmasını sağlar. LH ve FSH da gonadlardaki kendilerine özgü reseptörlerine bağlanarak gonad olgunlaşmasını ve seks steroidlerinin; özellikle östradiol ve testosteron salınımını uyarır. Bu sürece gonadarş denmektedir.

2.1.1. Kızlarda fiziksel gelişim

Meme gelişimi kız çocuklarında pubertenin ilk fiziksel belirtisidir ve telarş olarak adlandırılır. Ancak kızların %10-20'sinde pubik kıllanma pubertenin ilk belirtisi olabilir. Pubik kıllanma, genellikle meme gelişiminden ortalama altı ay sonra başlamaktadır. Meme gelişimi Tanner tarafından tanımlanan beş evrede değerlendirilir.²⁰ (ÇİZİM 1)

Evre 1: Prepubertal

Evre 2: Meme tomurcuğu belirginleşmiş, papilla yükselmiş, areola çapı artmaya başlamıştır.

Evre 3: Meme ve areola daha büyümüştür. Yandan bakıldığında devamlılık gösteren konturu vardır.

Evre 4: Areola ve papilla daha da büyümüş olup ikisi meme dokusunun geri kalanının konturunu aşan bir çıkıntı oluşturmuştur.

Evre 5: Areolaya ait kabartı gerilemiş ve erişkin meme formunun tipik yuvarlak konturu oluşmuştur. Sadece papilla çıkıntı halindedir.

Meme gelişimi kızlarda normalde sekiz yaşından itibaren gözlenmektedir. Pubik kıllanma da meme gelişimi gibi Tanner tarafından tanımlanan beş farklı evrede değerlendirilmektedir.²⁰ (ÇİZİM 1)

Evre 1: Pubik bölgede pigmentli kıl yoktur.

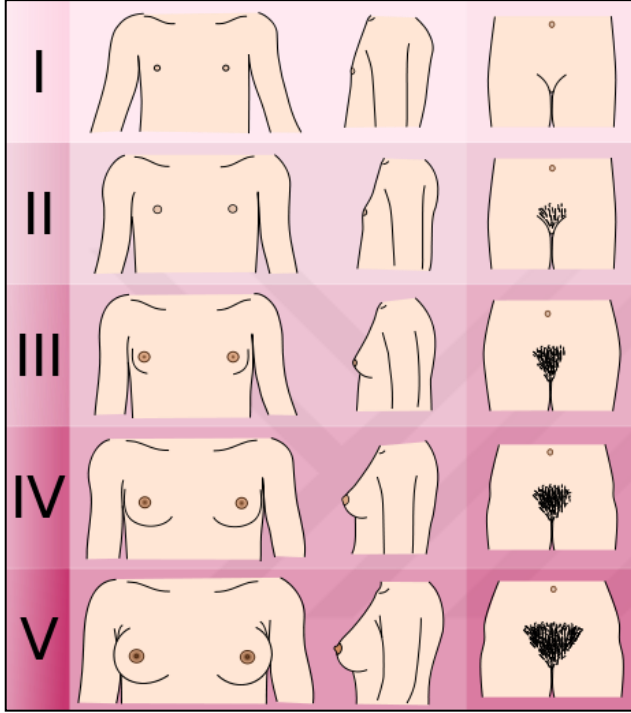
Evre 2: Başlıca labial bölgede pigmentli düz kıllar mevcuttur.

Evre 3: Pigmentli kıllar kıvrıklaşmaya ve mons pubis üzerine yayılmaya başlamıştır.

Evre 4: Pigmentli kıllar mons pubise yayılmış fakat üçgeni tam doldurmamıştır.

Evre 5: Kıllar pubik üçgeni tam olarak kaplamıştır. (erişkin evre)

Aksiller kıllanma genelde pubik kıllanmadan bir yıl sonra başlamaktadır.^{21,22}




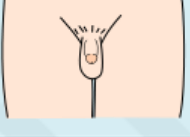



Çizim 1. Kız çocuklarında meme gelişimi ve pubik kıllanma evrelemesi (Tanner evrelemesi)

Menarş büyümenin hızlandığı dönemde gözlenmez; büyümenin en hızlı olduğu dönemden sonra ve büyüme yavaşlamaya başladığı sırada gözlenir. Çoğunlukla meme gelişiminin dördüncü evresinde gözlenirken, %25 kadarında meme gelişimi üçüncü evresinde gözlenir. Meme gelişiminin başlaması ile menarş arasındaki süre ortalama iki yıl kadardır.²³

2.1.2. Erkeklerde fiziksel gelişim

Testis hacimlerinin artması erkek çocuklarda pubertenin ilk fiziksel bulgusudur. Testis volümünün 4 ml' nin üzerine çıkması ya da uzun ekseninin 2,5 cm veya üzerine ulaşması puberteye girildiğini gösterir. Pubik kıllanmada bu değişikliği takip eder. Testis büyümesi ortalama olarak 12 yaşından önce başlar ve 9 yaşından itibaren gözlenebilir.²⁴ Erkek

çocuklarda testislerin büyümesi ile birlikte dış genitelyada değişiklikler görülmeye başlanır. Daha sonra pubik ve aksiller kıllanma gözlenir. Aksiller kıllanmanın belirmesi pubertenin ortalarına rastlar ve bunu yüz, meme, sırt, karın ve uylukların üst bölümü gibi androjene duyarlı bölgelerde kılların çıkması takip eder. Dış genitelyanın gelişimi Tanner tarafından tanımlanan beş evre ile değerlendirilir.^{20''}

I		3	<2,5
II		4	2,5-3,2
III		10	3,6
IV		16	4,1-4,5
V		25	>4,5

Çizim 2. Erkek çocuklarında pubis kıllanması ve genital gelişimin Tanner evrelemesi

Evre 1: İnfantil durum

Evre 2: Testisler ve skrotum büyür, skrotal derinin kıvrımı değişir ve pembemsi bir renk alır.

Evre 3: Penis daha çok boyuna ve enine büyür. Testisler daha büyüktür.

Evre 4: Penisin hem eni hem boyu belirgin büyümüştür, glans gelişmiştir. Testisler daha büyük, skrotal deri koyu renklidir.

Evre 5: Erişkin evresi

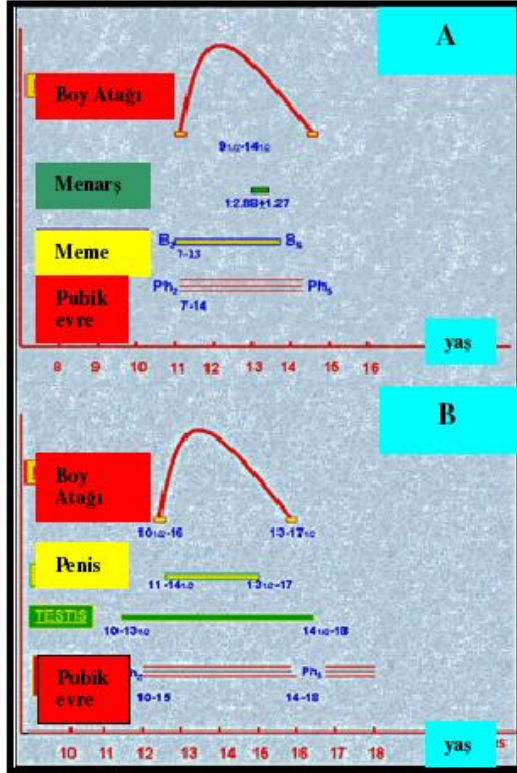
Tanner evrelemesinde testis volüm ölçümü kullanılmaz. Testis volümleri dış genitelya evreleri arttıkça artar. Testis boyutları Prader orşidometresi kullanılarak ölçülür. Erkek çocuklarda pubik kıllanma gelişimi, aynı kızlarda olduğu gibi evrenir. Bazı erkeklerde pubik kıllar ters üçgenin üzerine yayılır, bu durumda evre altı pubik kıllanmadan bahsedilir.^{25,26''}

Erkeklerde dolaşımdaki testosteronun %95'i testislerden salgılanır (3-10 mg/gün). Dolaşımdaki testosteronun diğer kaynakları ise adrenal bezlerden salgılanma ve AS'un testosterona dönüşümüdür. DHT (dihidrotestesteron) testislerden çok az miktarda salgılanır. DHT'nin büyük bir kısmı testosteronun periferik dönüşümünden elde edilmektedir. Testosteron dolaşımında SHBG ve albumin olmak üzere iki farklı plazma proteinine bağlanır. SHBG'nin testosterona affinitesi albumine göre daha fazladır. Testosteronun sadece %0,5-3'ü serbest olarak dolaşımda bulunur. Biyolojik olarak aktif olan form serbest fraksiyonudur.

Puberte bulgularının ortalama başlangıç yaşına ilişkin veriler 1997' de yapılan ve 17000 kızı kapsayan çapraz kesit bir çalışma ile yenilenmiştir.^{27''} Puberte başlangıç yaşı; etnik köken, coğrafi konum, çevresel ve beslenme faktörlerinden etkilenmektedir. Günümüzde önceki verilerle karşılaştırıldığında puberte gelişimi beyazlarda bir yıl kadar ve Afrika-Amerikalı kızlarda iki yıl kadar erken başlayabilmektedir.^{20,27''} 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 $9,96 \pm 1,82$ yaş, Afrikalı-Amerikalılarda ise $8,7 \pm 1,93$ yaşta ortaya çıktığı bulunmuştur. Pubis kıllanması ise beyazlarda $10,51 \pm 1,67$ yaşta, Afrikalı-Amerikalılarda $8,78 \pm 2,00$ yaşta gelişmiştir. Tanner'ın beyazlardaki menarş yaşı verileri dikkate alındığında (13,5 yaş), menarş yaşının erkene kaydığı gözlenmektedir. Beyazlarda $12,88 \pm 1,2$ yaşta, Afrikalı-Amerikalılarda $12,16 \pm 1,21$ yaşta ve genellikle Tanner evre 4'te menarş izlenmektedir.^{28''} Çeşitli çevresel ve genetik faktörler menarşın düzenlenmesinde rol oynar. İkizlerde menarş yaşındaki değişkenlik genetik faktörlere bağlanabilir.^{29''} Örnek olarak östrojen reseptör genindeki polimorfizmler menarş yaşının potansiyel genetik determinantı olarak bildirilmiştir. Bütün bu bulgular erken puberte açısından değerlendirmede yaş sınırının değiştirilmesine neden olmuştur. Erkeklerde puberte yaşında değişim gözlenmemiştir. Pubertenin 9 yaşından sonra ve 13,5 yaşından önce başlaması normal kabul edilir. Bundak ve ark.³⁰ 2008' de yayınlandığı çalışmada, Türk kızlarının puberte başlangıcındaki ortalama yaş ve boyları; $10,1 \pm 1,0$ yıl ve $141,7 \pm 7,6$ cm, pubik kıllanma yaşı $11,0 \pm 1,0$ yıl, aksiller kıllanma yaşı $11,6 \pm 1,0$ yıl, menarş yaşı $12,2 \pm 0,9$ yıl (ortalama 9,6-14 yaş), ortalama puberte süresi $4,9 \pm 1,2$ yıl bulunmuştur. %21,5 kızda pubik kıllanma meme gelişiminden önce, kalanında ise meme gelişimi ilk bulgu olarak saptanmıştır.

Pubertenin erken döneminde kısmen gonadal steroidlerle uyarılan büyüme hormonu salınımı insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) düzeyini artırır, bu da lineer kemik gelişimini hızlandırır. Puberte büyüme atağı birçok erkekte evre 3-4 sırasında olmakta ve

%95'inden fazlasında evre 5'e kadar tamamlanmaktadır. Büyüme atağı testis volümü 10-12 ml' yi bulduğunda başlar. Kızlarda puberte büyüme atağı evre 2 ve 3 sırasında gerçekleşir. Erkeklerde puberte öncesi büyüme hızı 3,5 cm/yıl kadar düşük olabilir. Yıllık büyüme hızı pubertenin birinci yılında 5cm'den 7cm'ye çıkar, ikinci yılda yaklaşık 9cm olur. Kızlarda, puberte öncesinde erkeklerde görülen düşük büyüme hızı gözlenmez ve yıllık büyüme hızı pubertenin birinci yılında 6cm/yıl, ikinci yılında ise 8cm/yıl olur.²⁹ (çizim 3)

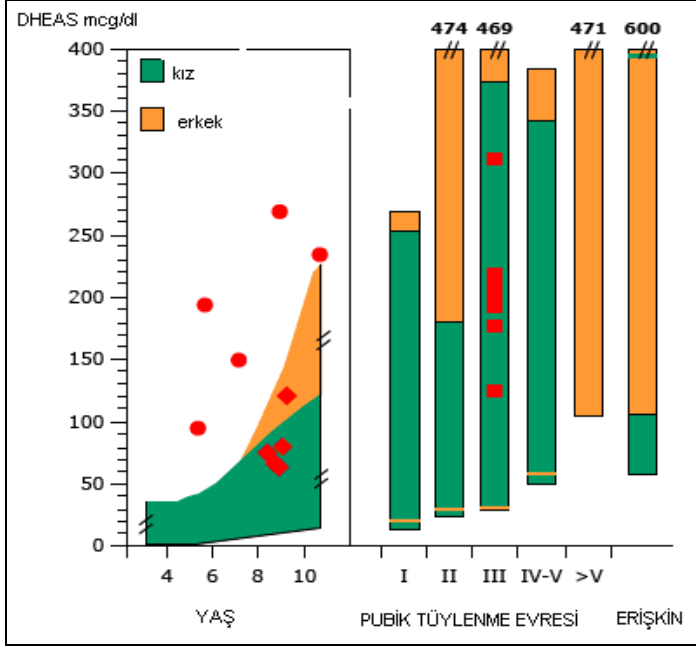


Çizim 3. Pubertede kızlarda ve erkeklerde olaylar zinciri

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

2.2. Adrenarş

Adrenal bezin pubertesine adrenarş adı verilir. Adrenarş, DHEA-S artışıyla biyokimyasal olarak belirginleşen adrenal androjen üretimindeki maturasyonel artış için kullanılan bir terimdir.(çizim 4) Orta çocukluk dönemi olarak kabul edilen 5-8 yaşlarında izlenen adrenarş; adrenal androjen öncülerinin (AAÖ) üretiminin artmasına yol açan adrenal korteksdeki morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerdir.



Çizim 4. Pubik kıl gelişimi ile ilişkili serum DHEA-S konsantrasyonları: Yaklaşık altı yaşındaki DHEA-S düzeylerindeki artış adrenarşın en önemli göstergesidir. Erkekler için üst sınır geç prepubertal yaşlarda kızlardan yüksektir. Pubertal gruplar pubik kıl gelişim evreleri ile alt kategorilere ayrılır.

AAÖ üretimindeki bu artış adrenal korteksin en iç bölgesi olan zona retikularisin histolojik gelişimi ile aynı zamanda meydana gelmektedir.³¹ AS, DHEA ve bunun sülfatlı konjugatı (DHEA-S) en önemli AAÖ 'leridir. Adrenal androjen üretiminde artış, DHEA ve DHEA-S düzeylerinde artışla kendini gösterir. DHEA ve DHEA-S adrenal bezin zona retikularisinde üretilir.

Adrenarş sadece insanlarda ve bazı gelişmiş primatlarda görülür; bu durum adrenarşın öneminin ve regülasyonunun açıklığa kavuşturulmasını kısıtlamaktadır.^{32,33} Adrenarşın başlangıç zamanı primatlar arasında farklılık gösterirken, insanlarda 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.⁹ Albright

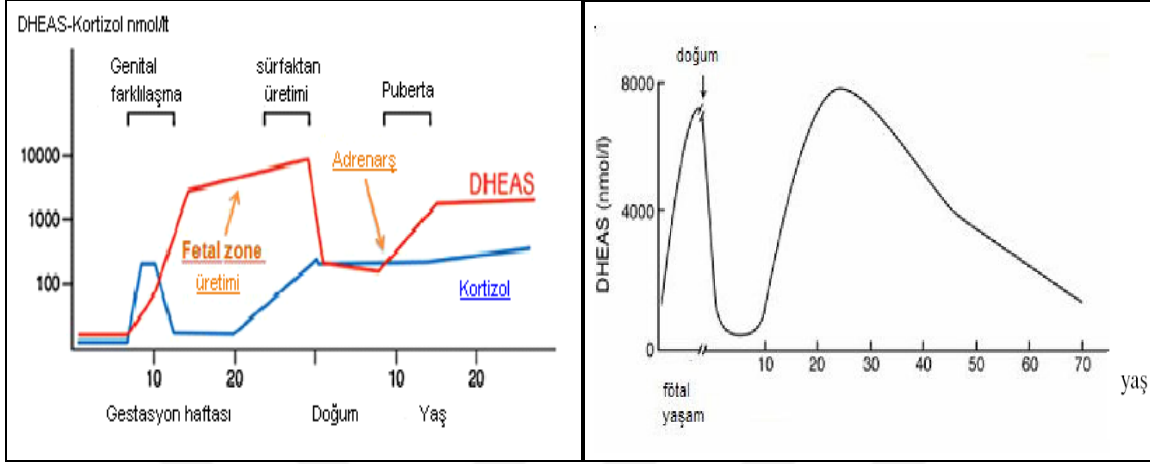
ve arkadaşları tarafından 1942 yılında, konjenital over yokluğu veya malformasyonu nedeni ile gonadal androjen sentezi olmayan hastalarda; aksiler ve pubik kıllanmanın gözlenmesi ile tanımlanmıştır.³¹

Pubarş, cinsel kıl görülmesini tarif etmek için kullanılan bir terimdir. Bu gelişme için yeterli adrenal androjen seviyeleri gerekmektedir ve gonadarşın klinik kanıtından (erkeklerde testis büyümesi kızlarda meme gelişmesi) hemen sonra gözlenir. Cinsel kıl kızlarda genellikle labia majordan başlayıp mons pubise doğru yavaş yavaş yayılır. Pubis kıllanmasına aksiller kıllanma da eşlik edebilir. Bazı kızlarda cinsel kılların büyümesi aksilladan da başlayabilir. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması 3'e göre Tanner evre 3 pubik kıllanma etnik köken fark etmeksizin normal kilolu sekiz yaşında kız ve dokuz yaşında erkek Amerikan çocuklarının %5 veya daha azında görülmektedir.³⁴ Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaştan önce meme gelişimi olmadan izole cinsel kıl görünümü prematür pubarş olarak kabul edilmektedir.^{34,35} Cinsel kıl öncesi gelişen precinsel tüylerin (tanner evre 2) gelişimi pubarş için güvenilir bir işaretdir çünkü benzer vellüs kılların gelişimi hipertrikoza bağlı olabilir. Prematür pubarşın kız erkek oranı bakıldığında kızlarda 4 kat veya daha fazla oranda sık görülür.^{36,37} Pediatri polikliniklerine başvuran 8 yaşın altındaki kızların yaklaşık % 15 inde prematür pubik kıl gelişimi görülür.³⁸ Obezite, kızlarda yaygın bir ilişkili faktördür ancak erkeklerde ki ilişki bu kadar net değildir.³⁹ Bazı toplumlarda obezite ile pubarş arasında hiç ilişki yoktur.³⁷ Prematür pubarşın 4-5 yaşından önce görülmesi nadirdir ama daha erken de gelişebilir.^{36,40} 2 yaşından küçük çocuklarda daha farklı klinik ve laboratuvar özellikleri vardır; genellikle obez değildir ve DHEA-S ve AS konsantrasyonları tanner evre 2 için düşük ancak kendi yaş ve cinsiyete göre yüksektir.

AAÖ salgılanmasında artış ve bunların biyolojik olarak aktif androjenlere dönüşümü nedeniyle oluşan klinik belirtiler, adrenarşın hormonal değişikliklerinin serum ve idrar örneklerinde tespit edilmesinden daha sonra görünür. Adrenarş, idrar 17-ketosteroidlerinde, serum DHEA, DHEA-S ve DHT düzeylerinde artışla karakterizedir.⁹

İnsan adrenal bezleri fetal yaşamda yaklaşık böbrek boyutu kadar oldukça büyüktür. İnsan fetal adrenal korteksinin toplam hacminin yaklaşık % 80 'ini oluşturan en içteki fetal zon doğum sonrası yaşamın ilk birkaç ayında gerilemektedir. Fetal adrenal korteksin en dış bölgesine nihai veya kalıcı zon denir. Fetal zon ve kalıcı zon arasında kalan dar bir üçüncü tabakada geçiş zonu olarak isimlendirilir.⁴¹ Fetal adrenal bezde gebeliğin 23'üncü haftasından önce 3βHSD enzimi sentezlenemediği için gebeliğin ilk trimesterinde kolesterol ve pregnenolondan verimli bir şekilde kortizol sentezlenemez⁴² (Çizim 5). Doğuma kadar

olan dönemde, fetal zon bol miktarda DHEA-S salgılar ve hamilelik süresince plasenta fetal DHEA-S'dan östrojen üretir. DHEA-S üreten fetal zon postnatal ilk birkaç ay sonrası geriler. Doğumla birlikte DHEA-S düzeyinde hızlı bir düşüş yaşanır ve zona retikularisin tekrar gelişmesine kadar geçen süreçte düşük seviyede kalır.^{43''} (Çizim 5)



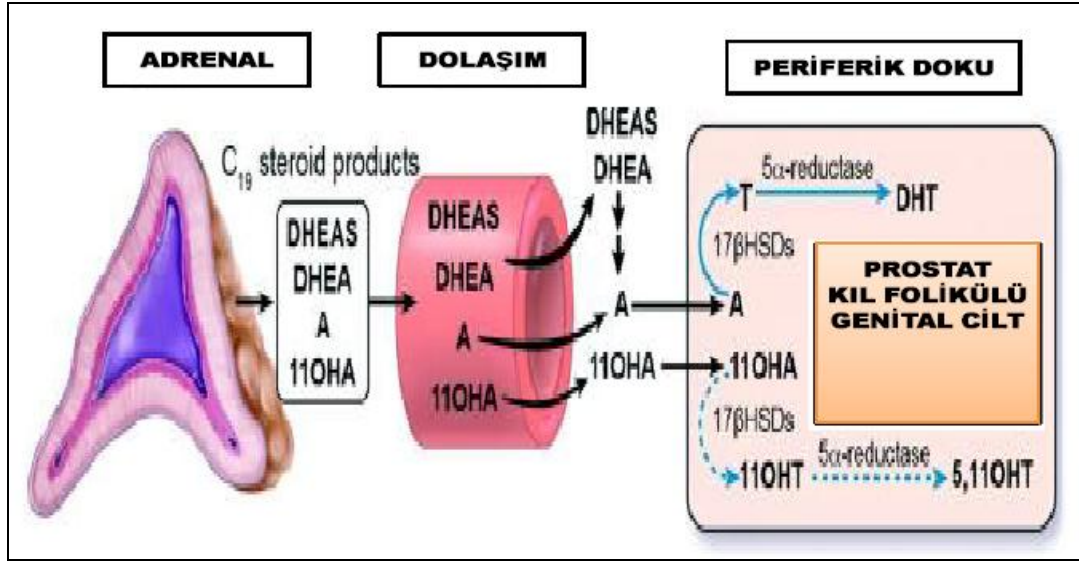
Çizim 5. İnsan fetal ve postnatal adrenal korteks tarafından DHEA-S ve kortizol salgılanması

İnfanlarda zona retikularis inceyken, ortalama üç yaşlarında fokal adacıklar belirginleşmeye, dört-beş yaşlarında ise tabaka gelişmeye başlar. Fonksiyonel zona retikularis ilk olarak altı yaşında görülür ve 12-13 yaşına kadar gelişimi devam eder.

Adrenarşta zona fasikülatanın ürünü olan AS ve zona retikularisin ürünü olan 11-hidroksiandrostenedion 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.^{44''} Uzun süreli longitudinal çalışmalarda, sağlıklı erkek ve kız çocuklarında altı ve sekiz yaşları arasında başlayan serum DHEA ve DHEA-S düzeylerindeki artışa kemik yaşındaki artış paralel seyredir. DHEA-S düzeyinin 40 mcg/dl üzerinde olması adrenarşla uyumlu olarak kabul edilmektedir.^{9''}

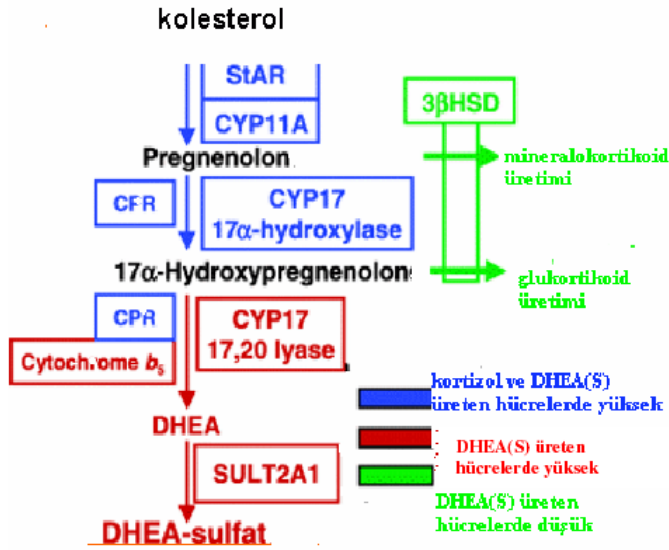
DHEA ve DHEA-S biyolojik olarak aktif androjen değildir, ancak testesteron gibi daha potent androjenler için öncü görevi görürler.^{45''} DHEA-S, DHT'a dönüşerek pubik ve aksiller kıllanmayı uyarır dolayısıyla androjen bağımlı olan aksiller ve pubik kıllanmanın başlaması adrenarşın fenotipik göstergesidir.^{43''} Biyoaktif androjenlere periferik dokularda dönüşüm, derideki apokrin bezlerin gelişimine, dolayısıyla; ter kokusu ve akne oluşumuna zemin hazırlar.^{46''} 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 DHT'ye dönüşümüdür.^{47''}



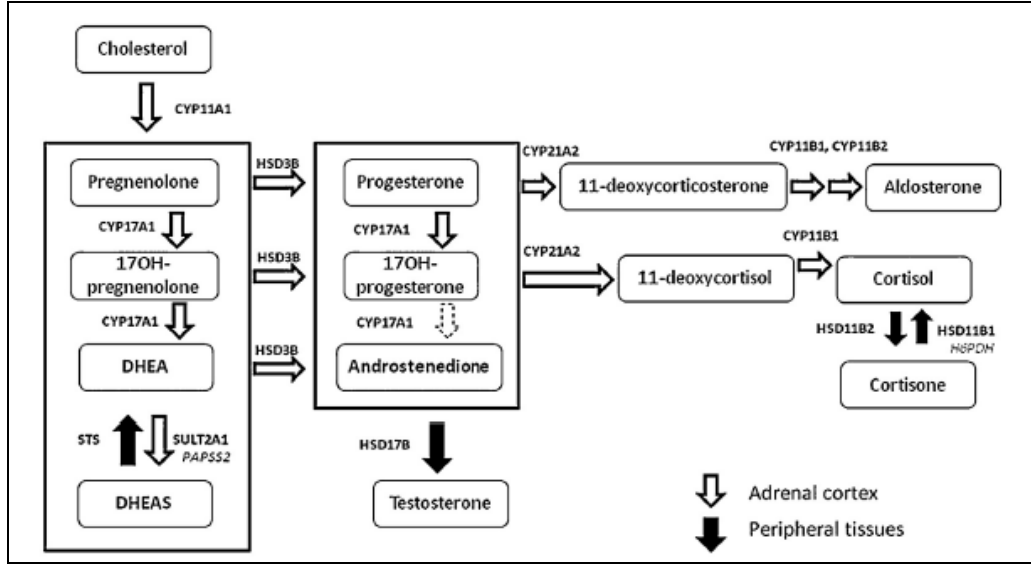
Çizim 6. Adrenal androjenlerin periferik dokuda potent androjenlere dönüşümü

DHEA-S üretimi steroidojenik akut regülâtör (StAR) protein, kolesterol yan zincir kırım enzimi (CYP11A), 17alfa-hidroksilaz/17,20 liyaz(CYP 17) ve DHEA-sulfotransferaz (SULTA2A1) enzimlerinin koordinasyonunu gerektirmektedir. (çizim 7)



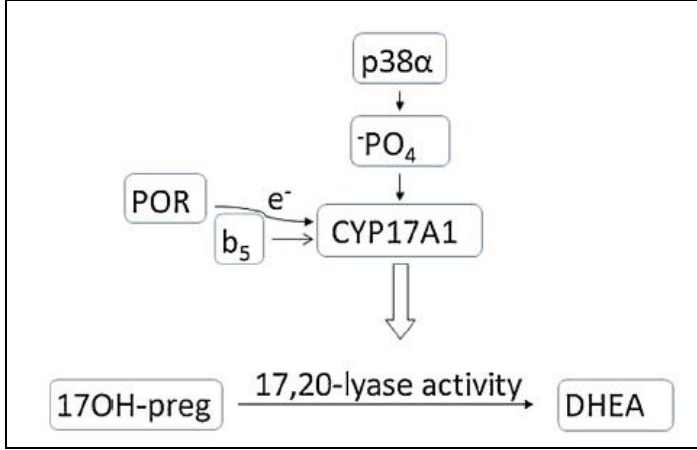
Çizim 7. DHEA-S sentezi için gerekli steroidojenik yolak^{47''}

DHEA-S sentezini olumsuz etkileyen enzim ise 3 β HSD tip 2 'dir. Bu enzim DHEA-S'nin öncü mineralokortikoidlerin ve glukokortikoidlerin sentezine geri dönüşsüz olarak yönlendirilmelerini sağlar.^{47''} Bu yolların regülasyonunda sapma sürrenal korteksle ilgili çeşitli patolojilerin gelişmesine yol açar.



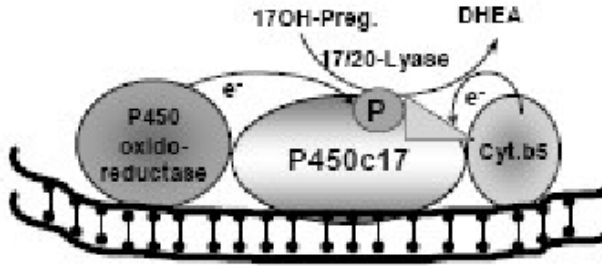
Çizim 8. Steroid sentez yollarının şematik gösterimi

Adrenal androjen sentezinde rol oynayan anahtar enzimlerin aktiviteleri 17,20 liyaz aktivitesinde artış ve 3 β HSD aktivitesinde azalma şeklindedir^{48,49''} ve bu durum zona retikularisin morfolojik gelişimi ile örtüşmekte ve sonuç olarak adrenal DHEA-S sekresyonunda artışla sonuçlanmaktadır.^{50''} Zona retikulariste çok düşük 3 β HSD ekspresyonu ve yüksek CYP 17A1, SULTA2A1, P450 oksidoredüktaz (POR) ve sitokrom b5 ekspresyonu vardır.^{51,52''} POR, CYP 17A1 için zorunlu eloktron vericisidir. Sitokrom b5 ise; DHEA ve DHEA-S üretimi için gerekli 17,20 liyaz reaksiyonunu destekleyip POR ve CYP 17A1 etkileşimini teşvik eden bir allosterik faktör olarak görev yapar.^{53''} (Çizim 9)



Çizim 9. 17,20 Liyaz aktivitesinin düzenlenmesi: Bu aktivite elektronlar aracılığı ile POR tarafından düzenlenir ve POR ve CYP17A1 arasında etkileşim sitokrom b5 in allosterik etkisiyle teşvik edilir. Ayrıca kinaz p38a, CYP 17A1 fosforilasyonunu uyararak 17,20 liyaz aktivitesinde artışa yol açar.

Zona retikulariste DHEA-S üretimine yardımcı olan bir diğer faktörde CYP 17A1'in 17,20 liyaz aktivitesini artıran bir protein kinaz tarafından CYP 17A1 üzerindeki serin tortularının posttranslasyonel fosforilasyonu olabilir.^{54,55}



Çizim 10. 17,20 Liyaz enzim aktivitesinin sitokrom b5 ve POR ile regülasyonu

Prematür adrenarşi; sürrenal bezlerdeki hormon sentezleyen hücreler arasındaki koordinasyonun lokal veya santral etkilerle değişime uğraması sonucu gelişen klinik tablodur. Plazma DHEA-S konsantrasyonu idrar 17-ketosteroidleri ile yakın korelasyon gösterdiği için adrenal androjen üretim oranlarını değerlendirmekte kullanılabilir.⁴⁷

DHEA-S konsantrasyonları minimal sirkadiyen değişiklik göstermesine karşın DHEA düzeyleri kortizolünkine benzer sirkadiyen değişiklik 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.⁴⁷

2.2.1. Adrenarşın kontrolü

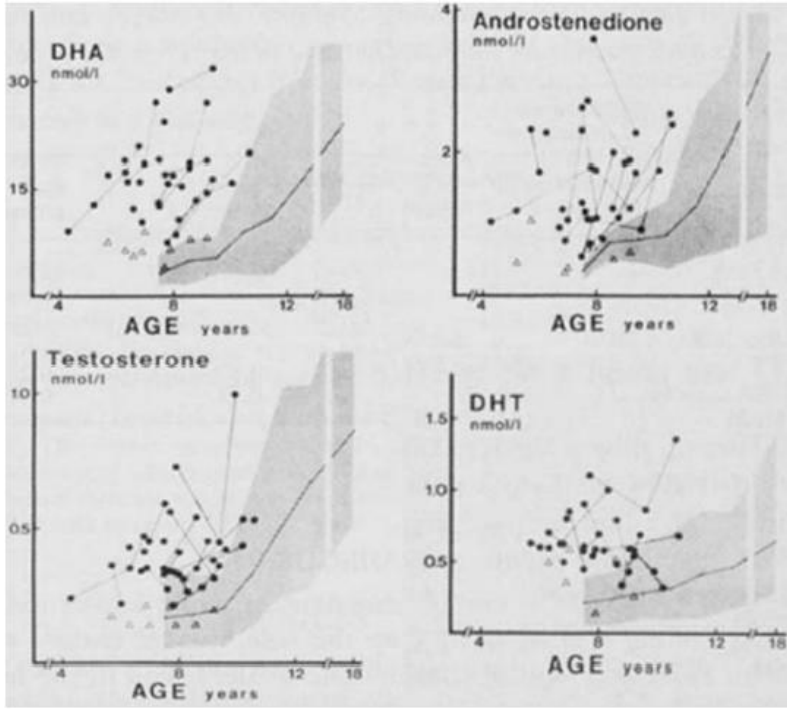
Adrenal androjen sentezini kontrol eden mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte ACTH'nin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir.^{45''} Adrenal androjenlerin deksametazon ile baskılanması ve ACTH reseptör defekti olan hastalarda adrenarşın başlamaması ACTH'nin regülatuar rol oynadığının kanıtıdır.^{56,57''} Yapılan bazı çalışmalarda ACTH ve kortizolün adrenarş kontrolünde birlikte etki gösterdiği düşünülmektedir^{58''}, ki bu durum ACTH ile kortizolün, DHEA ve C19 steroidlerden farklı olarak, sıkı feedback mekanizmalarla birbirine bağlı olmasıyla açıklanabilir.^{58''}

Adrenal androjen salgısı açısından insan adrenal korteksinin fonksiyonel zonlara ayrılmasını açıklayan bir mekanizma 1980'lerin başında Anderson ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Anderson'un hipotezine göre zona retikularisin gelişimi, adrenal korteksin iç tabakalarındaki hücrelerde görülen ve yüksek lokal kortizol seviyeleri ile indüklenmiş morfolojik ve fonksiyonel değişim ile açıklanmaktadır.^{59''} İnsan fetal hücre kültürlerinde ve insan NCI-H295R adrenokortikal hücrelerinde yapılmış deneylerin sonuçlarına göre insan adrenal korteksinin iç tabakalarında elde edilen yüksek invivo kortikosteron ve kortizol konsantrasyonları 3 β HSD'nin muhtemel inhibisyonu ile DHEA üretimini teşvik eder.^{60''} Normal adrenal korteksin iç tabakalarında yüksek invivo kortikosteron ve kortizol konsantrasyonları fizyolojik ACTH stimülasyonu ile elde edilmektedir.^{61''} Ayrıca infantil spazmlı bebeklerde yüksek doz ACTH tedavisi sonrasında AA üretiminde belli bir artış görülmeside bir diğer kanıttır.^{62''} Dickerman ve Byrne'nin yaptığı çalışmaya göre; bazı 19 ve 21 karbonlu steroidlerin yaşa bağlı artışı, 3 β HSD'yi inhibe ederek, DHEA sentezini arttırabilir.^{61,63''} Ancak tedavi edilmemiş ve adrenal kortizol düzeyi düşük olan klasik KAH'lı hastalarda, adrenarş gelişimi ile yüksek DHEA-S düzeylerinin saptanması, bu varsayımları zayıflatır niteliktedir.^{64''}

Başka bir hipoteze göre de, beta-lipotropin, beta-endorfin gibi pro-opiomelanocortin (POMC) ilişkili peptidlerin plasma düzeylerindeki artışının, adrenarştaki DHEA-S artışı ile birlikteliği olduğu düşünülmektedir.^{65''} Prolaktin, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörün (IGF) DHEA-S düzeyleri ile pozitif korelasyonu gösterilmemiştir.^{66,67''} Bu bilgiler ışığında; adrenarştaki kontrol mekanizması net değildir ve yeni araştırmalara gereksinim vardır.

AAÖ üretiminde adrenarşal artışın yaklaşık 6-8 yaşlarda başlaması gerektiği geleneksel düşüncedir. Fakat daha detaylı serum ve idrar analizleri AAÖ üretiminin 3 yaşından itibaren zaten yavaş yavaş başladığını göstermiştir.^{68,69''} Her yaş gurubu ve pubertal gelişim evresi için

serum AA (Ö) konsantrasyonlarındaki bireysel varyasyonlar geniştir⁷⁰ ve aynı durum yetişkinler içinde geçerlidir.⁷¹ Benzer şekilde, AA(Ö)' leri ve metabolitlerinin ayrıntılı idrar analizleride 3-18 yaş arası çocuklar ve ergenler için her yaş gurubunda büyük bir varyasyon olduğunu göstermiştir.⁶⁹ Çizim 11 Finlandiyalı çocuk ve ergen PA'lı 18 kızın serum DHEA, AS, testosteron ve DHT konsantrasyonundaki yüksek varyasyonu göstermektedir.



Çizim 11. Prematür adrenarşlı kızların DHEA, AS, T, DHT konsantrasyonlarının dağılımı

2.2.2. Prematür adrenarş

Prematür adrenarş kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce diğer cinsel gelişim göstergeleri olmadan aksiler kıllanma olsun veya olmasın pubik kıllanmanın başlamasıdır.^{9,47} Başka bir tanıma görede AA'lerin klinik belirtilerinin santral puberte, androjen üreten neoplazmalar veya kongenital adrenal hiperplazi yokluğunda kızlarda 8 yaşından erkeklerde 9 yaşından önce ortaya çıktığı durumdur. Üç ve sekiz yaşları arasında artan sıklıkla görülmektedir. Ancak altı aylık kadar erken görülen vakalar da bildirilmiştir. Nedeni net olarak bilinmemekle birlikte kız çocuklarında 10 kat fazla görülmektedir.⁹

Geleneksel hipoteze göre normal gelişimin aşırı bir türüdür ve normal adrenarşın erken ortaya çıkması olarak kabul edilir. Bazı vakalar aileseldir; bununla birlikte tatmin edici bir

genetik temel kurulamamıştır.^{37''} Önerilen mekanizma adrenal zona retikularisin erken gelişmesine bağlıdır.

Serebral disfonksiyonu olan çocuklarda prematür adrenarş görülme sıklığında artış bildirilmesine karşın prematür adrenarşı olan çocuklarda davranış veya gelişimsel problemlerin sıklığında artış gözlenmemektedir. Sendromun temporal lop lezyonları^{72''} ve poliomyelitik skolyozla^{73''} ilişkilendirilmesi, adrenal androjen uyarıcı faktörün (zona retikularis büyüme faktörü) nörol yolaklar tarafından kontrol edildiği spekülasyonuna yol açmıştır. Kilo alımı adrenarş için tetikleyici olabilir. Obez olanlarda prematür adrenarş sıklığı arttığı bildirilmiştir.^{64''}

Prematür adrenarş normalin varyantı olarak kabul edilmekle birlikte, özellikle kız çocuklarda ileride gelişebilecek metabolik sendrom ve ovarian hiperandrojenizm için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Özellikle intrauterin büyüme geriliği olan ve yaşitlarını hızla yakalayan çocuklarda bu riskin daha da belirgin olduğu tanımlanmıştır.^{74''}

Abartılı adrenarş terimi ilk olarak PKOS'lu yetişkin kadınların ACTH stimülasyon testlerine AA(Ö) aşırı duyarlılığını^{75''} veya akne ve/veya hirsutizmli hiperandrojenizmi açıklayan raporlarda kullanıldığı gözlenmiştir.^{76''} Likitmaskul ve ark.^{77''} 6 mg/l 'nin üzerinde serum DHEA-S konsantrasyonu olan PA'lı çocuklar için abartılı adrenarş terimini kullanmıştır. Ibanez ve arkadaşları ise gestasyonel yaşına göre küçük doğmuş (SGA) 14 yaşındaki kızlar ve bu kızların gestasyonel yaşına göre uygun ağırlıkta doğmuş aynı yaşdaki kızlardan oluşan grubtan (3,69 mmol/l) daha yüksek olan ortalama serum DHEA-S konsantrasyonları (7,65 mmol/l) için bu terimi kullanmıştır. Son zamanlarda, Paterson ve ark.^{78''} kızlarda 2,1 mg/l ve erkeklerde 4,1 mg/l 'lik medyan serum DHEA konsantrasyonları olan bir grup İskoç prepubertal çocukta PA için bir eşanlamlı olarak abartılı adrenarş terimini kullandı. Ayrıca, belirgin adrenarş tanımı, prepubertal serum DHEA-S ortalama konsantrasyonu 3,3 mg/l olan kızlarda ve 3,0 mg/l olan erkeklerde PA için bir eşanlamlı olarak pratikte kullanılmaktadır.^{79,80''} Ayrıca, Ibanez ve arkadaşları erken adrenarş nedenli PP'li kızlar için güçlendirilmiş adrenarş terimini kullandı.^{81''} Rosenfield^{35''}, abartılı adrenarşı PA' in aşırı bir klinik türü olarak tanımlamıştır. Sıradan PA için yaklaşık 1,1-3,5 mg /L'lik ve abartılı adrenarş için (prepubertal yaşta) 3,5-5,0 mmol / L'lik serum DHEA-S konsantrasyonları önerdi. Abartılı, şiddetli, belirgin ve güçlendirilmiş adrenarş terimlerinin yukarıda açıklanan değişken ve kafa karıştırıcı kullanımı nedeniyle klinik uygulama ve raporlarda bu terimlerin yararlılığını sorgulamamıza neden olmaktadır.

Patofizyoloji: Prematür adrenarş, adrenal gland fonksiyonlarının erken veya hızlı olgunlaşması ile ortaya çıkan klinik bir durumdur.⁷⁷ DHEA, DHEA-S, AS ve testosteron düzeyleri kronolojik yaşa göre yüksek değerlerde, ancak puberte evrelemesine göre normal sınırlar içinde bulunmaktadır.^{9,47} Pubik kıllanması erken başlayan ancak serum androjen düzeyleri kronolojik yaşa uygun sınırlarda bulunan bazı hastalarda periferik androjen duyarlılığındaki artıştan sözedilmektedir. Kısa androjen reseptör (AR) genindeki CAG tekrarlarına bağlı oluşan artmış androjen reseptör aktivitesi^{83,84} ve/veya AR geninin azalmış metilasyon paterni⁸⁵, PA için kullanılan 1 mmol/L⁸⁶ ya da 40 mcg/dl³⁵ seviyelerinin altında serum DHEA konsantrasyonu olan bazı prepubertal çocuklarda görülen PP ve diğer androjenik belirtileri açıklayabilir. Ayrıca serum AAÖ konsantrasyonlarının androjen eyleminin klinik belirtileri ile her zaman ilişkili olmadığı açıktır. PA'lı prepubertal çocuklarda yapılan bir kohort çalışmada 63 kızdan 9' unda (%14) serum DHEA-S konsantrasyonları 1mmol/l altındaydı. Öte yandan dikkatli bir fizik muayenede androjen eyleminin herhangi bir belirtisi olmayan kontrol grubundaki 98 prepubertal 36 sında (% 37) serum DHEA-S konsantrasyonları 1mmol/l veya 40 mcg/dl üstündeydi.⁸⁶ Bu nedenle androjen eyleminin klinik belirtilerinin belirleyicileri sadece dolaşımdaki AA(Ö) konsantrasyonları değil, dolaşımdaki AAÖ' lerin biyolojik olarak aktif androjenlere periferik dönüşümü ve hedef dokulardaki AR aktivitesinde önemlidir. Önceki PA raporları dikkatli incelendiğinde 1mmol/l veya 40 mcg/dl daha düşük serum DHEA-S düzeyleri ile PP olan veya androjen eyleminin diğer işaretlerine sahip çocuklar birçok yazar tarafından PA olarak kabul görmektedir.^{77,78,87,88} Serum AA(Ö) konsantrasyonlarında eşlik eden bir artış olmaksızın oluşan PP için izole prematür pubarş terimi kullanılmıştır.^{35,89,90}

Prematür adrenarş neden olan enzimatik sorun net olarak tanımlanamamakla birlikte sıklığı toplumdan topluma farklılık göstermektedir.^{7,91} Fizyopatolojisinde ACTH, POMC suçlanmaktadır.⁹² Yakın zamanda ortaya atılan teorilerden biri de; siklik adenosin monofosfat (CAMP) bağımlı kinaz tarafından, sitokrom P 450c17'nin serin/treonin fosforilasyonu ve bu yolla 17,20 liyaz aktivitesinde artışın normal adrenarş oluşumunda rol oynadığı, bu aktivasyonun erken gelişiminin de prematür adrenarşa neden olduğudur.⁵⁴ Son olarak da CRH' nin hızlı ve direkt etki ile adrenal androjen salınımını etkilediği öne sürülmüştür.⁹³ Nutrisyon durumu ile prematüre adrenarş arasında da ilişki kurulmuştur. Düşük doğum ağırlıklı ve yaşitlarını hızla yakalayan grupta en yüksek oranda adrenal androjen seviyesi saptanmıştır.⁶⁴ Bir çalışmada da adrenal androjen salınımının dominant

HLA dışı karakterlerle geçtiği gösterilmiştir.^{9''} Sonuç olarak prematür adrenarş vakalarında adrenal aşırı salgılanmanın nedeni kesinlik kazanmamıştır.^{9''}

2.2.2.1. Prematür adrenarşta klinik ve biyokimya bulguları

Kız çocuklarında prematür adrenarşta pubik kıllanma yavaş seyir gösterir. Genellikle labia majora sınırlı olup pubik alana yayılabilir veya hiç yayılma olmayabilir.^{9''} Aksiller kıllanma da eşlik edebilir. 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.^{47''} Kemik yaşı ve diğer vücut parametrelerinden bağımsız olarak kemik minarel yoğunluğunda hafif artış raporlanmıştır.^{15''}

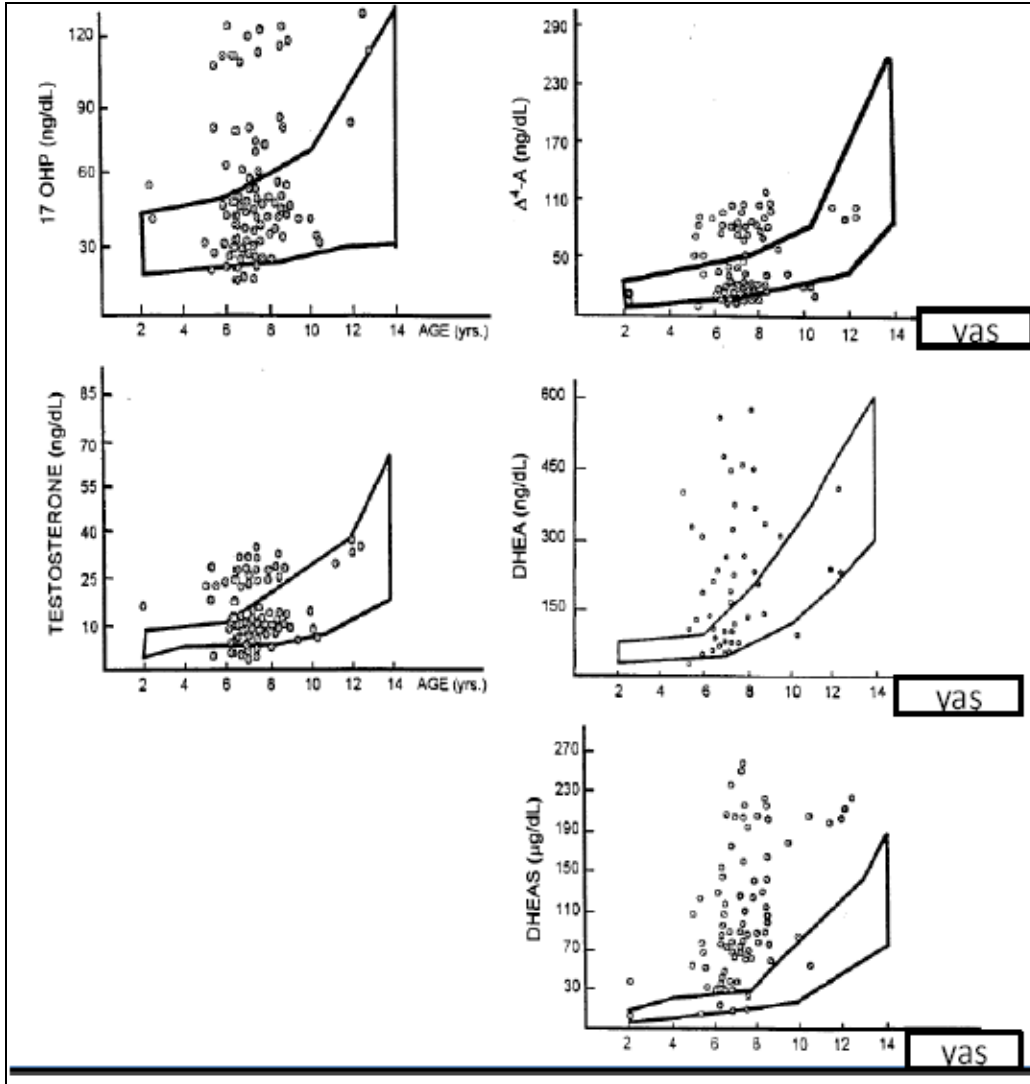
Çizelge 1'de Utriainen ve ark.^{86''} yaptıkları 73 PA'lı çocuktaki pubik ve aksiller tüylenmeye ek olarak gözlenen klinik bulgular görülmektedir.

Çizelge 1. Prematür adrenarşlı 73 prepupertal çocuğun klinik bulguları

Klinik bulgular	N	%
Erişkin tip vücut kokusu	65	(89)
Saçlarda yağlanma	51	(70)
Komedon akne	41	(56)
Seksüel tüylenme	35	(48)
Pubik tüylenme	28	(38)
Aksiller tüylenme	17	(23)
Akantosis nigrikans	9	(12)

Abartılı adrenarş, prematür pubarşın aşırı bir klinik türüdür.^{35''} Bu tanı atipik derece androjen fazlalığı (ileri kemik yaşı, lineer büyümede artış) veya insülün direnci (santral yağlanma, akantosiz nigrikans) düşündüren klinik özelliklere sahip prematür adrenarşlı çocuklarda akla getirilmelidir.

DHEA ve DHEA-S zayıf androjenler olsa da, AS ve testosteron gibi daha güçlü androjenlerin sentezine öncülük ederler. Prematür adrenarşta, bazal serum DHEA-S ve daha az oranda AS, testosteron ve bunların idrardaki metabolitleri olan 17-ketosteroidlerin düzeyleri pubertenin erken döneminde gözlenenlerle aynı aralıktadır.^{9''} (Çizim 12)



Çizim 12. Erken pubis kıllanması olan kızlarda bazal androjen düzeylerinin kontrol grubuyla kıyaslanması

(Sınırlı alanlar kontrol grubunu ifade etmektedir)

Pilosebazeöz bezler gibi androjenlerin hedef dokularında DHEA gibi zayıf androjenlerin dönüştürülmesiyle 3β -androstenediol glukronid oluşur ve periferik androjenik aktivitenin göstergesidir. Prematür adrenarşi olan çocuklarda serum ve idrarda bu metabolitin düzeyleri artmıştır ve serum DHEA, DHEA-S ve AS düzeyleri ile korelasyon gösterir.⁹⁴ Prematür adrenarşi tanımlı çocukların %90'dan fazlasında ACTH'a steroid öncülleri 17- OHP, 17-OH Preg ve 11-deoksikortizolün yanıtları prepubertal ile erişkin değerleri arasındadır.⁷² Serum testosteron ve AS konsantrasyonları tipik olarak normal prepubertal aralığın üst sınırına

yakındır fakat yüksek spesifiteli radyoimmün teste göre, testesteron 40ng/dl (1.4nmol/L), AS 75ng/dl (2.7nmol/L) kadar yüksek olabilir.

PA da artan androjen eylemi, bazı laboratuvar parametrelerinde de tespit edilebilir. PA ‘lı prepubertal çocuklarda akranlarına göre daha yüksek kan eritrosit sayısı ve daha yüksek hemoglobin konsantrasyonuna doğru bir eğilim en azından kısmi bir androjen etkisi olarak kabul edilebilir.^{95’’} PA’lı çocuklarda IGF-I artmış serum konsantrasyonlarının; artmış androjen eylemi, büyüme hormonunun etkisi ya da bu çocuklarda gözlenen aşırı kilo ve hiperinsülizmle ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.^{96-98’’} PA’lı prepubertal çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek alkali fosfataz düzeyleri, muhtemelen PA’lı olgulardaki artmış osteoblastik aktivite ve hızlanmış kemik büyümesi ile ilişkilidir.^{99’’}

2.2.2.2. PP / PA ile ilişkili mutasyonlar ve genetik polimorfizmler

Adrenarşın zamanlamasında ve gücünde görülen bireyler arası varyasyonun genetik temeli bilinmemektedir. Erişkinlerde ve yaşlı bireylerde serum DHEA-S konsantrasyonları üzerinde yapılmış bir genom ilişkilendirme çalışması yayınlanmasına rağmen,^{100’’} PA / PP üzerine çocuklarda serum DHEA-S konsantrasyonlarının varyasyonları üzerine hiçbir genom ilişkilendirme çalışma henüz bildirilmemiştir. Böylece PA'lı deneklerdeki tüm genetik çalışmalar, küçük çocuk grupları içinde bazı aday genlerin polimorfizmine odaklanmıştır. Kısa androjen reseptörü (AR) geni CAG trinükleotid tekrarları üç ayrı çalışmada PA ile ilişkilendirilmiştir.^{83,84’’} PA ile başka olumlu bir ilişki de ACTH reseptörü (MC2R) -2 bp T / C diallelik promoter polimorfizmi ile arasında bulundu; PA grubunda, -2 T > C polimorfizmi daha ağır bir fenotip ile ilişkili olduğunu bulundu.^{101’’} İnsülin ve IGF sisteminde polimorfizme katılan genler tespit edilmiştir. IGF-I reseptör geninin GAA1013 => GAG varyantı artan IGF-I serum konsantrasyonları ile ilişkilidir ve bu durum PA'lı çocuklarda daha yaygın olduğu bulunmuştur.^{102’’} Ayrıca, sağlıklı kontrol kadınlarla kıyasla, PP ve hiperinsülinemik ovaryan hiperandrojenizm öyküsü olan kadınlarda insülin reseptör substrat-1 gen polimorfizmi G972R' nin daha yüksek frekansı bulunmuştur.^{103’’}

2.2.2.3. Prematür adrenarşta ayırıcı tanı

PA öncelikle hipertrikozisten ayırt edilmelidir. Hipertrikozis; cinsel olmayan alanlarda belirgin vellüs vücut kıllarının aşırı büyümesi için kullanılan bir terimdir.^{104’’} Genital bölgede

çıkan ince tüyler genel vücut kıllarının fazlalığının tezahürüdür ve cinsel kıl gelişiminin ilk aşaması (Tanner evre 2) değildir. En sık ailesel ya da metabolik bozukluklar (örneğin, tiroid bozuklukları, anoreksiya nervoza, porfiri) veya ilaçlar (Dilantin, siklosporin) nedeniyle olur. Bir çocuğun önkol kıllarına benzer ve aynı derecede olan pubik kılları genelde hipertrikozisten kaynaklanmaktadır; adrenarştan değildir. Aşırı androjen neden değildir ama hiperandrojenemi bunu kötüleştirebilir.

Prematür adrenarş bir dışlama tanısıdır. Atipik prematür adrenarş olarak isimlendirilen pubis kıllanmasına testislerde, memede ya da klitoriste büyümenin eşlik ettiği vakalarda, erken pubertenin, virilizan adrenal veya gonadal tümörlerin varlığı dışlanmalıdır.⁹ İyi bir anamnez ve fizik muayene bu nedenleri dışlamakta yardımcı olabilir. Bazı olgularda gonadotropinlerin ve gonadal steroidlerin ölçümü gerekebilir. KAH olgularından ayırt edilmesinde ACTH testinden yararlanır.

İdiopatik prematür pubarş; hiçbir adrenarş kanıtı olmadan prematür pubarş olmuş çocuklar için kullanılan bir terimdir.¹⁰⁵ Diğer bir deyişle, kemik yaşı, DHEA-S ve diğer plazma androjenleri yaşına göre normaldir. İdiopatik prematür pubarş, muhtemelen, normal adrenarşal androjen konsantrasyonlarında pilosebase ünitenin artan duyarlılığını yansıtmaktadır. Bu duyarlılık androjen reseptör gen aktivitesinin artışına bağlı olabilir.^{106,107}

Gonadotropin-bağımlı puberte prekoks ("santral", "tam" veya "gerçek" puberte prekoks) prematür pubik kıl görünümü ile karakterize başka bir durumdur. Ancak, genellikle puberte prekoksun kardinal belirtileri (kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde testis genişlemesi) tarafından devam ettirilir. Gerçek puberte prekoks vakaların yaklaşık yarısına prematür adrenarş eşlik eder.¹⁰⁸

Erken pubik tüylenme virilizan bozukluğun ilk belirtisi olabilir. PP'ın % 5' inden daha azını kapsar. Klasik KAH gibi virilizan bozukluklarda, cinsel kıllanmanın hızlı progresyonu, ilaç tedavisi gerektiren akne, büyüme atağı, kas artışı, sesin kalınlaşması ve kızlarda klitoromegali (erken fetal hayatta virilizasyon başladığı zaman genital belirsizlik) gibi semptomlar görülebilir. Serum testosteron ve/veya DHEA-S konsantrasyonları normal adrenarşal aralığın üzerindedir. Erişkin kadınlardan daha yüksek bir serum testosteron düzeyi, açıkçası genç bir çocukta virilizan hastalığı düşündürmelidir. Bu derecede androjen fazlalığı, lineer büyümeyle orantısız artmış kemik yaşına neden olur. Etkilenen çocuklar tipik olarak bozukluk çok yeni başlangıçlı olmadığı sürece, önemli bir ölçüde artmış kemik yaşıyla (yaş için 2.0 SD'den büyük ve boy yaşında %20'den fazla) başvururlar. Öte yandan, hafif virilizan bozukluklar prematür ya da abartılı adrenarşı çok iyi taklit eder. Pubarşta, büyüme ve kemik yaşında

düzensiz progresyon yavaş yavaş ortaya çıkar. Klasik olmayan KAH vakaların büyük çoğunluğunda etyolojide rol oynar ve bu yüzden prematür adrenarşın ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken önemli bir husustur. Serum testosteron ve / veya DHEA-S, konsantrasyonları normal adrenarşal aralıkta ya da hafif üzerindedir. Kısacası, abartılı adrenarş özellikleri olan çocuklar için (önemli ölçüde artmış kemik yaşı veya olağan adrenarşal aralığın üzerinde bazal androjen düzeyleri olan), genellikle bir ACTH testi endikasyonu vardır.

KAH, kortikosteroid biyosentezinde rol alan adrenal enzimlerin çeşitli genetik defektleri yüzünden ortaya çıkan bozukluklar için kullanılan bir terimdir. Klasik virilizan KAH'nin en yaygın ve şiddetli biçimi bebeklikte görülür ("tuz kaybeden" 21-hidroksilaz eksikliği). Kızlarda genellikle genital belirsizlik vardır, ancak erkeklerde erken çocuklukta görülen prematür pubarş ilk işaret ("basit virilizan" formu) olabilir. İki formda da yetersiz tedavi prematür pubarşa neden olur. Klasik olmayan KAH, bariz virilizasyon yerine hafif hiperandrojenizme neden olan mutasyonlardan ortaya çıkar; kızlarda klasik KAH' da olan genital belirsizlik yoktur. Klasik olmayan KAH' ın ilk belirtisi orta çocukluk döneminde ortaya çıkan prematür pubarş olabilir. Adrenal steroid sentezinin çeşitli bozukluklarından kaynaklanabilir:

- 21-hidroksilaz (CYP21A2) eksikliği: Bu klasik olmayan KAH' nin en sık nedenidir.
- 11 β -hidroksilaz (CYP11B1) eksikliği: Hipertansiyon ve virilizasyon (kızlarda genital belirsizlik ile birlikte) bu bozukluğun klasik belirtileridir; ama bazen klasik olmayan formunda orta çocuklukta itibaren görülen hafif hiperandrojenizm bulunabilir; hipertansiyon ve hipokalemi mutlaka olmak zorunda değildir.^{109,110}
- 3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz (HSD3B2) eksikliği: Bu bozukluğun bebeklik döneminde ortaya çıkan klasik bulguları arasında genital belirsizlik (her iki cinsiyette) ve kortizol ve aldosteron eksikliği belirtileri vardır, fakat bazen prematür pubarş gibi hafif belirtiler ile klasik olmayan formunda görülebilir. Bu hastalığın tanısı tanısız bir ikilem yaratmaktadır, çünkü DHEA-S' nin karakteristik yükselmesi prematür adrenarştan ayırt edilmesini zor hale getirir.

Cushing sendromu; Adrenal hiperplaziye bağlı çeşitli Cushing sendromu formları çocukluk çağı virilizasyonu ile ilişkili nadir durumlarda gelişir. Bazı vakalar adrenokortikal hiperplazinin kalıtsal formları nedeniyle görülür.

Virilizan tümörler; Adrenal veya ovaryan tümörler virilizasyonun nadir nedenlerindedir. Tümör oluşumunun altında yatan anormal diferansiyasyon genellikle steroid salgısının

anormal paternine yol açar. DHEA-S seviyelerinin orantısız yükselmesi virilizan adrenal bez tümörlerinin yaklaşık yarısında bulunur. Virilizan adrenal neoplaziye bazen cushingoid değişiklikler eşlik eder.

Eksojen androjen maruziyeti; Bakıcılar tarafından kullanılan topikal preparatlardaki androjenlerin pasif transferi prematür pubarşa neden olabilir.¹¹¹ Bu tür büyüme teşviki gibi terapötik amaçlar için kullanılan anabolik steroidlerin prematür pubarş ve klitoromegali gibi zayıf androjenik etkilere neden olduğu iyi bilinmektedir.

Çizelge 2. Prematür adrenarşta ayırıcı tanı

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

* : Konjenital Adrenal Hiperplazi

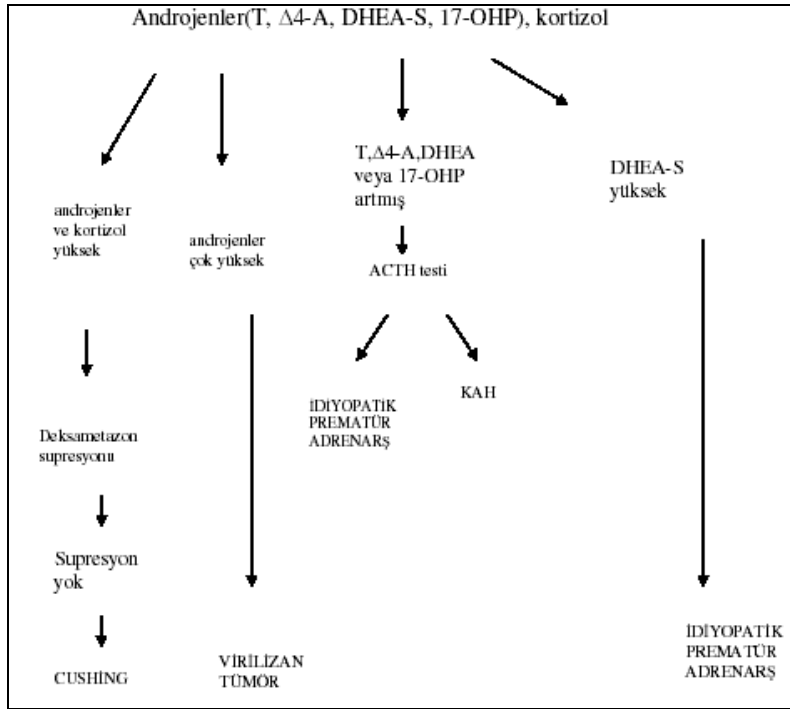
2.2.2.4. Prematür adrenarş ve geç başlangıçlı KAH

Geç başlangıçlı KAH olgularının prematür adrenarş klinik tablosu ile başlayabileceği ileri sürülmüş, daha sonra da çeşitli çalışmalarda PA vakalarında steroidogeneze özellikle 21 hidroksilaz, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz ve 11 hidroksilaz enzimlerinde hafif derecede eksiklikler bildirilmiştir.^{9,112} Geç başlangıçlı KAH tanısı ACTH uyarısı sonrası steroidogeneze enzimin eksik olduğu basamak öncesindeki steroidlerin artışına dayanmaktadır. Steroidogeneze hafif eksikliklerin insidansı kesin olarak bilinmemekle

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.^{9''}

Geç başlangıçlı KAH'a bağlı prematür adrenarşı olanların atipik prematür adrenarşla uyumlu klinik bulguları vardır ve bazal 17- OH Preg, 17- OHP, AS ve testosteron düzeyleri artmıştır. Steroidogeneizde hafif kusurları olan olgularda bazal hormonal değerler normal olduğu için ACTH testinin tüm vakalara yapılıp yapılmaması tartışma konusudur.^{9''} Kemik yaşı, boy yaşı oranı 1,2'nin üzerinde olan ve/veya artmış bazal androjen düzeyleri olan ve/veya atipik prematür adrenarş klinik bulguları olan vakalarda ACTH testi yapılması önerilir.^{113''} Atipik prematür adrenarş kemik yaşımda ilerleme, kistik akne ve sistemik virilizasyon bulgularıyla tanımlanır.

Bazal androjen düzeyleri ölçülür. Belirgin yüksek plazma androjen düzeyleri tümör veya Cushing sendromunu (plazma kortizol düzeyide yüksekse) düşündürür. DHEA-S dışındaki plazma androjen düzeylerinde yükseklik KAH'ı dışlamak için ACTH testinin yapılmasını gerektirir. Sadece plazma DHEA-S düzeyinde artış varsa prematür adrenarş tanısı konur. (Çizim13) KAH için heterozigotluk prematür adrenarş için bir risk faktörü olabilir.^{114,115''}



Çizim 13. Prematür adrenarşta tanısal algoritma^{9,38}

ACTH stimülasyon testi KAH'ı teşhis etmek veya dışlamak için yapılan bir testtir. Sabah bakılan 17 OHP konsantrasyonu 200 ve 1500 ng/dl olan prematür pubarşlı çocuklarda genellikle bu test yapılmaktadır. 1500 ng/dl üzerinde serum 17 OHP konsantrasyonu olan bireylerde doğrulayıcı ACTH stimülasyon testi yapılmamaktadır. 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 1200 ng/dl'nin altında bulunan hiçbir vakada CYP21 geninde homozigot veya heterozigot mutasyon saptanmamıştır.⁹

2.2.3. Prematür pubarşın değerlendirilmesi

Prematür pubarşın değerlendirilmesi öykü, fizik muayene ve kemik yaşı belirlenmesi ile başlar. Bu ilk değerlendirmenin sonuçlarına göre diğer testler yapılabilir.

Öykü ve fizik muayene: İlk muayene, prematür pubarşın izole bir olay ya da ayırıcı tanıda düşünülen hastalıkların birinin bir parçası olup olmadığının belirlenmesine yöneliktir. Doğru boy ölçümü, erkeklerde testis palpasyonu ve kızlarda dış genitalerin inspeksiyonu dahil

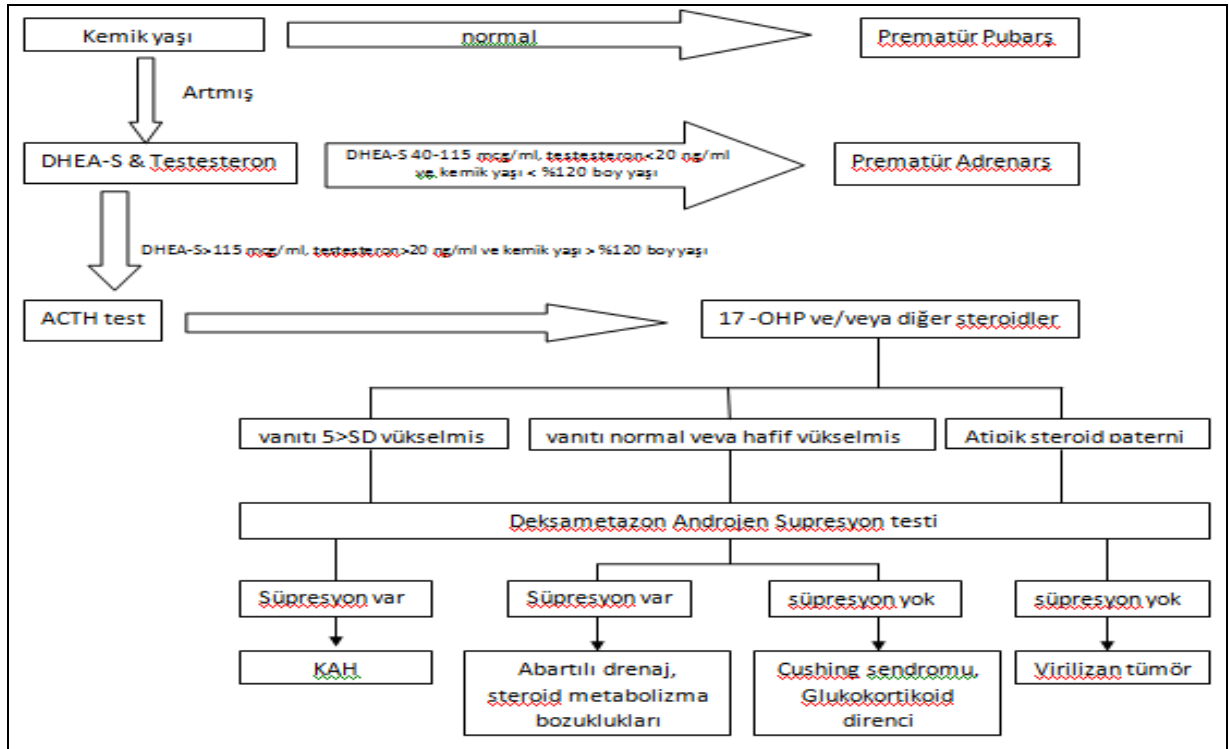
olmak üzere genital organların ve memenin muayenesi ve cinsel kıl gelişim miktarı ve aşamasının kaydı incelenmesi gereken temel verilerdir.

Kemik yaşı : Kemik yaşının tesbiti tek ve en önemli tanı testidir. Pediatrik radyolog veya pediatrik endokrinolog gibi eğitilmiş ve deneyimli bir doktor tarafından yorumlanması önemlidir. Az miktarda cinsel kılı olan ve kıl büyümesinde yavaş olan bir çocukta kemik yaşıda normal ise (ortalama 2 SDS içinde), tahmini yetişkin boy normaldir ve prematür pubarş için ciddi bir neden olası değildir. Boy yaşının %20' sinden fazla artmış kemik yaşı azalmış boy potansiyeli gösterir¹¹⁶ ve bu durum en sık eşlik eden obezite, erken puberte veya abartılı adrenarş olduğunda görülmektedir. Tüm durumlarda, hastayı yeniden muayene etmek ve yeni başlangıçlı bir virilizan bozukluğu ekarte etmek için altı ay içinde kemik yaşı ölçümünü tekrar etmek önemlidir.

Hormon ölçümleri: Kemik yaşı önemli ölçüde ilerlemiş ise, ileri bir tetkik olarak sadece serum DHEA-S ve total testosteron seviyeleri bakılmalıdır. PA olan kız ve erkek çocuklarında genellikle 40-115 mcg/dL arası DHEA-S ve 20 ng/L'nin altında testosteron seviyeleri izlenmektedir. Serum DHEA-S ve testosteron konsantrasyonları bu aralıklar içinde ise ve tahmini yetişkin boy hedef boy aralığı içinde ise PA tanısını koyuyoruz. Biraz daha yüksek seviyeler (ama erken pübertal bir kız için normal üst sınırdan daha yüksek olmayan; Örneğin, DHEA-S <130 mikrogram/dL, testosteron <35 ng/dL) bazen PA'ın abartılı adrenarş varyantı olarak düşünülmektedir. Serum testosteron ve DHEA-S konsantrasyonları tipik PA seviyelerinden fazla ise, kemik yaşı tehlikeye düşmüş bir boy potansiyelini işaret ediyorsa (kemik yaşı/boy yaşı oranı > 1.2), ön değerlendirmede herhangi bir atipik özellik varsa, KAH ve diğer virilizan bozukluklar ekarte edilmelidir. Sabah bazal 17-OHP ölçümü klasik olmayan KAH için iyi bir tarama testidir. Çocuklarda, 17OHP > 200 ng / dL (6 nmol/L) olan bir sonucun klasik olmayan 21-hidroksilaz eksikliği tanısı için % 99 sensitivitesi ve spesifitesi vardır.^{117,118} Sabah değerleri önemlidir, çünkü 17OHP miktarı gün boyunca hızla düşer. 17OHP > 1500 ng/dL (45 nmol/L) tanı koydurucudur. 17OHP seviyesi arada (örneğin, 200 ile 1500 ng/dL arasında) ise ya da klinik normal 17OHP düzeylerine rağmen virilizasyonu öneriyorsa KAH tanısını doğrulamak için ACTH stimülasyon testi önerilir. ACTH stimülasyon testi KAH tanısını koymak veya dışlamak için definitif bir testtir. 17OHP konsantrasyonunu 200 ve 1500 ng / dL arasında olan prematür pubarşlı çocuklarda genellikle bu testi yapılmaktadır. 1500 ng / dL üzerinde serum 17-OHP konsantrasyonu olan bireylerde doğrulayıcı ACTH stimülasyon testi yapılmamaktadır.

ACTH testi: ACTH uyarı testi günün herhangi bir saatinde ve menstrüal siklusun herhangi bir aşamasında yapılabilir. ACTH testinde 0,25 mg cosyntropin damar içi yolla verildikten sonra 0, 30. ve 60. dakikalarda alınan kan örneklerinde (bebekte sadece 60. dakika kan örneği alınabilir.)17-OHP tayini yanı sıra, AS, kortizol ve diğer KAH tipleri ayırıcı tanısı için deoksikortikosteron (DOC), 11-deoksikortizol, 17-OH Preg ve DHEA bakılır. ACTH uyarısı sonrası 17-OHP düzeyleri klasik olmayan 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.

Deksametazon androjen-süpresyon testi - Endokrinologlar arasında spesifik yaklaşımda farklılıklar olsa da virilizan bozukluk şüphesi varsa, bir sonraki tanı adımı olarak deksametazon androjen-süpresyon testini (DAST) tercih ediyoruz.^{46''} Bu testin birincil hedefi, KAH ve abartılı adrenarş (androjenlerin test ile baskılanmış olduğu) (çizim 14) olmak üzere diğer virilizasyon formlarından virilizan bir tümörü (deksametazonun bir veya daha fazla adrenal androjeni baskılamakda başarısız olduğu) ayırt etmektir. DAST şu şekilde yapılır; Dört gün boyunca günde 3-4 kez bölünmüş dozlar halinde 1.0 mg /m2 deksametazon verilir ve son deksametazon dozundan sonra beşinci günün sabahında serum kortizol, DHEA-S ve androjen seviyeleri ölçülür. Prematür veya abartılı adrenarşta, serum DHEA-S seviyesi %75' den fazla azalır, serum kortizol seviyesi 1.0 mcg/dL'nin altında ve serum androjenleri prepubertal konsantrasyonların altına düşmesi gerekir. Birkaç gün deksametazon uygulaması, KAH' ın hiperandrojenizmini yeterli oranda bastırmak için yeterli gibi görünmektedir. Virilizan tümörü olan hastalarda, kortizol süpresyonu varlığında bir veya daha fazla androjen düzeyi normal kriterlerin üzerinde kalmaktadır.



Çizim 14. Erken tüylenme şikayetine klinik yaklaşım

Yapılan testler normal olsa bile, pubarşın aşırı ilerlemesini, virilizasyonun veya gerçek pubertenin kanıtlarını ekarte etmek için klinik takip gereklidir. Çünkü kemik yaşı yorumlanması ve testosteron tahlillerinin hassaslığı genellikle sorunludur ve bu testlere anormal yanıtlar nadir steroid metabolizması bozukluklarında (örneğin, belirgin kortizon redüktaz eksikliği ve belirgin DHEA sülfotransferaz eksikliği) olmayabilir.

Ultrasonografi, pelvik, skrotal veya adrenal neoplazm konumunun belirlenmesi için seçilecek ilk radyolojik testtir.^{120,121} Fakat küçük adrenal neoplazm tespitinde ultrasonografinin gücü ultrasonografi yapanın uzmanlık derecesine bağlıdır. Nadir durumlarda, erişkinlerde ovaryan tümör tespitinde ultrasonografi duyarsız olmuştur.¹²² Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme daha iyi görselleştirme ve tümörlerin daha detaylı değerlendirilmesine imkan sağlamaktadır.

Yukarıdaki değerlendirme PA tanısına yol açarsa endokrin tedavi gerekli değildir çünkü bu iyi huylu bir durumdur. Hastalar ve aileleri durumları hakkında, çocuklardaki kıl köklerinin normal eser miktarda erkeklik hormonuna aşırı duyarlılığından ortaya çıkan normalin aşırı bir varyasyonu olduğu ve / veya normalden erken meydana çıkan ve sadece zaman zaman diğer puberte anormalliklerinin izlediği normal tamamlanmamış bir puberte formu olduğuna dair bilgilendirilmesi gerekir. Deodorant kullanılabilir ve pubik kıllar kesilebilir. Varsa obezite ve metabolik sendrom için bir diyet ve egzersiz programı hakkında danışmanlık önerilir. Ek

olarak, aile öyküsü varsa, ebeveynler tip 2 diyabet için değerlendirilmelidir. İlk tanı yanlış olabileceği için bu hastalar virilizasyon kanıtı için 6-12 ay sonra yeniden değerlendirilmelidir. Prematür pubarşlı fiziksel gelişim ve bilişsel-duygusal gelişim arasındaki fark nedeniyle psikososyal açıdan savunmasız olabilir.¹²³

Prematür pubarş olan kızlarda PKOS gelişme riski %15-20' dir. Abartılı adrenarş olanlarda bu riski daha yüksektir ve tipik prematür adrenarş (DHEA-S 40-130 mcg/dL arasında) veya idiyopatik prematür pubarş olanlarda (DHEA-S <40 mcg/dL) nispeten düşüktür.³⁵

Prematür adrenarş, bazen, yetişkinlikte gelişecek tip 2 diyabet veya metabolik sendrom habercisi olabilir; Bu durum özellikle obez kızlarda görülür. Gerçek puberte olduktan sonra prematür adrenarşlı hastalar düzenli olarak takip edilmelidir. Ebeveynlere bu olasılıklar anlatılmalı, ama gerçekleşip gerçekleşmeyeceklerini tahmin etmenin hiçbir şekilde mümkün olmadığı söylenmelidir. Ayrıca, bu bozuklukların tedavi edilebilir olduğu ve sağlıklı vücut ağırlığının korunması ile önlenabilir veya geciktirilebilir olduğu söylenmelidir.

2.2.3.1. Prematür adrenarşta puberte zamanı ve final boy

İzole PA'lı olgularda pübertal gelişimin ilerlemesinde herhangi bir bozulma olmaz.^{9,47} Benzer etnik özelliklere sahip PA'lı kız çocuklarında yapılan izlem çalışmalarında, takibin ilk yıllarında gözlenen kemik yaşı ilerlemesi ve boy uzamasında hızlanma izlemde yavaşlamıştır.⁹ Gonadarşın $9,7 \pm 0,9$ yaşta başlaması ve menarş yaşının 12 ± 1 yaş bulunması annelerinin ve genel popülasyondaki menarş yaşları ile uyumlu bulunmuştur. PA büyüme ve kemik gelişiminde geçici bir hızlanmaya yol açmakla birlikte puberte başlangıcı, ilerlemesi ve erişkin boy üzerinde önemli bir etkisi yoktur.⁹ Ancak PA, düşük doğum ağırlığı öyküsü olan kişide geliştiğinde; puberte erken yaşlara kayabilir, puberteye giriş hızlanabilir, menarş 8-10 ay içinde gelişebilir ve normal doğum ağırlıklı PA'lı kızlarla karşılaştırıldığında erişkin boy yaklaşık olarak 6,5 cm (1 SD) kısa kalabilir.¹²⁴

1950'lerden beri PA'lı hastalarda yapılan birçok kohort çalışma bildirilmiştir. Pere ve ark.¹²⁵ PA'lı 34 çocuğun büyüme çizelgelerini geriye dönük analiz etmiş ve % 82' sinde boy eğrilerinin yukarı doğru büküldüğünü göstermiştir. Bu bükülme ortalama 2,3 yaşında oluşmuş ve 3,8 yaşında adrenarşın diğer belirtileri ortaya çıkmıştır. Bu çocukların takibinde %50 sinde pübertal büyüme atağının olmadığı ve azaldığı gözlenmiştir. Ancak ebeveyn boyuna göre hesaplanan hedef boy ve nihayi boy arasında farklılık saptanmamıştır. Adrenarş zamanlaması normal olan çocuklar ile karşılaştırıldığında PA'lı çocukların büyüme potansiyellerinin büyük

bir bölümünü ergenlikten önce kullandığı görülmüştür.^{125''} Daha sonra Ghizzoni ve Milani^{126''} PA'lı İtalyan çocuklarda benzer bir büyüme paterni ve normal erişkin boyu bildirmiştir. Utriainen ve arkadaşları PA gelişen 54 kız, 52 akran kızdan oluşan kontrol grubu ile kıyasladığında, PA kızların 1 yaşındayken daha uzun bir ortalama boya sahip olduğu ve boy SDS skorunun yaşamın ilk 2 yılında zaten önemli bir şekilde arttığını bildirmiştir.

Çocukluk çağında nihayi boy tahmini, kemik yaşı ileri olan PA'lı hastalarda azalmış erişkin boyu öngörmesine rağmen birçok PA çalışmasında normal erişkin boyu bildirilmiştir.^{81,125-127''} Kemik yaşı genellikle PA 'lı çocuklarda ileri seviyededir.^{126,128,129''}

PA çalışmalarında erkek yüzdesi %3,4 ve %25,4 arasında değişmektedir.^{36,78,125,128''} Birçok PA kohort çalışmasında erkek sayısının düşüklüğü nedeniyle, PA 'lı erkeklerin büyüme paterni hakkında kızlarınkı kadar güvenli veri yoktur. PA'lı erkek çocuklar için elimizde olan sınırlı büyüme verisine dayanarak prepubertal büyümenin genellikle hızlandığı ve erkeklerinde kızlar gibi normal erişkin boya ulaştığı görülmüştür.^{125,129''}

Kontrol popülasyonu ile karşılaştırıldığında PA'lı kızlarda ergenlik genellikle normal sınırlar içinde başlayabilir ve menarş biraz daha erken ortaya çıkabilir. Pere ve ark.^{125''} PA geçmişi olan Finlandiyalı kızların, nüfusun tahmini ortalamasından 0,5 yıl önce menarşa girdiklerini bildirdi. Ibanez ve arkadaşları yerel nüfusla karşılaştırıldığında PA'lı Katalan kızların erken menarşa girdiklerini gösterdi. Ayrıca, PA'lı denekler arasında, düşük doğum ağırlığı erken menarş ile ilişkili bulunmuştur.^{81''}

2.2.4. Prematür adrenarşlı olguların postpubertal izlemi

PA tanısı ile izlenen kızlarda adelösan yaşta, ovaryan hiperandrojenizm açısından artmış risk söz konusudur.^{130''} Bu durum, prepubertal, pubertal veya postpubertal hiperinsülinemi, düşük insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeyi ya da metabolik sendromun diğer bileşenleri (dislipidemi, trunkal obezite gibi) ile ilişkili olabilir.^{131''} PA' da puberte 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 PKOS bildirmişlerdir. Bu kızların overlerinde polikistik görünüm yaşa göre karşılaştırıldığında daha sık görülmektedir.^{9,47,132,133''}

2.2.4.1. Prematür adrenarş ve metabolik risk faktörleri

A-İnsülin Direnci

Pubertede açlık kan şekeri ve kan şekere insülin yanıtı artar ve insülin duyarlılığında azalma gözlenir. Pubertedeki insülin direnci (IR) periferik glukoz metabolizmasına sınırlı olup büyüme hormonu, IGF-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeylerinde artış, SHBG ve IGFBP-1 düzeylerinde azalma eşlik eder.⁹ Bu değişiklikler tanı anından itibaren saptanır ve hiperandrojenizmin derecesi ile ilişkilidir.¹³¹ Prematür adrenarşlı olgular prepubertal dönemden başlayarak, artmış insülin seviyelerine sahiptirler.¹⁶ İnsülin direnci; kolesterol yüksekliği, trunkal obezite gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir.¹³⁴

Prematür adrenarşlı olgularda pubertede hiperinsülinemi ve artmış IGF-1 aktivitesi PKOS gelişimini uyarıcı faktörler olarak öne sürülmüştür. Hem insülin hem de IGF-1 over kaynaklı teka-interstisyel hücrelerde androjen üretimini uyarır ve in vitro steroidogenezde insan adrenokortikal hücrelerinin ACTH' a yanıtını artırır.^{9,131} Endojen insülin salgısı normal olgularda düşük SHBG ve IGFBP-1 düzeyleri hiperinsülinemi ve/veya IR açısından faydalı göstergeler olarak kabul edilir.⁹ Prematür adrenarşlı kızlarda her iki parametredeki düşüklük IR gelişimi açısından hiperinsülinemi ile birlikte risk faktörü olarak kabul edilir. Prematür adrenarşlı kızlarda açlık glukoz/ insülin oranı insülin direncinin takibinde faydalı bulunmuştur.¹³⁵

Prematür adrenarş obezite, metabolik sendrom ve obeziteden bağımsız olabilen insülin direnci ile ilişkilidir.^{35,36,136} Bu durum prematür adrenarşın kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

A1-İnsülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler

Glukoz toleransı insülin duyarlılığı ve insülin sekresyonu arasındaki dengeye bağlıdır. İnsülin duyarlılığı, insülinin karaciğerden şeker salınımını azaltma ve periferik glukoz kullanımını artırma etkisidir. İnsülin sekresyonu beta hücre fonksiyonunun bir göstergesidir. Beta hücre fonksiyonu, insülin duyarlılığı ile ters ilişki gösterir. Dolayısıyla insülin direnci artarsa pankreastan insülin salınımı artar. Glukoz metabolizması değerlendirilirken her iki faktör de göz önünde bulundurulmalıdır.

İR değerlendirilmesinde kullanılan parametreler;

1- 'Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance' (HOMA-IR): Glukoz (mmol/L) x insülin (µU/ml)/22,5. Eğer glukoz mg/dl, insülin µU/ml olarak ifade edilirse çarpım 405'e,

glukoz mmol/L, insülin pmol/L olarak ifade edilirse çarpım 135'e bölünür. HOMA-IR'nin normal insülin ve glukoz düzeylerinde değeri birdir. HOMA-IR, insülin duyarlılığından çok IR gösterir.

2- Açlık glukoz insülin oranı; 'Fractionated insülin glucose ratio'(FGIR): Glukoz (mg/dl) / insülin (μ U/ml). Açlık glukoz insülin oranının (FGIR) insülin duyarlılığı için iyi bir gösterge olduğu kanıtlanmıştır.

3- 'Quantitative Insulin Sensitivity Check Index'(QUICKI): Kantitatif insülin sensitivite indeksi aslında özgün bir indeks değildir. HOMA-IR'nin nonlinear bir transformasyondur. PA' lı çocuklarda yapılan bir çalışmada OGTT'den elde edilen insülin duyarlılık değerleri ile QUICKI arasında kuvvetli korelasyon bulunmuştur.¹³⁷

B Hücre Fonksiyonu için değerlendirilebilecek parametreler;

1. Açlık insülin düzeyleri

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

Bazal insülin 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 $<15\mu$ U/l, orta pubertal $<30\mu$ U/l ve postpubertal $<20\mu$ U/l olarak verilmektedir. Genç erişkinlerde 15μ U/L üzeri insülin düzeyleri hiperinsulinemi olarak bildirilmektedir. İR olanlarda FGIR 7' nin altında bulunmuştur, ancak bu değer geniş varyasyon göstermektedir. İR için HOMA-IR 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 yüksek değerinin 4'ün altında olmasına bağlıdır.^{137,138}

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT): Glukoz toleransını değerlendirmek üzere geliştirilmiş bir yöntem olmakla birlikte β hücre fonksiyonu ve insülin duyarlılığını da tespit etmekte kullanılır. Test sırasında glukoz, insülin 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 $1,75\text{gr/kg}$ (mak.75gr) glukoz içeren solüsyon içirilir. İçme işleminden sonra 30, 60, 90, 120 dakika sonra kan örnekleri alınır. Bu ölçümler normal, bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, diyabet olarak değerlendirilir.^{139,140} (Çizelge 3)

Çizelge 3. Oral Glukoz Tolerans Testi yorumlanması

		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.

B-Lipid Düzeyi ve Kan Basıncı

Prematür adrenarşlı kızlarda pubertal gelişim sürecinde serum trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)/yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde artış saptanmıştır.¹⁴⁰ Bu bulgu ateroskleroza predispozisyon yaratan risk faktörlerinin çocukluk çağında başlayabileceği düşüncesini destekler.¹³¹ Lipid profilinin ana belirleyicisi insülin olup androjenlerin veya östrojenlerin pek etkisi olmaz. Aynı populasyon içinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; PA'lı kızlarda, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol (TK), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), TK/HDL, LDL/HDL oranları ve aterojenik indeks belirgin olarak yüksek bulunmuştur.¹⁴¹ İnsülin direnci olan hastalarda sıklıkla koroner arter hastalığı görülme sıklığı artar. Bu hastalarda genellikle artmış TG düzeyleri, azalmış HDL, artmış LDL hakimiyeti vardır. İnsülin direncinin azaltılması dislipidemiye düzeltebilir.

C-Prematür Adrenarş ve Akontosiz Nigrikans

Akantozis nigrikans (AN) klinik olarak derinin kalınlaşması ve deri renginin koyulaşması, histolojik olarak papillomatöz ve hiperkeratoz ile tanımlanan bir deri sorunudur. Lezyonlar değişik bölgeleri etkileyebilmekle birlikte; ensede, koltuk altı ve kasıklarda daha belirgindir. Bu deri lezyonu, obezlerde ve PKOS olanlarda gözlenebilir ve polikistik overi olan kadınlarda insülin direncinin göstergesi olabilir. AN'ı olan PKOS'lu olgularda IR derecesi olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur.⁹

D-Prematür Adrenarş ve Vücut Kompozisyonu

Obezite veya aşırı kilonun eşlik ettiği veya etmediği durumlarda olan santral yağlanma, visseral yağlanma; çocukluk çağında metabolik sendroma yatkınlık, anormal TG, LDL, HDL kolesterol düzeylerine ve IR yol açar.^{18''} PA'lı kızlarda aynı pubertal evredeki kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; belirgin olarak artmış bel çevresi, bel/kalça oranı, total, trunkal ve abdominal yağ kütlelerinde artış saptanmıştır. Abdominal yağ oranı doğum ağırlığı ile ters, hiperandrojenemi, açlık insülin düzeyi ve lipid düzeyleri ile doğru orantılıdır.^{142''}

2.2.4.2. Prematür adrenarş ve azalmış fetal büyüme arasındaki ilişki

SGA fetüslerin antropometrik ağırlık ve baş çevresi ölçümleri normal popülasyon değerininin 10. persentili altındadır. SGA olan yenidoğanların bir kısmında normal, fakat ortalama değerden yavaş fetal büyüme hızı söz konusudur. Konstitüsyonel, genetik ve intrauterin enfeksiyonlar SGA doğuma neden olabilir.

Azalmış fetal büyüme ve insülininden bağımsız diyabetes mellitus ilişkisi, ilk kez erişkin hastalarda bulunmuştur.^{142''} Daha sonraları; prepubertal dönemde, düşük doğum ağırlığı ve IR arasında bağlantı olduğu saptanmıştır.^{143''} PA'lı kızlarda izlemde fonksiyonel ovarian hiperandrojenizm geliştirenlerde, kontrol grubuna göre öyküde düşük doğum ağırlığı oranı yüksek oranda pozitif saptanmıştır. Son zamanlardaki epidemiyolojik çalışmalarda obezite, insülin direnci, plazma lipid anormallikleri, diyabet ve kardiyovasküler hastalığın doğumda normale göre küçük olan ve muhtemelen intrauterin büyüme geriliğine bağlı SGA olan erişkinlerde daha sık gözleendiği ortaya konulmuştur.^{144''} PA'lı kız olgularda dislipidemi ve düşük IGFBP-1 düzeyleri azalmış fetal büyüme ile ilişkilendirilmiştir.

Çoğu çalışmada, düşük doğum ağırlığı çocukluk ve erken ergenlik dönemindeki artmış serum DHEA-S konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir.^{145-147''} Ong ve ark.^{148''} yaptıkları 8 yaşında ve her iki cinsiyetten çocuklardan oluşan büyük bir İngiliz kohort çalışmasında, doğum ağırlığı SDS ve serum DHEAS konsantrasyonları arasında sürekli bir ters ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Çocuklarda artmış AAÖ salgılanması ile düşük doğum ağırlığının iyi bilinen ilişkisine rağmen, bazı çalışmalarda PA'lı çocukların kontrollerden daha düşük doğum ağırlıkları olmamıştır.^{78,96,126,136,149''} Bununla birlikte, Ibanez ve ark.^{79''} yaptığı retrospektif analizde kontrollere göre Katalan PP'lı kızlar düşük doğum ağırlıkları göstermişlerdir. Neville ve Walker^{150''} 10. persentilin SGA için doğum ağırlığı sınırı olarak kullanıldığı Avustralyalı bir PP kohortunun retrospektif analizinde, SGA doğan denekler için

yüksek (% 35) bir oran gösterdi. Aynı PP kohortunda, PP' lı çocukların % 24'ünde erken doğum öyküsü ve PP ile ilişkili hızlı kilo alımı ve fazla kilolu olmak da vardı. Bazı çalışmalarda düşük doğum ağırlığının PA yatkınlık yarattığını düşündürmektedir.^{35,147,151} Tutumlu fenotip hipotezi (metabolik programlama olarak da bilinir) ile uyumlu olarak, bazı çalışmalar PA ile düşük doğum ağırlığı arasındaki bu ilişkinin, takip eden obezite ve erken çocukluk döneminde hızlı kilo alımı ilgili olduğunu göstermektedir. Ancak düşük doğum ağırlığı ile PA'nın ilişkilendirilmesi popülasyonlar arasında tutarlı değildir.³⁵

2.2.5. Prematür adrenarş ve over fonksiyonları, Polikistik Over Sendromu

Prematür adrenarşlı kızlarda, prepubertal ve postpubertal dönemde, hirsutizm ve ultrasonografide overlerde polikistik görünüm normal popülasyona göre daha sıktır ve takip gerektirir.¹⁹ Bu kızların postpubertal izleminde ovarian hiperandrojenizm ve PKOS riskinin normale göre 10 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve bu durum tanı anında yüksek DHEA-S ve AS düzeyi ile ilişkilendirilir.¹³⁰

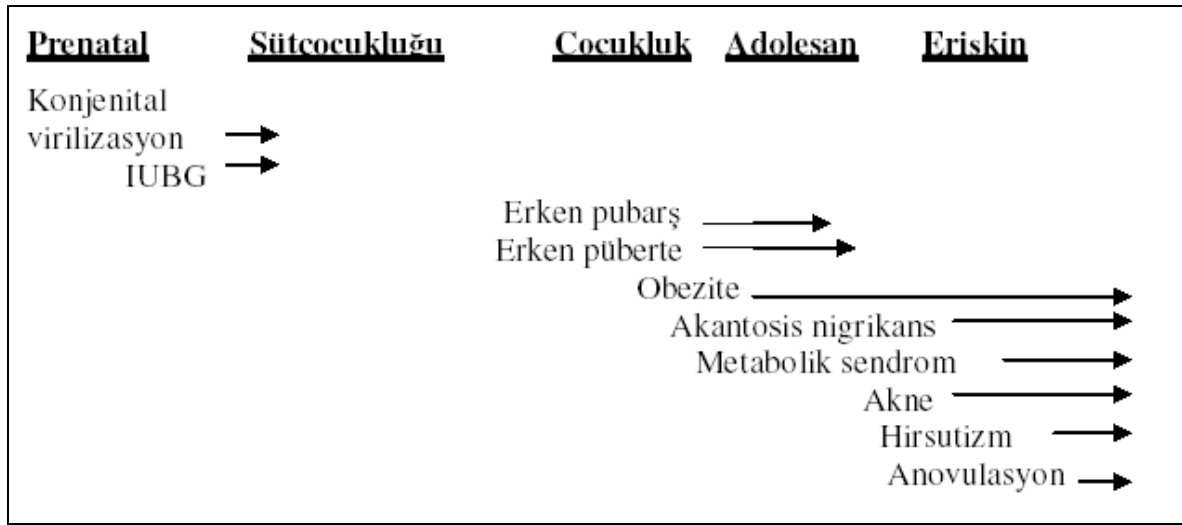
PA'lı olgular prepubertal dönemden başlayarak, artmış insülin seviyelerine sahiptirler.¹⁷ Hiperinsülinemi hiperandrojenizmin derecesi ve serbest androjen indeksi (serbest testosteron) ile ilişkilidir.¹⁷ Hiperinsülinemi; ovarian ve adrenal androjen salınımında tetikleyici faktör olarak bilinir.¹⁵⁰ Hem insülin hem de IGF-1 teka-isterstisyel hücrelerde androjen salınımını arttırabilir, adrenokortikal hücre kültürlerinde steroidogenezisi ve ACTH yanıtını arttırabilir.¹⁵² İnsülin IGF-1 ve IGFBP-1 aktivasyonu üzerine etkilidir ve karaciğerde SHBG üretimini inhibe eder.¹⁵³

PA olan kızlarda puberte 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 PKOS bildirmişlerdir.^{2,9,154} Bu kızların overlerinde pelvis ultrasonografisinde polikistik görünüm yaşa göre karşılaştırıldığında daha sık bulunmuştur. PA'lı kızların PKOS için orta derecede artmış risk altında olduğu görülmektedir.³⁵ Risk abartılı adrenarş olan grupta daha yüksektir. Bu gözlemler adrenal bezlerin ve overlerin kalıcı fonksiyonel hiperandrojenizme neden olacak steroidogenik bozukluğun erken bir belirtisinin prematür adrenarş olabileceğini düşündürmektedir.

PKOS; menstrüel düzensizlik, hirsutizm veya akne ve obezitenin değişik kombinasyonlarından oluşan bir sendromdur. Adolesan dönemde tanısı konulabilir ve erken

çocukluk döneminde öncü bulguları olabilir. Kadınlarda anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olup metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişimi açısından risklidir.¹⁵⁴

Klasik PKOS: 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 (Çizim15). Olguların sadece üçte birinde tam klinik tablo görülür.



Çizim 15. PKOS'un erken klinik bulguları. Klinik bulgular ilk gözlemlendiği gelişimsel evrenin altında sıralanmıştır. Oklar semptomların süresini göstermektedir.¹⁵⁵

Laboratuvar kriterleri ise hiperandrojenizmin biyokimyasal bulgularıyla ultrasonda polikistik over görülmesi veya LH düzeyinde artış veya LH/FSH oranının artmış olmasını gerektirir. Çizelge 4'de polikistik overde görülebilecek laboratuvar bulguları özetlenmiştir.

Çizelge 4. PKOS'da laboratuvar bulguları

✓ Polikistik overler
✓ Fonksiyonel Over Kaynaklı Hiperandrojenizm
✓ Fonksiyonel Adrenal Hiperandrojenizm
✓ İnsulin direnci
✓ LH fazlalığı

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.¹⁵⁴

PKOS'da görülen androjen fazlalığı fonksiyonel over kaynaklı hiperandrojenizm (FOH) veya fonksiyonel adrenal kaynaklı 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.¹⁵⁴ Diğer hiperandrojenizmle seyreden bozukluklar dışlandıktan sonra aşağıdakilerden ikisinin varlığı PKOS 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.

PKOS 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.

Polikistik Over Sendromu ve Metabolik Sendrom

PKOS kardiyovasküler komorbiditeler için artmış risk oluşturur.^{156,157} PKOS'lu hastalarda, kardiyovasküler risk faktörleri; hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, abdominal yağlanma, hiperlipidemi, hipertansiyon, endotelial disfonksiyon, yavaş seyirli ılımlı inflamasyon riski normal popülasyona göre artmıştır.¹⁵⁸ Bu riskler metabolik sendromun komponentleridir ve PKOS'u da bunun bir parçası haline getirir.

2.2.6. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom daha çok erişkinlerin sorunu olarak bilinirken son yıllarda çocukluk özellikle de adolesan döneminde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocuklarda metabolik sendrom sıklığındaki artış obezite sıklığındaki artışa paralel seyreder. Metabolik sendromun temelinde insülin direnci vardır ve bu vakaların önemli bir bölümünden tip 2 diyabet gelişmektedir.

Erişkinlerdeki çalışmalar metabolik sendroma giden süreçte temel yönlendiricinin IR olduğunu ve IR derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasında korelasyon olduğunu göstermektedir.^{159,160}

Çocuklarda insülin direncinin mekanizmasını anlamak için yapılan ileri çalışmalarda nükleer manyetik rezonans ile iskelet kasındaki trigliserid içeriği ölçülmüş ve obes adolesanlarda kas hücresi lipid içeriğinin belirgin olarak fazla olduğu ve lipid birikimi ile OGTT ikinci saat kan glukozu değerleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır.¹⁶¹ Son yıllarda ise metabolik sendrom ve tip 2 diyabet vakalarında C-reaktif protein ve TNF alfa gibi

enflamasyon mediatörlerinin arttığı, özellikle visseral obesitenin bir tür kronik enflamasyon yaratarak insülin direncine neden olduğu üzerinde durulmaktadır.

Metabolik sendrom, daha doğrusu insülin direnci ve buna bağlı artmış insülin salgılanması birçok doku ve organda kronik değişikliklere neden olmaktadır. Bunlar arasında santral obesite, deri çatlakları ve akantozis nigrikans gibi deri bulguları, akne, hirsutizm, frontal saç dökülmesi, astım gibi alerjik sorunlar, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi (VLDL ve trigliserid yüksekliği+HDL düşüklüğü), erken ateroskleroz, uzun boyluluk, fokal segmental glomeruloskleroz, hepatik yağlanma ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, over ve adrenal bezlerde aşırı androjen salgılanması sayılabilir.¹⁶²

Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı, araştırmalarda farklı tanımlar kullanıldığından karşılaştırma yapmak mümkün olmasa da genel sıklık %3-4 civarında olup erişkinlere göre düşüktür. ABD'deki erişkinlerde ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı %23,7, 20-29 yaş grubunda ise %6.7 bulunmuştur.¹⁶³ Çocuklarla ilgili ilk geniş çalışma Bogalusa Hearth Study kapsamında yapılmış, bu çalışmada vucut kitle indeksi (VKI), hipertansiyon, trigliserid/HDL ve açlık insülinin kendi gruplarına göre 75. persentilin üzerinde olması metabolik sendrom tanımı için kullanılmış ve metabolik sendrom sıklığı beyaz çocuklarda %4, siyahlarda %3 bulunmuştur.¹⁶⁴ Yapılan başka bir çalışmada obes adolesanlarda metabolik sendrom sıklığının tanı kriterlerine göre değiştiği, NCEP/ATPIII' e göre %19.5 iken, WHO kriterlerine göre %38.9 olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁵

Günümüzde metabolik sendrom ile ilgili yapılan çalışmalar ve araştırmalar çoğunlukla erişkin obezitesi ve erişkin diyabeti temel alınarak yapılmaktadır ve çocuklarla ilgili metabolik sendrom tanımlaması daha çok erişkinlerin hastalık tanımlama kriterlerinin modifiye edilmesiyle gerçekleşmektedir.^{166,167} Çocukluk yaşına göre uyarlanmış kriterler Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından belirlenmiştir.¹⁶⁸. Bu kriterler Çizelge 5' de görülmektedir.

Çizelge 5. Uluslararası Diyabet Federasyonu çocukluk çağı metabolik sendrom ölçütleri

Yaş	Obezite	Trigliserid	HDL –K	Kan Basıncı	Açlık glukoz
6-10	≥90 p				
10-16	≥90 p	≥150 mg/dL	<40 mg/dL	Sistolik ≥130 Diyastolik ≥85 mmHg	≥100 mg/dL veya bilinen tip 2 DM
>16	Bel çevresi Erkek te ≥94 cm, Kadında ≥80 cm	≥150 mg/dL ya da TG yüksekliği için tedavi alma	Erkek te <40 Kadında <50 mg/dL veya tedavi alıyor olma	Sistolik ≥130 Diyastolik ≥85 mmHg veya tedavi alıyor olma	≥100 mg/dL ya da bilinen tip 2 DM

Çocuklarda metabolik sendromun klinik özellikleri

1. Ailede diyabet, obezite, hipertansiyon, KAH ve inme hikayesi
2. Maternal gestasyonel diyabet hikayesi
3. SGA nadiren LGA
4. Astım/alerjik rinit
5. Prematür adrenarş
6. Adrenarştan kaynaklanan kırmızı(yeni) ve beyaz (eski) strialar
7. Adrenarş sırasında obezite oluşması veya artması
8. İstirahatte enerji kullanımının azalması
9. İstirahatte yağ/karbonhidrat oksidasyon oranının düşük olması
10. Akantozis nigrikans
11. Uzun boy/yalancı akromegali, pseudoakromegali
12. Hirsutizm/ergenlikte PCOS
13. Adipomasti/jinekomasti
14. Akut pankreatit
15. Hipertansiyon
16. Tip 2 DM
17. Prematür ateroskleroz

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı polikliniğine 2014 yılı mayıs sonuna kadar pubik ve/veya aksiller kıllanması 8 yaşından önce başlama şikayeti ile başvuran kız olguların kayıtlarına ulaşıldı. Çalışmaya toplam prematür adrenarş ön tanısı ile izleme alınmış 101 kız çocuk alındı ve poliklinik dosyaları incelendi. Tanı sonrası 10 yaşın üzerinde olduğu tespit edilen olgulara telefon ile ulaşılarak kontrole çağırıldı. Çalışma şeması retrospektif ve prospektif olarak iki ayrı plan dahilinde düzenlendi. Prematür adrenarş ön tanılı olguların değerlendirilmesi aşağıdaki plana göre yapıldı.

3.1. Prematür Adrenarş Ön Tanılı Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi

1-Başvuru Özellikleri: Çalışmaya alınan olguların şikayetlerinin başlangıç yaşı, başvuru yaşı ve başvuruya kadar geçen süre, başvurudaki boy ve kiloları dosya kayıtlarından elde edilerek kaydedildi. VKİ standart deviasyon skoru (SDS) Türk çocukları verilerine göre hesaplandı.¹⁷⁰ Tanner evresine göre yapılan pubertal evreleri ve Greulich Pyle¹⁶⁹ atlasına göre bakılan kemik yaşları kaydedildi. Kıllanma tipi, akne, hipertrikoz, ter kokusu, büyümede hızlanma gibi ek bulgu varlığı dosya kayıtlarından değerlendirildi. Kemik yaşı ileriliği hesaplandı. Kemik yaşı ileriliğinin hesaplamasında kemik yaşı ve kronolojik yaş desimale çevrilerek, kemik yaşından kronolojik yaş çıkarılarak bulundu. Kemik yaşı 1 yıldan ileri olan olgular ayrı bir grup olarak sınıflandırıldı. Hastalar WHO tanımına göre VKİ SDS'lerine göre normal (<+1SDS), fazla kilolu [(+1SDS- (+2SDS)] ve obez (>+2SDS) olarak gruplandı.¹⁷¹

2-Doğumla İlgili Özellikleri: Çalışmaya alınan tüm olguların gestasyon haftası (GH) ve doğum ağırlıkları kaydedildi. Gebelik haftası >37 GH term ve doğum ağırlığı >2500 gr ise normal tartılı olarak tanımlandı. Doğum haftasına göre kilo persantilleri Lubchenko matürite ve intrauterin büyüme eğrilerine göre değerlendirildi.¹⁷² Doğum haftasına göre doğum ağırlığı -2 SDS olan olgular SGA olarak değerlendirildi. Olgular SGA varlığına göre gruplandırıldı.

3-Aile Öyküsü: Ailede tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, hirsutizm, polikistik over varlığı, kilo problemi (obezite), dislipidemi varlığı kaydedildi.

4-Kan Biyokimyası ve Hormonal Değerler: Rutin kan tetkikleri ile değerlendirmeye alınan bazı olguların; total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserid düzeyleri kaydedildi. Lipid profil

bulgularının değerlendirilmesinde çocuklar için yayınlanmış rehberlerden yararlanıldı.^{173''} Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerine bakıldı. Bazal glukoz ve insulin değerleri, insulin direnci/duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanılan indekslere (FGIR, HOMA-IR, QUICKI) göre yapıldı. FGIR için 7, HOMA-IR için 2,5 QUICKI için 0,34 sınır değerler olarak kabul edildi.^{137,174''}

Başvurudaki FSH, LH, AS, DHEA-S, total testosteron, 17 OHP değerleri kaydedildi. DHEAS düzeylerine göre hastalar (<40; idiyopatik, 40 -130; tipik, 130-180; abartılı prematur adrenarş) gruplara ayrıldı.^{130''} Değerlendirmede DHEAS için 40 µg/dl, androstenedion için 0,75 ng/ml, 17-OHP için 2 ng/ml, total testosteron için 0,3 ng/ml sınır değer olarak kabul edildi.^{175,176''} ACTH uyarı testi sonucunda pik 17 OHP yanıtı kaydedildi. Geç başlangıçlı KAH tanısı için pik değer 10 ng/ml'nin üstü kabul edildi.^{91''}

3.2. Prematür Adrenarş Ön Tanılı Olguların PKOS ve Metabolik Sendrom Komponentleri Açısından Prospektif Değerlendirilmesi

Kliniğimizce prematür adrenarş ön tanısı ile izleme alınan ve tanı sonrası 10 yaşı geçen olgular telefon ile aranarak, polikliniğimize çağırıldı. Olguların rutin tetkikler planlandı. En az 12 saatlik açlık sağlanarak serum lipid düzeyi, açlık kan şekeri, açlık insülin değerlerine bakıldı. İnsülin direnci HOMA-IR ve QUICKI indeksleri kullanılarak hesaplandı. Oral glukoz tolerans testi yapıldı. Karaciğer fonksiyon testleri tarandı. Olguların DHEA-S, total testosteron, 17-OHP, AS, FSH, LH, E2 düzeyleri çalışıldı. PKOS açısından pelvik ultrasonografi yapıldı. Pelvis ultrasonografisinde polikistik over tanımı için; over volümü(volüm= 0,5 x uzunluk x genişlik x derinlik) 10 cc'nin üzerinde olması veya; 12 ya da daha fazla 2-8 mm çapında periferik dizilimli folikül kisti varlığı arandı.^{177''} Hirsutizm skorlaması Ferriman Gallwey skorlamasına göre yapıldı. Olguların metabolik sendrom varlığı açısından değerlendirilmesinde, Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun çocukluk çağı metabolik sendrom kriterleri kullanıldı.^{168''}

1-Başvuru Özellikleri: Kontrole çağırılan olguların, yaş, kilo (kg) ve boyları (m) ölçüldü. VKİ (kg/m²), VKİ-SDS ve boy SDS değerleri hesaplandı. Ağırlık SDS, boy SDS, VKI, VKI SDS'si ölçümlerinde Türk çocuklarının verilerinden yararlanıldı.^{170''} Karın çevresi olarak; arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap, kıyafetsiz olarak, aç karnına ayakta, normal bir ekspiryum yaptıktan sonra elastik olmayan bir mezura ile ölçüldü. En az yarım saat istirahati takiben supin pozisyonda sfingomanometre ile en az iki

ölçüm yapılarak kan basınçları ölçüldü. Rutin fizik inceleme ile puberte evrelemesi, hirsutizm, stria, akantozis nigrikans, akne ve komedon, hepatomegali varlığı kaydedildi. Olgular adet düzensizliği açısından sorgulandı. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri Amerikan Pediatri Akademisi'nin çocuklarda ve adolesanlarda yüksek tansiyon değerlerinin saptanmasında kullanılmasını önerdiği dördüncü rapor verileri ile değerlendirildi.¹⁷⁸ Kız ve erkeklerde bel çevresi percentil değerlerinde 7-17 yaş Türk çocuklarında bel çevresi percentil değerlerinden yararlanıldı.¹⁷⁹ WHO tanımına göre VKİ SDS <+1 normal, VKİ SDS (+1- +2 SDS) fazla kilolu, VKİ SDS > +2SDS obez olarak tanımlandı.¹⁷¹ Hirsutizm skorlaması Ferriman-Galway skorlaması kullanılarak yapıldı. Ferriman-Galway skoru>8 olanlar hirsut olarak kabul edildi.

2-Kan Biyokimyası ve Hormonal Değerler: Rutin kan tetkikleri olarak total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeylerine bakıldı. Lipid profil bulgularının değerlendirilmesinde çocuklar için belirlenmiş normal referans değerler kullanıldı.¹⁷³ Hastalar total kolesterol >200 mg/dl, LDL kolesterol >130 mg/dl, HDL kolesterol <50 mg/dl, Trigliserid için de >150 mg/dl olacak şekilde sınıflandırıldı.¹⁷³ ALT, AST için üst sınır 45 U/L alındı.⁵ Bazal glukoz ve insülin değerleri, insülin direnci/duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanılan indekslere (FGIR, HOMA-IR, QUICKİ) göre değerlendirildi. FGIR için <5,6, HOMA 3,16 sınır değer, QUICKİ için < 0,32 alt sınır değerleri kullanıldı.^{175,180} AS için 2,3 ng/ml, DHEAS için 340 µg/dl üst değer olarak alındı. Total testosteron için; pubertal dönemde 20-38 ng/dL, erişkin dönemde 10-55 ng/dL aralığı normal kabul edildi.^{5,175}

3-USG Verileri: Abdominopelvik ultrasonografileri yapıldı. Ultrasonografi sonuçlarına göre hastalar polikistik over uyumlu görünümü olanlar tespit edilmeye çalışıldı. PCOS tanısı için 2003 Rotterdam kriterleri; oligo veya anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları, pelvis ultrasonografisinde polikistik overlerin volümünün 10 cc'nin üzerinde olması veya 2-8 mm çapında periferik dizilimli >12 fazla folikül kistin varlığının görüntülenmesi olasılıklarından en az ikisinin varlığı arandı.¹⁷⁷

4- İstatiksel Analiz: İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler Ortalama +/- standart sapma ve medyan (25. persantil - 75. persantil) ve frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann-Whitney U Testi, Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi ve Post Hoc Jonckheere-Terpstra çoklu karşılaştırma Testleri ile kategorik değişkenler Pearson kıkare, Fisher kıkare ve Monte Carlo kıkare testi

değerlendirildi. Nümerik değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon katsayısı ile test edildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.



4. BULGULAR

Toplamda 101 prematür adrenarş ön tanılı olgu çalışmaya dahil edilmiştir. 4 olgu geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı almıştır.

4.1. Prematür Adrenarşlı Olguların Özellikleri

1-Başvuru Özellikleri: Olguların başvurudaki ortalama yaşı $7,82 \pm 1,1$ yaş (dağılım 4,25 - 12,1 yaş), şikayetlerin başlangıç yaş ortalaması $6,73 \pm 0,91$ yaş (dağılım 3,33 - 8,58 yaş) idi. Şikayetlerin başlangıcı ile başvuru arasında geçen ortalama süre $1,07 \pm 0,75$ yıl (dağılım 0- 4,66 yıl) idi.

Başvuru ağırlık SDS'si olguların %5,9'unda 2 SDS'nin üzerinde iken, -2 SDS'nin altında olgu izlenmedi. Boy SDS'si %6,9'unda 2 SDS'nin üzerinde iken diğer olgularda normal sınırlarda izlendi. VKI SDS olguların %4'ünde 2 SDS'nin üstünde, %21,8'inde 1 ile 2 SDS arasında, %74,3'ünde 1 SDS altındaydı. VKI SDS'i -2 SDS'nin altında olan olgu izlenmedi. Olguların başvurudaki boy SDS değerleri hedef boy SDS değerlerinden ileri derecede anlamlı yüksekti ($p < 0,001$). Olguların %35,6'sında ($n=36$) kemik yaşı takvim yaşından 1 yıldan daha ileri bulundu. Olguların başvuru antropometrik özellikleri aşağıdaki Çizelge 6'da verilmiştir.

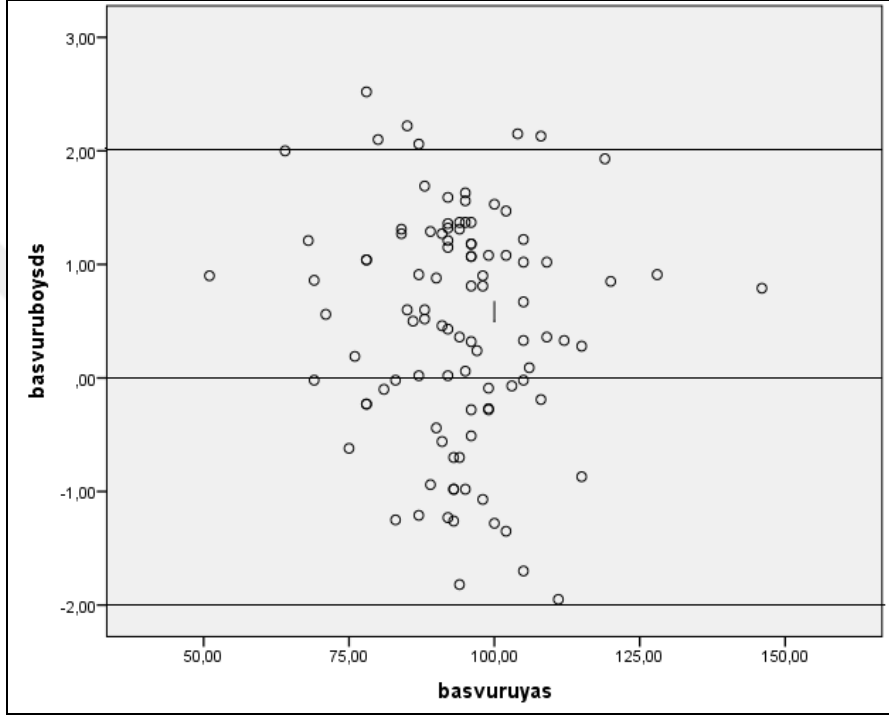
Çizelge 6. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvurudaki antropometrik özellikleri, ortalama ve standard sapma dağılımları

	N	Ort +/- SS	Dağılım
Ağırlık SDS	101	$0,51 \pm 0,92$	-1,56 - 3,11
Boy SDS	101	$0,46 \pm 1,01$	-1,95 - 2,52
VKI	101	$17,13 \pm 2,34$	13,1 - 25,9
VKI SDS	101	$0,40 \pm 0,88$	-1,91 - 2,85
Kemik yaşı	101	$8,40 \pm 1,29$	5-13
Kemik yaşı ileriliği	101	$0,44 \pm 0,71$	-1,06 - 3

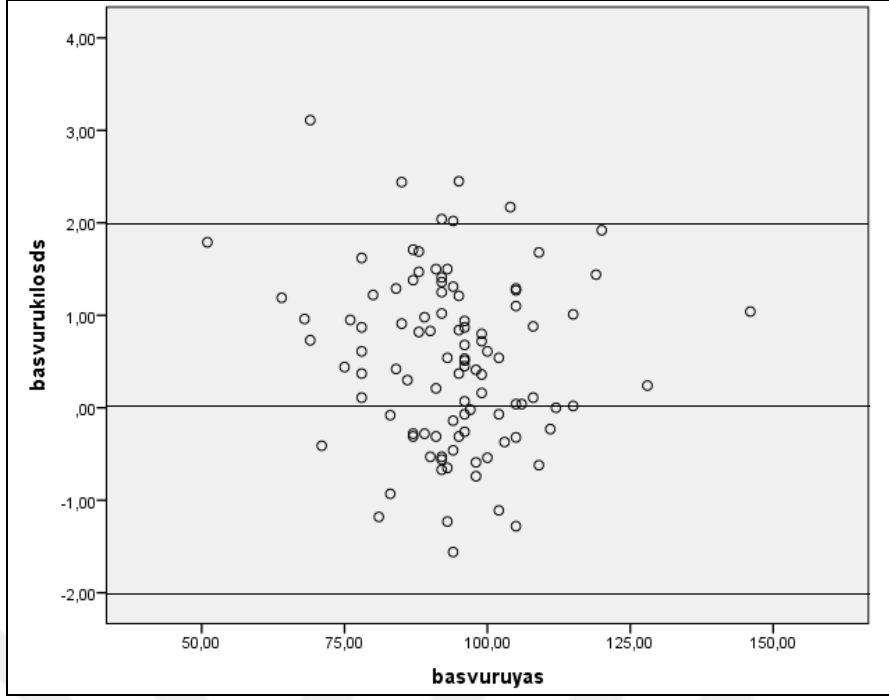
Çizim 16, 17, 18'de prematür adrenarş ön tanılı kızların boy, ağırlık, VKI SDS değerlerinin dağılımı görülmektedir.

Başvuruda olguların %38,6'sında sadece pubik, %6,9'unda sadece aksiller, %54,5'inde pubik ve aksiller kıllanma birlikte gözlemlendi. Olguların %4'ünde hipertrikoz, %5'inde akne,

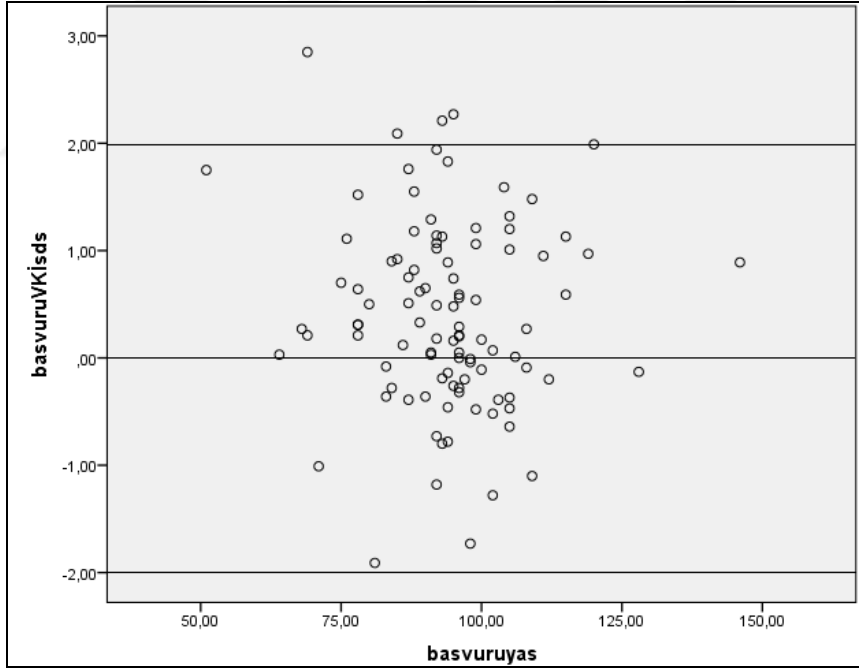
%25,7'sinde ter kokusu, %12,9'unda boy uzamasında hızlanma kaydedilmişti. Pubik kıllanma açısından olgular sınıflandırıldığında; 69 olguda (%68,3) evre 2, 21 olguda (%20,8) evre 3, 3 olguda (%3) evre 4 pubik kıllanma kaydedildi. Aksiller kıllanması açısından olgular sınıflandırıldığında; 40 olguda (%39,6) evre 1, 49 olguda (%48,5) evre 2, 12 olguda (%11,9) evre 3 aksiller kıllanma kaydedildi. Çizelge 7'de prematür adrenarş tanılı olguların başvuru puberta bulguları özetlenmiştir.



Çizim 16. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvurudaki boy SDS dağılımı (n=101)



Çizim 17. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvurudaki ağırlık SDS dağılımı (n=101)



Çizim 18. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvurudaki VKİ SDS dağılımı (n=101)

Çizelge 7. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvuru puberte bulguları

		n	%
Tüyenme Dağılımı	pubik	39	38,6
	aksiller	7	6,9
	pubik+aksiller	55	54,5
Akne		5	5
Hipertrikoz		4	4
Ter kokusu		26	25,7
Hızlı boy uzaması		13	12,9
Aksiller Tüyenme Evresi (Tanner)	Evre1	40	39,6
	Evre2	49	48,5
	Evre3	12	11,9
Pubik Tüyenme Evresi (Tanner)	Evre2	69	68,3
	Evre3	21	20,8
	Evre4	3	3

2. Doğumla İlgili Özellikler: Doğum haftası ve doğum kilosu bilinen 96 olgunun ortalama doğum haftası $37,7 \pm 1,7$ hafta (dağılım 31- 40 GH), doğum kilosu $3,160 \pm 612$ gram (dağılım 1500 -4500 gr) olarak saptandı. Olguların 9'u (%9,4) Lubchenko büyüme eğrilerine göre SGA olarak tanımlandı. SGA öyküsü olan olgular DHEA-S'a göre gruplandırılığında %33,3'ü abartılı adrenarş grubunda yer almaktaydı ve idiopatik adrenarş grubunda hiç olguya rastlanmadı. DHEA-S'a göre olgular sınıflandırıldığında SGA öyküsü olan olgularla olmayanlar arasında DHEAS'a göre dağılımda anlamlı farklılık izlenmedi.(p=0.061)

3. Aile Öyküsü: Tüm olguların aile öykülerine dosyalarından ulaşıldı. Olguların 62' sinde (%61,4) ailede herhangi bir risk faktörü saptanmazken, 27 olguda (%26,7) ailede tip 2 DM, 21 olguda (%20,8) ailede hipertansiyon, 10 olguda (%9,9) kardiyovasküler hastalık, 4 olguda (%4) obezite, 11 olguda (%10,9) hiperkolesterolemi, 5 olguda (%5) polikistik over varlığı, 6 olguda (%5,9) hirsutizm olduğu saptandı.

Ortalama hedef boy SDS (n=91) $-0,5 \pm 0,94$ (dağılım -2,61- 2,28) idi. Olguların annelerinin (n=61) menarş yaş ortalaması $12,5 \pm 1,1$ yaş (dağılım 9 -16 yaş) idi.

4. Biyokimyasal ve Hormonal Değerlendirme: Çalışmaya alınan olguların lipid parametreleri değerlendirildiğinde total kolesterol olguların %18,1'inde >200 mg/dl'nin, LDL kolesterol %9'unda >130 mg/dl'nin, HDL kolesterol %36'sında <40 mg/dl'nin, trigliserid

%9'unda >150 mg/ dl'nin saptandı. Aşağıdaki Çizelge 8'de prematür adrenarş tanılı olguların başvuruındaki lipid parametreleri, ortalama ve standart sapma değeri izlenmektedir.

Çizelge 8. Prematür adrenarş tanılı olguların başvuruındaki lipid parametreleri, ortalama ve standart sapma değeri

	n	Ort. +/- SS	Dağılım
Total kolesterol(mg/dl)	11	161,72±27,22	134-209
LDL kolesterol (mg/dl)	11	97,38±22,25	67-113
HDL kolesterol (mg/dl)	11	47,36±9,91	36-60
VLDL kolesterol (mg/dl)	11	16,65±10,62	9-47,4
Trigliserid (mg/dl)	11	85,10±55,73	45-237

VKI SDS' sine göre olgular normal (VKI<1), fazla kilolu ve obez (VKI>1) olarak iki gruba ayrılıp başvuru lipid parametreleri açısından incelediğinde anlamlı fark izlenmemiştir. (p>0,05) VKI SDS ile total kolesterol (r=0,66, p=0,02), LDL-K arasında (r=0,695, p=0,01) anlamlı korelasyon olup HDL-K, VLDL-K, Trigliseric arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan olguların 40'ında, açlık glukoz verileri ve HOMA, QUICKI, açlık glukoz/insülin (FGIR) indeksleri kullanılarak hesaplanan insülin direnci değerlendirilmesi sonucunda; altı olguda (%15) insülin direnci, beş olguda (%12,5) hiperinsülinemi saptandı. Olguların %7,1'inde açlık kan şekeri 100mg/dl'nin üzerinde, %12,5'sinde bazal insülin 15mIU/ml üzerinde, %15'inde HOMA-IR 2,5'un üzerinde, %15'sinde FGIR 7'nin altında, %22,5'inde QUICKI 0,34'ün altında bulundu. Çizelge 9'da prematür adrenarş tanılı olguların başvuruındaki insülin direnç parametreleri, ortalama ve standart sapma dağılımları izlenmektedir.

Çizelge 9. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvuru insülin direnç parametreleri, ortalama ve standard sapma dağılımları

	n	Ort. +/- SS	Dağılım
Açlık Glukoz (mg/dl)	70	86,84±8,82	55-119
Bazal İnsülin (mIU/ml)	40	10,23±14,23	2-73,95
Homa-IR	40	2,07±2,57	0,4-13,05
FGIR	40	17,70±12,14	0,74-45
QUICKI	40	0,36±0,04	0,26-0,45

VKI SDS' sine göre olgular normal, fazla kilolu ve obez olarak grublandırılıp insülin direnci/duyarlılığı parametreleriyle karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. VKI SDS insülin direnci/duyarlılığı parametreleriyle karşılaştırıldığında, HOMA-IR ile pozitif ($r=0,37$; $p=0,01$), FGIR ve QUICKI ile negatif (sırasıyla $r=-0,34$; $p=0,02$, $r=-0,38$, $p=0,01$) anlamlı korelasyon gösterdi. Ailesinde tip 2 diyabet öyküsü olanlarda insülin direnci/duyarlılığı parametreleri ailede diabet öyküsü olmayan olgulardan farklılık göstermedi. ($p>0,05$)

İnsülin direnci saptanan olgularda; bazal androjen ortalamaları, doğum tartıları, kemik yaşı, kemik yaşı kronolojik yaş farkı ve kan yağları açısından insülin direnci olmayan olgulardan farklılık izlenmedi. İnsülin direnci olan olgularda başvuru ağırlık SDS'i ve başvuru VKI SDS'i insülin direnci olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti. (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,011$)

Açlık insülin düzeyinin $15 \mu\text{IU/ml}$ sınır değerine eşit/altında ($n=35$) veya bu değer üzerinde olduğu prematür adrenarşlı olgular ($n=5$) karşılaştırıldığında bazal insülin değeri $15 \mu\text{IU/ml}$ üzerindeki olgularda başvuru kilo SDS ve başvuru VKI SDS'si anlamlı olarak yüksek bulundu. (sırasıyla $p=0,017$, $p=0,037$) Hiperinsulinemisi olanlar; bazal androjen ortalamaları, doğum tartıları, kemik yaşı, kemik yaşı kronolojik yaş farkı ve kan yağları açısından hiperinsulinemisi olmayanlardan farklılık göstermedi.

Açlık insülin düzeyi ile VKI SDS, kilo SDS ve serum total kolesterol düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla $r=0,426$, $p=0,006$; $r=0,445$, $p=0,004$; $r=0,77$, $p=0,009$) saptandı. Açlık insülin düzeyleri, başvuru androjen değerleriyle ve total kolesterol dışındaki diğer lipit parametreleri ile korelasyon göstermedi.

İnsülin direnç/duyarlılığı parametreleriyle (HOMA-IR, FGIR ve QUICKI), başvuru kilo SDS, başvuru VKI SDS, total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir. (sırasıyla $r=0,441$, $p=0,04$, $r=-0,43$, $p=0,06$, $r=-0,483$, $p=0,002$, $r=0,41$, $p=0,007$)

$r = -0,34, p = 0,03$, $r = -0,413, p = 0,008$, $r = 0,794, p = 0,006$, $r = -0,67, p = 0,032$, $r = -0,772, p = 0,009$).
Başvuru LDL-K ile HOMO-IR arasında anlamlıya yakın korelasyon izlenmiştir. ($r = 0,623, p = 0,054$) İnsülin direnç/duyarlılığı parametreleri ile bazal androgen değerleri, doğum tartısı ve total kolesterol dışındaki lipitler ile ilgili bir korelasyon saptanmamıştır.

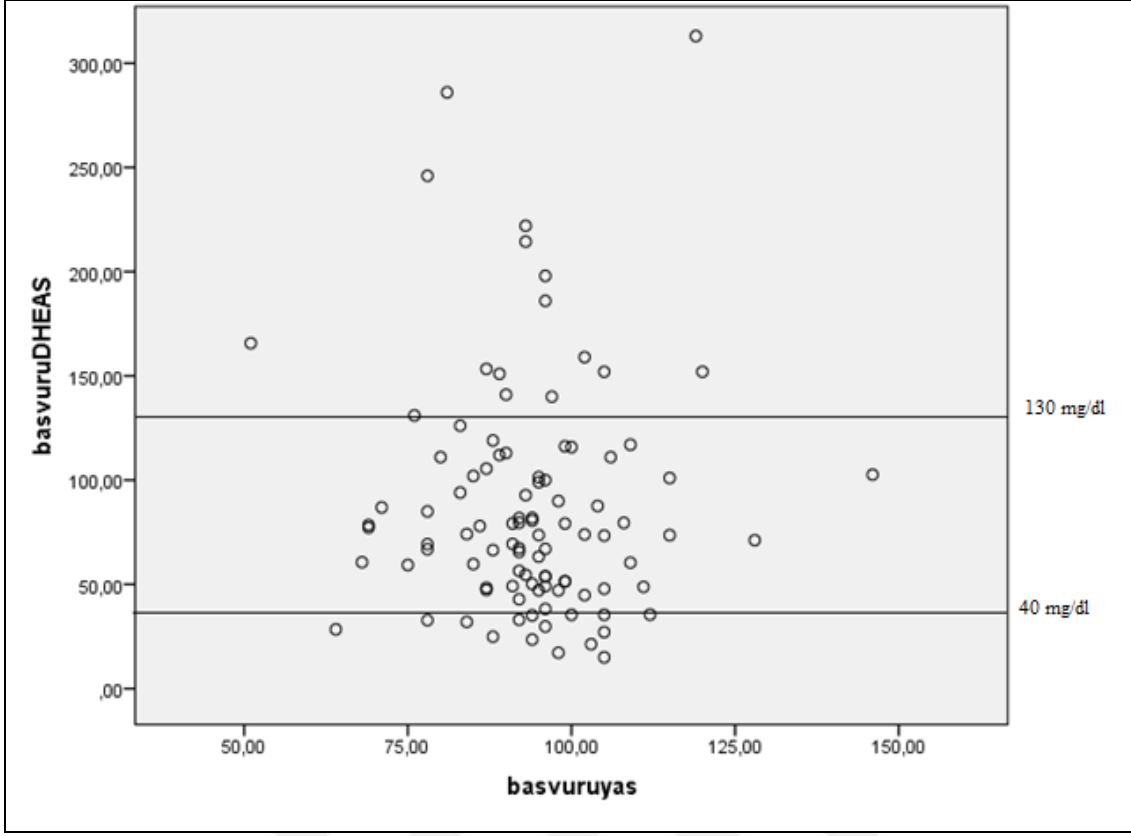
Çalışmaya alınan olguların (73 olgu) bazal 17-OHP değeri ortalaması $0,88 \pm 1,23$ ng/ml idi, 7 (%9,6) olgunun bazal 17- OHP düzeyi >2 ng/ml saptandı. 17 olguya (%16,8) ACTH uyarı testi yapılmış; test sonucunda dört olgu (%3,96) geç başlangıçlı KAH tanısı almıştır. ACTH testine pik 17-OHP yanıtı ortalaması $5,13 \pm 5,10$ ng/ml'dır.

Geç başlangıçlı KAH tanısı alan olguların bazal 17-OHP düzeyi $4,82 \pm 2,40$, ACTH uyarı testine pik yanıtı $11,4 \pm 6,84$ saptandı. Geç başlangıçlı KAH tanısı alan olguların başvuru DHEA-S düzeyi, $98,20 \pm 18,13$ µg/dl (dağılım 73,4-117 µg/dl), AS düzeyi; $2,73 \pm 1,61$ ng/ml (dağılım 0,65-4,47 ng/ml) saptandı. Geç başlangıçlı KAH'lı olguların tümünde aksiller ve pubik kıllanma birlikte izlendi. Pubik tüylenme evresi olguların yarısında evre 2, diğer yarısında evre 3 şeklinde idi.

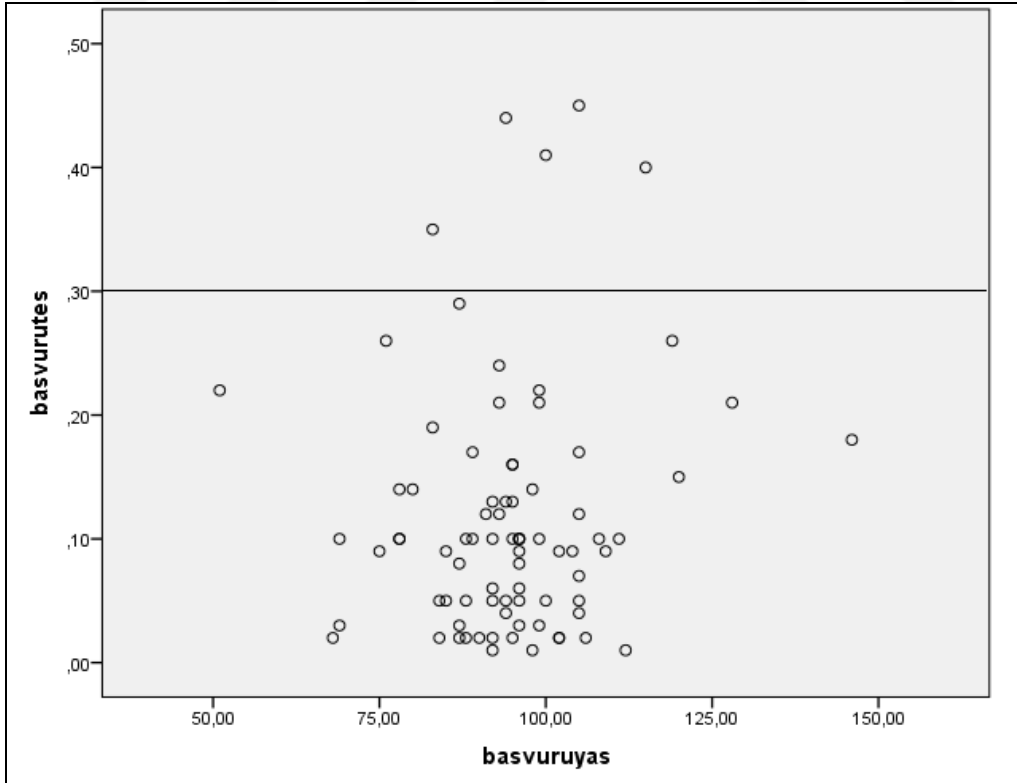
Olgular başvurudaki DHEA-S düzeylerine göre sınıflandırıldığında (n=99); 15 olguda (%15,1) DHEA-S değeri <40 µg/dl olması ile idiyopatik prematür adrenarş, 68 olgu (%68,6) 40-130 µg/dl aralığı ile tipik prematür adrenarş, 16 olgu (%16,1) 130-180 µg/dl aralığı ile abartılı prematür adrenarş olarak sınıflandırıldı. 22 olguda (%39,3) bazal androstenedion düzeyi $>0,75$ ng/ml, beş olguda (%6,2) total testosteron 0,3 ng/ml üzerinde izlendi. Çizelge 10 ve çizim 19, 20, 21'de prematür adrenarşlı olguların başvuru hormonal parametreleri ve dağılımları izlenmektedir.

Çizelge 10. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvuru hormon değerleri

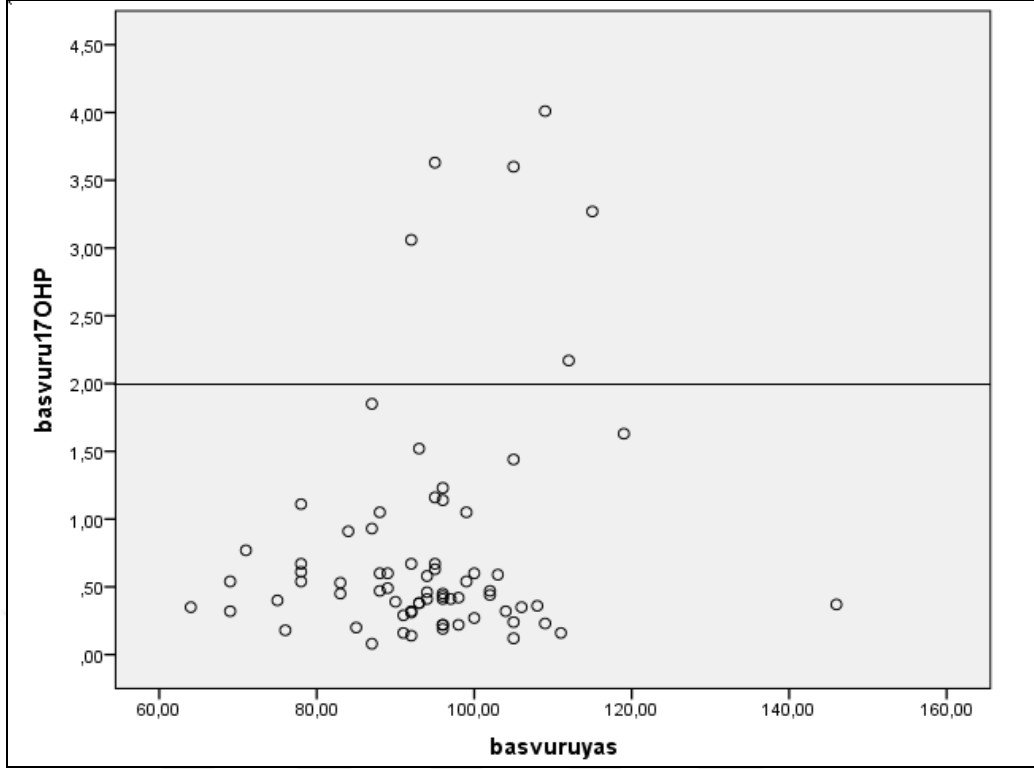
	n	Ort. +/- SS	Dağılım
DHEA-S (µg/dl)	99	$87,05 \pm 55,69$	15-313
Androstenedion (ng/ml)	56	$0,87 \pm 0,88$	0,02-4,47
Total testesteron (ng/ml)	81	$0,11 \pm 0,10$	0,01-0,45
Basal 17 OH Progesteron (ng/ml)	73	$0,88 \pm 1,23$	0,08-8,4



Çizim 19. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvurudaki DHEA-S dağılımı (n=99)



Çizim 20. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvurudaki testesteron dağılımı (n=81)



Çizim 21. Prematür adrenarş ön tanılı olguların başvuru yaşı ve 17OHP dağılımı (n=73)

Prematür adrenarş tanılı olgular serum DHEA-S düzeyine göre 3 guruba ayrılıp incelendiğinde; guruplar arasında şikayetlerin başlama yaşı, başvuru yaşı, kemik yaşı, kemik yaşı ileriliği, başvuru kilo ve VKI SDS'si, insülin direnç/duyarlılık parametreleri, kan yağları, doğum tartısı ve ortalama over volümü açısından fark izlenmedi. ($p>0,05$) Aşağıdaki Çizelge 11'de prematür adrenarş tanılı olguların başvuruda serum DHEA-S düzeyine göre sınıflanması ile ilgili bulgular özetlenmiştir.

Çizelge 11. Prematür adrenarş ön tanılı olgularda DHEA-S düzeyine göre sınıflama

	DHEA-S			P
	İdiopatik n=15 ort +/- SS	Tipik n=68 ort +/- SS	Abartılı n=16 ort +/- SS	
DHEAS($\mu\text{g}/\text{dl}$)	29,82 \pm 6,44	75,89 \pm 23,65	188,15 \pm 54,65	<0.001
Başlangıç yaşı	6,75 \pm 1,22	6,72 \pm 0,76	6,64 \pm 1,17	0,858
Başvuru yaşı	7,86 \pm 1,01	7,83 \pm 1,07	7,67 \pm 1,38	0,739
Doğum ağırlığı	3,30 \pm 0,52	3,13 \pm 0,57	3,15 \pm 0,86	0,624
Kemik yaşı	8,24 \pm 1,34	8,43 \pm 1,23	8,40 \pm 1,61	0,846
Kemik yaşı ileriliği	0,35 \pm 0,82	0,44 \pm 0,67	0,58 \pm 0,81	0,649
Kilo SDS	0,48 \pm 0,96	0,55 \pm 0,87	0,30 \pm 1,05	0,819
VKI SDS	0,34 \pm 0,82	0,41 \pm 0,87	0,32 \pm 0,98	0,924
Over Volümü	1,64 \pm 0,83	2,18 \pm 2,33	1,85 \pm 0,76	0,752
HOMAIR	1,88 \pm 1,27	2,20 \pm 2,95	1,33 \pm 0,35	0,777
FGIR	13,93 \pm 8,15	18,95 \pm 13,5	15,71 \pm 2,72	0,795
QUICKİ	0,35 \pm 0,03	0,36 \pm 0,05	0,36 \pm 0,01	0,819

Prematür adrenarş ön tanılı kızlarda serum DHEA-S düzeyi ile olguların yaşı ($r=-0,86$, $p=0,39$) ve bazal insulin düzeyleri ($r=0,069$, $p=0,67$) arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Açlık insülin düzeyleri idiyopatik grubda abartılı gruba göre yüksek olup fark anlamlı değildi. ($p=0,839$) DHEA-S düzeyi ile AS ve testesteron arasında pozitif korelasyon izlendi. ($r=3,15$, $p=0,018$, $r=0,40$, $p=0,0001$). DHEAS düzeyi ile kan yağları arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Hipertrikozu olanlarda bazal hormon düzeyleri diğerlerine göre yüksek olmakla birlikte olgu sayısı az olduğu için istatistiksel analizi yapılamadı (Çizelge 12).

Çizelge 12. Hipertrikozu olan/olmayan olguların hormon ortalamaları ve standart sapmaları

	Hipertrikozu olanlar	Hipertrikozu olmayanlar
DHEAS($\mu\text{g}/\text{dl}$) ort +/- SS	160,35 \pm 105,78	83,97 \pm 51,36
Androstenedion (ng/ml) ort. +/- SS	1,21 \pm 1,01	0,86 \pm 0,88
Total testesteron (ng/ml) ort. +/- SS	0,14 \pm 0,10	0,11 \pm 0,10
17 OH Progesteron (ng/ml) ort. +/- SS	1,01 \pm 0,87	0,88 \pm 1,24

Pubarş baslangıç yaşı, bazal 17-OHP düzeyi ile anlamlılığa yakın korelasyon ($r=0,22$, $p=0,06$) göstermiş olup ACTH uyarısına pik 17-OHP yanıtıyla anlamlı korelasyon bulunmadı. ($r=0,40$, $p=0,11$)

Bazal androjen düzeyleri ve ACTH'a 60. dakika pik 17-OHP yanıtıyla insulin direnci/duyarlılığı parametreleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Başvuru 17 OHP ile AS ve ACTH testine 60 dk 17 OHP arasında pozitif anlamlı korelasyon izlendi. ($r=0,538$, $p=0,00$, $r=0,90$, $p=0,00$)

Çizelge 13'de prematür adrenarş tanılı olguların VKI SDS değerine göre "normal", "fazla tartılı" ve "obez" olarak 2 gruba ayrılması ile başvuru bulguları, kemik yaşı, bazal hormon düzeyleri, insulin duyarlılığı/direnci parametreleri ve lipid profil bulguları karşılaştırma sonuçları görülmektedir. Gruplar arasında adrenarş bulgularının başlangıç yaşı ve başvuru yaşı arasında anlamlı farklılık yoktu. ($p=0,36$, $p=0,81$) Doğum ağırlığı VKI' i normal olan grupda daha düşük olmakla birlikte fark anlamlı değildi. ($p=0,561$) Bazal DHEA-S, AS ve 17-OHP düzeyleri arasındaki fark anlamlı değildi. ($p=0,671$, $p=0,176$, $p=0,174$) Bazal insulin düzeyleri obezlerde ve fazla tartılılarda normal olgulara göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,094$) HOMA-IR, FGIR ve OUCKI değerleri obez ve aşırı tartılı olgularda normal tartılı olgulara göre anlamlı farklılık ($p=0,1$) göstermedi. Grublar başvuru lipid parametreleri açısından incelendiğinde anlamlı fark izlenmemiştir.

Çizelge 13. Prematür adrenarş olgularının başvuru VKI SDS'ye göre sınıflaması

	VKI < 1 n=75 ort +/- SS	VKI ≥ 1 n=26 ort. +/- SS	P
VKI SDS	0,01±0,61	1,52±0,47	0,00
Başlangıç yaşı (yıl)	6,71 ±0,88	6,77±1,01	0,369
Başvuru yaşı (yıl)	7,84±1,08	7,74±1,19	0,816
Doğum ağırlığı (kg)	3,13±0,62	3,22±0,56	0,561
Kemik yaşı (yıl)	8,29±1,21	8,73±1,46	0,139
Kemik yaşı ileriliği (yıl)	0,36±0,64	0,67±0,85	0,09
DHEA-S (mg/dl)	88,45±58,50	82,93±47,25	0,671
Androstenedion (ng/ml)	0,77±0,72	1,13±1,18	0,176
Bazal 17 OH Progesteron (ng/ml)	0,70±0,71	1,36±2,01	0,174
Açlık kanşekeri (mg/dl)	87,0±8,31	86,45±10,22	0,72
Bazal İnsülin (mIU/ml)	6,50±4,70	16,45±21,45	0,09
HOMAİR	1,38±0,94	3,24±3,82	0,1
FGİR	20,64±13,28	12,81±8,23	0,11
QUİCKİ	0,37±0,04	0,34±0,04	0,1
Total kolesterol (mg/dl)	151,2±17,81	170,5±32,02	0,662
LDL K (mg/dl)	86,60±19,88	106,37±21,46	0,177
HDL K (mg/dl)	51,20±8,43	44,16±10,6	0,329
VLDL (mg/dl)	13,12±3,44	19,6±13,91	0,429
Trigliserid (mg/dl)	65,75±20,48	98,0±69,56	0,352

İlk başvuruda VKI ≥ 1 SDS olan fazla kilolu ve obez 26 olgudan oluşan grupta başvuru DHEA-S düzeyi 82,93±47,25 µg/dl olarak saptandı. VKI SDS'sine göre yapılan gruplandırmada, VKI ≥ 1 SDS ve < 1 SDS olan gruplar arasında; kemik yaşı ile kronolojik yaş farkının bir yıldan fazla olması ile anlamlı ilişki izlenmedi (p=0,09).

Kemik yaşı kronolojik yaş farkı bir yıldan fazla olan olgu grubunun %11,1 idiopatik, %69,4'ü tipik, %19,4'ü abartılı prematür adrenarş grubunda yer almaktaydı. Kemik yaşı kronolojik yaş farkı bir yıldan fazla ve az olan gruplar arasında, androjen düzeylerinin kıyaslandığında kemik yaşı ileri olan grupta androjenler yüksek izlendi, ancak iki grup

arasında anlamlı fark yoktu.(DHEAS yüksekliği $p=0,11$ total testoteron yüksekliği $p=0,20$ AS yüksekliği $p=0,29$ 17 OHP yüksekliği $p=0,20$) Kemik yaşı kronolojik yaş farkı bir yıldan fazla ve az olan gruplar arasında başvuru kilo SDS si kemik yaşı ileriliği olanda anlamlı olarak yüksekti.($p=0,03$) Grublar arasında doğum tartısı, VKI SDS, açlık kan şekeri, bazal insülün, insülün direnç/duyarlılık parametreleri, kan yağları ve over volümü açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Prematür adrenarş başlangıç yaşı 6 yaşındanda erken başlayanlar bir grup oluşturulup diğer prematür adrenarşlar ile karşılaştırıldığında; 6 yaşından sonra başlayanlarda AS ve 17 OHP anlamlı olarak yüksekti.($p=0,04$, $p=0,03$) 2 grub arasında doğum tartısı, VKI SDS, kemik yaşı ileriliği, açlık kan şekeri, bazal insülün, insülün direnç/duyarlılık parametreleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Başvuru kilo SDS' si şikayetleri 6 yaşından önce başlayanlarda istatistiksel olarak anlamlıya yakın olacak şekilde yüksekti.($p=0,051$)

Olguların ortalama over volümü ($n=44$) $2,08\pm 0,29$ cc, dağılımı $0,29-11,9$ cc olarak izlendi. Ortalama over volümü ile DHEAS, AS, testesteron ve 17 OHP arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi.(sırasıyla $r=0,02$ $p=0,88$, $r=0,08$ $p=0,66$, $r=-0,28$ $p=0,08$, $r=-0,15$ $p=0,37$) Açlık insülün ve ACTH testine 60. dk. 17 OHP yanıtı ile over volümü arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.(sırasıyla $r=-0,89$, $p=0,72$, $r=0,11$ $p=0,76$)

ACTH testine 60.dakika pik 17 OHP yanıtına göre 2'ye ayrılan olguların(60.dakika 17OHP yanıtı 2'nin altı ve üstü şeklinde) DHEA-S, testesteron, over volümü açısından anlamlı farklılık izlenmedi.($p=0,42$, $p=0,25$, $p=0,90$) ACTH testine 60 dakika 17 OHP yanıtı 2 ng/ml üstünde olan olgularda AS, bazal 17 OHP düzeyi ACTH testine 60 dakika 17 OHP yanıtı 2ng/ml altında olan olgulara göre anlamlı yüksek bulundu.($p=0,04$, $p=0,003$) ACTH testine 60.dakika 17 OHP yanıtına göre 2'ye ayrılan olgularda açlık kan şekeri ve insülün değerlerinde ve insülün direnç duyarlılık parametrelerinde anlamlı farklılık izlenmedi.

4.2. Prematür Adrenarşlı Olguların Prospektif Değerlendirme Bulguları

Prematür adrenarş tanısı alan 47 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı alma ile yeniden başvurusu arasında geçen ortalama süre $3,83\pm 1,58$ yıl (dağılım $0,33-6,75$ yıl) olarak saptandı. Olguların yaş ortalaması $11,96\pm 1,71$ yaş (dağılım $10,08-17,41$ yıl), kilo SDS $0,13\pm 0,93$ ($-1,74 - 2,04$), VKİ $19,3\pm 2,83$ ($13,9-26,30$), VKİ SDS $0,04\pm 0,87$ ($-2,27 - 1,91$), boy SDS $0,25\pm 0,96$ ($-2,01 - 2,23$) olarak saptandı. Olguların ortalama menarş yaşı $11,39\pm 0,73$

(dağılım 10-12,58), bel çevresi ortalaması 70,17±9,27 cm (dağılım 57,5-96) idi. Çizelge 14’de olgulara ait bulgular verilmiştir.

Çizelge 14. Prospektif değerlendirilmeye alınan olguların antropometrik özelliklerinin ortalama ve standart sapma dağılımları

	n	ortalama ± SS	dağılım
başvuru yaşı	47	11,96±1,71	10,08-17,41
geçen süre	47	3,83±1,58	0,33-6,75
kilo SDS	47	0,13 ±0,93	-1,74 -2,04
VKI	47	19,3±2,83	13,9-26,30
VKI SDS	47	0,04±0,87	-2,27- 1,91
Boy SDS	47	0,25 ±0,96	-2,01–2,23
Bel çevresi	47	70,17±9,27	57,5-96
Menarş yaşı	47	11,39±0,73	10-12,58

Olguların 18’inde (%39,1) hirsutizm saptandı. Olguların (n=47) hirsutizm skor ortalaması 8.19±8,08 (dağılım 0-25), hirsutizm saptanan olguların hirsutizm skor ortalaması ise 16,36±5,72 (dağılım 8-25) olarak değerlendirildi. Olguların 23’ünde (%48,9) akne komedon bulguları, 4’ünde (%8,5) stria varken, akantozis nigricansa olgularda rastlanmadı. Olguların 3’ünde (%18,7) adet düzensizliği izlendi. Pelvik USG yapılan 39 olgunun 23’ünün (%59) ultrason bulguları normal iken 16 olgunun (%41) polikistik over ile uyumlu görünümü vardı.

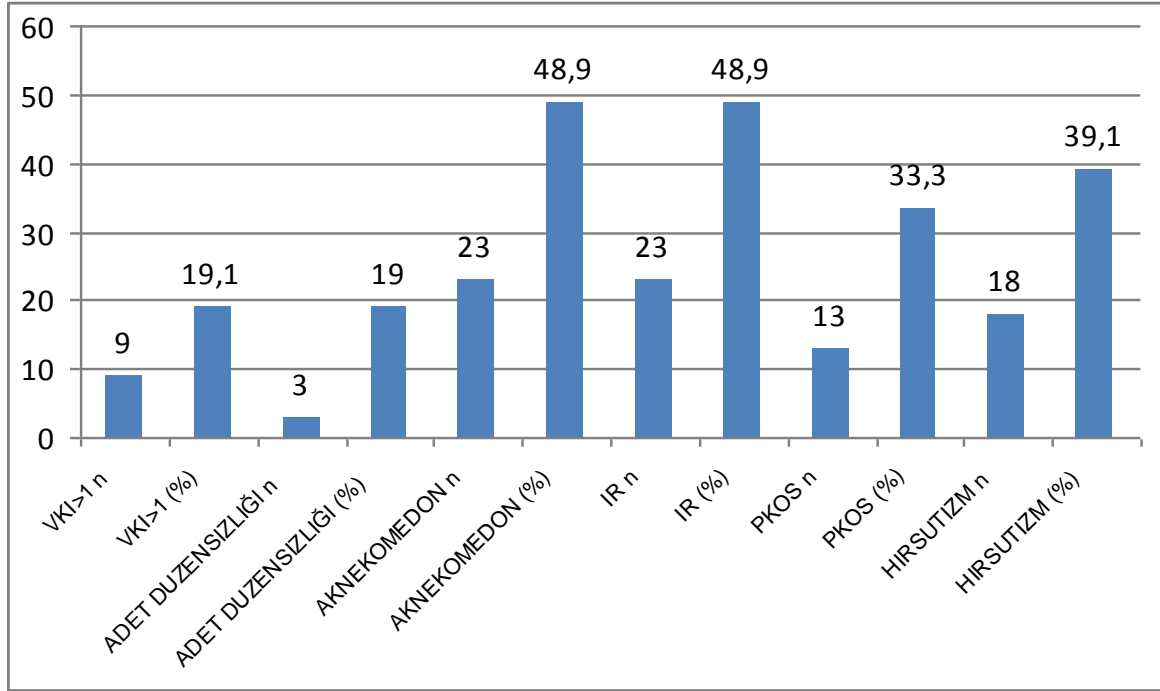
Çizelge 15’de olguların hormon değerleri ortalamaları ve standart sapma değerleri izlenmektedir.

Çizelge 15. Olguların hormonal değerlendirme sonuçları, ortalama ve standart sapma değerleri

	n	ortalama ± SS	dağılım
DHEAS (µg/dl)	47	169,97 ±94,88	79-448,73
AS(ng/ml)	47	2,17 ±1,29	0,69-6,54
17OHP(ng/ml)	47	2,05 ±1,04	1,42-3,56
testesteron(ng/ml)	47	38,64 ±30,71	2,68-148,3
FSH mIU/ml	47	5,01 ±2,27	1,44-8,73
LH mIU/ml	47	4,55 ±6,05	0,1-30,49
E2 mIU/ml	47	46,83 ±27,92	17-174,44

Olguların 14'inde (%29,8) DHEA-S düzeyi, 24'sinde (%51,1) AS düzeyi, 22'inde (%46,8) testesteron düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksekti.

VKI SDS'sine göre 47 olgu değerlendirildiğinde; 38 olgunun (%80,9) VKI<1 SDS, 9 olgunun (%19,1) VKI>1 SDS olduğu gözlemlendi. PKOS 13 olguda (%33,3) gözlemlendi. Aşağıdaki çizim 22'de olguların prospektif değerlendirme sonuçları izlenmektedir.



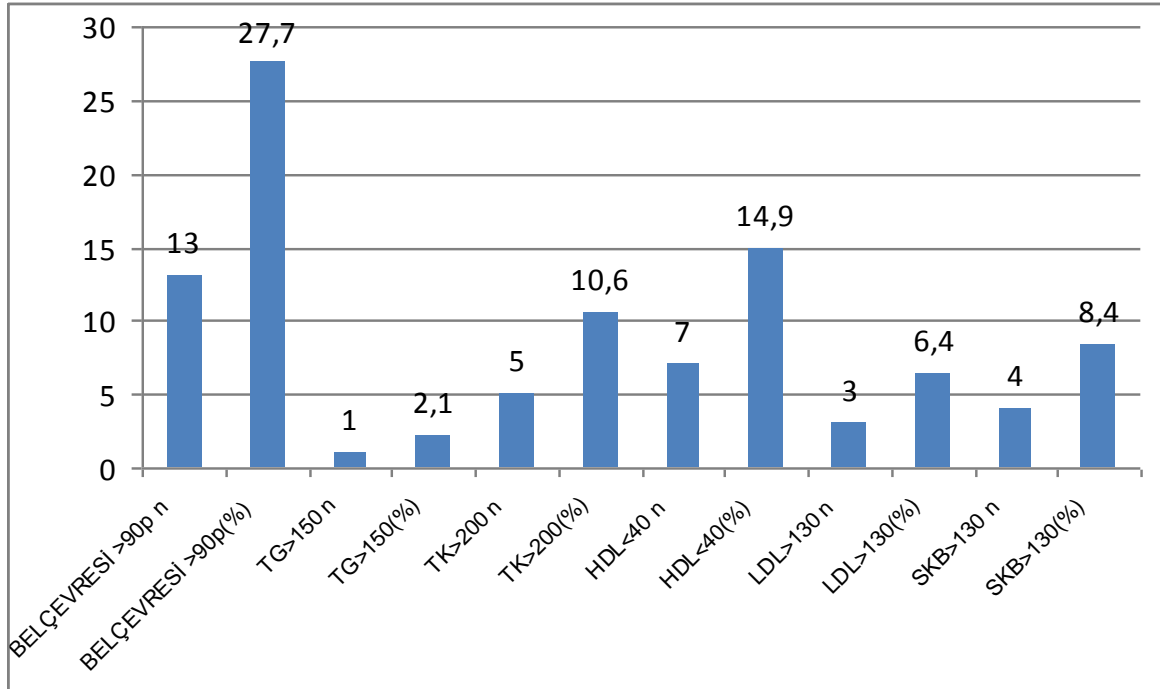
Çizim 22. Prospektif olguların değerlendirme sonuçları

Olguların 13'ünde (%27,7) bel çevresi 90 persantilin üstünde gözlemlendi. Sistolik tansiyon >130 'de 4 olgu (%8,9) varken diastolik tansiyonu >85 olan olguya rastlanmadı.(Çizim 23)

Olguların lipid parametreleri değerlendirildiğinde total kolesterol olguların %10,6'inde >200 mg/dl'nin, LDL kolesterol %6,5'inde >130 mg/dl'nin, HDL kolesterol %15,2'sinde <40 mg/dl'nin, trigliserid %2,2'inde >150 mg/ dl'nin saptandı. Olguların lipid değerleri aşağıdaki Çizelge 16'da izlenmektedir.

Çizelge 16. Prematür adrenarş tanılı olguların lipid parametreleri, ortalama ve standart sapma değerleri

	n	Ort. +/- SS	Dağılım
Total kolesterol(mg/dl)	47	155,10±28,11	117-224
LDL kolesterol (mg/dl)	46	85,99±29,02	48-157
HDL kolesterol (mg/dl)	46	51,45±14,39	34-119
VLDL kolesterol (mg/dl)	42	15,80±6,56	8,2-46
Trigliserid (mg/dl)	46	78,39±32,30	41-231



Çizim 23. Prospektif olguların değerlendirme sonuçları

Olguları başvuru VKI SDS göre normal, fazla kilolu ve obez olarak 2 gruba ayırıp güncel kan yağları arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı farklılık izlenmedi. Başvuru VKI SDS ile güncel LDL-K, VLDL-K, HDL-K, Trigliserid arasında anlamlı korelasyon izlendi. (sırasıyla $r=0,31$ $p=0,03$, $r=0,32$ $p=0,03$, $r=-0,29$ $p=0,05$, $r=0,29$ $p=0,04$)

Olguların açlık glukoz verileri ve HOMA, QUICKI, açlık glukoz/insülin indeksleri kullanılarak hesaplanan insülin direnci değerlendirmesi sonucunda; 23 olguda (%48,9) insülin direnci saptandı. Olguların %6,3'ünde açlık kan şekeri 100mg/dl'nin üzerinde, %48,9'unda HOMA-IR 3,16'un üzerinde, %61,7'sinde FGIR 5,6'nin altında, %38,2'inde QUICKI 0,32'ün

altında bulundu. Aşağıdaki Çizelge 17’ de prematür adrenarş tanılı olguların insülin direnç parametreleri, ortalama ve standart sapma dağılımları izlenmektedir.

Çizelge 17. Prematür adrenarşlı olguların insülin direnç parametreleri, ortalama ve standart sapma değerleri

	n	Ort. ± SS	Dağılım
Açlık Glukoz (mg/dl)	47	82,57±9,64	63-112
Bazal İnsülin (mIU/dl)	47	16,36±6,87	6,1-48,49
HOMA-IR	47	3,56±2,06	1,14-13,26
FGIR	47	5,86±2,70	1,56-17,38
QUICKİ	47	0,32±0,01	0,28-0,37

İnsülin direnci saptanan olguların 7’sinde (%30,4) VKI SDS >1, 16’sında (%69,6) VKI SDS <1 olarak izlendi. İnsülin direnci saptanan olguların 2’sinde (%9,5) sistolik tansiyon değeri>130 mmHg idi. İnsülin direnci olan olguların kan yağları değerlendirildiğinde olguların 3’ünde (%13) total kolesterol>200 mg/dl, 1’inde (%4,5) trigliserid>150 mg/dl, 3’ünde (%13,6) HDL <40 mg/dl izlendi.

İnsülin direnci saptanan olgular sistolik ve diastolik tansiyon yüksekliği, Total kolesterol, LDL-K, trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü açısından insülin direnci olmayan olgular ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi.(sırasıyla p=0,52, p=0,19, p=0,79, p=0,96, p=0,16, p=0,69)

İnsülin direnci olan olguların 9’unda (%39,1) hirsutizm, 1’inde (%11,1) adet düzensizliği, 4’ünde (%22,2) PKOS izlendi. İnsülin direnci olan olgularda PKOS ve hirsutizm gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.(p=0,307, p=1) İnsülin direnci olan grupta hipertansiyon ve dislipidemi gelişimi insülin direnci olmayan gruptan farklı değildi. (p=1)

İnsülin direnci olan olguların 8’inde (%34,8) DHEA-S düzeyi, 12’sinde (%52,2) AS düzeyi, 11’inde (%47,8) testesteron düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksekti. VKI SDS ‘ine göre aşırı kilolu ve obez olan grupta insülin direnci sıklığı anlamlılığa yakın olacak şekilde artmış bulundu.(P= 0,05)

Menstürasyonu başlayan olguların (n=16) 3 ‘ünde (%18,7) adet düzensizliği mevcutdu. Pelvik USG yapılan 39 olgunun 23’ünün (%59) USG bulguları normal iken 16 olgunun(%41) polikistik over ile uyumlu görünümü vardı. Olguların 13’ünde (%27,6) PKOS saptandı.

PKOS saptanan olguların(n=13) 2'sinde (%15,4) VKI SDS >1, 11'inde (%84,6) VKI SDS <1 olarak izlendi. PKOS saptanan olguların 1'inde (%8,3) sistolik tansiyon değeri>130 mmHg idi. Aşağıdaki Çizelge 18'de PKOS'lu olguların hormon değerleri izlenmektedir.

Çizelge 18. PKOS'lu olguların hormonal değerlendirme sonuçları, ortalama ve standart sapma değerleri

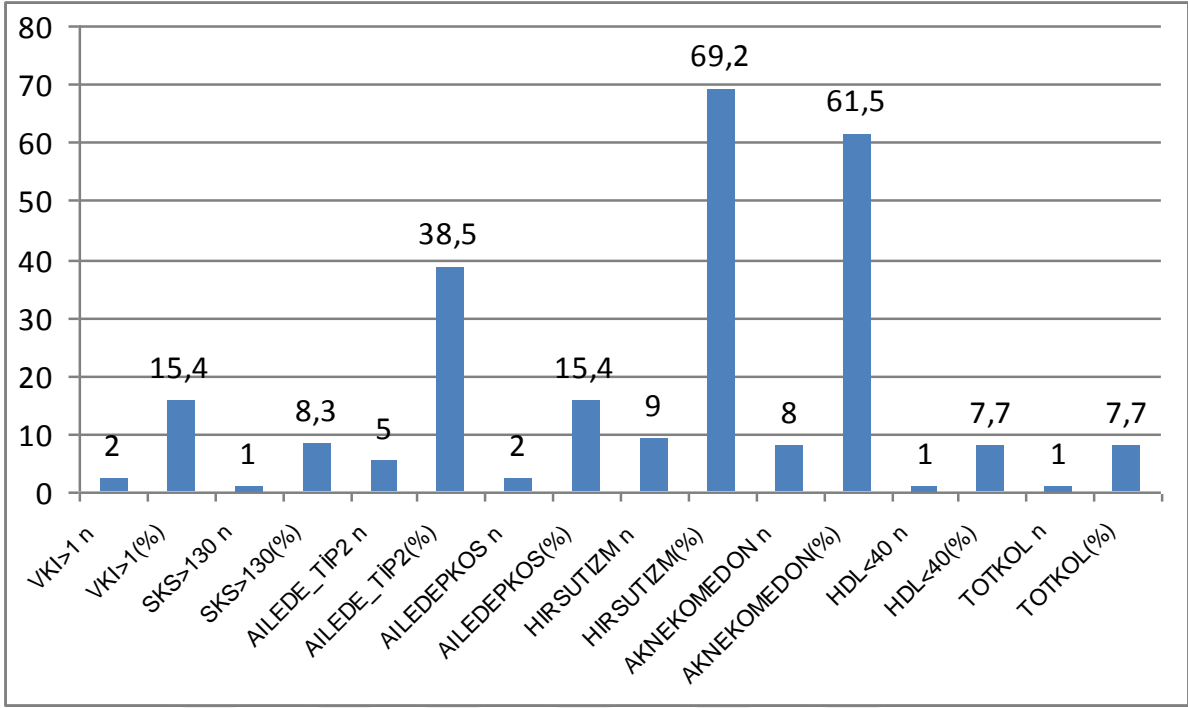
	n	ortalama± SS	dağılım
DHEAS (µg/dl)	13	210,18 ± 94,7	149,4-236,8
AS(ng/ml)	13	2,82 ± 1,53	1,47-3,27
17OHP(ng/ml)	13	2,17± 0,74	1,56-2,75
testesteron(ng/ml)	13	51,54 ± 34,69	26,8-57,7
FSH mIU/ml	13	5,08± 2,48	2,44-6,93
LH mIU/ml	13	6,24 ± 8,63	1,65-8,4
E2 mIU/ml	13	57,22 ± 38,62	33,36-66,19

PKOS saptanan olguların 6'sında (%46,2) DHEA-S düzeyi, 9'unda (%69,2) AS düzeyi, 9'unda (%69,2) testesteron düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksekti. PKOS olan olgularda testesteron, AS düzeyi PKOS olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti.(sırasıyla p=0,02, p=0,01)

PKOS'lu olguların 6' sında (%46,2) ailede herhangi bir risk faktörü saptanmazken, 5 olguda (%38,5) ailede tip 2 DM, 2 olguda (%15,4) ailede hipertansiyon, 3 olguda (%23,1) kardiyovasküler hastalık, 1 olguda (%7,7) obezite, 1 olguda (%7,7) hiperkolesterolemi, 2 olguda (%15,4) polikistik over varlığı, 2 olguda(%15,4) hirsutizm olduğu saptandı.

VKI SDS >1 olan olguların %28,5' inde PKOS tanısı mevcuttu. PKOS'lu olgularda hirsutizm sıklığı %69,2, akne komedon varlığında %61,5 idi.

PKOS olan olguların kan yağları değerlendirildiğinde olguların 1'ünde (%7,7) total kolesterol>200 mg/dl, 1'ünde (%7,7) HDL <40 mg/dl izlendi, trigliserid yüksekliği olan olguya rastlanmadı. Aşağıdaki çizim 24'de PKOS' lu olguların değerlendirme sonuçları görülmektedir.



Çizim 24. PKOS'lu olguların değerlendirme sonuçları

PKOS tanılı olgularda sistolik ve diastolik tansiyon yüksekliği, dislipidemi açısından PKOS tanısı olmayan olgulardan fark saptanmazken, hirsutizm gelişimi PKOS 'lu olgularda anlamlı olarak yüksekti.($p=0,03$) Obezite gelişimi açısından 2 grub arasında fark izlenmedi.($p=1$) PKOS tanılı olgularda insülin direnci ve açlık glukoz/insülin indeksleri açısından PKOS olmayan olgulardan farklı değildi. (sırasıyla $p=0,53$ $p=0,64$ $p=0,95$ $p=0,44$)

Çalışmaya alınan olguların 3 tanesinde SGA öyküsü mevcuttu. SGA öyküsü olanlarda PKOS ve hirsutizm % 66 sıklıkla izlenirken, insülin direnci izlenmedi. SGA öyküsü olan tüm olguların VKI SDS 'si <1 olup obezite ile bir ilişki saptanmadı. SGA doğum öyküsü ile PKOS ve hirsutizm arasında anlamlı ilişki saptanmadı.(sırasıyla $p=0,23$, $p=0,56$) SGA doğum öyküsü olan tüm olgularda DHEA-S, AS, testesteron yaşa ve cinsiyete göre yüksek bulundu.

Aile öyküsünde Tip 2 Diabet olan olguların ($n=20$) %55'inde insülin direnci, %26,3'ünde hirsutizm, %30'unda PKOS saptandı. Aile öyküsünde diabet olan olgular insülin direnci, PKOS ve hirsutizm gelişimi açısından aile öyküsü olmayanlar ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi.($p=0,56$, $p=1$, $p=0,12$)

İlk başvuruda DHEA-S değerine göre abartılı adrenarş olarak değerlendirilen ve sonradan değerlendirilmeye alınan 5 olgunun, % 60'ında PKOS, %80 hirsutizm, %60'ında insülin

direnci, % 40'ında VKI>1 SDS saptandı. İlk başvuruda DHEAS değerine göre abartılı adrenarş grubunda olan hastalarda, insülin direnci, PKOS, hirsutizm ve obezite gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(sırasıyla p=0,66, p=0,30, p=0,14, p=0,24)

Longitudinal izleme alınan 8 olgu VKI SDS'sine göre ilk başvuruda aşırı kilolu ve obez grubunda yer almakta idi. Bu olgular metabolik sendrom kriterleri açısından incelendiğinde; hipertansiyon % 25 (n=2) , dislipidemi % 25 (n=2) , insülin direnci % 75 (n=6), obezite ve aşırı kilolu olma % 75 (n=6), PKOS %37,5 (n=3), hirsutizm %37,5 (n=3) sıklıkla saptandı.

Olgular ilk başvuruda normal tartılı gruba göre söz konusu riskler açısından

karşılaştırıldığında, aşırı tartılı ve obez olma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(p=0,01)

Hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, PKOS ve hirsutizm açısından aşırı tartılı ve obez grubla, normal tartılılar arasında fark izlenmedi.(sırasıyla p=0,14, p=0,6, p=0,13, p=0,69, p=1)

OGTT yapılan olguların 5 'inde (% 10,6) bozulmuş glukoz toleransi tespit edildi ve diğer olgular normal olarak değerlendirildi. Bozulmuş glukoz toleransının bazal ve güncel DHEA-S ve VKI ile anlamlı ilişkisi gösterilememiştir.(sırasıyla p=0,51, p=0,22 p=0,95)

5. TARTIŞMA

5.1. Prematür Adrenarş Tanılı Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi

Pubik ve/veya aksiller cinsel kılların erken görünümü prematür adrenarş için ana veya tek klinik bulgu olarak kabul edilirdi.^{181''} 1970'lerden sonra yapılan çalışmalarda, prematür adrenarşlı çocuklarda androjen eyleminin diğer klinik belirtileri ortaya konulmuştur. Korth-Schutz ve ark.^{182''} pubik ve aksiller kıllanmanın yanı sıra erişkin tipi vücut kokusu varlığından bahsetmişlerdir. 1980'li yılların başlarında, bir Finlandiya grubu, prematür adrenarşlı 18 kızın klinik ve hormonal özelliklerini bildirdi. Bu çalışmada tanı aşamasındaki en sık görülen klinik bulgular, erken pubarş (10/18), hızlandırılmış statürel büyüme (10/18), akne veya komedon (8/18) ve yetişkin tip vücut kokusu (8/18) idi.^{128''} Daha büyük ve daha yakın zamanda yapılmış populasyon bazlı bir Fin çalışmasında, Utriainen ve ark.^{86''} 73 Kafkas çocukta görülen (63 kız, 10 erkek) prematür adrenarşın klinik belirtilerini analiz etti. Erişkin tip vücut kokusunun androjen eyleminin (deneklerin% 89'unda) en sık görülen klinik belirtisi olduğu ortaya çıktı. Pubik ve/veya aksiller cinsel kıl deneklerin sadece % 48' inde mevcuttu ve genellikle androjen eyleminin diğer belirtilerinden sonra gözlemlendi. Bizim çalışmamızda olguların %25,7' sinde yetişkin tip vücut kokusu izlendi. Ayrıca çalışmamızda olguların %4'ünde hipertrikoz, %5'inde akne, %12,9'unda boy uzamasında hızlanma kaydedildi.

Son zamanlarda yapılan birçok epidemiyolojik çalışma obezite, insülin direnci, plazma lipid anormallikleri, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların doğumda normale göre küçük olan ve muhtemelen intrauterin büyüme geriliğine bağlı SGA olan erişkinlerde daha sık gözlemlendiğini ortaya koymaktadır.^{144''} Birçok çalışmada, intrauterin büyüme geriliği olan olgularda, prematür adrenarşın sıklığında artış saptandığı ve büyüme geriliğinin derecesi ile orantılı olarak erişkin dönemde bu olgularda obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ve polikistik over sendromu gibi metabolik bozuklukların ortaya çıktığı gösterilmiştir.^{9,16, 47,64,131''} Çoğu çalışmada, düşük doğum ağırlığı çocukluk ve erken ergenlik dönemindeki artmış serum DHEA-S konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir.^{145-147''} Ong ve ark.^{148''} yaptıkları 8 yaşında ve her iki cinsiyetten çocuklardan oluşan büyük bir İngiliz kohortta, doğum ağırlığı SDS ve serum DHEA-S konsantrasyonları arasında sürekli bir ters ilişki olduğu bildirildi. Ibanez ve ark.^{79''} yaptığı retrospektif analizde kontrollere göre Katalan prematür pubarşlı kızlar düşük doğum ağırlıkları göstermişlerdir. Bunların aksine Güven ve ark.^{141''} ise prematür adrenarşlıları ateroskleroz açısından değerlendirdikleri bir çalışmada 24 kız olguda 13 kontrol olgusuna göre SGA doğum öyküsü açısından anlamlı fark

bulmamışlardır. Ibanez ve ark.¹⁸³ prematür adrenarş tanılı olgularda SGA oranını %27 bulmuştur. Neville ve Walker¹⁵⁰ 10. persentilin SGA için doğum ağırlığı sınırı olarak kullanıldığı Avustralyalı bir prematür adrenarş kohortunun retrospektif analizinde, SGA doğan denekler için yüksek (% 35) bir oran gösterdi. Charkaluk ve arkadaşları ise SGA oranını %18.5 olarak rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda SGA doğum öyküsü oranı Lubchenko büyüme eğrilerine göre %9,4 oranında saptandı. Bu düşüklüğün nedeni, bazı olgularda doğum haftası ve doğum kilolarının doğru kaydedilmemiş olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Prematür adrenarş neden olan biyokimyasal faktörler tam olarak netleşmemekle birlikte; DHEA, DHEA-S, androstenedion, testosteron ve bunların idrardaki metabolitleri olan 17-ketosteroid düzeylerinin kronolojik yaşa göre yüksek olması beklenen bulgudur.^{9,47} Bizim çalışmamıza katılan olguların % 84,7 'inde DHEAS düzeyi >40 µg/dl ve serum AS düzeyide olguların %39,3 'ünde 0.75 ng/ml üzerinde saptanmıştır. Likitmaskul ve ark.¹⁸⁴ yaptığı 88 olgulu bir retrospektif çalışmada DHEA-S ve AS düzeyleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulunmuştur.($r=0,62$, $p<0.001$) Bizim çalışmamızda da DHEA-S düzeyi ile AS ve testosteron arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.($r=0,315$, $p=0,018$, $r=0,40$, $p=0,0001$).Bu durum prematür adrenarşın hormonal değişkenleri göz önünde bulundurulduğunda, beklenen bir sonuçtur.

Adrenal androjen üretimindeki maturasyonel artış olarak kabul edilen adrenarş, DHEA-S artışıyla biyokimyasal olarak belirginleşmektedir. Orta çocukluk dönemi olarak kabul edilen 5-8 yaşlarında izlenen DHEA-S artışı puberta ile birlikte devam eder. Bizim çalışmamızda DHEA-S düzeyi ile yaş arasında pozitif korelasyon saptanmamıştır ve bu durum olguların yaş dağılımının benzer olması ile ilgili olabilir.

Prematür adrenarşlı olgularda yapılan bazı kohort çalışmalarında insülin seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş; fakat bazal veya uyarılmış glukoz konsantrasyonlarında anlamlı fark izlenmemiştir. Ibanez ve ark.¹⁸⁵ yaptığı çalışmada aynı pubertal evre ve kemik yaşına sahip kızlardan oluşan kontrol grubu ile obez olmayan prematür adrenarşlı Katalan kızlar karşılaştırıldığında, oral glukoz tolerans testi için artmış insülin cevabı ve azalmış SHBG seviyeleri bulundu. Uçar ve ark.¹⁸⁶ yaptığı bir çalışmada; fizyolojik konsantrasyonlarda insülünün DHEA-S sentezini artırıcı etki gösterdiğini bulmuştur. Uçar ve arkadaşları DHEA-S düzeyi ile açlık insülin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptamış olup, hiperinsülineminin adrenarş açısından önemli bir metabolik gösterge olduğunu düşünmüşlerdir. Yapılan bu çalışmaların aksine bazı çalışmalarda ise çocuklukta serum

DHEA-S düzeyleri ile insülin konsantrasyonları veya insülin direnç/duyarlılık parametreleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Corvalan ve ark.¹⁸⁷ 7 yaşındaki Şilili çocuklar üzerinde yaptığı nüfus tabanlı bir çalışmada, çocuklar yaş ve VKI açısından gruplar halinde ayrı ayrı analiz edildiğinde, metabolik parametreler (açlık plazma glukozu, insülin, HOMA-IR) yüksek ve normal DHEA-S grupları arasında benzer bulundu. Benzer şekilde, Ferran ve ark.¹⁸⁸ Brezilyalı çocuklar üzerinde yaptığı bir çalışmada, ortalama 12,1 yaşında prematür adrenarş nedeni prematür pubarş öyküsü olan kızlarda hiperinsulinizm veya insülin direnci açısından hiçbir bulgu yoktu. Bizim çalışmamızda ise DHEA-S düzeyi ile bazal insülin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. ($r=0,069$, $p=0,67$) DHEA-S düzeyine göre normal ve yüksek olarak grublandırıldığında gruplar arasında insülin direnç/duyarlılık parametreleri benzerdi.

DHEA-S 'in serum konsantrasyonu adrenarşın varlığı için en iyi göstergedir. Geleneksel olarak adrenarş 40 µg/dl 'den daha fazla DHEA-S düzeyi ile belirlenir. Çalışmamızda olgular başvurudaki DHEA-S düzeylerine göre sınıflandırıldığında %15,1'i idiyopatik prematür adrenarş, %68,6'ı tipik prematür adrenarş, %16,1'i abartılı prematür adrenarş olarak sınıflandırıldı. Litarüterde, abartılı adrenarş saptanan olgularda ileri kemik yaşı ve insülin direnci riskinde tipik ve idiyopatik gruba göre artış gösterilmiş olup¹⁸⁹, bizim çalışmamızda gruplar arasında kemik yaşı ileriliği ve insülin direnci parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

AA(Ö)leri ile aşırı kilo arasındaki ilişki üzerine hazırlanan ilk raporlarda, obez prepubertal kızların normal olanlardan daha yüksek serum DHEA-S konsantrasyonlarına sahip olma eğiliminde olduğu ve bu durumun obezite ile adrenal steroidogenezin olgunlaşması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.¹⁹⁰ Longitudinal çalışmalar, hem prepubertal hem de pubertal çocukların VKI artışının sağlıklı bir denekte DHEA-S idrar atılımındaki artış ile ilişkili olduğunu¹⁹¹ ve obez prepubertal ve erken pubertal erkek çocuklarda, AAÖ'lerin plazma konsantrasyonlarının kilo kaybı ile azaldığını göstermiştir.¹⁹² Böylece, obezitenin prematür adrenarş için bir risk faktörü olduğu ve yağ dokusunda oluşan değişikliklerin AAÖ sekresyonunu etkilediği görünüyor. Bu ilişki çeşitli çalışmalarda da teyit edilmiştir; en son olarak 2013 yılında 969 prepubertal çocuk üzerinde Şili'de Corvalan ve ark.¹⁸⁷ yaptığı bir çalışmada, serum DHEA-S konsantrasyonlarının total ve santral yağlanma göstergeleri ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çoğu raporda, kontrol gruplarına ya da genel nüfusa göre prematür adrenarşlı çocuklarda kiloluluk ve obezitenin daha sık olduğu bildirilmektedir. Neville ve ark.¹⁵⁰ yaptığı Avusturalyalı prematür pubarşlı çocukların retrospektif analizinde

ise, deneklerin % 65'i tanı sırasında kilolu ya da obezdi. Prematür adrenarşlı çocuklar üzerine Charkaluk ve ark.^{36''} yaptığı bir Fransız çalışmada, 4 yaşından büyük kızların % 32,5'inde ve 5 yaşından büyük erkeklerin % 46,4'ünde VKI SDS skoru >2'den fazlaydı. Litaratürde; prematür adrenarş tanılı olgularda obezite oranı %25 olarak rapor edilmektedir.^{193''} Papathanasiou ve ark.^{194''} yaptığı bir çalışmada 221 prematür adrenarşlı olgu VKI'larına göre normal, aşırı kilolu ve obez olarak grublara ayrılmış, obez ve aşırı ağırlıklı olanlarının oranı normal çocuklarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada olguların DHEAS ve AS düzeyleri obez ve aşırı ağırlıklı olgularda normal VKI' lı olgulara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaların aksine vücut ağırlığı ve adrenarş arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda vardır. Son zamanlarda Sopher ve ark.^{88''} bir Amerikan çalışmada, prematür adrenarşlı 35 prepubertal çocuğun ortalama VKI kontrol grubundaki 31 çocuğa benzer sonuçlandı. Ayrıca 7-12 yaşındaki çocuklar üzerinde Gonzales ve ark.^{195''} yapmış olduğu bir Perulu kesitsel çalışmada, VKI AAÖ düzeyleri ile ilişkili değildi. Bizim çalışmamızda prematür adrenarşlı olgu grubunun başvuru verileri ile yapılan değerlendirmesinde; olguların %21,8'inde VKI SDS'i >1 SDS olarak fazla kilolu saptanırken, %4'inde VKI SDS'i >2 SDS olarak obez saptanmıştır. Olguların %74,3'ünde VKI SDS <1'in altındaydı. Çalışmamızda ki obezite oranı litaratüre göre düşük çıkmıştır. Bizim çalışmamızdada aşırı kilolu ve obez olan grubla normal kilolu grubun verileri karşılaştırıldığında; DHEA-S, AS düzeyleri arasındaki fark anlamlı değildi. Olguların tamamının prematür adrenarş olması ve buna bağlı olarakda adrenal androgenlerinin yüksek olması bu sonuca yol açmış olabilir.

Ibanez ve ark.^{16''} yaptığı prematür adrenarş tanısı alan 81 kız olgunun katıldığı bir çalışmada VKI ile lipid parametreleri, insülün düzeyi ve kan basıncı değerleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda VKI SDS'sine göre olgular normal (VKI<1), fazla kilolu ve obez(VKI>1) olarak iki guruba ayrılıp başvuru lipid parametreleri açısından incelendiğinde anlamlı fark izlenmemiştir. (p>0,05) VKI SDS ile total kolesterol (r=0,662, p=0,026), LDL-K arasında (r=0,695, p=0,018) anlamlı korelasyon olup HDL-K, VLDL-K, Triglicerid arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. VKI SDS'sine göre olgular normal, fazla kilolu ve obez olarak grublandırılıp insulin direnci/duyarlılığı parametreleriyle karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi. VKI SDS insulin direnci/duyarlılığı parametreleriyle karşılaştırıldığında, HOMA-IR ile pozitif (r=0,37; p=0,01), FGIR ve QUICKI ile negatif (sırasıyla r=-0,34, p=0,02, r= -0,38, p=0,01) anlamlı korelasyon gösterdi. Çalışmamızda saptanan sonuçlar, çalışmaya alınan olguların çoğunun prepubertal

olmasından ve bu yaş grubunda hiperlipidemi, insülin direnç oranlarının düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Obez çocuklarda adrenal androgen düzeylerinin daha yüksek olduğu ve buna bağlı olarak pubertadan önce büyümede hızlanmanın izlendiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.^{190,194,196,197} Bizim çalışmamızda fazla tartılı ve obez olan gruba normal tartılı olan grub arasında DHEA-S, AS ve 17-OHP düzeyleri arasındaki fark anlamlı değildi. (p=0,671, p=0,176, p=0,174) Olguların tamamının prematür adrenarş olması ve tanı gereği olarak adrenal androgenlerin yüksek olması, çalışmanın retrospektif olması nedeniyle istatistiksel değerlendirmenin gücünün azalması buna yol açmış olabilir.

Prematür adrenarş tanılı olgularda kemik yaşında ilerleme(<+2SDS) gözlemlendiği literatürlerde bildirilmektedir.⁴⁷ Papathanasiou ve ark.¹⁹⁴ yaptıkları bir çalışmada obezitesi olanlarda, kemik yaşının normal tartılı olanlara göre anlamlı olarak artmış olduğunu bildirdiler. Obez prematür adrenarşlı olgularda kemik yaşının ileri olması bu olgulardaki hiperinsülinemi ve yüksek IGF-1 düzeyleri ile açıklanmaktadır.^{187,190} Bizim çalışmamızda aşırı tartılı ve obez olan gruba kemik yaşı ileriliği normal kilolu olan gruba göre daha fazla idi, ancak bu fazlalık istatistiksel anlamlılık yapacak kadar değildi.

Prematür adrenarş tanısı ile izlenen olgularda insülin duyarlılığında azalma, insülin direnci ve hiperinsülinemi oldukça sık bildirilmiştir. Kontrol grubuna göre yüksek insülin seviyeleri birçok prematür adrenarş kohortunda bulundu; fakat bazal veya uyarılmış glukoz konsantrasyonlarında hiçbir anlamlı fark bildirilmedi. Ibanez ve ark.^{16,185} aynı pubertal evre ve kemik yaşına sahip obez olmayan prematür adrenarşlı Katalan kızları, kontrol grubu ile karşılaştırmış ve oral glukoz tolerans testi için artmış erken insülin cevabı ve azalmış SHBG seviyeleri bulmuşlardır. Prematür adrenarşlı olgularda insülin direncinin erken tanınması ve diyet, ilaç tedavisi gibi yöntemlerle düzeltilmesi erişkin dönemde tip 2 diyabet gelişim riskini azalttığı, PKOS ve hipertansiyon gibi sorunları önlemesi açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır. Prematür adrenarş tanılı olgularda insülin direncini belirlemede birçok insülin direnç indeksi kullanılmakla birlikte, HOMA-IR, FGIR ve QUICKI pratikte insülin direncini belirlemede en sık kullanılan indekslerdir.^{9,166,198} Ibanez ve ark.¹⁶ prematür adrenarş tanılı olgular ile yaptığı çalışmada insülin düzeylerini ve insülin direnç parametrelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Yine Ibanez ve ark.^{17,131} yaptığı 24 prematür adrenarşlı kız olgu grubuna OGTT yaparak elde ettikleri sonuçlara göre insülin seviyelerinde artış bildirmişlerdir. Oppenheimer ve ark.¹⁹⁹ Afriko-Amerikan ve İspanyol kız olgularda yaptığı bir çalışmada insülin direncini % 47 gibi yüksek bir oranda saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda HOMA-IR, FGIR ve QUICKI indeksleri kullanılarak elde edilen verilere göre insülin direnci sıklığı %15 oranında saptanmıştır. İnsülin direnç oranının daha önceki çalışmalara göre düşük olması olguların yaşının küçük olması ve genetik özellikleri arasındaki farklılığından kaynaklanabilir. İnsülin direncinde etnik kökende sınır değer belirlenmesinde önemlidir, Arslanian ve ark.²⁰⁰ yaptığı çalışmada beyazlarda zencilere göre açlık insülin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur.

Prematür adrenarşlı olguların aile öykülerinde Tip 2 diyabet bulunması oldukça sık karşılaşılan bir durumdur.^{9,47,132} Bizim çalışmamızda olguların %26,7' sinde ailede Tip 2 diyabet olduğu saptandı. Ancak ailesinde tip 2 diyabet öyküsü olanlarda insülin direnci/duyarlılığı parametreleri ailede diabet öyküsü olmayan olgulardan farklılık göstermedi.

Prematür adrenarş tanıli olgularda hiperinsülenemi, insülin direnci dışında başka bir metabolik sorun olarak dislipidemide oldukça sık gözlenmektedir.^{16,44} İnsülin direnci ve lipid profil bozukluklarının birlikteliği erişkinlerde de birçok çalışmada gösterilmiş olup, insülin direncini azaltan ilaçlar kullanıldığında dislipideminin düzeltildiği çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır.^{44,185,201,202} Ibanez ve ark.¹⁸⁵ yaptıkları bir çalışmada prematür adrenarşlı Katalan kızları aynı pubertal evre ve kemik yaşına sahip kızlarından oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmışlar; serum trigliserid düzeylerinin ve LDL-K/HDL-K oranlarının yükselmiş olduğunu gözlemişlerdir. Güven ve ark.¹⁴¹ yaptığı prematür adrenarşlı kızlardan oluşan küçük bir Türk kohortunda, ortalama total kolesterol, LDL-K, VLDL-K, TK/HDL-K ve LDL-K/HDL-K oranları akran kızlardan oluşan kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve prematür adrenarşın ateroskleroz açısından risk faktörü olduğunu savunmuşlardır. Ferran ve ark.¹⁸⁸ prematür adrenarş öyküsü olan 53 Brezilyalı kız olgudan oluşan bir kohortta, deneklerin % 63,5'inde ortalama 12,1 yaşında anormal lipid profili olduğunu bildirmişlerdir. Silfen ve ark.²⁰³ yaptıkları bir çalışmada dislipidemi ve insülin direnci arasında ilişki saptamışlardır. Androgenlerin lipid profil bozukluklarına doğrudan etkileri olmadığı, hiperinsülinemi yoluyla dislipidemiye tetiklediği bildirilmiştir.^{17,135} Bizim çalışmamızda prematür adrenarşlı olguların lipid parametreleri değerlendirildiğinde olguların %18,1'inde total kolesterol yüksekliği , %9'unda LDL kolesterol yüksekliği , %36'sında HDL kolesterol düşüklüğü, %9'unda trigliserid yüksekliği saptandı. Ancak bizim çalışmamızda insülin direnci saptanan olgularda dislipidemi sıklığında anlamlı bir artış gözlenmedi. Bu durum olguların yaşlarının küçük olması ve tüm olguların prematür adrenarşlı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalışmamızda prematür adrenarş olguların açlık insülin

düzeyleri ve insülin direnç/duyarlılık parametreleri (HOMA-IR, FGIR ve QUICKI) ile total kolesterol arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir.(sırasıyla $r=0,77, p=0,009$, $r=0,794, p=0,006$, $r= -0,67, p=0.032$, $r=-0,772 p=0,009$) Çalışmamızda ayrıca VKI SDS ile total kolesterol ($r=0,662, p=0,026$), LDL-K arasında ($r=0,695, p=0,018$) anlamlı korelasyon bulunmuştur.

DHEA-S 'ın anti aterosjenik etkisi olduğu kırk yılı aşkın bir süredir vurgulanmasına karşın halen tam netlik kazanmamıştır.²⁰⁴⁻²⁰⁶ Erkeklerde DHEAS düzeylerinde yaşla birlikte olan azalmanın artmış ateroskleroz riskiyle birlikte olduğu öne sürülmüştür.²⁰⁶ Bizim çalışmamızda ise DHEA-S düzeyi ile kan yağları arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

Prematür adrenarşın erişkin boy prognozu üzerine etkisi ile ilgili olarak başlangıçta boy uzamasında hızlanmaya yol açtığı, fakat bu hızlanmanın erişkin boy üzerinde anlamlı ek kazanıma yol açmadığı vurgulanmaktadır.^{9,47,132} Çalışmamızdaki olguların boy SDS'si %6,9'unda 2'nin üzerinde iken diğer olgularda normal sınırlarda izlendi. Olguların başvuruındaki boy SDS değerleri hedef boy SDS değerlerinden ileri derecede anlamlı yüksekti. ($p<0,001$)

Prematür adrenarş tanılı olgularda büyüme hızı ve kemik yaşı, boy yaşı ile korele olarak ilımlı artmış rapor edilmektedir.¹¹³ Bizim çalışmamızda olguların %35,6' sında kemik yaşı takvim yaşından 1 yıldan daha ileri bulundu. Kemik yaşı kronolojik yaş farkı bir yıldan fazla olan olgu grubunun %11,1 idiopatik, %69,4'ü tipik, %19,4'ü abartılı prematür adrenarş grubunda yer almaktaydı. Kemik yaşı kronolojik yaş farkı bir yıldan fazla ve az olan gruplar arasında, androjen düzeylerinin kıyaslandığında kemik yaşı ileri olan grupta androjenler yüksek izlendi, ancak iki grup arasında anlamlı sonuç çıkmadı. (DHEA-S yüksekliği $p=0,11$ testoteron yüksekliği $p=0,20$ AS yüksekliği $p=0,29$ 17 OHP yüksekliği $p=0,20$) Bu bulgular, prematür adrenarşda androgen düzeyinin artışının kemik yaşı maturasyonu üzerine etkili olmadığını düşündürmüştür. Roseinfield ve ark.¹⁸⁹ yaptığı çalışmada da prematür adrenarş tanılı olgularda büyüme hızının ve kemik yaşının normal saptandığı vurgulanmıştır.

Erken cinsel tüylenme ile başvurusu olan hastaların % 80-95'i prematür adrenarş tanısı almakla birlikte % 5-20 arasında değişen oranlarda altta yatan nedenin klasik olmayan KAH olduğu görülmektedir.^{207,208} Prematür adrenarş tanılı olgularda izlenen androgen yüksekliği, büyüme ve gelişmede hızlanma, klasik olmayan KAH olgularında da olduğu için ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir. Accetta ve ark.²⁰⁹ yaptıkları çalışmada; prematür adrenarş ve klasik olmayan KAH olgularını antropometrik bulguları açısından karşılaştırılmış ve iki grub arasında farklılık olmadığı için ACTH testinin rutin olarak yapılması gerektiğini savunmuşlardır. Yapılan pek çok çalışmada prematür pubarş, adrenarş ve nonklasik KAH

klirik ayırımı çok net yapılamadığı için ACTH uyarı testinin tüm prematür pubarş, adrenarşlı gruba yapılması gerektiği vurgulanmıştır.^{112,207,210''} Bazı litaratürlerde kemik yaşı, boy yaşı oranı 1,2'nin üzerinde olan ve/veya artmış bazal androjen düzeyleri olan ve/veya kemik yaşında ilerleme, kistik akne ve sistemik virilizasyon bulgularıyla tanımlanan atipik prematür adrenarş klinik bulguları olan vakalarda ACTH testi yapılması önerilir.^{113''} Bizim çalışmamızda olguların %9,6 olgunun bazal 17 OH progesteron düzeyi 2 ng/ml üzerinde saptanmıştır. 17 olguya (%16,8) ACTH uyarı testi yapılmıştır. Ibanez ve ark.^{17''} prematür pubarşlı olgular için yapmış oldukları bir çalışmada olguların %7 sinde ACTH uyarı testi ile geç başlangıçlı KAH tanısı koymuşlardır. Bizim çalışmamızda da ACTH uyarı testi sonucunda dört olgu (%3,96) geç başlangıçlı KAH tanısı olarak litaratüre yakın bir değer bulunmuştur.

ACTH testinde heterozigot KAH taşıyıcılığı için kullanılan sınır değerler % 20 oranında normal kişilerde görülen değerler ile örtüşmektedir.^{211''} Hawkins ve ark.^{212''} yaptıkları bir çalışmada olguları ACTH testine göre nonklasik KAH, heterozigot KAH (taşıyıcı) ve normal olarak grublara ayırmış ve klinik bulguları açısından yaptığı karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı farklılık bulmamışlardır, ancak heterozigot KAH olarak yanıt aldığı grubun pubertada hirsutizm ve oligomenore açısından izlenmesi gerektiğini savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda ACTH uyarı testi yapılan olguların %47'si heterozigot KAH şeklinde yanıt vermiştir.

Knorr ve ark.^{213''} yaptıkları bir çalışmada ACTH testine 17 OHP yanıtı 2,6 ng/ml sınır değerinin üstünde ve altında olan olgular karşılaştırıldığında, androgen fazlalığına ilişkin klinik bulgular açısından farklılık gözlenmiş ve ACTH testinin heterozigot taşıyıcılık açısından duyarlı olduğu öne sürülmüştür. Schenk ve ark.^{214''} yaptıkları benzer bir çalışmada gruplar arasında başvuru bulguları ve androgen düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ACTH testine 60.dakika 17 OHP yanıtı 2'nin altında ve üstünde olan olgular şeklinde 2'ye ayırdığımızda grublarda DHEA-S, testesteron, over volümü açısından anlamlı farklılık izlenmedi.(p=0,42, p=0,25 , p=0,90) ACTH testine 60 dakika 17 OHP yanıtı 2 ng/ml üstünde olan olgularda AS , bazal 17 OHP düzeyi ACTH testine 60 dakika 17 OHP yanıtı 2ng/ml altında olan olgulara göre anlamlı yüksek bulundu.(p=0,04, p=0,003) ACTH testine 60.dakika 17 OHP yanıtına göre 2'ye ayrılan olgularda açlık kan şekeri ve insülün değerlerinde ve insülün direnç duyarlılık parametrelerinde anlamlı farklılık izlenmedi.

5.2. Prematür Adrenarş Tanılı Olguların Longitudinal Değerlendirilmesi

Intrauterin büyüme geriliğinin öncelikli olarak insülin direncini artırdığı, prematür adrenarş ve PKOS gibi klinik tablolara neden olduğu çalışmalarda bildirilmektedir.^{189''} Ibanez ve ark.^{74''} tarafından yapılan çalışmada SGA doğum öyküsü olan prematür adrenarşlı olguların izleminde PKOS riskinde artış olduğu gösterilmiştir. DHEA-S ve AS düzeyi yüksek olan prematür pubarşlı olguların kontrol grubları ile karşılaştırıldığında doğum kiloları anlamlı olarak düşük bulunmuştur.^{183''} Bizim çalışmamızda olguların longitudinal izlemi sonucunda değerlendirilmeye alınan üç olguda (%6,8) SGA öyküsü saptandı. Bu oran literatürde bildirilen %18,5, % 27 'ye göre düşüktür.^{183,215''} Bu düşüklüğün nedeni, bazı olgularda doğum haftası ve doğum kilolarının doğru kaydedilmemiş olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda SGA öyküsü olanlarda PKOS ve hirsutizm % 66 sıklıkla izlenirken, insülin direnci izlenmedi. SGA öyküsü olan tüm olguların VKI SDS 'si <1 olup obezite ile bir ilişki saptanmamıştır. SGA doğum öyküsü ile PKOS ve hirsutizm arasında anlamlı ilişki saptanmadı.(sırasıyla p=0,23, p=0,56) SGA doğum öyküsü ile obezite, PKOS ve insülin direnci ile anlamlı ilişki kurulamamasının sebebi olgu sayısının az olmasından yada olguların izlemdaki yaş ortalamalarının düşük olmasından kaynaklandığı düşünülerek daha uzun süreli izlem yapılması gerektiği düşünüldü. SGA doğum öyküsü olan olguların tamamında DHEA-S, AS, testesteron yaşa ve cinsiyete göre yüksek bulundu. Buda SGA doğum öyküsü olanların geç pubertal dönemde hiperandrojenizme yatkınlığı olduğu bilgisiyle örtüşmektedir.^{183''}

Prematür adrenarşlı kızlarda, prepubertal ve postpubertal dönemde, hirsutizm ve ultrasonografide overlerin polikistik görünümü normal popülasyona göre daha sıktır ve takip gerektirir.^{19''} Bu kızların postpubertal izleminde ovarian hiperandrojenizm, polikistik over sendromu riskinin normale göre 10 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve bu durum tanı anında yüksek DHEA-S ve AS düzeyi ile ilişkilendirilir.^{130''} Ibanez ve ark.^{130''} 35 prematür adrenarşlı kız olgu ile yaptıkları çalışmada 16 olgunun oligomenore, hirsutizm ve artmış androgen düzeyleri ile polikistik over sendromu kriterlerini karşıladığı, sekiz olgudada ultrasonografik polikistik over saptadığını bildirmişlerdir. Ibanez ve ark.^{216''} yaptıkları başka bir çalışmada prematür adrenarş tanılı kız olgularda menarşdan en az üç yıl sonra anovulator siklusların sıklığında artış rapor etmişlerdir. Roseinfield ve ark.^{189''} yaptıkları çalışmada da prematür adrenarş tanılı olgularda PKOS riskinde artış rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda olguların 18'inde (%39,1) hirsutizm saptandı. Olguların 23'ünde (%48,9) akne komedon bulguları, 3 'ünde (%18,7) adet düzensizliği izlendi. Pelvik USG yapılan 39 olgunun 23'ünün

(%59) USG bulguları normal iken 16 olgunun (%41) polikistik over ile uyumlu görünümü vardı. Bu değerler literatürle karşılaştırıldığında adet düzensizliği dışında literatüre göre yüksek bulunmuştur. Bu sonuç özellikle hirsutizm sorunu olan olguların poliklinik takiplerine devam etmesi, çalışmaya katılmaya daha istekli olması ve sonuç olarak çalışma grubunda daha yoğunlukta olmasından kaynaklanmaktadır. Adet düzensizliğinin daha az izlenmesi olguların yaş ortalamasının daha düşük olması ve menstürasyonun başlamamasından kaynaklı olabilir.

Prematür adrenarş tanısı aldığıında, ilk başvuru anındaki olguların androgen seviyelerindeki yükseklik ile postpubertal PKOS arasındaki korelasyon, ovarian ve adrenal steroidogenez mekanizmalarının kalıtsal bir disregülasyon sonucudur.¹⁸⁹ Buna göre başvuruda abartılı adrenarş grubunda olan olguların PKOS riski artmaktadır. Bizim çalışmamızda ilk başvuruda DHEA-S değerine göre abartılı adrenarş olarak değerlendirilen ve sonradan değerlendirilmeye alınan 5 olgunun, % 60'ında PKOS, %80 hirsutizm, %60'ında insülün direnci, % 40'ında VKI>1 SDS saptandı. İlk başvuruda DHEA-S değerine göre abartılı adrenarş grubunda olan hastalarda, insülün direnci, PKOS, hirsutizm ve obezite gelişimi tipik ve idiopatik adrenarş grubuna göre yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı. (sırasıyla p=0,66, p=0,30, p=0,14, p=0,24) Bu durumun olguların postpubertal izlem süresinin kısa olması ve olgu sayısının düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda PKOS saptanan olguların %46,2 DHEAS düzeyi, %69,2 AS düzeyi, %69,2 testesteron düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksekti.

Yapılan çok sayıda çalışmada PKOS ile obezite, insülün direnci, dislipidemi birlikteliği gösterilmekte olup; bu klinik tabloya neden olan asıl etkenin insülün direnci olduğu dikkat çekilmektedir.^{9,47,135} Bizim çalışmamızda fazla kilolu ve obez olan grupta %28,5 oranında PKOS saptanmıştır.

PKOS saptanan olguların (n=13) 2'si (%15,4) VKI SDS >1 olarak fazla kilolu ve obez olarak değerlendirildi. PKOS saptanan olguların 1'inde (%8,3) sistolik tansiyon değeri>130 mmHg idi. PKOS'lu olgularda hirsutizm sıklığı % 69,2, akne komedon varlığında %61,5 idi. PKOS olan olguların kan yağları değerlendirildiğinde olguların 1'ünde (%7,7) total kolesterol>200 mg/dl, 1'ünde (%7,7) HDL <40 mg/dl izlendi, trigliserid yüksekliği olan olguya rastlanmadı. PKOS tanılı olgularda sistolik ve diastolik tansiyon yüksekliği, dislipidemi açısından PKOS tanısı olmayan olgulardan fark saptanmazken, hirsutizm gelişimi PKOS 'lu olgularda anlamlı olarak yüksekti.(p=0,03) Obezite gelişimi açısından 2 grub

arasında fark izlenmedi. (p=1) PKOS tanılı olgular ile PKOS olmayan olgular insülin direnci açısından karşılaştırıldığında olgular arasında anlamlı farklılık izlenmedi. (p=0,53)

Ibanez ve ark.²¹⁷ yaptıkları bir çalışmada; prematür adrenarşlı olguların birinci derece akrabalarında; hiperandrojenizm ve gestasyonel diabetes sıklığında artış olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda PKOS'lu olguların birinci ve ikinci derece akrabalarında %38,5'inde ailede tip 2 DM, %15,4'ünde hipertansiyon, %23'ünde kardiyovasküler hastalık, %7,7'inde obezite, %7,7'inde hiperkolesterolemi, %15,4'ünde polikistik over varlığı, %15,4'ünde hirsutizm olduğu saptandı. Aile öyküsünde Tip 2 Diabetes olan olguların %55'inde insülin direnci, %26,3'ünde hirsutizm, %30'unda PKOS saptandı. Aile öyküsünde diabetes olanlar insülin direnci, PKOS ve hirsutizm gelişimi açısından aile öyküsü olmayanlar ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi. (p=0,56, p=1, p=0,12)

Prematür adrenarşlı olgular prepubertal dönemden başlayarak, artmış insülin seviyelerine sahiptirler.¹⁶ İnsülin direnci; kolesterol yüksekliği, trunkal obezite gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir.¹³⁴ Prematür adrenarşlı olgularda pubertede hiperinsülinemi ve artmış IGF-1 aktivitesi PKOS gelişimini uyarıcı faktörler olarak öne sürülmüştür. Prematür adrenarş öykülü olgularda postpubertal dönemde sağlıklı kontrollerle yapılan çalışmalarda, özellikle overian hiperandrojenizm birlikteliğinde, insülin direnci sıklığında artış saptanmıştır.^{135,218} Hiperinsülinemi pubertadan önce saptanabilir, pubertal gelişim sürecinde ve sonrasında devam edebilir. Bizim çalışmamızda prematür adrenarş tanısı almış 10 yaşın üstündeki 47 olguda açlık glukoz verileri ve HOMA, QUICKI, açlık glukoz/insülin indeksleri kullanılarak hesaplanan insülin direnci değerlendirilmesi sonucunda; 23 olguda (%48,9) insülin direnci saptanmıştır. Vugian ve ark.²¹⁹ yaptığı bir çalışmada; insülin duyarlılığı azalmış prematür adrenarş olguların daha yüksek VKI'ye sahip olduğu ve serum androgen düzeylerinin insülin direnci olmayan prematür adrenarşlı olgulara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda VKI SDS'ine göre fazla kilolu ve obez olan grupta insülin direnci sıklığı anlamlılığa yakın olacak şekilde artmış bulundu. (P= 0,05)

İnsülin direnci olan olgularda PKOS ve hirsutizm gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.(p=0,307, p=1)İnsülin direnci olan grupta hipertansiyon ve dislipidemi gelişimi insülin direnci olmayan gruptan farklı değildi. (p=1)Bu durum olguların izlem sürelerinin kısa olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Litaratürde; hiperandrojenizm ve insülin direnci olan prematür adrenarş öykülü olguların birinci derece akrabalarında Tip 2 DM sıklığının artmış olduğu saptanmış olup²¹⁷,bizim

çalışmamızda birinci ve ikinci derece akrabalarında Tip 2 DM öyküsü olan ve olmayan olgu grupları arasında IR gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Litaratürde aşırı tartılı ve obez olan prematür adrenarş tanılı kız olgularının postpubertal dönemde daha yüksek androgen düzeyine sahip olduğu belirtilmiştir.^{9” Ibanez ve ark.^{142”} prematür adrenarş tanılı olgularda yaptıkları bir çalışmada, olguların VKI anlamlı artış kaydedilmekle beraber, tüm puberta evrelerinde prematür adrenarş tanılı olgularda bel çevresinde, bel kalça oranında, abdominal yağlanmada kontrol grubuna göre anlamlı artış rapor edilmiş olup bu durum hiperinsülünemi ve hiperandrogenemiye bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda prepubertal dönemdeki verilere göre aşırı tartılı ve obez grubda yer alan olguların longitudinal izlem sonuçlarında, normal tartılı gruba göre aşırı tartılı ve obez olma durumu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(p=0,01) Hipertansiyon, dislipidemi, insülün direnci, PKOS ve hirsutizm açısından ilk başvuruda aşırı tartılı ve obez grubla, normal tartılılar arasında fark izlenmedi.(sırasıyla p=0,14, p=0,6, p=0,13, p=0,69, p=1) Bunun nedeni olguların büyük çoğunluğunun 10-13 yaş aralığında olması ve litaratürlerde belirtilen farklılıkların oluşabilmesi için daha uzun süreli izlem yapılması gerektiği düşünülmektedir.}

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı polikliniğinden takipli 101 prematür adrenarş ön tanılı olgu değerlendirilmiştir.

6.1. Prematür Adrenarş Tanılı Olguların Retrospektif Değerlendirme Sonuçları

1. Prematür adrenarş ön tanılı olgularda pubik ve/veya aksiller kıllanmanın ortalama başlangıç yaşı $6,73 \pm 0,91$ yaş (dağılım 3,33- 8,58 yaş) idi. Olguların başvuru ortalama yaşı $7,82 \pm 1,1$ yaş (dağılım 4,25- 12,1 yaş) idi. Şikayetlerin başlangıcı ile başvuru arasında geçen ortalama süre $1,07 \pm 0,75$ yıl (dağılım 0- 4,66 yıl) idi.

2. Başvuruda olguların %38,6'sında sadece pubik, %6,9'unda sadece aksiller, %54,5'inde pubik ve aksiller kıllanma birlikte gözlemlendi. Olguların %4'ünde hipertrikoz, %5'inde akne, %25,7'sinde ter kokusu, %12,9'unda boy uzamasında hızlanma kaydedilmişti. Pubik kıllanma açısından olgular sınıflandırıldığında; %68,3'ünde tanner evre 2, %20,8'inde tanner evre 3, %3'ünde tanner evre 4 pubik kıllanma kaydedildi. Aksiller kıllanması açısından olgular sınıflandırıldığında; %48,5'inde tanner evre 2, %11,9'unda tanner evre 3 aksiller kıllanma kaydedildi.

3. Başvuru ağırlık SDS'si olguların %5,9'unda 2 SDS'nin üzerinde iken, -2 SDS'nin altında olgu izlenmedi. Boy SDS'si %6,9'unda 2 SDS'nin üzerinde iken diğer olgularda normal sınırlarda izlendi. VKI SDS olguların %4'ünde 2 SDS'nin üstünde, %21,8'inde 1 ile 2 SDS arasında, %74,3'ünde 1 SDS altındaydı. VKI SDS'i -2 SDS'nin altında olan olgu izlenmedi. Olguların %35,6'sında kemik yaşı takvim yaşından 1 yıldan daha ileri idi.

4. Olguların başvurudaki boy SDS değerleri hedef boy SDS değerlerinden ileri derecede anlamlı yüksekti.

5. Olguların %9,4 Lubchenko büyüme eğrilerine göre SGA olarak tanımlandı. Bu değer litaratürlere göre daha düşüktür. DHEA-S'a göre olgular sınıflandırıldığında SGA öyküsü olan olgularla olmayanlar arasında DHEAS'a göre dağılımda anlamlı farklılık izlenmedi. (p=0.061)

6. Prematür adrenarş ön tanılı olguların %61,4'ünde ailede herhangi bir risk faktörü saptanmazken, %26,7'inde tip 2 DM, %20,8'inde hipertansiyon, %10,9'unda hiperkolesterolemi, %5'inde PKOS'u, %5,9'unda hirsutizm olduğu saptandı.

7. Prematür adrenarş ön tanılı olguların açlık glukoz verileri ve HOMA, QUICKI, açlık glukoz/insülin (FGIR) indeksleri kullanılarak hesaplanan insülin direnci değerlendirmesi sonucunda; %15' inde insülin direnci, %12,5'unda hiperinsülinemi saptandı. Olguların %7,1'inde açlık kan şekeri 100mg/dl'nin üzerinde, %12,5'inde bazal insulin 15mIU/ml üzerinde, %15'inde HOMA-IR 2,5'un üzerinde, %15'inde FGIR 7'nin altında, %22,5'inde QUICKI 0,34'ün altında bulundu.

8. İnsülin direnci saptanan olgular ve hiperinsülinemesi olan olgular; bazal androjen ortalamaları, kemik yaşı, kemik yaşı kronolojik yaş farkı ve kan yağları açısından insülin direnci olmayan ve hiperinsülinemesi olmayan olgulardan farklılık göstermedi. İnsülin direnci olan olgularda başvuru ağırlık SDS'i ve başvuru VKI SDS'i insülin direnci olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti.(sırasıyla p=0,005, p=0,011) Bazal insulin degeri 15 µIU/ml üzerindeki olgularda başvuru kilo SDS ve başvuru VKI SDS'si anlamlı olarak yüksek bulundu. (sırasıyla p=0,017, p=0,037)

Açlık insülin düzeyi ile VKI SDS, kilo SDS ve serum total kolesterol düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla r=0,426, p=0,006; r=0,445, p=0,004; r=0,77,p=0,009) saptandı. Açlık insülin düzeyleri, başvuru DHEA-S ve diğer androgen değerleriyle ve total kolesterol dışındaki diğer lipit parametreleri ile korelasyon göstermedi.

9. İnsülin direnç/duyarlılığı parametreleriyle (HOMA-IR, FGIR ve QUICKI) ,başvuru kilo SDS, başvuru VKI SDS, total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir.(sırasıyla r=0,441, p=0,04, r= -0,43 ,p=0.06, r=-0,483 p=0,002, r=0,41, p=0,007 r= -0,34, p=0.03 , r=-0,413 p=0,008, r=0,794, p=0,006 , r= -0,67,p=0.032 , r=-0,772 p=0,009). İnsülin direnç/duyarlılığı parametreleri ile bazal androgen değerleri, doğum tartısı ve total kolesterol dışındaki lipitler ile ilgili bir korelasyon saptanmamıştır.

10.Ailesinde tip 2 diyabet öyküsü olanlarda insulin direnci/duyarlılığı parametreleri ailede diyabet öyküsü olmayan olgulardan farklılık göstermedi.

11. Olgular başvurudaki DHEA-S düzeylerine göre sınıflandırıldığında %15,1'i DHEA-S değeri <40 µg/dl olması ile idiopatik prematür adrenarş, %68,6'ı 40-130 µg/dl aralığı ile tipik prematür adrenarş, %16,1'i 130-180 µg/dl aralığı ile abartılı prematür adrenarş olarak sınıflandırıldı. DHEA-S düzeyine göre 3 gruba ayrılıp incelendiğinde; gruplar arasında şikayetlerin başlama yaşı, başvuru yaşı, kemik yaşı, kemik yaşı ileriliği, başvuru kilo ve VKI SDS'si, insülin direnç/duyarlılık parametreleri, kan yağları, doğum tartısı ve ortalama over volümü açısından fark izlenmedi.(p>0,05)

Prematür adrenars ön tanılı kızlarda serum DHEA-S düzeyi ile olguların yaşı ($r=-0,86$, $p=0,39$) ve bazal insulin düzeyleri ($r=0,069$, $p=0,67$) arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. DHEA-S düzeyi ile AS ve testesteron arasında pozitif korelasyon izlendi. ($r=3,15$, $p=0,018$, $r=0,40$, $p=0,0001$). DHEAS düzeyi ile kan yağları arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Prematür adrenarş ön tanılı olguların %39,3'ünde androstenedion düzeyi $>0,75$ ng/ml, %6,2 total testosteron 0,3 ng/ml üzerinde izlendi.

12. VKI SDS' sine göre olgular normal, fazla kilolu ve obez olarak grublandırılıp insulin direnci/duyarlılığı parametreleriyle karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. VKI SDS insulin direnci/duyarlılığı parametreleriyle karşılaştırıldığında, HOMA-IR ile pozitif ($r=0,37$; $p=0,01$), FGIR ve QUICKI ile negatif (sırasıyla $r=-0,34$; $p=0,02$, $r=-0,38$, $p=0,01$) anlamlı korelasyon gösterdi.

13. VKI SDS' sine göre olgular normal ($VKI<1$), fazla kilolu ve obez ($VKI>1$) olarak iki gruba ayrılıp başvuru lipid parametreleri açısından incelediğinde anlamlı fark izlenmemiştir. ($p>0,05$) VKI SDS ile total kolesterol ($r=0,66$, $p=0,02$), LDL-K arasında ($r=0,695$, $p=0,01$) anlamlı korelasyon olup HDL-K, VLDL-K, Trigliserid arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

14. Prematür adrenarş tanılı olgular VKI SDS değerine göre "normal", "fazla tartılı" ve "obez" olarak 2 gruba ayırıp karşılaştırıldığında; gruplar arasında adrenarş bulgularının başlangıç yaşı ve başvuru yaşı arasında anlamlı farklılık yoktu. ($p=0,36$, $p=0,81$) Bazal DHEA-S, AS ve 17-OHP düzeyleri arasındaki fark anlamlı değildi. ($p=0,671$, $p=0,176$, $p=0,174$) Bazal insulin düzeyleri obezlerde ve aşırı tartılılarda normal olgulara göre yüksekdi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,094$) HOMA-IR, FGIR ve OUCKI değerleri obez ve aşırı tartılı olgularda normal tartılı olgulara göre anlamlı farklılık ($p=0,1$) göstermedi. Gruplar başvuru lipid parametreleri açısından incelendiğinde anlamlı fark izlenmedi.

15. Çalışmaya alınan olguların bazal 17-OHP değeri ortalaması $0,88\pm 1,23$ ng/ml idi, %9,6 olgunun bazal 17- OHP düzeyi >2 ng/ml saptandı. Olguların %16,8'ine ACTH uyarı testi yapılmış; dört olgu (%3,96) geç başlangıçlı KAH tanısı almıştır.

16. ACTH testine 60.dakika pik 17 OHP yanıtına göre heterozigot KAH taşıyıcılığı açısından sınır değer kabul edilerek 2'ye ayrılan olgularda (60.dakika 17OHP yanıtı 2'nin altı ve üstü şeklinde) DHEA-S, testesteron, over volümü açısından anlamlı farklılık izlenmedi. ($p=0,42$, $p=0,25$, $p=0,90$) ACTH testine 60 dakika 17 OHP yanıtı 2 ng/ml üstünde olan olgularda AS, bazal 17 OHP düzeyi ACTH testine 60 dakika 17 OHP yanıtı 2ng/ml altında olan olgulara göre anlamlı yüksek bulundu. ($p=0,04$, $p=0,003$) ACTH testine 60.dakika 17 OHP yanıtına

göre 2'ye ayrılan olgularda açlık kan şekeri ve insülün değerlerinde ve insülün direnç duyarlılık parametrelerinde anlamlı farklılık izlenmedi.

17. Kemik yaşı kronolojik yaş farkı bir yıldan fazla olan olgu grubunun %11,1 idiopatik, %69,4'ü tipik, %19,4'ü abartılı prematür adrenarş grubunda yer almaktaydı. Kemik yaşı kronolojik yaş farkı bir yıldan fazla ve az olan gruplar arasında, androjen düzeylerinin kıyaslandığında kemik yaşı ileri olan grupta androjenler yüksek izlendi, ancak iki grup arasında anlamlı sonuç çıkmadı.(DHEAS yüksekliği $p=0,11$ total testosteron yüksekliği $p=0,20$ AS yüksekliği $p=0,29$ 17 OHP yüksekliği $p=0,20$) Kemik yaşı kronolojik yaş farkı bir yıldan fazla ve az olan gruplar arasında başvuru kilo SDS si kemik yaşı ileriliği olanda anlamlı olarak yüksekti.($p=0,03$) Gruplar arasında doğum tartısı, VKI SDS, açlık kan şekeri, bazal insülün, insülün direnç/duyarlılık parametreleri, kan yağları ve over volümü açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

6.2. Prematür Adrenarş Tanılı Olguların Longitudinal Değerlendirilme Sonuçları

1. SGA öyküsü olanlarda PKOS ve hirsutizm % 66 sıklıkla izlenirken, insülün direnci izlenmedi. SGA öyküsü olan tüm olguların VKI SDS 'si <1 idi. SGA doğum öyküsü ile obezite, PKOS ve insülün direnci arasında anlamlı ilişki kurulamadı. SGA doğum öyküsü olan olguların tamamında DHEA-S, AS, testesteron yaşa ve cinsiyete göre yüksek bulundu. Buda SGA doğum öyküsü olanların geç pubertal dönemde hiperandrojenizme yatkınlığı olduğu bilgisiyle örtüşmektedir.

2. İlk başvurudaki DHEA-S değerine göre abartılı adrenarş olarak değerlendirilen ve sonradan değerlendirilmeye alınan olguların, % 60'ında PKOS , %80 hirsutizm, %60'ında insülün direnci, % 40'ında VKI >1 SDS saptandı. İlk başvuruda DHEA-S değerine göre abartılı adrenarş grubunda olan olgularda, insülün direnci, PKOS, hirsutizm ve obezite gelişimi tipik ve idiopatik adrenarş gurubuna göre yüksekti, ancak istatiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı. (sırasıyla $p=0,66$, $p=0,30$, $p=0,14$, $p=0,24$) Bu durumun olguların postpubertal izlem süresinin kısa olması ve olgu sayısının düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

3. PKOS tanılı olgularda sistolik ve diastolik tansiyon yüksekliği, dislipidemi açısından PKOS tanısı olmayan olgulardan fark saptanmazken, hirsutizm gelişimi PKOS 'lu olgularda anlamlı olarak yüksekti.($p=0,03$) Obezite gelişimi açısından 2 grub arasında fark izlenmedi. ($p=1$) PKOS tanılı olgular ile PKOS olmayan olgular insülün direnci açısından karşılaştırıldığında olgular arasında anlamlı farklılık izlenmedi. ($p=0,53$)

- 4.** Aile öyküsünde Tip 2 Diabet olan olguların %55'inde insülin direnci, %26,3'ünde hirsutizm , %30'unda PKOS saptandı. Aile öyküsünde diabet olanlar insülin direnci, PKOS ve hirsutizm gelişimi açısından aile öyküsü olmayanlar ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi. (p=0,56, p=1, p=0,12)
- 5.** VKI SDS'ine göre aşırı kilolu ve obez olan grupta insülin direnci sıklığı VKI normal olan gruba göre anlamlı olacak şekilde artmış bulundu. (P= 0,05)
- 6.**İnsülin direnci olan olgularda PKOS ve hirsutizm gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.(p=0,307, p=1)İnsülin direnci olan grupta hipertansiyon ve dislipidemi gelişimi insülin direnci olmayan gruptan farklı değildi. (p=1)Bu durum olguların izlem sürelerinin kısa olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.
- 7.** Prepubertal dönemdeki verilere göre aşırı tartılı ve obez grupta yer alan olguların longitudinal izlem sonuçlarında, normal tartılı gruba göre aşırı tartılı ve obez olma durumu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,01) Hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, PKOS ve hirsutizm açısından ilk başvuruda aşırı tartılı ve obez grubla, normal tartılılar arasında fark izlenmedi. (sırasıyla p=0,14, p=0,6, p=0,13, p=0,69, p=1)

7. ÖZET

PREMATÜR ADRENARŞLI KIZ OLGULARIN BAŞLANGIÇ ÖZELLİKLERİ VE POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE/VEYA İNSÜLİN DİRENCİ GELİŞTİRME RİSKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Prematür adrenarş; kız çocuklarında 8, erkek çocuklarında 9 yaşından önce başlayan pubik kıllanmadır. Çalışmamızın amacı; Prematür adrenarş tanısı alan hastaların başvuruadaki antropometrik ölçümlerinin, hormonal parametrelerinin incelenmesi, metabolik sendrom bileşenleri (hipertansiyon, obezite, insülin direnci, hiperlipidemi), adet düzensizliği, hirsutizm, polikistik over sendromu açısından irdelenmesi ve ayırıcı tanıda geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan olguların tespitidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya prematür adrenarş ön tanısı ile izleme alınmış 101 kız çocuk alındı ve poliklinik dosyaları incelendi. Boy, kilo, Tanner evre, kemik yaşı, doğumla ilgili özellikleri, aile özellikleri, hormonal parametreleri, kan yağları, glukoz ve insülin değerleri kaydedildi. Tanı sonrası 10 yaşı geçen 47 olgunun fizik muayenesi, boy, kilo, tansiyon, karnı çevresi ölçümü ve hirsutizm skorlaması yapıldı. Lipid düzeyi, şeker ve insüline bakıldı. Şeker yükleme testi yapıldı. Olguların DHEA-S, total testosteron, 17-OHP, AS, FSH, LH, E2 düzeyleri çalışıldı. PKOS açısından pelvik ultrasonografisi yapıldı.

Bulgular: DHEA-S düzeyine göre idiopatik, tipik ve abartılı adrenarş olarak sınıflandırılan gruplar arasında kemik yaşı ileriliği, insülin direnç/duyarlılık parametreleri, kan yağları, açısından fark izlenmemiştir. VKI SDS'sine göre olgular normal, fazla kilolu ve obez olarak gruplandırılıp; insülin direnç/duyarlılık parametreleri, lipit parametreleri, adrenal androgen düzeyleri ve kemik yaşı ileriliği açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. İnsülin direnci saptanan olgularda; bazal androjen ortalamaları, kemik yaşı ileriliği ve kan yağları açısından insülin direnci olmayan olgulardan farklılık izlenmedi. Olguların %9,4'ü SGA olarak tanımlandı. ACTH uyarı testi sonucunda dört olgu (%3,96) geç başlangıçlı KAH tanısı aldı.

10 yaşını geçen olguların yeniden değerlendirilmesinde; VKI SDS 'ine göre fazla kilolu ve obez olan grupta insülin direnci sıklığı anlamlı olacak şekilde artmış bulundu. İnsülin direnci olan olgularda PKOS, hirsutizm, hipertansiyon ve dislipidemi insülin direnci olmayan gruptan farklı değildi. PKOS tanılı olgularda insülin direnci, obezite, hipertansiyon, dislipidemi açısından PKOS tanısı olmayan olgulardan fark saptanmazken, hirsutizm PKOS 'lu olgularda

anlamli olarak yuaksekti. SGA dogum oykusu ile obezite gelismisi, PKOS ve hirsutizm arasinda anlamli iliski saptanmadi. İlk basvuruda DHEA-S degerine gore abartili adrenars olarak degerlendirilen ve sonradan degerlendirilmeye alinan olgularda, insulin direnci, PKOS, hirsutizm ve obezite gelismisi acısından anlamli fark saptanmadi.

Sonuç: Prematür adrenars benign bir durum olup tedavisi gerekmemektedir. Ancak prematür adrenarslı hastalarda çeşitli sistemik androjenik etkiler izlenebilmekte, PKOS, metabolik sendrom, tip 2 diyabet gibi sorunlara zemin oluşturaabileceği için yakın izlemi gereken bir klinik tablodur. Çalışmamızda prematür adrenars olgularının uzun vadeli izleminde metabolik sendromun bir veya birden fazla bileşeninde risk artışı olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Prematür adrenars, insülin direnci, polikistik over sendromu, metabolik sendrom



8. ABSTRACT

CHARACTERISTIC PROPERTIES OF GIRLS WITH PREMATURE ADRENARCHE AT REFERRAL AND EVALUATION OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND/ OR INSULIN RESISTANCE DEVELOPMENT RISK

SUMMARY

Introduction and Aim: Premature adrenarche is defined as the appearance of pubic hair, before eight years of age in girls, and nine years of age in boys. The aim of this study is to evaluate the anthropometric measures and hormonal values of patients at referral, investigate existence of metabolic syndrome components (obesity, hypertension, insulin resistance, hyperlipidemia), irregular menstruation, hirsutism, polycystic ovary syndrome and also to identify patients with late onset congenital adrenal hyperplasia in the differential diagnosis.

Materials and method: 101 girls with premature adrenarche were included in the study and their clinical records were examined. Height, weight, Tanner staging, bone age, birth and family history, lipid profile, hormonal parameters, glucose and insulin were recorded. Physical examination records, weight, height, blood pressure, abdominal circumference measurements and hirsutism scoring were obtained in 47 previously diagnosed patients who were recently older than 10 years. Besides, samples for lipid profile, glucose, insulin, DHEAS, total testosterone, 17-OHP, AS, FSH, LH and E2 levels were obtained. Oral glucose tolerance test and pelvic ultrasound for PCOS were obtained

Results: No significant difference were found in the parameters of bone age advancement, insulin resistance/ sensitivity and lipid profiles between the groups of idiopathic, typical and exaggerated premature adrenarche groups, classified according to basal DHEAS levels. There were also no significant differences in parameters of insulin resistance/ sensitivity, lipid profiles, adrenal androgen levels and bone age advancement between overweight and obese groups which are classified according to BMI SDS. Between insulin resistance cases and others, there were not any statistically significant difference in terms of basal androgen levels, bone age advancement and lipid profiles. 9,4% of patients were defined as SGA. Late onset CAH were detected in 3,96% of patients by means of ACTH stimulation tests. Reevaluation of previously diagnosed patients who were recently older than 10 years revealed that insulin resistance was almost significantly higher in cases classified as obese according to BMI SDS. Cases with insulin resistance did not differed significantly from others in terms of PCOS, hirsutism, hypertension and hyperlipidemia. Insulin resistance, obesity, hypertension and

dyslipidemia existence were not significantly different in PCOS group but hirsutism were found significantly higher in this group. SGA birth made no significant difference in obesity, PCOS and hirsutism development. In patients with exaggerated premature adrenarche group which were defined according to DHEA-S levels at referral, there were no significant difference in terms of insulin resistance, PCOS, hirsutism and obesity development.

Conclusion: Premature adrenarche is a benign condition that needn't to be treated. However close monitoring is essential since it inclines susceptibility to systemic androgenic effects which can lead to PCOS, metabolic syndrome and diabetes type 2. Our study revealed that, in long term follow up of patients with premature adrenarche, there are risk increases in more than one component of metabolic syndrome.

Key Words: Premature adrenarche, insulin resistance, polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome.



9. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Adı: Prematür adrenarşlı kız olgularının başlangıç özellikleri ve polikistik over sendromu ve/veya insülin direnci geliştirme risklerinin değerlendirilmesi

Sorumlu araştırmacılar: Dr. Murat İMAL, Uz. Dr. Gülcan SEYMEN, Prof. Dr. Şükrü HATUN

Araştırmanın Yürütüleceği Klinik: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı

Değerli hasta yakınımız;

Prematür adrenarş, kızlarda sekiz yaş, erkeklerde dokuz yaşından önce cinsel kıllanmanın başlaması olarak tanımlanır. Çocuğunuzun bu nedenle bir süredir hastanemizde izlendiğini biliyorsunuz. Yapılan araştırmalar göstermektedir ki, bu hastalıkta ilerleyen yaşlarda birden fazla sağlık sorununu içeren metabolik sendrom ve polikistik over sendrom geliştirebilmektedir. Kısaca özetlemek gerekirse, obezite olarak bilinen kilo artışı, insülin direnci, şeker hastalığı gelişme riskinde artış, karın çevresinde yağlanma artışı, tansiyon yüksekliği, kıllanmada artış, adet düzensizliği, kolesterol yüksekliği, karaciğer yağlanması gibi. Bu riskler açısından daha önce tanı almış ve takip sürecinde olan çocuğunuzun öncelikle ayrıntılı fizik muayene ile değerlendirilmesi, boy, kilo, karın çevresi, tansiyon ölçümü, kan örneği en az 12 saatlik açlık sonrası alınarak; kan şekeri, insülin ve kolesterol düzeyleri, karaciğer fonksiyonları, bazı özellikli hormon tetkiklerinin, şeker yüklemesi testinin yapılması ve pelvik ultrasonografisi olarak tanımlanan ve çocuğunuza herhangi bir yan etkisi olmayan kısa süreli bir radyolojik görüntüleme yöntemi ile çocuğunuzun değerlendirilmesi planlanmaktadır. Tüm bu işlemlerin çocuğunuza fiziksel olarak herhangi bir olumlu ya da olumsuz etkisi olmayacaktır ve istediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilceğinizi bilmenizi isteriz.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve gizli tutulacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size

ulaşılamayacaktır. Eğer çalışmaya katılmayı kabul ediyorsanız ilgili bölümü imzalamanız gerekmektedir.

Gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren yukarıdaki metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik laboratuvar araştırmasına kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Velinin Adı Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Doktorun Adı Soyadı:

İmzası:

İrtibat Telefon Numaraları

Dr.Murat İMAL: 05059106601

10. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Auchus R.J, Rainey W.E. Adrenarche; physiology, biochemistry and human disease *Clin Endocrinol* 2004; 60: 288-298.
3. Apter D, Butzow TL, Laughlin GA, Yen SS. 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.
4. Robert L. Rosenfield Identifying Children at Risk for Polycystic Ovary Syndrome *J Clin Endocrin Metab.* December 19, 2006 (epub ahead of print): 1-33.
5. Nelson textbook of pediatrics. (Editörler: Kliegman R.M, Stanton B.F, Schor N. et al) Elsevier, 19. Edition; 2011.
6. Rosenfield RL. Plasma 17 ketosteroid and 17 beta OH in girls with premature development of sexual hair. *J Pediatr* 1971; 79: 260-6.
7. Ibanez L, Bonnin MR, Zompolli M, Prat N, et al. Usefulness of an ACTH test in the diagnosis of non classical 21 OH deficiency among children presenting with premature pubarche. *Horm Res.* 1995;44;51-6.
8. 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.
9. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P Premature adrenarche normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21: 671-696.
10. Pere A, Voutilainen R, Perheentupa A, Peter M Follow-up of growth and steroids in premature adrenarche. *Eur J Pediatr* 1995; 154:346–352
11. Yen SSC. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. In: Yen SCC, Jaffe RB (eds) *Reprod Endocrinol.* 1986; pp 441–499
12. Rao JK, Chihal HJ, Johnson PL Primary polycystic ovary syndrome in a premenarcheal girl: a case report. *J Reprod Med* 2000 30: 361–365
13. Bridges NA, Cooke A, Healy MJR, Hindmarsh PC et al. Ovaries in sexual precocity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 135–140
14. Ibanez L, Viridis R, Potau N, Zampoli NC. Natural history of premature pubarche-an auxological study. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1992;74: 254-7.

15. Sopher AB, Thornton JC, Silfen ME, et al. Prepubertal girls with premature adrenarche have greater bone mineral content and density than controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5269.
16. Potau N, Chacon P, Pascual C et al. Hyperinsulinemia, dyslipaemia and CVS risks in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia* 1998;41: 1057-1063.
17. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Prot N, et al. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J. Clin. Endoc. Metab.* 1996;81:1237-43.
18. Lees, Bacho F, Güngör N, Arslaman S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome-relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin and inflammatory biomarkers. *J. Pediatr* 2008;152:177-84.
19. Rao JK, Chihai HJ, Johnson CM. Primary polycystic ovary syndrome in premenarcheal girl, a case report. *J. Reprod. Med.* 1985;30: 361-5.
20. Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford, England Blackwell Scientific Publications. (2nd Edition), 1962;29-39.
21. Zemel BS. The contribution of adrenal and gonadal androgens to the growth in height of adolescent males. *Am J Phys Anthropol* 1986; 71: 459-466.
22. Largo RH 1993- Catch-up growth during adolescence. *Horm Res.* 1993; 39(3):41-8
23. Parent AS, Teilman G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: Variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine Reviews* 2003;24: 668-93.
24. Kınık E, Büyükgediz A, Karaman Ö. Determination of various parameters of sexual maturity in adolescent boys in Ankara. *The Turkish Journal of Pediatrics* 1987;29: 217-226
25. Ercan O. Adolesanlarımızda büyüme ve puberte gelişimi: Dün ve bugün:38. *Türk Pediatri Kongresi, İstanbul, Kongre kitabı, 2002;27-35.*
26. Brook CGD, Stanhope R, Normal puberty: Physical characteristics and endocrinology. *Clinical Pediatric Endocrinology Brook CGD (ed). Blackwell Scientific Publications, Oxford* 1989;169,188.
27. 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.

28. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3644-3650.
29. 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.
30. Bundak R, Darendeliler F, Günöz H, Baş F, et al. Puberty and Pubertal Growth in Healthy Turkish girls: No evidence for secular trend. *J Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2008;11(1): 8-14.
31. G. Dhom, The prepubertal and pubertal growth of the adrenal (adrenarche), *Beitr. Pathol.* 150 (1973) 357–377.
32. G.B. Cutler Jr, M. Glenn, M. Bush, G.D. Hodgen, C.E. Graham, D.L. Loriaux, Adrenarche: a survey of rodents, domestic animals, and primates, *Endocrinology* 103 (1978) 2112–2118.
33. A.J. Conley, R.M. Bernstein, A.D. Nguyen, Adrenarche in nonhuman primates: the evidence for it and the need to redefine it, *J. Endocrinol.* 214 (2012) 121– 131.
34. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 2009; 123: 84.
35. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 787
36. Charkaluk ML, Trivin C, Brauner R. Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 89
37. Williams RM, Ward CE, Hughes IA. Premature adrenarche. *Arch Dis Child* 2012; 97: 250
38. 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
39. Denburg MR, Silfen ME, Manibo AM, et al. Insulin sensitivity and the insulin-like growth factor system in prepubertal boys with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5604.
40. Kaplowitz P, Soldin SJ. Steroid profiles in serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in infants with genital hair. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 597.
41. S. Mesiano, R.B. Jaffe, Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex, *Endocr. Rev.* 18 (1997) 378–403.

42. M. Goto, K. Piper Hanley, J. Marcos, P.J. Wood, S. Wright, A.D. Postle, I.T. Cameron, J.I. Mason, D.I. Wilson, N.A. Hanley, In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development, *J Clin. Invest.* 116 (2006) 953–960.
43. Parker LN. Adrenarche. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 1991; 20: 71-83.
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: 289-296.63
45. Rosenfield RL, Grosman BJ, Ozoa N. Plasma 17- ketosteroids and testosterone in prepubertal children before and after ACTH administration. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1971; 33(2):249-53.
46. Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, hirsutizm and alopecia in adolescents girls. *Endocrin. Metab. Clinic.* 1993;22;507-32.
47. Auchus R.J, Rainey W.E. Adrenarche; Physiology, biochemistry and human disease. *Clin. Endocrinol* 2004; 60: 288-298.
48. R.J. Schiebinger, B.D. Albertson, F.G. Cassorla, D.W. Bowyer, G.W. Geelhoed, G.B Cutler Jr, D.L. Loriaux, The developmental changes in plasma adrenal androgens during infancy and adrenarche are associated with changing activities of adrenal microsomal 17-hydroxylase and 17,20-desmolase, *J. Clin. Invest.* 67 (1981) 1177–1182.
49. B.H. Rich, R.L. Rosenfield, A.W. Lucky, J.C. Helke, P. Otto, Adrenarche: changing response to adrenocorticotropin, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52 (1981) 1129– 1136.
50. E.O. Reiter, V.G. Fuldauer, A.W. Root, Secretion of the adrenal androgen, dehydroepiandrosterone sulfate, during normal infancy, childhood, and adolescence, in sick infants, and in children with endocrinologic abnormalities, *J. Pediatr.* 90 (1977) 766–770.
51. J.S. Gell, B.R. Carr, H. Sasano, B. Atkins, L. Margraf, J.I. Mason, W.E. Rainey, Adrenarche results from development of a 3beta-hydroxysteroid dehydro-genase-deficient adrenal reticularis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83 (1998) 3695–3701.
52. T. Suzuki, H. Sasano, J. Takeyama, C. Kaneko, W.A. Freije, B.R. Carr, W.E. Rainey, Developmental changes in steroidogenic enzymes in human postnatal adrenal cortex: immunohistochemical studies, *Clin. Endocrinol.* 53 (2000) 739–747.
53. W.L. Miller, Androgen synthesis in adrenarche, *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 10 (2009) 3–17.

54. L.H. Zhang, H. Rodriguez, S. Ohno, W.L. Miller, Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92 (1995) 10619–10623.
55. M.K. Tee, W.L. Miller, Phosphorylation of human cytochrome P450c17 by p38a selectively increases 17,20 lyase activity and androgen biosynthesis, *J. Biol. Chem.* 288 (2013) 23903–29313.
56. Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1974; 39: 340-346.
57. Weber A, Clark AJ, Perry LA, Honour JW, et al. Diminished adrenal androgen secretion in familial glucocorticoid deficiency implicates a significant role for ACTH in the induction of adrenarche. *Clinical Endocrinology* 1997;4: 431-437.
58. Reader SC, Alaghband-Zadeh J, Daly JR, Robertson WR. Negative rate-sensitive feedback effects on adrenocorticotropin secretion by cortisol in normal subjects. *Journal of Endocrinology* 1982; 92: 443-448.
59. D.C. Anderson, The adrenal androgen-stimulating hormone does not exist, *Lancet* 2 (8192) (1980) 454–456.
60. L.S. Topor, M. Asai, J. Dunn, J.A. Majzoub, Cortisol stimulates secretion of dehydroepiandrosterone in human adrenocortical cells through inhibition of 3betaHSD2, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96 (2011) E31–E39.
61. Z. Dickerman, D.R. Grant, C. Faiman, J.S. Winter, Intraadrenal steroid concentrations in man: zonal differences and developmental changes, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 59 (1984) 1031–1036.
62. R. Voutilainen, R. Riikonen, O. Simell, J. Perheentupa, The effect of ACTH therapy on serum dehydroepiandrosterone, androstenedione, testosterone and 5a-dihydrotestosterone in infants, *J. Steroid Biochem.* 28 (1987) 193–196.
63. Byrne GC, Perry YS, Winter JS. Kinetic analysis of adrenal 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity during human development. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985;60: 934-939.
64. Remer T, Marz F. Role of nutritional status in the regulation of adrenarche. *J Clin. Endocrinol Metab* 1999;84: 3936-3944.
65. Genazzani AR, Facchinetti F, Petraglia F, Pintor C, et al. Correlations between plasma levels of opioid peptides and adrenal androgens in prepuberty and puberty. *Journal of Steroid Biochemistry* 1983;19: 891-895.

66. Aubert ML, Grumbach MM, Kaplan SI. Heterologous radioimmunoassay for plasma human prolactin values in normal subjects, puberty, pregnancy and in pituitary disorders. *Acta Endocrinologica*. 1974; 77: 460-476.
67. Parker LN, Sack J, Fisher DA, Odell Wd. The adrenarche: prolactin, gonadotropins, adrenal androgens, and cortisol. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*. 1974;46: 396-401
68. M.R. Palmert, D.L. Hayden, M.J. Mansfield, J.F. Crigler Jr, W.F. Crowley Jr, D.W. Chandler, P.A. Boepple, The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarche is a gradual process, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86 (2001) 4536–4542.
69. T. Remer, K.R. Boye, M.F. Hartmann, S.A. Wudy, Urinary markers of adrenarche: reference values in healthy subjects, aged 3–18 years, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (2005) 2015–2021.
70. G. Lashansky, P. Saenger, K. Fishman, T. Gautier, D. Mayes, G. Berg, J. Di Martino-Nardi, E. Reiter, Normative data for adrenal steroidogenesis in a healthy pediatric population: age- and sex-related changes after adreno-corticotropin stimulation, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73 (1991) 674–686.
71. N. Orentreich, J.L. Brind, R.L. Rizer, J.H. Vogelman, Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 59 (1984) 551–555.
72. Rosenfield RL, Rich BH, Lucky AW. Adrenarche as a cause of benign pseudopuberty in boys. *J Pediatr* 1982; 101:1005.
- 73 Rappaport R, Forest MG, Bayard F, et al. Plasma androgens and LH in scoliotic patients with premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 401.
74. Ibanez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, et al. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low birthweight effect. *Clin. Endocrinology* 2001; 55: 667-72.
75. G.C. Lachelin, M. Barnett, B.R. Hopper, G. Brink, S.S. Yen, Adrenal function in normal women and women with the polycystic ovary syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 49 (1979) 892–898.
76. A.W. Lucky, R.J. Rosenfield, J. McGuire, S. Rudy, J. Helke, Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 62 (1986) 840–848.

77. S. Likitmaskul, C.T. Cowell, K. Donaghue, D.J. Kreutzmann, N.J. Howard, B. Blades, M. Silink, 'Exaggerated adrenarche' in children presenting with premature adrenarche, *Clin. Endocrinol.* 42 (1995) 265–272.
78. W.F. Paterson, S.F. Ahmed, L. Bath, M.D. Donaldson, R. Fleming, S.A. Greene, I. Hunter, C.J. Kelnar, A. Mayo, J.S. Schulga, D. Shapiro, P.J. Smail, A.M. Wallace, Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: clinical features and biochemistry, *Clin. Endocrinol.* 72 (2010) 496–501.
79. L. Ibanez, N. Potau, I. Francois, F. de Zegher, Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83 (1998) 3558–3562.
80. N. Potau, L. Ibanez, S. Rique, C. Sanchez-Ufarte, F. de Zegher, Pronounced adrenarche and precocious pubarche in boys, *Horm. Res.* 51 (1999) 238–241.
81. L. Ibanez, R. Jimenez, F. de Zegher, Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth, *Pediatrics* 117 (2006) 117–121.
82. Ibanez L, Diaz R, Lopez-Bennigo A, Marcos M. Clinical spectrum of premature pubarche links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev. Endoc. Met. Disorders* 2009;10: 63-75.
83. L. Ibanez, K.K. Ong, N. Mongan, J. Jääskeläinen, M.V. Marcos, I.A. Hughes, F. De Zegher, D.B. Dunger, Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 (2003) 3333–3338.
84. S. Lappalainen, P. Utriainen, T. Kuulasmaa, R. Voutilainen, J. Jääskeläinen, Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in children with premature adrenarche, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93 (2008) 1304–1309.
85. A. Vottero, M. Capelletti, S. Giuliadori, I. Viani, M. Ziveri, T.M. Neri, S. Bernasconi, L. Ghizzoni, Decreased androgen receptor gene methylation in premature pubarche: a novel pathogenetic mechanism? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91 (2006) 968–972.
86. P. Utriainen, R. Voutilainen, J. Jääskeläinen, Continuum of phenotypes and sympathoadrenal function in premature adrenarche, *Eur. J. Endocrinol.* 160 (2009) 657–665.
87. R.M. Williams, C.E. Ward, I.A. Hughes, Premature adrenarche, *Arch. Dis. Child.* 97 (2012) 250–254.
88. A.B. Sopher, A.M. Jean, S.K. Zwany, D.M. Winston, C.B. Pomeranz, J.J. Bell, D.J. McMahon, A. Hassoun, I. Fennoy, S.E. Oberfield, Bone age advancement in prepubertal

- children with obesity and premature adrenarche: possible potentiating factors, *Obesity* 19 (2011) 1259–1264.
89. S.E. Oberfield, A.B. Sopher, A.T. Gerken, Approach to the girl with early onset of pubic hair, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96 (2011) 1610–1622.
90. L. Ghizzoni, V. Gasco, Premature pubarche, *Horm. Res. Paediatr.* 73 (2010) 420–422.
91. New MI, Lorenzen F, Lemer AJ, Kohn B, et al. Genotyping Steroid 21- hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endoc. Metab.* 1983;57: 320-325
92. Mellon SH, Shively JE, Miller WL. Human Proopiomelanocortin, a proposed androgen stimulatory hormone, does not affect steroidogenesis in cultured human fetal adrenal cells. *Journal of Clinical Endocrinol Metabolism* 1991; 72: 19-22.
93. Ibanez L, Potau N, Marcos MV. Corticotropin releasing hormone, a potent adrenal secretagogue. *Pediatr rev.* 1999;40;351-3.
94. Balducci R, Finocchi G, Mangiantini A. Lack of correlation between sex hormone binding globulin, adrenal and peripheral androgens in precocious adrenarche. *J Endocrinol Invest.* 1992;15: 501-505
95. P. Utriainen, J. Jääskeläinen, R. Voutilainen, Blood erythrocyte and hemoglo-bin concentrations in premature adrenarche, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98 (2013) E87–E91.
96. P. Utriainen, R. Voutilainen, J. Jääskeläinen, Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth, *J. Pediatr.* 154 (2009) 882–887.
97. L. Ibanez, N. Potau, M. Zampolli, S. Rique, P. Saenger, A. Carrascosa, Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding pro-te-in-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82 (1997) 2283–2288.
98. M.E. Silfen, A.M. Manibo, M. Ferin, D.J. McMahon, L.S. Levine, S.E. Oberfield, Elevated free IGF-I levels in prepubertal Hispanic girls with premature adrenarche: relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (2002) 398–403.
99. P. Utriainen, J. Jääskeläinen, A. Saarinen, E. Vanninen, O. Mäkitie, R. Voutilainen, Body composition and bone mineral density in children with premature adrenarche and the association of LRP5 gene polymorphisms with bone mineral density, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94 (2009) 4144–4151
100. G. Zhai, A. Teumer, L. Stolk, J.R. Perry, L. Vandenput, A.D. Coviello, A. Koster, J.T. Bell, S. Bhasin, J. Eriksson, A. Eriksson, F. Ernst, L. Ferrucci, T.M. Frayling, D. Glass, E.

Grundberg, R. Haring, A.K. Hedman, A. Hofman, D.P. Kiel, H.K. Kroemer, Y. Liu, K.L. Lunetta, M. Maggio, M. Lorentzon, M. Mangino, D. Melzer, I. Miljkovic, Muthar Consortium, A. Nica, B.W. Penninx, R.S. Vasan, F. Rivadeneira, K.S. Small, N. Soranzo, A.G. Uitterlinden, H. Völzke, S.G. Wilson, L. Xi, W.V. Zhuang, T.B. Harris, J.M. Murabito, C. Ohlsson, A. Murray, F.H. de Jong, T.D. Spector, H. Wallaschofski, Eight common genetic variants associated with serum DHEAS levels suggest a key role in ageing mechanisms, *PLoS Genet.* 7 (2011) e1002025.

101. S. Lappalainen, P. Utriainen, T. Kuulasmaa, R. Voutilainen, J. Jääskeläinen, ACTH receptor promoter polymorphism associates with severity of pre-mature adrenarche and modulates hypothalamo-pituitary-adrenal axis in children, *Pediatr. Res.* 63 (2008) 410–414.

102. M.B. Roldan, C. White, S.F. Witchel, Association of the GAA1013! GAG polymorphism of the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF1R) gene with premature pubarche, *Fertil. Steril.* 88 (2007) 410–417.

103. L. Ibanez, M.V. Marcos, N. Potau, C. White, C.E. Aston, S.F. Witchel, Increased frequency of the G972R variant of the insulin receptor substrate-1 (irs-1) gene among girls with a history of precocious pubarche, *Fertil. Steril.* 78 (2002) 1288–1293.

104. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21: 363

105. Rosenfield RL. Normal and almost normal precocious variations in pubertal development premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res* 1994; 41 Suppl 2:7.

106. Vottero A, Capelletti M, Giuliodori S, et al. Decreased androgen receptor gene methylation in premature pubarche: a novel pathogenetic mechanism? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 968.

107. Lappalainen S, Utriainen P, Kuulasmaa T, et al. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in children with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1304

108. Bordini B, Littlejohn E, Rosenfield RL. LH Dynamics in Overweight Girls with Premature Adrenarche and Slowly Progressive Sexual Precocity. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 2010

109. Joehrer K, Geley S, Strasser-Wozak EM, et al. CYP11B1 mutations causing non-classic adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1829.

110. Tonetto-Fernandes V, Lemos-Marini SH, Kuperman H, et al. Serum 21-Deoxycortisol, 17-Hydroxyprogesterone, and 11-deoxycortisol in classic congenital adrenal hyperplasia:

clinical and hormonal correlations and identification of patients with 11beta-hydroxylase deficiency among a large group with alleged 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2179

111. Kunz GJ, Klein KO, Clemons RD, et al. Virilization of young children after topical androgen use by their parents. *Pediatrics* 2004; 114:282.

112. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, McVic R et al. Premature pubarche: etiological heterogeneity. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1992;74: 239-247

113. Reiter E, Saenger P. Premature adrenarche. *The Endocrinologist* 1997; 7:85.

114. Nayak S, Lee PA, Witchel SF. Variants of the type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene in children with premature pubic hair and hyperandrogenic adolescents. *Mol Genet Metab* 1998; 64: 184.

115. Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartman M, Hoffman EP. Hyperandrogenism and manifesting heterozygotes for 21-hydroxylase deficiency. *Biochem Mol Med* 1997; 62: 151.

116. Kreiter M, Burstein S, Rosenfield RL, et al. Preserving adult height potential in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Pediatr* 1990; 117:364.

117. Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, et al. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2835.

118. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1570.

119. Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 527.

120. Balassy C, Navarro OM, Daneman A. Adrenal masses in children. *Radiol Clin North Am* 2011; 49: 711.

121. Shah RU, Lawrence C, Fickenscher KA, et al. Imaging of pediatric pelvic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 2011; 49: 729.

122. Pascale MM, Pugeat M, Roberts M, et al. Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 571

123. Sontag-Padilla LM, Dorn LD, Tissot A, et al. Executive functioning, cortisol reactivity, and symptoms of psychopathology in girls with premature adrenarche. *Dev Psychopathol* 2012; 24: 211
124. Ibanez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Mol Cell Endocrinol* 2006;22: 254-255
125. A. Pere, J. Perheentupa, M. Peter, R. Voutilainen, Follow up of growth and steroids in premature adrenarche, *Eur. J. Pediatr.* 154 (1995) 346–352.
126. L. Ghizzoni, S. Milani, The natural history of premature adrenarche, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 13 (Suppl. 5) (2000) 1247–1251.
127. T. Oron, Y. Lebenthal, L. de Vries, M. Yackobovitch-Gavan, M. Phillip, L. Lazar, Interrelationship of extent of precocious adrenarche in appropriate for gestational age girls with clinical outcome, *J. Pediatr.* 160 (2012) 308–313.
128. R. Voutilainen, J. Perheentupa, D. Apter, Benign premature adrenarche: clinical features and serum steroid levels, *Acta Paediatr. Scand.* 72 (1983) 707–711.
129. J. von Oettingen, J. Sola Pou, L.L. Levitsky, M. Misra, Clinical presentation of children with premature adrenarche, *Clin. Pediatr. (Phila.)* 51 (2012) 1140– 1149.
130. Potau N, Virdis R, Zampolli M, et al. Postpubertal outcome in girls, diagnosis of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin. Endocrinol Metab.* 1993;76: 1599-603.
131. Ibanez L, Potau N, Rigue S, Saenger P. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor binding protein-I are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J. Clin. Endoc. Metab.* 1997;82:2283-8.
132. 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 Fakultatsrat Medizinischen Fakultät Charité der Humbolt- Universität zu Berlin.
133. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab. Clin N Am* 2005;34: 677-698
134. Potau N, Williams R, Ong K, Sanchez-Unforte C, et al. Fasting Insulin sensitivity and post-oral glucose hyperinsulinemia related to cardiovascular risk factors in adolescents with precocious pubarche. *Clinic. Endocrin* 2003;59: 756-62.

135. Vuguin P, 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.
136. Utriainen P, Jääskeläinen J, Romppanen J, Voutilainen R. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4282.
137. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001;50: 2444-2459
138. Darendeliler F. Beta hücre işlevleri ve insulin duyarlılığının değerlendirilmesi: Bazal ölçümlerin değerlendirilmesi ve glukoz klemp testi. (Editörler : Yordam N, Alikashioglu A , Bideci A ed.) *Çocuk ve adolesanda endokrin testler* 2006;ss.69-75.
139. Ercan O, Önal H, Ercan R.G. Beta hücre işlevleri ve insulin duyarlılığının değerlendirilmesi: oral ve intravenöz glukoz tolerans testi. (Editörler: Yordam N, Alikashioglu A, Bideci A) *Çocuk ve adolesanda endokrin testler* 2006;ss.77-89.
140. 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).
141. Guven A, Cinaz P, Bideci A. Is premature Adrenarche risk for atherogenesis? *Pediatr Int.* 2005; 47:20-25.
142. Ibanez L, Ong K, de Zegher F, Marcos MV, et al. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: control adiposity related to insulinemia and androgenemia from pre-puberty to postmenarche. *Clin. Endocrinol* 2003; 58: 372-9.
143. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, et al. Insulin rezistance in short children with intrauterin growth retardation. *J Clin. Endocrinol Metab.* 1997; 82: 402-6
144. William W, Hay JR. Intrauterine Growth Restriction (In Bhatia Jed.) *Perinatal Nutrition* 2005;pp.111-139.
145. L. Ibanez, N. Potau, M.V. Marcos, F. de Zegher, Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84 (1999) 4739–4741.
146. I. Francois, F. de Zegher, Adrenarche and fetal growth, *Pediatr. Res.* 41 (1997) 440–442.
147. S. Tenhola, A. Martikainen, E. Rahiala, M. Parviainen, P. Halonen, R. Voutilainen, Increased adrenocortical and adrenomedullary hormonal activity in 12-year-old children born small for gestational age, *J. Pediatr.* 141 (2002) 477–482.

148. K.K. Ong, N. Potau, C.J. Petry, R. Jones, A.R. Ness, J.W. Honour, F. de Zegher, L. Ibanez, D.B. Dunger, Avon longitudinal study of parents and children study team. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (2004) 2647–2651.
149. T. Meas, D. Chevenne, E. Thibaud, J. Leger, S. Cabrol, P. Czernichow, C. Levy-Marchal, Endocrine consequences of premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls, *Clin. Endocrinol.* 57 (2002) 101–106.
150. K.A. Neville, J.L. Walker, Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity, *Arch. Dis. Child.* 90 (2005) 258–261.
151. Ong KK, Potau N, Petry CJ, et al. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2647.
152. Mesiano S, Katz LS, Lee SY, Jaffe RB. Insulin-like growth factors augment steroid production and expression of steroidogenic enzymes in human fetal adrenal cortical cells: implications for adrenal production. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1997;82: 1390-6.
153. Duleba AJ, Spacvnski RZ, Olive DL. Insulin and insulin-like growth factor I stimulate the proliferation of human ovarian theca-interstitial cells. *Fertil steril* 1998;69:335- 40.
154. Buggs C, Rosenfield RL Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin N Ame* 2005;34: 677-698.
155. Baumann EE, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *The Endocrinologist* 2002;12: 333
156. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome X ? trends *Endocrinol Metab.* 2003; 14: 365-70.
157. Dokras A. Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod. Med.* 2008; 26: 39-44.
158. Orio F. Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S. The increase of leukocytes as a new putative marker of low grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2005; 90: 2-5
159. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
160. Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2004; 88: 837-846.
161. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes* 2002; 51: 1022-1027.

162. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526-2539.
163. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
164. Chen W, Bao W, Begum S, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2000; 49: 1042-1048.
165. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 445-451.
166. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2004;89(6):252-263 Review.
167. Fagot Campagna A, Pettitt DJ, Engelgav MM, et al. Type 2 DM among North American children and adolescents: an epidemiologic review and public health perspective. *J. Pediatr* 2000;136:664-672.
168. K.G. Alberti, P.Zimmet, J.Shaw. Metabolic Syndrome- a new world wide definition, A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine* 2006;23: 469-480.
169. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press 1959;pp:51-57.
170. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Günöz H et al. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years *Acta Pediatr* 2006;95(12):1635-41.
171. 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.
172. Lubchenko L, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterin growth as estimated from live born birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
173. National Cholesterol Education Program Report of the expert panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89: 525-584.

174. Atabek ME, Pirgon O. Assessment of insulin sensitivity from measurements in fasting state and during an oral glucose tolerance test in obese children. *Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(2):187-95.
175. Günöz H. Pediatrik endokrinolojide kullanılan kaynak veriler. *Pediatrik Endokrinoloji* (Editörler: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S) 2003;792-804
176. Bourguignon JP, Rosenfield RL. Precocious pubarche in Algorithms of pediatric endocrinology. Karger 2007;pp. 18-19.
177. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group, Revised 2003. Consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil steril* 2004;81;19-25.
178. 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;114:555-76.
179. Nihal Hatipoğlu, Ahmet Öztürk, Mümtaz M. Mazicioğlu, Selim Kurtoğlu, Selda Seyhan, Fikret Lokoglu. Waist circumference percentiles for 7 to 17 year old Turkish children and adolescents.
180. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazıcıoglu N, Kendirici M et al. İnsulin rezistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res. Pediatr Endocrinol* 2010; 2: 100-106.
181. S. Silverman, C. Migeon, E. Rosemberg, L. Wilkins, Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development: “premature pubarche” a constitutional variation of adolescence, *Pediatrics* 10 (1952) 426–432.
- 182 S. Korth-Schutz, L.S. Levine, M.I. New, Serum androgens in normal prepubertal and pubertal children and in children with precocious adrenarche, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42 (1976) 117–124
183. Ibanez L, Jimenez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006;117:117-121.
184. Likitmaskul S, Cowell CT, Donaghue K, Kreutzmann DJ et al. Exaggerated adrenarche in children presenting with premature adrenarche. *Clinical Endocrinology* 1995;42(3):265-272.
185. L. Ibanez, N. Potau, P. Chacon, C. Pascual, A. Carrascosa, Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche, *Diabetologia* 41 (1998) 1057–1063.

186. Uçar A. Pediatrik endokrinoloji polikliniğinden takipli 111 prematür adrenarş ve 121 prematür telarş olgusunun retrospektif değerlendirmesi. Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, 2008.
- 187 C. Corvalan, R. Uauy, V. Mericq, Obesity is positively associated with dehydroepiandrosterone sulfate concentrations at 7 year in Chilean children of normal birth weight, *Am. J. Clin. Nutr.* 97 (2013) 318–325.
188. K. de Ferran, I.A. Paiva, S. Garcia Ldos, P. Gama Mde, M.M. Guimarães, Isolated premature pubarche: report of anthropometric and metabolic profile of a Brazilian cohort of girls, *Horm. Res. Paediatr.* 75 (2011) 367–373.
189. Rosenfield RL. Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin. Endoc. Metab.* 2007;92:787-96 .
190. A.R. Genazzani, C. Pintor, R. Corda, Plasma levels of gonadotropins, prolactin, thyroxine, and adrenal and gonadal steroids in obese prepubertal girls, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47 (1978) 974–979
191. T. Remer, F. Manz, Role of nutritional status in the regulation of adrenarche, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84 (1999) 3936–3944.
192. C. Pintor, S. Loche, A. Faedda, V. Fanni, A.M. Nurchi, R. Corda, Adrenal androgens in obese boys before and after weight loss, *Horm. Metab. Res.* 16 (1984) 544–548.
193. Deferran K, Paiva IA, Garcia Ldos S, Gama MdeP. Isolated premature pubarche; report of anthropometric and metabolic profile of a Brazilian cohort of girls. *Horm Res Paediatr* 2011; 75; 367-73.
194. 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: 105-106.
195. G.F. Gonzales, A. Villena, C. Gonez, M. Zevallos, Relationship between body mass index, age, and serum adrenal androgen levels in Peruvian children living at high altitude and at sea level, *Hum. Biol.* 66 (1994) 145–153.
196. Genazzani AR, Pintor C, Corda R. Plasma levels of gonadotropins, prolactin, thyroxine and adrenal and gonadal steroids in obese prepubertal girls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1978; 47: 974-979.
197. De Simone M, Farello G, Palumbo M, Gentile T, et al. Growth charts, growth velocity and bone development in childhood obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1995; 19: 851-857.

198. 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 and pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1389-1393.
199. Oppenheimer E, Linder B, DiMartino-Nordi J. Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature pubarche and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 614-618.
200. 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)
201. Dobiasova M. Atherogenic index of plasma [Log(Triglycerides/HDL-Cholesterol)]: theoretical and practical implications *Clinical Chemistry* 2004; 50: 1113-1115
202. 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
203. Silfen ME, Manibo AM, MaMabon 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: 2863-2868
204. 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)
205. Kiechl S, Willeit J, Bonora E, Schwarz S et al. No association between DHEA-S and development of atherosclerosis in a prospective population study(Brunneck Study) *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2000;20(4):1094-1100.(ABSTRACT)
206. 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.
207. Moayeri H, Rabanni A. Nonclassic 21 hydroxylase –deficient adrenal hyperplasia in patients with isolated precocious pubarche. *Acta Medica Iranica* 2003;41:171-174.
208. New MI. Extensive clinical experience:nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4205-4214.
209. 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.

210. Ibanez L, Bonnin MR, Zampolli M, Prat N, et al. Usefulness of an ACTH test in the diagnosis of nonclassical 21-hydroxylase deficiency among children presenting with premature pubarche. *Horm Res* 1995; 44: 51-56.
211. 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
212. 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.
213. Knorr D, Bidlingmaier F, Höller W, Kuhnle U et al. Is heterozygosity for 21hydroxylase deficiency responsible for hirsutism, premature pubarche, early puberty and precocious puberty in children. *Acta Endocrinol Suppl(Copenh)*1986;279:284-289.
214. 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-Universität München 2005 ; pp 1-114
- 215 Charkaluk ML, Trivin C, Brauner R. Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche. *European Journal of Pediatrics* 2004; 163: 89-93
216. Ibanez L, de Zegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999 ;84: 2461-2695.
217. Ibanez L, Castell C, Tresserras R, Potau N. Increased prevalence of unknown type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in first-degree relatives of girls with a history of precocious pubarche. *Clin Endocrinol* 1999;51: 395-401.
218. Grinstein GP, DiMartino-Nardi J. Pubertal outcome of African American and Caribbean Hispanic adolescent girls with a history of premature adrenarche. Abstract presented at the 82nd Annual Meeting of The Endocrine Society, 2000, Toronto, Canada, p 523.
219. Vuguin P, Linder B, Rosenfield RG, Saenger P, et al. The roles of insulin sensitivity, insulin like growth factor I, and IGF-binding protein-1 and-3 in the hyperandrogenism of African-American and Caribbean Hispanic girls with premature adrenarche. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 2037-2042.