

TC.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANA BİLİM DALI

**PREMATÜR ADRENARŞ OLGULARININ  
ÖZELLİKLERİ VE METABOLİK SENDROM  
GELİŞTİRME RİSKLERİNİN RETROSPEKTİF  
ANALİZİ**

**Dr. Sevgi ÜNAL**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2013**

TC.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANA BİLİM DALI

**PREMATÜR ADRENARŞ OLGULARININ  
ÖZELLİKLERİ VE METABOLİK SENDROM  
GELİŞTİRME RİSKLERİNİN RETROSPEKTİF  
ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sevgi ÜNAL**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ece BÖBER**

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b>	I
<b>TABLO LİSTESİ</b>	III
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	IV
<b>KISALTMALAR</b>	V
<b>TEŞEKKÜR</b>	VII
<b>ÖZET</b>	1
<b>SUMMARY</b>	3
<b>1. <u>GİRİŞ VE AMAC</u></b>	5
<b>2. <u>GENEL BİLGİLER</u></b>	7
2.1. Püberte Fizyolojisi	7
2.1.1. Kızlarda Fiziksel Gelişim	7
2.1.2. Erkeklerde Fiziksel Gelişim	9
2.1.3. Adrenarş	10
2.1.3.1. Adrenarşta Hormonal Düzen	10
2.1.3.2. Adrenarşın Kontrolü	13
2.2. Normal Püberte Varyantları	14
2.2.1. Prematür Adrenarş	14
2.2.1.1. Prematür Adrenarş ve Adrenal Androjenler	15
2.2.1.2. Prematür Adrenarşta Püberte Zamanı ve Final Boy	17
2.2.1.3. Prematür Adrenarşlı olguların Postpubertal izlemi	17
2.2.1.4. Prematür Adrenarş ve Metabolik Risk Faktörleri	17
2.2.1.5. Prematür adrenarş ve azalmış Fetal Büyüme Arasındaki İlişki	22
2.2.1.6. Prematür Adrenarşla Ayırıcı Tanıya Gidilen Klinik Durumlar	22
2.3. Metabolik Sendrom	26
<b>3. <u>GEREC VE YÖNTEM</u></b>	
3.1. Prematür Adrenarş Ön Tanılı Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi	29
3.2. Prematür Adrenarş Ön Tanılı Olguların Metabolik Sendrom Komponentleri	30
Açısından Prospektif Değerlendirilmesi	
<b>4. <u>BULGULAR</u></b>	33
4.1. Prematür Adrenarş Ön Tanılı Kızların Özellikleri	33
4.2. Prematür Adrenarş Ön Tanılı Erkeklerin Özellikleri	35

4.3. Retrospektif İncelemeye Alınan Gruba Ait Genel Değerlendirme	37
4.4. Geç Başlangıçlı Konjenital Adrenal Hiperplazi Tanısı Alan Olgular	39
4.5. Olguların Prospektif Değerlendirme Bulguları	40
4.5.1. Kız Olguların Değerlendirme Sonuçları	40
4.5.2. Erkek Olguların Değerlendirme Sonuçları	43
4.5.3. Prospektif İncelemeye Alınan Gruba Ait Genel Değerlendirme	43
<b>5. <u>TARTIŞMA</u></b>	49
5.1. Prematür Adrenarş Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi	49
5.2. Prematür Adrenarş Tanılı Olguların Prospektif Değerlendirilmesi	53
<b>6. <u>SONUÇLAR</u></b>	58
<b>7. <u>KAYNAKLAR</u></b>	60
EK-1 Onam Formu 1	71
EK-2 Onam Formu 2	73

## TABLO LİSTESİ

No	Başlık	Sayfa No
1	Prematür Adrenarş Ayırıcı Tanısı	23
2	Dünya Sağlık Örgütü Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	26
3	Uluslar Arası Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) (Adult Treatment Panel III) Ölçütlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı	27
4	Uluslar Arası Diyabet Federasyonu Çocukluk Çağı Metabolik Sendrom Ölçütleri	27
5	Çocuklarda İnsülin Direncinin Klinik Fenotipi	28
6	Prematür Adrenarş Ön Tanılı Kız Olguların Başvurudaki Antropometrik Özellikleri, Ortalama ve Standard Sapma Dağılımları	33
7	Prematür Adrenarş Ön Tanılı Kız Olguların Başvurudaki Lipid Parametreleri, Ortalama ve Standard Sapma Dağılımları	34
8	Prematür Adrenarş Ön Tanılı Kız Olguların Başvurudaki İnsülin Direnç Parametreleri, Ortalama ve Standard Sapma Dağılımları	35
9	Prematür Adrenarş Ön Tanılı Erkek Olguların Antropometrik Özellikleri, Ortalama ve Standard Sapma Dağılımları	36
10	Kemik Yaşı SDS'si $\geq 1$ SDS Olan Grupta Ortalama Androjen Değerleri, Ortalama ve Standard Sapma Dağılımı	38
11	Geç Başlangıçlı KAH Tanısı Alan Olguların Başvuru Özellikleri	40
12	Prospektif Değerlendirmeye Alınan Kız Olguların Antropometrik Özellikleri ve Puberteye Giriş Yaşı Ortalamaları	41
13	Kız Olguların Hormonal Değerlendirme Sonuçları, Ortalama ve Standard Sapma Dağılımı	42
14	Prospektif Çalışma Grubundaki İnsülin Direnç Parametreleri	44
15	İnsülin Direnci Saptanan Olguların Diğer Özellikleri	45
16	İnsülin Direnci Saptanan Olguların İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları	45
17	Polikistik Over Sendromu Tanısı Alan Olguların Hormonal Parametreleri	46

## ŞEKİL LİSTESİ

No	Başlık	Sayfa No
1	Kızlarda Meme Gelişimi ve Pubik Kılınma Evrelemesi (Tanner'a Göre)	8
2	Erkeklerde Pubis Kılınması ve Genital Gelişimin Evrelemesi (Tanner'a Göre)	9
3	Yaşla Birlikte DHEAS Düzeyindeki Değişim	11
4	Adrenal Androjenlerin Periferik Dokuda Potent Androjenlere Dönüşümü	12
5	Steroid Sentez Yollarının Şematik Gösterimi	13
6	Erken Pubis Kılınması Olan Kızlarda Bazal Androjen Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Kıyaslanması	16
7	Prematür Adrenarşta Tanısal Algoritma	24
8	Tüm Olguların Başvurudaki DHEAS Düzey Dağılımı	39
9	Prospektif Çalışma Grubundaki Kız Olguların Değerlendirme Sonuçları	42
10	<16 Yaş İçin Değerlendirme Sonuçları	43
11	>16 Yaş İçin Değerlendirme Sonuçları	44
12	PKOS Tanılı Hastaların Değerlendirme Sonuçları	47

## KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
17-OH Preg	: 17 hidroksi prognerolon
DHEA	: Dehidroepiandrostenedion
DHEAS	: Dehidroepiandrostenedion sülfat
AS	: Androstenedion
VKİ	: Vücut kitle indeksi
W/H	: Boya göre ağırlık
TG	: Trigliserid
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
TK	: Total kolesterol
SHBG	: Cins 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
3 β HSD	: 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz
POMC	: Proopiomelanokortin
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
CAMP	: Siklik adenzin monofosfat
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı globulin- 1

IGFBP-3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı globulin- 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
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
SDS	: Standard sapma
GH	: Gebelik haftası
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
E2	: Östradiol



## TEŞEKKÜR

Bilgisini, şefkatini bizimle paylaşmaktan çekinmeyen sabırlı kişiliğiyle bize yol gösterici olan, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hale Ören'e,

Bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde yol gösterici olan, saygıdeğer kişiliği ile yanımda olan tez danışmanım Prof.Dr. Ece Böber'e,

Tez çalışmamın başından sonuna kadar desteğim ve yardımcım olan, her zorlukla baş etmemi sağlayan, Doç.Dr.Ayhan Abacı'ya,

Bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkısı bulunun tüm öğretim üyelerine ve uzmanlara,

Tez çalışmalarımızı yürüttüğümüz süre boyunca tüm sıkıntı ve stresimi paylaşmaktan ve destek olmaktan hiç usanmayan sevgili arkadaşım Emel Ulusoy'a,. Semra Gürsoy ve eşi Ozan Gürsoy'a,

Hayatımın tüm güzel ve zorlu dönemeçlerinde yanıbaşımdaya duran, desteğini hiç esirgemeyen biricik anneme,

Varlığıyla içimi ısıtan, hayatıma anlam katan canım kızıma ve eşime

Teşekkür ederim.

**Dr. Sevgi ÜNAL**

Dr.Sevgi ÜNAL

## ÖZET

### PREMATÜR ADRENARŞ OLGULARININ ÖZELLİKLERİ VE METABOLİK SENDROM GELİŞTİRME RİSKLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

**Amaç:** Prematür pubarş; kızlarda sekiz yaş, erkeklerde dokuz yaşından önce seksüel kıllanmanın başlaması olarak tanımlanır. Çalışmamızın amacı; Prematür adrenarş tanısı alan hastaların başvuruındaki antropometrik ölçümlerinin, hormonal parametrelerinin incelenmesi, ayırıcı tanı ile geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan olguların tespiti, postpubertal dönemde hipertansiyon, obezite, insülin direnci, hiperlipidemi ve adet düzensizliği, hirsutizm, polikistik over sendromu açısından irdelenmesi.

**Hastalar ve Yöntem:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine 2012 yılının sonuna kadar izole pubik ve aksiller kıllanma ile başvurmuş <8 yaş kız ve <9 yaş erkek olguların kayıtlarına ulaşıldı. Çalışmaya toplam prematür adrenarş öntanısı ile izleme alınmış 94 kız ve 14 erkek çocuk alındı. Olguların retrospektif verilerine dosyadan ulaşıldı. Cinsiyet, şikâyetlerin başlangıç yaşı, boy, kilo SDS'leri, puberte ile ilgili fizik muayene bulguları, Tanner evrelemesi, doğumla ilgili özellikleri, aile öyküleri, lipid parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri, bazal glukoz ve insülin değerleri ve hormonal parametreleri kaydedildi.

Postpubertal dönemde yeniden ele alınan 41'i kız 46 olguda; rutin fizik muayene, boy, kilo, kan basıncı, bel çevresi ölçümleri yanı sıra, 12 saatlik açlık sağlanarak serum lipid düzeyi, açlık, tokluk kan şekeri, açlık insülin, değerlerine bakıldı. Obez olgularda karaciğer fonksiyon testleri taranarak, yüksek gelen olgularda hepatosteatoz açısından karın ultrasonografisi planlandı. Adet düzensizliği ve hirsutizm olan hasta grubunda DHEAS, total testosteron, 17-OH progesteron, androstenedion, FSH, LH, östrodiol (E2) düzeyleri çalışıldı. Polikistik over sendromu açısından pelvik ultrasonografi yapıldı.

**Bulgular: Prepubertal dönemde;** Çalışmamızda SGA doğum öyküsü % 8,3 sıklıkta saptanmıştır. DHEAS düzeyine göre idiyopatik, tipik ve abartılı adrenarş olarak sınıflandırılan gruplar arasında, prepubertal dönem verilerine göre; kemik yaşı SDS, insülin direnç parametreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Olguların % 64,3'ünde VKİ  $\geq$  1 SDS olup, VKİ SDS'sinin  $\geq$  1 SDS olması ile açlık kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki varken, açlık insülin, insülin direnç parametreleri ve lipid parametreleri arasında anlamlı

ilişki saptanmamıştır. Aşırı kilolu ve obez olan grup ve normal kilolu grup arasında; adrenal androjen düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamış, aşırı kilolu ve obez olan grupta kemik yaşı ileriliği ve boy SDS' si anlamlı olarak artmış bulunmuştur. İnsülin direnci olan olgularda dislipidemi sıklığı anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Olguların 11'ine (%10) ACTH uyarı testi ile non klasik konjenital adrenal hiperplazi tanısı konmuştur.

**Postpubertal dönemde;** SGA doğum öyküsü ile obezite ve PKOS arasında anlamlı ilişki saptanırken, insülin direnci ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. İlk başvuruda bazal DHEAS yüksekliği (abartılı adrenarş grubunda yer alma) ile postpubertal dönemde polikistik over sendromu gelişme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Polikistik over sendromu tanısı alanlar ve almayanlar arasında; sistolik ve diyastolik hipertansiyon ve dislipidemi açısından fark olmayıp, aşırı kilolu veya obez olma, insülin direnci sıklığı açısından anlamlı risk artışı saptanmıştır. VKİ SDS'sine göre aşırı kilolu ve obez olanlar içinde insülin direnci sıklığında; insülin direnci olanlar arasında da hiperandrojenizm, polikistik over, hipertansiyon, dislipidemi sıklığında anlamlı artış saptanmıştır. DHEAS düzeyine göre ilk başvuruda abartılı adrenarş grubunda olma riski ile postpubertal dönemde; insülin direnci geliştirme, aşırı kilolu veya obez olma, sistolik kan basıncı yüksekliği ve trigliserid yüksekliği açısından anlamlı risk artışı saptanmış olup, tanı anındaki yüksek DHEAS düzeyinin postpubertal dönemde metabolik sendrom riskini arttırdığı söylenebilir.

**Sonuç:** Prematür adrenarş kızlarda daha sık görülen benign bir durum olmakla birlikte, uzun vadeli izlemde obezite, insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, gibi metabolik sendrom bileşenlerinden bir veya birden fazlasına, polikistik over sendromu, hirsutizm, adet düzensizliği gibi sistemik androjenik etkilere yatkınlık doğurur. Çalışmamızda da prematür adrenarş olgularının uzun vadeli izleminde metabolik sendromu bir veya birden fazla bileşeninde risk artışı olduğu görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Prematür adrenarş, insülin direnci, polikistik over, metabolik sendrom

## SUMMARY

### EVALUATION OF CHILDREN WITH PREMATURE ADRENARCHE AND RETROSPECTIVE ANALYSIS OF METABOLIC SYNDROME

**Aim:** Premature adrenarche is defined as the appearance of pubic and/ or axillary hair, before eight years in girls, and nine years in boys, in the absence of thelarche or testicular development. In this study, we aimed to evaluate the anthropometric measures, hormonal values of children with premature adrenarche on time of diagnosis, identifying the patients considered to have late onset congenital adrenal hyperplasia, in the postpubertal period analyzing for components of metabolic syndrome; hypertension, obesity, insulin resistance, hyperlipidemia, menstrual irregularity, hirsutism, polycystic ovary syndrome.

**Patients and method:** The study included all patients seen for premature adrenarche, isolated axillary or pubic hair before eight years of age for girls, and nine years for boys, in the pediatric endocrinology unit of Dokuz Eylül University, until the end of year 2012. Study group designed with 94 girls, 14 boys, followed with the diagnosis of premature adrenarche. Retrospective data (gender, age at onset of complaints, height, weight SDS, Tanner staging, weight of birth, family history, lipid parameters, liver function tests, glucose, insulin, DHEAS, AS, 17-OH progesteron levels) of patients was recorded from the department database. At least 5 years after diagnosis patients were invited to hospital for reevaluation. Prospective group included 41 girls and five boys at least 14 year-old. Routine physical examination, height, weight, blood pressure, waist circumference, after providing a 12-hour fasting, serum lipid levels, fasting serum glucose and insulin levels were measured. In obese group, liver function test and abdominal ultrasonography was planned. In patients with hirsutism, menstrual irregularity; DHEAS, total testosterone, 17-OH progesterone, androstenedione, FSL, LH, E2 levels measured. Pelvic ultrasonography was performed for conforming polycystic ovary syndrome.

**Results: Retrospective analysis;** Our study detected a frequency of %8,3, with a history of SGA birth. No significant difference of the parameters of insulin resistance and bone age advancement between the groups of idiopathic, typical and exaggerated premature adrenarche groups, classified according to basal DHEAS levels. %64,3 of patients were detected as BMI  $\geq$  1SDS, and in this group there is as statistically significant relationship between fasting serum glucose, no significant relationship was found between the parameters

of fasting insulin, insulin resistance and lipid parameters. Between the normal weight and overweight/obese group, no significant difference in adrenal androgen levels was detected.

In the overweight and obese group bone age and height SDS were found to be significantly increased. Incidence of insulin resistance was significantly elevated in patients with dyslipidemia. Eleven patients (%10) were diagnosed as non-classical congenital adrenal hyperplasia with the ACTH stimulating test.

**Prospective analysis:** Whereas significant relationship between obesity, PCOS and history of SGA birth, no significant relationship with insulin resistance was found. Being in the exaggerated adrenarche group was statistically significant risk factor for polycystic ovary syndrome. Between the groups; diagnosed with PCOS or not, there was no significant difference in systolic and diastolic hypertension, and dyslipidemia, being overweight or obese, and there was significantly risk was found in the prevalence of insulin resistance in the group with PCOS. Frequency of insulin resistance was significantly elevated in overweight and obese group. In the group with insulin resistance; frequency of hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome, hypertension, dyslipidemia was significantly elevated. Postpubertal outcome in the exaggerated adrenarche group; the risk of insulin resistance, obesity, systolic hypertension, hypertriglyceridemia, significantly elevated. Higher DHEAS levels increase the risk of metabolic syndrome in the postpubertal period.

**Conclusion:** Premature adrenarche is a benign condition, but the long term follow up leads to obesity, insulin resistance, hypertension, dyslipidemia, such as one or more of the components of the metabolic syndrome; PCOS, hirsutism, menstrual irregularity, susceptibility to systemic androgenic effects. In this study we showed that in the long term follow up premature adrenarche can lead to one or more component of metabolic syndrome.

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

## **1. GİRİŞ VE AMAC**

Prematür pubarş; kızlarda sekiz yaş, erkeklerde dokuz yaşından önce seksüel kıllanmanın başlaması olarak tanımlanır. Adrenal, gonadal tm ile androjen salgılayan tümörler veya Cushing hastalığı buna neden olabilecek altta yatan klinik durumlardır. Bunların yanı sıra, geç başlangıçlı veya kriptojenik konjenital adrenal hiperplazi ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer endokrin patolojilerdir. Altta patoloji saptanmadığında bu tablo prematür adrenarş olarak adlandırılır. Enzimatik değişiklikler, aynı yaştaki kontrollere göre bazal ve adrenokortikotropin hormon (ACTH) ile uyarılmış 17 hidroksi progrenolon (17-OH Preg) progrenolon ve dehidroepiandrostenedion (DHEA), dehidroepiandrostenedionsülfat (DHEAS), ve daha az oranında da androstenedion (AS) konsantrasyonunda artış ile sonuçlanır (1). Prematür adrenarş tedavi gerektirmeyen benign bir durumdur. Bununla birlikte, prematür adrenarşı olan hasta grubunda büyüme hızında artış, klitoris, fallusta büyüme, kistik akne, ileri kemik yaşı gibi bir ya da birden fazla sistemik androjenik etki görülür. Prematür adrenarş benign bir durum olarak değerlendirilmekle birlikte kız olgularda daha sıklıkla rastlanmaktadır. Prematür adrenarşlı olgu grubunun uzun süreli izleminde hiperinsülinizm, ovarian hiperandrojenizm (2), anormal lipid profili birlikteliği bildirilmektedir (3,4,5,6). Daha önce yapılan çalışmalar göstermiştir ki, prematür adrenarş metabolik sendromun bir veya birden fazla komponenti ile birliktelik gösterebilir (5,6). Buna neden olan anahtar faktörün hiperinsülinemi olduğu düşünülmektedir (6). Bu hastalarda ortalama vücut kitle indeksi, (VKİ), boya göre ağırlık (W/H), insülin düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (5). İnsülin direncinin, total kolesterol düzeyinde artış, santral obezite gibi artmış kardiyovasküler hastalık riskleri ile birlikteliği yüksektir (7). Prematüre adrenarş tanısı almış olgularda pubertal gelişim süresi ve sonrasında artmış dislipidemi gözlenmektedir; [serum trigliserid (TG) ve düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL) düzeylerinde artış, düşük dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde azalma] (8). 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 (3).

İzole prematür adrenarşta DHEA, DHEAS, AS, testosteron yaşa göre anlamlı yüksek, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyi düşük (5), ancak bu değerler pubik kıllanmanın Tanner'a göre tanımlanan puberte evresine uygun aralıktadır (9,10,11). Ayrıca ACTH'a artmış adrenal yanıt 17-OH pregnenolone düzeyinde de artışa neden olmaktadır (12).

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 (2). Prematür adrenarşa zemin hazırlayan hormonal nedenlerden bir diğeri de kortikotropin releasing hormonun (CRH) doğrudan ve hızlı etki ile adrenal androjen salınımını arttırmasıdır (13,14). Bazı vakalarda, pubik kıllanma varlığında androjen seviyeleri normal olmakla birlikte, androjene artmış bir periferel duyarlılık söz konusudur (15,16). Bu hasta grubu, tanı anında yaşlarına göre daha uzun, erken çocukluk döneminde hızlı büyüme paterni göstermekte, kronolojik yaşa göre bakılan kemik matürasyonu, büyüme hızı yüksek bulunmaktadır (1,17,18). Çocukluk çağında prematür adrenarş tanısı almış kız hasta grubunda peripubertal ve postpubertal dönemde hirsutizm ve ultrasonografik olarak saptanan polikistik over insidensinde artış bulunmaktadır (19,20). Polikistik over sendromu (PKOS), kız adölesan ve erişkin yaş grubunun %3'ünü etkileyen ve temel olarak hiperandrojenizm ilişkili klinik tablodur (16). Menstrüel bozukluk (oligo veya anovulasyon), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, pelvik ultrasonografi ile gösterilen polikistik overler olarak belirlenmiş üç tanı kriterinden en az ikisinin varlığında tanı konulabilmektedir (21). Prematür adrenarş tanısı almış hasta grubunda polikistik over sendromu, ovarian hiperandrojenizm insidensinde artış bildirilmektedir (12,22,23,24,25).

Çalışmanın amaçları:

- 1) Prematür adrenarş tanısı alan hastaların başvuruadaki antropometrik ölçümlerinin, hormonal parametrelerinin incelenmesi,
- 2) Hastaların tanı sonrası ortalama izlem sürelerinin ve puberte gelişme yaşlarının tespiti,
- 3) Tanı üzerinden en az 5 yıl geçmiş olan, [ özellikle obezitesi, doğum haftasına göre düşük tartılı doğum (SGA) öyküsü ve ailede tip 2 diyabet (Tip 2 DM) olan olguların] telefon ile çağırılarak metabolik sendrom komponentleri; hipertansiyon, obezite, insülin direnci (İR), hiperlipidemi ve adet düzensizliği, hirsutizm, polikistik over sendromu açısından irdelenmesi,
- 4) Ayırıcı tanı ile geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan olguların tespitidir.

Çalışmamızın amacı, belirlenen hasta grubunu söz konusu riskler açısından ele alarak, pozitif saptanan bulgulara yönelik klinik önlemler almaktır. Hedeflenen hasta grubunda; metabolik sendromun bir ya da birden fazla bileşenin tespiti veya polikistik over, ovarian hiperandrojenizm bulgularının tespiti halinde klinik, medikal önlemler alınarak uzun süreli yaşam kalitesini arttırmak, kronik hastalık gelişme riskini azaltmak hedeflenmektedir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Puberte Fizyolojisi**

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

Puberte başlangıcı hipotalamik GnRH salınımının yeniden ortaya çıkışı ile kendini gösterir. GnRH ön hipofizdeki gonadotropinleri uyararak luteinizan hormon ( LH) ve folikül uyarıcı hormon ( FSH) salgılanmasını sağlar. LH ve FSH da gonadlarda kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak gonad olgunlaşmasını ve cins steroidlerinin; özellikle östradiol ve testosteron salınımını uyarır. Bu sürece gonadarş adı verilir. Testosteron ve östradiol, inhibin, aktivin ve follistatin ile birlikte hipotalamus ve hipofizden aktivitesini düzenler. Çocukluk çağı duraksamasından adolesan GnRH salınımına geçiş kademeli olarak gerçekleşir. GnRH salınımı çocukluk çağı boyunca puberte başlangıcına kadar küçük, fakat ilerleyici artışlar gösterir. Puberte başlangıcında GnRH önce geceleri, daha sonra da gün boyu artış gösterir (1,2). GnRH’ın pubertenin başlaması ve ilerlemesinde majör rolü olduğu kesindir (ancak tek etken değil), çünkü seksüel olarak immatür veya gonadotropin eksikliği olan insanlarda ve hayvanlarda GnRH’ın pulsasyonla verilmesi ile pubertal gelişim sağlanmaktadır (2).

#### **2.1.1. Kızlarda Fiziksel Gelişim**

Kız çocuklarında pubertenin ilk fiziksel belirtisi genellikle meme gelişimi(telarş)dir. Ancak kızların %10-20’sinde ilk belirti pubik kıllanma(pubarş) olabilir. Pubik kıllanmanın başlaması genellikle meme gelişiminden ortalama altı ay sonra başlar. Meme gelişimi klinik açıdan ve tanımlama amacı ile Tanner tarafından tanımlanan beş evrede değerlendirilir (26):

Evre 1: Prepubertal

Evre 2: Meme tomurcuğu belirmiş, 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 normal kızlarda sekiz yaşından itibaren ve genellikle 13 yaşından önce gözlenir. Ancak kızların %2-3'ünde daha ileri yaşa kadar hiçbir değişiklik gözlenirse de puberte sonuçta normal olarak ilerleyebilir (27,28).

Pubik kıllanma da meme gelişimi gibi Tanner tarafından tanımlanan beş farklı evrede değerlendirilmektedir (26).

Evre 1: Pubik bölgede pigmentli kıl yoktur.

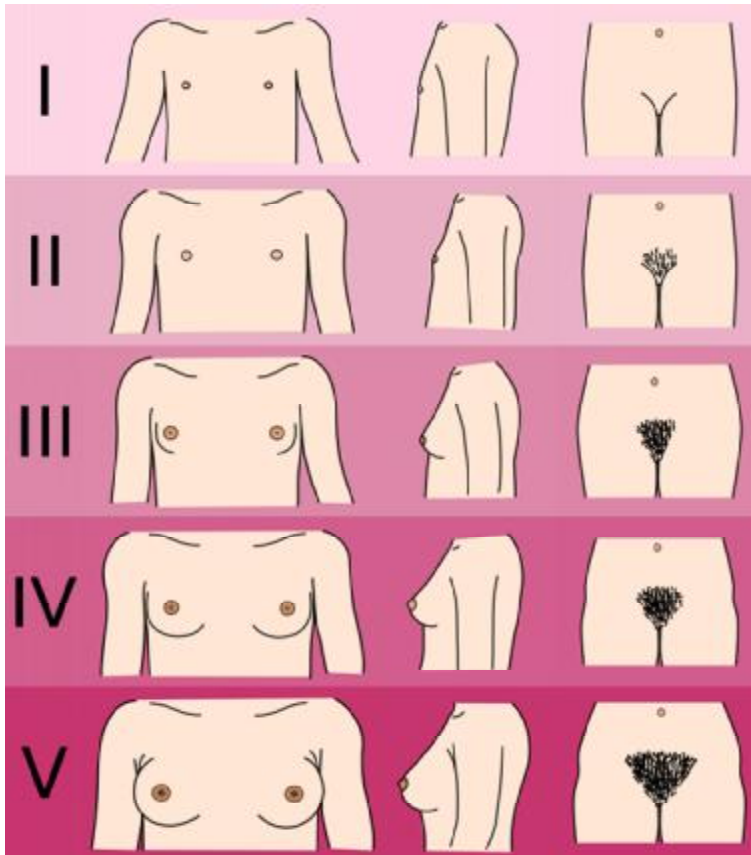
Evre 2: Başlıca labial bölgede pigmentli düz kıllar mevcuttur.

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 pubik kıllanmadan bir yıl sonra başlar (29,30)



Şekil 1 : Kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma evrelemesi (Tanner'a göre)

Menarş pubertede gözlenen fiziksel değişiklikler içinde genellikle geç gözlenen bir olay olarak tanımlanır. Menarş kızların büyük çoğunluğunda meme gelişiminin dördüncü evresinde ancak %25 kadarında meme gelişimi üçüncü evrede iken gözlenir. Menarş büyümenin hızlandığı dönemde gözlenmez; büyümenin en hızlı olduğu dönemden sonra ve büyüme yavaşlamaya başladığı sırada gözlenir. Meme gelişiminin başlaması ile menarş arasındaki süre ortalama iki yıldır (31).

Bundak ve arkadaşlarının (32) 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 (AK) 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.

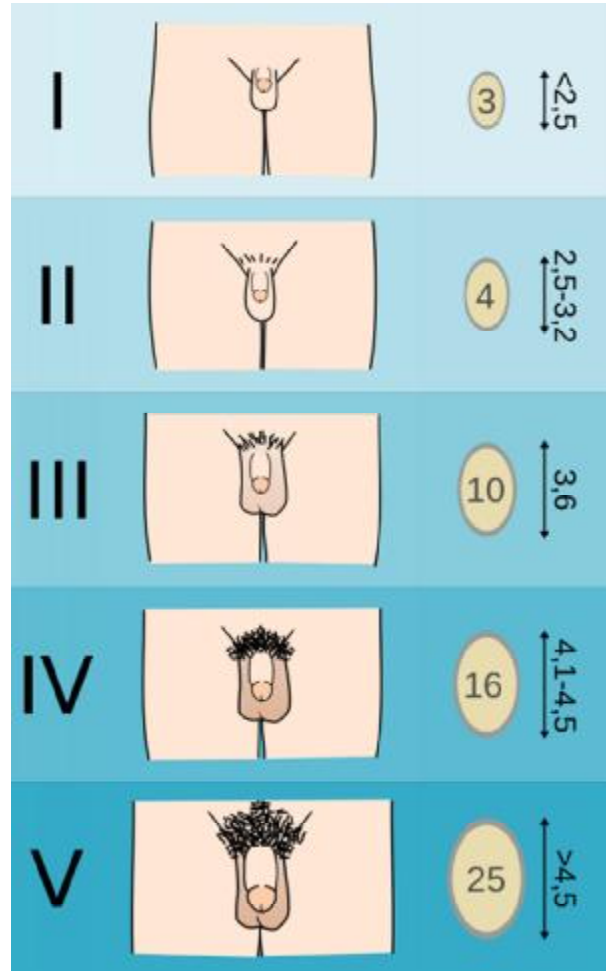
### 2.1.2. Erkeklerde Fiziksel Gelişim

Erkek çocuklarda pubik kıllanma pubertenin ilk fiziksel bulgusu gibi gözükse de, testis hacimlerinin artması erkek çocuklarda pubertenin ilk fiziksel bulgusudur. Testis volümünün 4 ml’nin üzerine çıkması da uzun aksının 2,5 cm veya üzerine ulaşması puberteye girildiğini gösterir. Pubik kıllanmanın belirmesi bu değişikliği takip eder. Testis büyümesi ortalama olarak 12 yaşından önce başlar ve 9,5 yaşından itibaren gözlenebilir (33). Erkek çocuklarda testislerin büyümesi ile birlikte dış genityada değişiklikler görülmeye başlar. Daha sonra pubik ve aksiller kıllanma gözlenir. Aksiller kıllanmanın belirmesi pubertenin ortalarına rastlar ve bunu androjene duyarlı bölgelerde (yüz, meme, sırt, karın ve uylukların üst bölümü) kılların çıkması takip eder. Erkek çocuklarda dış genityaya değişiklikleri dokuz yaşından itibaren başlayabilmekle beraber 14 yaşına veya sonrasında kadar infantil görünüm söz konusu olabilir. Dış genityanın gelişimi Tanner tarafından tanımlanan beş evre ile tanımlanır (26).

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.



Şekil 2 : Erkeklerde pubis kıllanması ve genital gelişimin evrelemesi (Tanner'a göre)

Evre4: Penisin hem eni hem boyu belirgin büyümüştür, glans gelişmiştir. Testisler daha büyük, skrotal deri koyu renklidir.

Evre 5: Erişkin evresi

Tanner evrelemesi testis volümlerinin ölçümünü içermez ancak testis volümleri dış genitalya evreleri arttıkça artar. Testis boyutlarının Prader orşidometresi ile ölçülerek değerlendirilmesi gerekir. 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 (27,28).

2008'de Semiz ve arkadaşlarının (34) yaptığı çalışmada dış genital gelişim değerlendirildiğinde, ortalama yaş  $8,7\pm 1,38$  evre 1,  $11,7\pm 1,28$  yaş evre 2,  $12,8\pm 1,0$  yaş evre 3,  $13,17\pm 0,87$  yaş evre 4,  $13,87\pm 0,98$  yaş evre 5 bulunmuştur; aynı çalışmada pubik kıllanma yaş ortalamaları  $9,39\pm 1,81$  evre 1,  $12,02\pm 1,33$  yaş evre 2,  $13,05\pm 0,88$  yaş evre 3,  $13,42\pm 0,87$  yaş evre 4,  $14,02\pm 0,02$  yaş evre 5 olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak kızlardan farklı olarak erkek çocuklarda zirve büyüme hızı pubertenin ortalarında (dış genitalya evre 3 ve 4) ve spermarş, aksiler kıllanmanın başlaması ve ses değişikliği ile aynı zamanda gözlenmektedir (35).

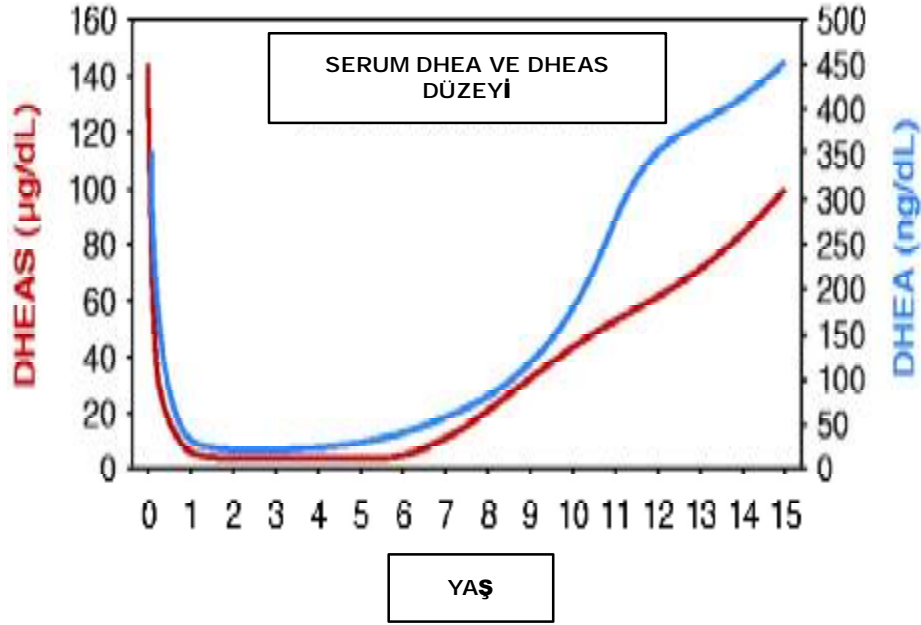
### **2.1.3. Adrenarş**

Adrenal bezin pubertesine adrenarş denir. İlk kez 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 (36).

Adrenarşın başlangıç zamanı primatlar arasında farklılık gösterirken, insanlarda DHEAS'ın serum düzeyleri ortalama 6 yaşında artmaya başlar, bu durumun adrenal gland zona retikularis tabakasındaki gelişme ile doğrudan ilişkisi vardır (37).

#### **2.1.3.1. Adrenarşta Hormonal Düzen**

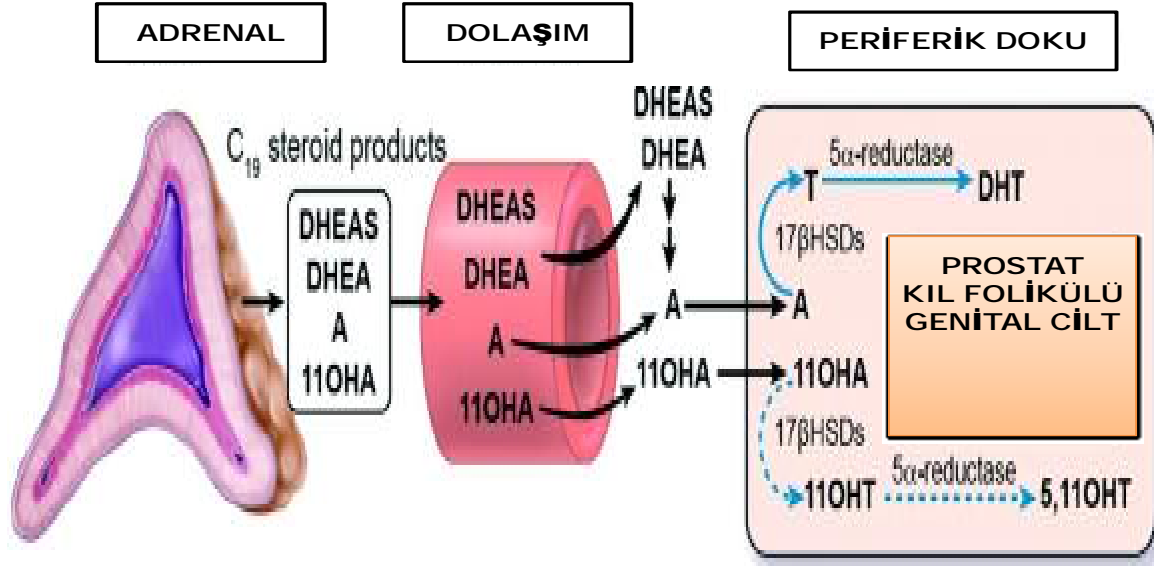
Adrenarş, idrar 17-ketosteroidlerinde, serum DHEA, DHEAS ve dihidrotestosteron (DHT) düzeylerinde artışla karakterizedir(4). Doğuma kadar olan dönemde, fetal zon bol miktarda C19 steroid DHEAS salgılar ve hamilelik süresince plasenta fetal DHEAS'dan östrojen üretir (38). Doğumla birlikte DHEAS düzeyinde hızlı bir düşüş yaşanır ve zona retikularisin tekrar gelişmesine kadar geçen süreçte düşük seviyede kalır (39).



**Şekil 3 : Yaşla birlikte DHEAS düzeyindeki değişim**

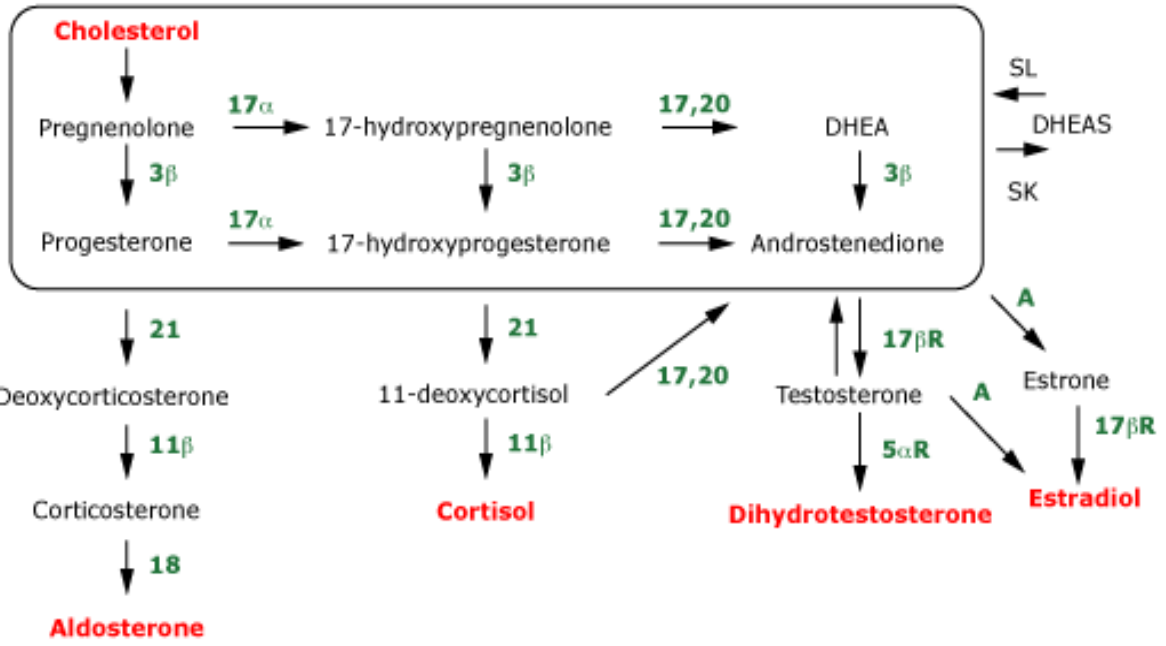
İnfantlarda zona retikularis inceyken, ortalama üç yaşlarında fokal adacıklar belirginleşmeye, dört-beş yaşlarında ise tabaka genişlemeye başlar. Fonksiyonel zona retikularis ilk olarak altı yaşında görülür ve 12-13 yaşına kadar gelişimi devam eder. Adrenarşta zona fasikülatanın ürünü olan androstenedion ve zona retikularisin ürünü olan 11-hidroksiandrostenedion yükselmez. DHEA ve DHEAS konsantrasyonları ilerleyici artış gösterirken kortizol ve ACTH düzeylerinde anlamlı değişiklikler gözlenmez. Bu da adrenarşın hipofizer adrenal eksenin global aktivasyonu olmadığına işaretidir (40). Uzun süreli longitudinal çalışmalarda, sağlıklı erkek ve kız çocuklarında altı ve sekiz yaşları arasında başlayan serum DHEA ve DHEAS düzeylerindeki artış kemik yaşında (KY) paralel gider (41). Adrenal androjen düzeyleri 18-20 yaşa kadar sabit bir şekilde artar. Bu dönemde DHEAS düzeyleri yaklaşık 20 kat artış gösterir ve 17-ketosteroidlerin artışı buna eşlik eder. DHEA ve özellikle DHEAS adrenal androjen salgılanmasının faydalı göstergeleridir. DHEAS düzeyinin 40-50 mikrogram/dl üzerinde olması adrenarşla uyumlu olarak kabul edilmektedir (4). DHEA ve DHEAS biyolojik olarak aktif androjenler değildir, ancak daha potent androjenler (testosteron gibi) için prekürsör görevi görürler (42). DHEAS, DHT'ye dönüşerek pubis kıllanmasını ve aksiller kıllanmayı uyarır dolayısıyla androjen bağımlı olan aksiller ve pubik kıllanmanın başlaması adrenarşın fenotipik işaretleridir (39). Biyoaktif androjenlerin periferik dokularda dönüşümü, derideki apokrin bezlerin gelişimine, dolayısıyla; ter kokusu

ve akne oluşumuna zemin hazırlar (14). Ancak aktif androjenlerin konsantrasyonları adrenarş sırasında pek değişiklik göstermez. Bu farklılık periferik ve hedef dokuların DHEA'yı metabolize etmedeki kapasitelerine ve bu bölgelerin androjenlere aşırı duyarlılığına bağlıdır. Pubarşta esas olan lokal olarak DHEA'nın dihidrotestosterona dönüşümüdür(41).



Şekil 4 : Adrenal androjenlerin periferik dokuda potent androjenlere dönüşümü

DHEA-S üretimi steroidojenik akut regülör “steroidogenic acute regulatory” (StAR) protein, kolesterol yan zincir kırım enzimi (CYP11A), 17alfa-hidroksilaz/17,20 liyaz(CYP 17) ve DHEA-sulfotransferaz (SULTA2A1) enzimlerinin koordinasyonunu gerektirmektedir. DHEA-S sentezini olumsuz etkileyen enzim ise 3 β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (3βHSD)'dir. Bu enzim DHEA-S'nin öncü mineralokortikoidlerin ve glukokortikoidlerin sentezine geri dönüşümsüz olarak yönlendirilmelerini sağlar (41). Bu yolların regülasyonunda sapma sürrenal korteksle ilgili çeşitli patolojilerin gelişmesine yol açar. Prematür adrenarş da sürrenal bezlerdeki hormon sentezleyen hücreler arasındaki koordinasyonun lokal veya santral etkilerle değişime uğraması sonucu gelişen klinik tablodur.



Şekil 5 : Steroid sentez yollarının şematik gösterimi

Plazma DHEA-S konsantrasyonu idrar 17-ketosteroidleri ile yakın korelasyon gösterdiği için adrenal androjen üretim oranlarını değerlendirmekte kullanılabilir (41).

Dolaşımda en yüksek konsantrasyondaki steroid olan DHEAS, kolesterol sülfat ve pregnenolon sülfat gibi başka sülfatlanmış öncüllerinden de sentez edilebilir. DHEAS konsantrasyonları minimal sirkadiyen değişiklik göstermesine karşın DHEA düzeyleri kortizolünkine benzer sirkadiyen değişiklik gösterir. 20-25 yaşlarında adrenal androjen sentezinde zirve artıştan sonra plazma DHEAS düzeyleri hızlı ve sürekli azalma gösterir. Aldosteron ve kortizol düzeyleri ise yaşla pek değişiklik göstermez (41).

### 2.1.3.2. Adrenarşın Kontrolü

Adrenal androjen biyosentezini kontrol eden mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte ACTH'nın primer rol oynadığı düşünülmektedir (42). Adrenal androjenlerin deksametazon ile supresyonu ACTH'nın regülatuar rol oynadığının kanıtıdır (43). Benzer şekilde ACTH reseptör defekti olan hastalarda adrenarşın başlamaması da bu durumu destekler niteliktedir (44). Bunun yanı sıra bazı çalışmalarda ACTH ve kortizolün adrenarş kontrolünde birlikte etki gösterdiği düşünülmektedir (46), ki bu durum ACTH ile kortizolün, DHEA ve C19 steroidlerden farklı olarak, sıkı feedback mekanizmalarla birbirine bağlı olmasıyla açıklanabilir (46).

İn vitro bir çalışmada, kortizolün 3  $\beta$  HSD'yi inhibe ederek, DHEA biyosentezini arttırdığı gösterilmiştir (47). Dickerman ve Byrne'nin yaptığı çalışmaya göre; bazı 19 ve 21 karbonlu steroidlerin yaşa bağlı artışı, 3  $\beta$  HSD'yi inhibe ederek, DHEA sentezini arttırabilir (48,49). Ancak tedavi edilmemiş ve adrenal kortizol düzeyi düşük olan klasik KAH'lı hastalarda, adrenarş gelişimi ile yüksek DHEAS düzeylerinin saptanması, bu varsayımları zayıflatır niteliktedir (50).

3  $\beta$  HSD enzim aktivitesinin modülasyonu, adrenal bezdeki steroid inhibitörleri kesin olarak bilinmemekle birlikte; adrenarş sonrasında, zona retiküleriste 3  $\beta$  HSD düzeyinin düşük ekspresyonu kanıtlanmıştır.

Bir hipoteze göre de, beta-lipotropin, beta-endorfin gibi pro-opiomelanocortin (POMC) ilişkili peptidlerin plasma düzeylerindeki artışın, adrenarştaki DHEAS artışı ile birlikteliği olduğu düşünülmektedir (51). Prolaktin, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörün (IGF) DHEAS düzeyleri ile pozitif korelasyonu gösterilmemiştir (52,53). Bu bilgiler ışığında; adrenarştaki kontrol mekanizması net değildir ve yeni araştırmalara gereksinim vardır.

## **2.2. Normal Puberte Varyantları**

### **2.2.1. Prematür Adrenarş**

**Tanım:** Prematür adrenarş kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce diğer cinsel gelişim göstergeleri olmadan aksiler kıllanma olsun veya olmasın pubik kıllanmanın başlamasını ifade eder (4,41). Üç ve sekiz yaşları arasında artan sıklıkla görülmekle birlikte altı aylık kadar erken görülen vakalar da bildirilmiştir. Nedeni net olmamakla birlikte kız çocuklarında daha sık; kız/erkek oranı: 10/1 olarak bildirilmiştir (4).

Serebral disfonksiyonu olan çocuklarda prematür adrenarş görülme sıklığında artış bildirilmesine karşın prematür adrenarşı olan çocuklarda davranış veya gelişimsel problemlerin sıklığında artış gözlenmemektedir. Kilo alımı adrenarş için tetikleyici olabilir. Obez olanlarda prematür adrenarş sıklığı arttığı bildirilmiştir (50). Prematür adrenarş normalin varyantı olarak tanımlanmakla birlikte, özellikle kız çocuklarda ileride gelişebilecek metabolik sendrom ve ovarian hiperandrojenizm için risk faktörü olduğu, özellikle intrauterin büyüme geriliği olan ve yaşitlarını hızla yakalayan çocuklarda bu riskin daha da belirgin olduğu tanımlanmıştır (54).

**Patofizyoloji:** Prematür adrenarş, adrenal gland fonksiyonlarının erken veya hızlı olgunlaşması ile ortaya çıkan tablodur (10). DHEA, DHEA-S, androstenedion ve testosteron düzeyleri kronolojik yaşa göre yüksek değerlerde, ancak puberte evrelemesine göre beklenen

sınırlar içinde bulunmaktadır (4,41). Bazı hastalarda pubik kıllanmanın erken olup serum androjen düzeylerinin kronolojik yaşa uygun sınırlarda bulunması periferik androjen duyarlılığında artışa bağlanmaktadır. Prematür adrenarşa neden olan enzimatik sorun net olarak tanımlanamamakla birlikte sıklığı toplumdan topluma farklılık göstermektedir (16, 55). Fizyopatolojisinde ACTH, POMC suçlanmaktadır (45). Yakın zamanda ortaya atılan teorilerden biri de; siklik adenosin monofosfat (CAMP) bağımlı kinaz tarafından, sitokrom P450c17'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 (56). Son olarak da CRH'nın hızlı ve direkt etki ile adrenal androjen salınımını etkilediği öne sürülmüştür (17).

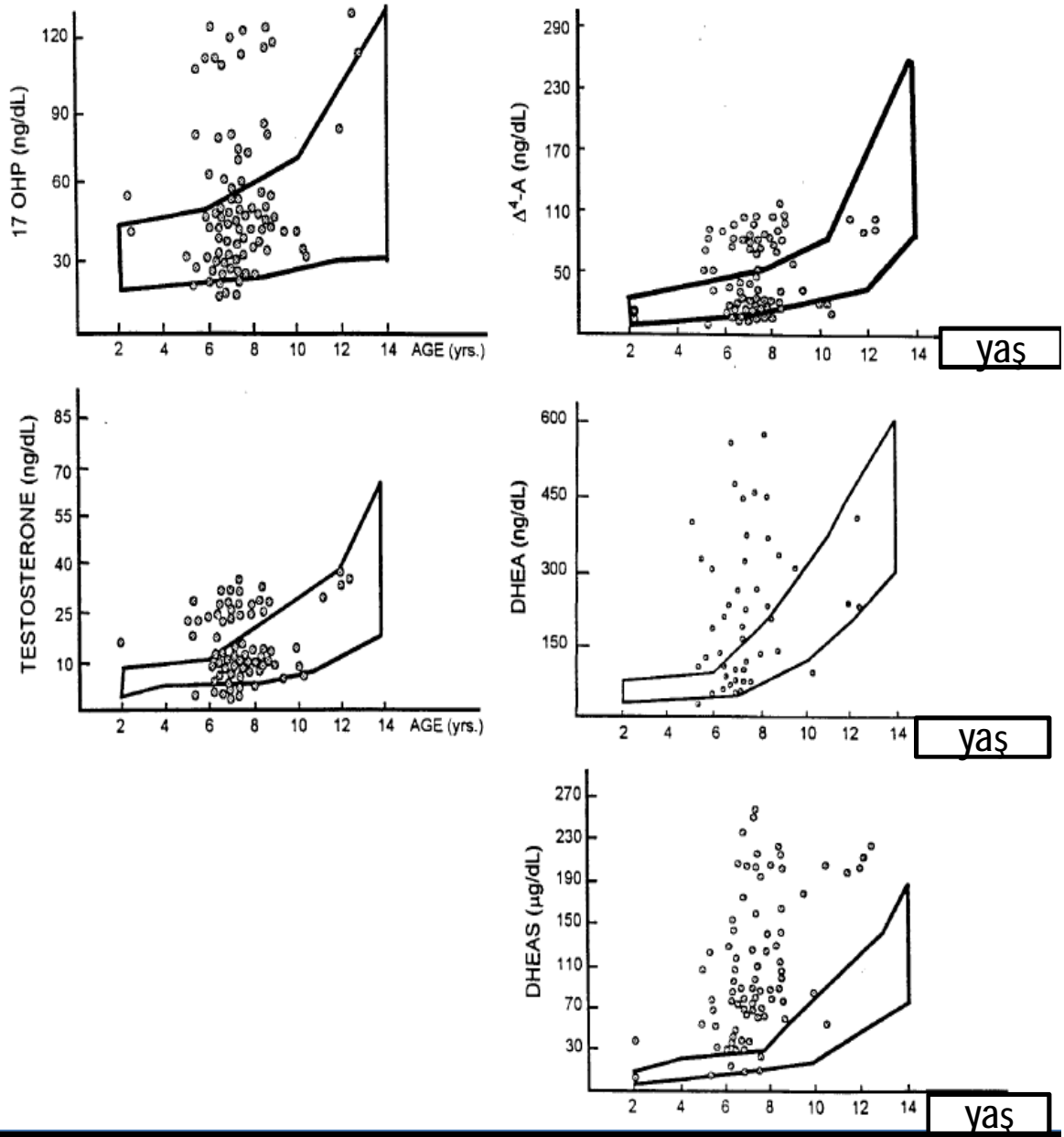
Nutrisyon durumu ile prematüre adrenarş arasında da ilişki kurulmuştur. Düşük doğum ağırlıklı ve yaşitlarını hızla yakalayan grupta en yüksek oranda adrenal androjen seviyesi saptanmıştır (50).

***Klinik özellikler:*** Kız çocuklarında izole prematür adrenarşta pubik kıllanma genellikle labia majorda sınırlıdır. Pubik kıllanma yavaş seyirlidir, pubik bölgeye yayılabilir veya hiç yayılma olmayabilir (4). Aksiller kıllanma da gözlenebilir. Daha seyrek olarak ekstremitelerde ve sırtta hafif hipertrikoz gözlenebilir. Vücutta koku artışı, yağlı cilt, 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 ( $\pm 2SDS$ ) gözlenir, fakat bu ilerleme boy yaşı ile uyumludur (4,41).

### ***2.2.1.1. Prematür Adrenarş ve Adrenal Androjenler***

DHEA ve DHEAS zayıf androjenler olsa da, AS ve testosteron gibi daha güçlü androjenlerin sentezine öncülük ederler. Prematür adrenarşta, bazal serum DHEA ve daha az oranda AS, testosteron ve bunların idrardaki metabolitleri olan 17-ketosteroidlerin düzeyleri pubertenin erken döneminde gözlenenlerle aynı aralıktadır. (Şekil 6)





**Şekil 6 : Erken pubis kıllanması olan kızlarda bazal androjen düzeylerinin kontrol grubuyla kıyaslanması. (Sınırlı alanlar kontrol grubunu ifade etmektedir.)**

$3\beta$ -androstenediol glukronid, pilosebaceöz bezler gibi androjenlerin hedef dokularında, DHEA gibi zayıf androjenlerin dönüştürülmesiyle oluşur ve periferik androjenik aktivitenin göstergesidir. Prematür adrenarşi olan çocuklarda serum ve idrarda bu metabolitin düzeyleri artmıştır ve serum DHEA, DHEAS ve AS düzeyleri ile korelasyon gösterir (57). Prematür adrenarşi tanımlı çocukların %90'dan fazlasında ACTH'ya steroid öncülüleri 17- OH progesteron, 17-OH pregnenolon ve 11-deoksikortizolün yanıtları prepubertal ile erişkin değerleri arasındadır (58).

Eksajere adrenarş, adrenal P450c17 enzim sistem aktivasyonundaki, steroidojenik disregülasyonla ilişkili bir manifestasyondur ve persistan adrenal hiperandrojenizm veya ovarian androjen fazlalığı için risk oluşturur (59,60).

### ***2.2.1.2. Prematür Adrenarşta Puberte Zamanı Ve Final Boy***

İzole prematür adrenarşlı olgularda pübortal gelişimin ilerlemesinde herhangi bir bozulma olmaz (4,41). Benzer etnik özellikleri olan prematür adrenarşlı kız çocuklarında yapılan izlem çalışmalarında, takibin ilk yıllarında görülen kemik yaşı ilerlemesi ve boy uzamasında hızlanma izlemde yavaşlamıştır (4). Gonadarşın  $9,7\pm 0,9$  yaşta başlaması ve menarş yaşının  $12\pm 1$  yaş bulunması annelerinin ve genel popülasyondaki menarş yaşları ile uyumlu bulunmuştur. Prematür adrenarş büyüme ve kemik gelişiminde geçici bir hızlanmaya yol açmakla birlikte puberte başlangıcı, ilerlemesi ve erişkin boy üzerinde önemli bir etkisi yoktur (4). Ancak prematür adrenarş; düşük doğum ağırlığı öyküsü olan kişide geliştiğinde; puberte erken yaşlara kayabilir, pubürteye giriş hızlanabilir, menarş 8-10 ay içinde gelişebilir ve normal doğum ağırlıklı prematür adrenarşlı kızlarla karşılaştırıldığında erişkin boy yaklaşık olarak 6,5 cm (1 SD) kısa kalabilir (61).

### ***2.2.1.3. Prematür Adrenarşlı Olguların Postpübortal İzlemi***

Prematür adrenarş tanısı ile izlenen kızlarda adölesan yaşta, ovarian hiperandrojenizm açısından artmış risk söz konusudur (59). 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 (7). Bu grupta 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 polikistik over sendromu bildirmişlerdir (4,41,62,63). Bu kızların overlerinde polikistik görünüm yaşa göre karşılaştırıldığında daha sık görülmektedir.

### ***2.2.1.4. 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 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 (4). Bu değişiklikler

tanı anından itibaren saptanır ve hiperandrojenizmin derecesi ile ilişkilidir (7). Prematür adrenarşlı olgular prepubertal dönemden başlayarak, artmış insülin seviyelerine sahiptirler (6). İnsülin direnci; kolesterol yüksekliği, trunkal obezite gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir (64). 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 steroidogeneizde insan adrenokortikal hücrelerinin ACTH'ya yanıtını arttırır (4,7). Endojen insülin salgısı normal olgularda düşük SHBG ve IGFBP-1 düzeyleri hiperinsülinemi ve/veya insülin direnci açısından faydalı göstergeler olarak kabul edilir (4). Prematür adrenarşlı olan kızlarda her iki parametredeki düşüklük insülin direnci gelişimi açısından hiperinsülinemi ile birlikte risk faktörü olarak kabul edilir. Prematür adrenarşlı kızlarda açlık glukoz/ insülin oranı insülin direncinin takibinde faydalı bulunmuştur (65).

### **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 arttırma 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. İnsülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler kısaca;

1- 'Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance'(HOMA-IR):  $\text{Glukoz (mmol/L)} \times \text{insülin } (\mu\text{U/ml})/22,5$ . Eğer glukoz mg/dl, insülin  $\mu\text{U/ml}$  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 insülin direncini gösterir.

2- Açlık glukoz insülin oranı; 'Fractionated insülin glucose ratio'(FGIR):  $\text{Glukoz (mg/dl)} / \text{insülin } (\mu\text{U/ml})$ . 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 transformasyonudur. Prematür adrenarşlı çocuklarda yapılan bir çalışmada OGTT'den elde edilen insülin duyarlılık değerleri ile QUICKI arasında kuvvetli korelasyon bulunmuştur (66).

### ***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 (7). Bu bulgu ateroskleroza predispozisyon yaratan risk faktörlerinin çocukluk çağında başlayabileceği düşüncesini destekler (7). İnsülin lipid profilinin ana belirleyicisi olup androjenlerin veya östrojenlerin pek etkisi olmaz. Aynı populasyon içinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; prematür adrenarşlı 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 (5). Plasma lipoproteinlerinin değerlendirilmesinde “aterojenik” profil, yüksek trigliserid (TG) düzeyleri, küçük yoğun LDL kolesterol düzeyinde artış ve düşük HDL kolesterol miktarı ile ilişkilidir. Aterojenik olmayan lipoprotein profili ise büyük çapta HDL ve LDL partiküllerinin varlığı ile tanımlanmıştır. İnsülin direnci olan hastalarda sıklıkla koroner arter hastalığı görülme sıklığı artar. Bu hastalarda genellikle artmış TG düzeyleri, azalmış HDL, LDL hakimiyeti vardır. İnsülin direncinin azaltılması dislipidemiye düzeltebilir.

### ***C- Prematür Adrenarş ve Akantozis 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 polikistik over sendromu olanlarda gözlenebilir ve polikistik overi olan kadınlarda insülin direncinin göstergesi olabilir. Akantozis nigrikansı olan polikistik over sendromlu olgularda insülin direncinin derecesi olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur (4).

#### ***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 düzeyleri ve insülin direncine yol açar (19). Premature adrenarşlı kızlarda aynı pubertal evredeki kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; belirgin olarak artmış bel çevresi, bel/kalça oranı, total, trunkal ve abdominal yağ kütlelerinde artış saptanmıştır (67). Abdominal yağ oranı doğum ağırlığı ile ters, hiperandrojenemi, açlık insülin düzeyi ve lipid düzeyleri ile doğru orantılıdır (67). Androjen artışı aynı zamanda kemik mineral dansitesi ve plasma leptin düzeyinde artış ile ilişkilidir (68,69).

#### ***E- Prematür Adrenarş ve Over Fonksiyonları, Polikistik Over Sendromu***

Prematür adrenarşlı kızlarda, prepubertal ve postpubertal dönemde, hirsutizm ve ultrasonografide overlerin polikistik görünümü normal popülasyona göre daha sıktır ve takip gerektirir (20,21). Bu kızların postpubertal izleminde ovarian hiperandrojenizm, polikistik over sendromu (PKOS) riskinin normale göre 10 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve bu durum tanı anında yüksek DHEAS ve AS düzeyi ile ilişkilendirilir (59). Prematür adrenarşlı olgular prepubertal dönemden başlayarak, artmış insülin seviyelerine sahiptirler (6). Hiperinsülinemi hiperandrojenizmin derecesi ve serbest androjen indeksi (serbest testosteron ) ile ilişkilidir (6). Hiperinsülinemi; ovarian ve adrenal androjen salınımında tetikleyici faktör olarak bilinir (60). Hem insülin hem de IGF-1 teka-isterstisyel hücrelerde androjen salınımını arttırabilir, adrenokortikal hücre kültürlerinde steroidogenezi ve ACTH yanıtını arttırabilir (70). İnsülin IGF-1 ve IGFBP-1 aktivasyonu üzerine etkilidir ve karaciğerde SHBG üretimini inhibe eder (71).

#### ***E1- Polikistik Over Sendromu Etyoloji ve Patofizyolojisi***

PKOS genç kızlarda, hiperandrojenizm ile ilişkili, en sık problemdir. Normal popülasyondaki sıklığı %3 olarak bildirilmiştir (14,72). Klasik formda PKOS; menstrüal düzensizlik, anovulasyon, obezite, hiperandrojenizm, artmış plazma LH konsantrasyonu ve ultrasonografide polikistik over görünümü ile karakterizedir (73). PKOS kadınlarda anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olup metabolik sendrom ve tip 2 DM gelişimi açısından risklidir (63). Olguların yaklaşık üçte ikisinde hirsutizm (veya hirsutizm eş değeri akne vulgaris, erkek tipi saç dökülmesi), üçte ikisinde anovulatuvar semptomlar ( amenore,

oligomenore, disfonksiyonel uterus kanaması, veya açıklanmayan infertilite), ve yarısında obezite görülür. Olguların sadece üçte birinde tam klinik tablo görülür.

**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 (63). Polikistik over sendromunda görülen androjen fazlalığı fonksiyonel over kaynaklı hiperandrojenizm (FOH) veya fonksiyonel adrenal hiperandrojenizme (FAH) bağlıdır. FOH gonadotropin bağımlı over kaynaklı aşırı androjen üretimidir ve sıklıkla sendromun klasik tipinde gözlenir. FAH ACTH bağımlı, glukokortikoid ile baskılanabilen 17-ketosteroid fazlalığı ile tanımlanan bir tablodur ve olguların yarısında gözlenir.

Klinik ve laboratuvar bulguları heterojen olan sendromun tanısında 2003 Rotterdam tanı kriterleri kullanılır (24). Bu kriterlerde polikistik overler hiperandrojenizm veya anovulasyona alternatif kriter olarak gösterilmiştir (63). 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:0,5xuzunlukxgenişlikxderinlik) 10 cc'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 olması veya 10 veya daha fazla folikülün en geniş düzlemde saptanmasıdır. Adölesanda 10,8 cc'nin üzerindeki over volümü pozitif kabul edilir. Overlerde büyüme en geçerli kriterdir. Adölesan dönemde ve bazı anovulasyon ile giden klinik tablolarda çok sayıda folikül içeren overler gözlenebilir. Bu overler polikistik overden hacimlerinin normal sınırdaki olması ile ayrılır. Polikistik over, hirsutizm veya hirsutizm eş değeri bulgular, menstruasyon düzensizliği veya obeziteyle başvuran tüm kızlarda düşünülmelidir. Bazı kaynaklarda plazma serbest testosteron değerinin normal erişkin değerinin üstünde olması tercih edilen tarama testi olarak önerilmektedir. Tanının doğrulanmasında deksametazon supresyon ve ACTH testleri önemlidir.

## **E2- Polikistik Over Sendromu, Sendrom X**

PKOS kardiyovasküler komorbiditeler için artmış risk oluşturur (74,75). PKOS'lu hastalarda, kardiyovasküler risk faktörleri; hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, abdominal yağlanma, obez değilse bile; hiperlipidemi, hipertansiyon, endotelial disfonksiyon, yavaş

seyirli ılımlı inflamasyon riski normal popülasyona göre artmıştır (76). Bu riskler metabolik sendromun komponentleridir ve PKOS'u da bunun bir parçası haline getirir. Özellikle koroner arter hastalığına neden olan faktörün, insülin direnci olduğu düşünülmektedir (74).

#### ***2.2.1.5. Prematür Adrenarş ve Azalmış Fetal Büyüme Arasındaki İlişki***

Yenidoğanlar doğum ağırlığı normal (>2500 gram), düşük doğum ağırlıklı (<2500 gram), çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gram), veya aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 gram) olarak sınıflandırılırlar. İntrauterin büyüme geriliği (İUBG), bir fetüsün potansiyel ve o fetüs için optimal büyüme ve gelişme hızından daha düşük büyüme ve gelişme göstermesini tanımlar. İUBG olan fetüsler İUBG olmayan SGA fetüslerden ayırt edilmelidir. SGA fetüslerin antropometrik kilo, ağırlık ve baş çevresi ölçümleri normal popülasyon değerinin 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 insülin bağımsız diyabetes mellitus ilişkisi, ilk kez erişkin hastalarda bulunmuştur (77). Daha sonraları; prepubertal dönemde, düşük doğum ağırlığı ve insülin direnci arasında bağlantı olduğu saptanmıştır (78). Prematür adrenarşlı kızlarda kontrol grubuna göre ve izlemde fonksiyonel ovarian hiperandrojenizm geliştirenlerde, 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 gözlemlendiğini ortaya koymaktadır (79). Prematür adrenarşlı kız olgularda dislipidemi ve düşük IGFBP-1 düzeyleri azalmış fetal büyüme ile ilişkilendirilmiştir.

#### ***2.2.1.6. Prematür Adrenarşla Ayırıcı Tanıya Gidilen Klinik Durumlar***

Prematür adrenarş bir dışlama tanısıdır. Pubis kıllanmasının testislerde, memede ya da klitoriste büyüme ile gittiği vakalarda (atipik prematür adrenarş), erken puberte, virilizan adrenal veya gonadal tümör varlığı dışlanmalıdır (4). İyi bir anamnez ve fizik muayene bu nedenleri dışlamakta yardımcı olabilir. Bazı olgularda gonadotropinlerin ve gonadal steroidlerin ölçümü gerekebilir (Tablo 1). KAH olgularından ayırt edilmesinde ACTH testinden faydalanılır.

**Tablo 1 : Prematür adrenarş ayırıcı tanısı**

	<b>Gonadarş</b>	<b>Büyüme</b>	<b>Kemik yaşı</b>	<b>Androjenler</b>	<b>Gonadotropin, cins steroidleri</b>
<b>Prematür adrenarş</b>	Yok	Normal	Boy yaşına uygun	DHEA yüksek, diğer androjenler normal	Prepubertal
<b>Erken puberte</b>	Var	Hızlanmış	İlerlemiş	Yaşla uyumlu değerler	Erken pübortal
<b>Geç KAH</b>	Yok, klitoris veya penis büyümesi	Hızlanmış	İlerlemiş	Yüksek	Prepubertal
<b>Virilizan tümörler</b>	Yok, klitoris veya penis büyümesi	Belirgin hızlanmış	Belirgin ilerlemiş	Belirgin yüksek	Prepubertal
<b>İyatrojenik</b>	Yok, klitoris veya penis büyümesi	Belirgin hızlanmış	Belirgin ilerlemiş	Belirgin yüksek	Prepubertal

KAH: Konjenital adrenal hiperplazi

**ACTH testi:** ACTH uyarı testi günün herhangi bir saatinde ve menstrüal siklusun herhangi bir aşamasında yapılabilir. ACTH testinde (damar içi yolla verilen 0,25 mg cosyntropin) 0., 30. ve 60. dakikalarda alınan kan örneklerinde (bebekte sadece 60. dakika kan örneği alınabilir.)

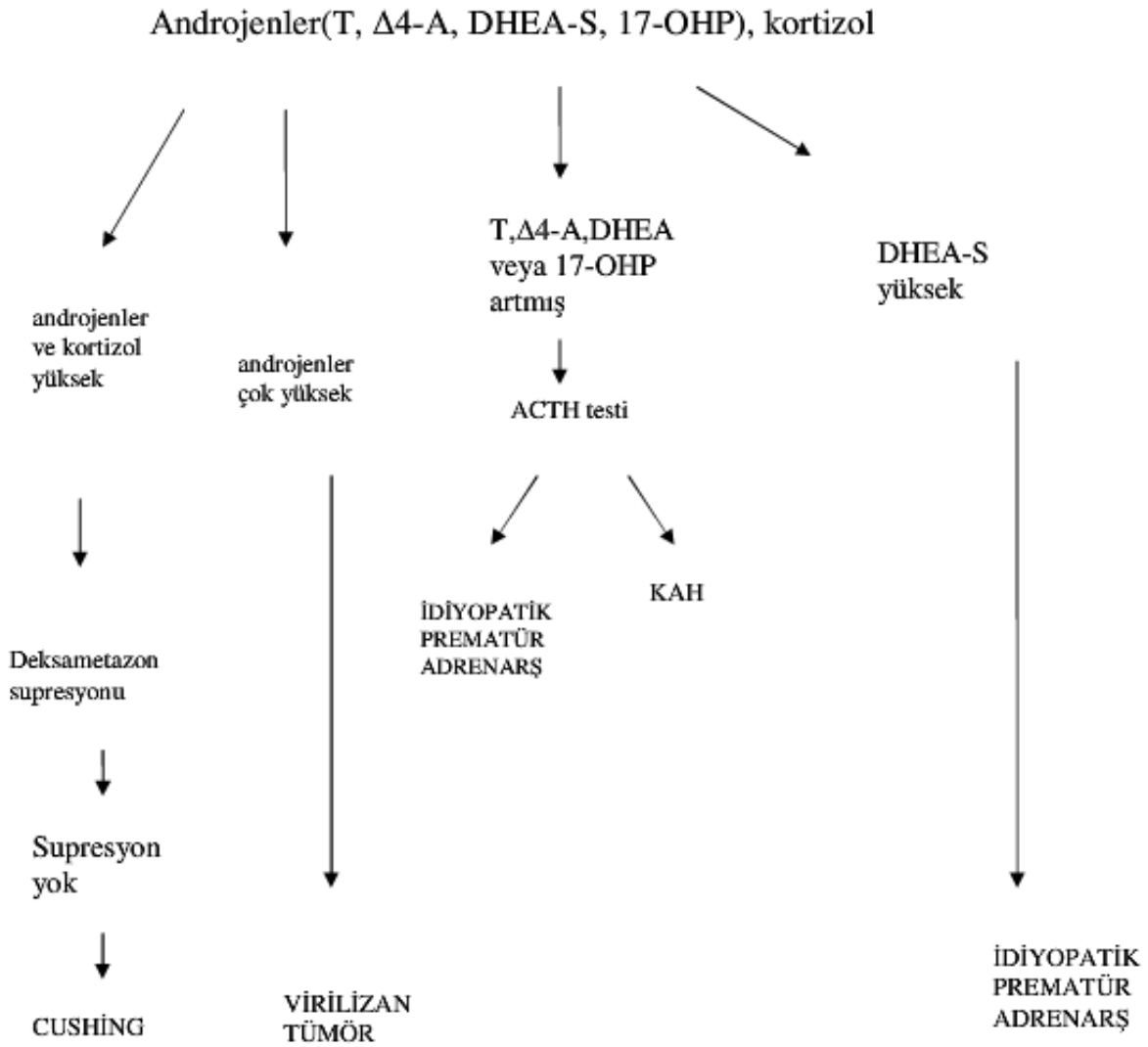
17-OH progesteron tayini yanı sıra, androstenedion, kortizol ve diğer KAH tipleri ayırıcı tanısı için deoksikortikosteron “deoxycorticosterone” (DOC), 11-deoksikortizol, 17-OH pregnenolon ve DHEA bakılır. ACTH uyarısı sonrası 17-OHP düzeyleri nonklasik KAH olgularında 60. Dakikada 10-15 ng/ml’ye yükselir. Heterozigot taşıyıcılarda ACTH uyarısı sonrası 17- OHP düzeyleri hafif artış (2-10 ng/ml) gösterir, bazen sağlıklı kişilerde elde edilen düzeyler ile çakışır. Düşük doz ACTH testi (1mikrogram cosyntropin) daha çok hipotalamo-hipofizer eksenin değerlendirilmesinde kullanılır (80).

#### **A- Prematür Adrenarş ve Geç Başlangıçlı KAH:**

Geç başlangıçlı KAH olgularının prematür adrenarş klinik tablosu ile başlayabileceği öne sürülmüş, daha sonra da çeşitli araştırmacılar prematür adrenarş vakalarında steroidogeneze özellikle 21 hidroksilaz, 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz ve 11 hidroksilaz enzimlerinde hafif derecede eksiklikler bildirilmiştir (4,81,62). Geç başlangıçlı KAH tanısı ACTH uyarısı sonrası enzimin eksik olduğu basamak öncesi steroidlerin artışına dayanmaktadır. Steroidogeneze hafif eksikliklerin insidansı kesin olarak tanımlanmamakla birlikte olgularda % 0 ile % 40 arasında değişen oranlar bildirilmiştir.



Geç başlangıçlı KAH'a bağlı prematür adrenarşi olanların atipik prematür adrenarşla uyumlu klinik bulguları vardır ve bazal 17- OH pregnenolon, 17- OH progesteron, androstenedion ve testosteron düzeyleri artmıştır. Steroidogeneizde hafif kusurları olan olgularda bazal hormonal değerler normal olduğu için ACTH testinin tüm vakalara yapılıp yapılmaması tartışma konusudur (4). 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 (82).



**Şekil 7 : Prematür adrenarşta tanısal algoritma**

Atipik prematür adrenarş kemik yaşında ilerleme, kistik akne ve sistemik virilizasyon bulgularıyla tanımlanır. Bazal androjen düzeyleri ölçülür. Belirgin yüksek plazma androjen düzeyleri tümör veya Cushing sendromu (plazma kortizol düzeyi de yüksekse) düşündürür.

DHEAS dışındaki plazma androjen düzeylerinde yükseklik konjenital adrenal hiperplaziyi dışlamak için ACTH testinin yapılmasını gerektirir. Sadece plazma DHEAS düzeyinde artış varsa prematür adrenarş tanısı konur.

P450C21 eksikliğini dışlamak için sabah bakılan bazal 17-OHP düzeyi 100 ng/dl üzerinde bulunan prepubertal çocuklarda ve 200 ng/dl'nin üzerinde bulunan pubertedeki çocuklarda ACTH testi yapılmalıdır (4). 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 (4). 3β-HSD eksikliğinin hafif formunda hormonal kriterler halen tartışmalıdır. Prematür adrenarşlı olan çocukların % 1-13'ünde, hirsutizmi ve menstrual bozuklukları olan kadınların % 3-50'sinde bu enzimatik eksiklik bildirilmiştir (4,41,62). 3β-HSD eksikliğinin hafif formunda ACTH ile uyarı sonrası Δ 5 steroid düzeyleri normal ortalama normal ortalama değerden 10 SDS daha fazla bulunmuştur (4).

### **B- İdiyopatik Fonksiyonel Hiperandrojenizm:**

ACTH testine abartılı öncü androjen yanıtı, prematür adrenarşlı olan çocuklarda ve hiperandrojenik adölesanlarda bildirilmiştir (63). ACTH'ya abartılı DHEA ve 17-OH pregnenolon yanıtı yaşa ve cinse göre normalleri ile karşılaştırıldığında 2 SDS'nin üzerinde bulunur. Tanner evrelemesine göre eşdeğer olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da değerler daha yüksek bulunur. Olguların %50'sinde androstenedion ve 17-OHP aşırı yanıtlılığı gözlenir. Bu grup hastada ACTH testi sonrası plazma 17-ketosteroidlerinin kortizole oranı artmış 17,20 liyaz aktivitesi ile uyumlu bulunmuştur (63). Adrenal salgılamının bu şekli adrenarşın abartılması olarak değerlendirilerek "idiyopatik" denilmiştir. İdiyopatik fonksiyonel hiperandrojenizmin nedeni bilinmese de enzimatik bir anomali değildir. Zona retikularisin hiperplazisine bağlı olabilir. Bir başka olasılık da adrenal P450C17 aktivitesi ile ilişkili olarak 17 hidroksilaz ve 17,20 liyaza bağlı androjen oluşumunun regülasyonunda anormalliktir (4,41,62).

### **2.3. Metabolik Sendrom**

Metabolik sendrom daha çok erişkinlerin sorunu olarak bilinirken son yıllarda çocukluk, özellikle de adolesan döneminde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocuklarda

da metabolik sendrom sıklığındaki artış obesite sıklığındaki artışa paraleldir. Metabolik sendromun temelinde insülin direnci vardır ve bu vakaların önemli bir bölümünden tip 2 diyabet gelişmektedir. Çocukluk çağındaki metabolik sendrom araştırmalarında erişkinler için geliştirilmiş tanı kriterleri kullanılmakla birlikte, son yıllarda çocuklara özgü kriterlerin geliştirilmesi için de çaba harcanmaktadır. İlk tanımlandığında metabolik sendromun bileşenleri olarak santral obezite, hiperinsülinizm, hiperürisemi, hipertrigliseridemi ile koroner hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklara yatkınlık sayılmıştır. Sonraki yıllarda “sendrom X”, “insülin direnci sendromu”, “metabolik kardiyovasküler sendrom”, “dismetabolik sendrom” ve “Reaven sendromu” gibi değişik isimlerle anılan bu sendromun (85) tanı kriterleri; Uluslar arası Kolesterol Eğitim Programı; [ABD National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel (ATP) III] ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yakın zamanda belirlenmiştir (83,84,85).

**Tablo 2 : Dünya Sağlık Örgütü metabolik sendrom tanı kriterleri**

<b>Aşağıdakilerden en az biri</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes Mellitus ; AKŞ&gt;126 mg/dl veya postprandiyal 2. Saat KŞ&gt; 200 mg/dl</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bozulmuş glukoz toleransı; AKŞ&gt;126 mg/dl veya postprandiyal 2. Saat KŞ&gt;140 mg/dl ve postprandiyal 2. Saat KŞ&lt; 200 mg/dl</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bozulmuş açlık glukozu; AKŞ≥110 mg/dl ve &lt;126 mg/dl ve bakılabilirse postprandiyal 2. Saat KŞ&lt;140 mg/dl</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• İnsülin direnci;</li> </ul>
<b>Ek olarak aşağıdakilerden herhangi ikisi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bel kalça oranı erkeklerde &gt;0,9, kadınlarda &gt;0,85; VKİ &gt;30; veya herikisi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trigliserid &gt; 150 mg/dl; HDL erkeklerde &lt; 35 mg/dl, kadınlarda &lt;39 mg/dl; veya herikisi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan Basıncı≥ 140/90 mmHg</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikroalbuminüri (idrara albümin atılımı) ≥ 20µg/dk veya albümin/kreatinin ≥ 30 mg/gün</li> </ul>

**Tablo 3 : “Uluslararası Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) ” (Adult Treatment Panel III) ölçütlerine göre Metabolik Sendrom tanısı**

	<b>Tanımlayıcı Düzey</b>
<b>Abdominal Obezite (Bel Çevresi)</b>	
Erkek	>102 cm
Kadın	>88 cm
<b>Trigliserid</b>	≥150 mg/dl
<b>HDL</b>	
Erkek	<40 mg/dl
Kadın	<50 mg/dl
<b>Kan Basıncı</b>	≥130/85 mmHg
<b>Açlık Serum Glukozu</b>	≥ 110 mg/dl
♣Metabolik sendrom tanısı için beş ölçütten üçü gereklidir.	

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 (86,87). Çocukluk yaşına göre uyarlanmış kriterler Uluslar arası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından belirlenmiştir (88). Buna göre;

**Tablo 4 : Uluslararası Diyabet Federasyonu çocukluk çağı metabolik sendrom ölçütleri**

<b>Yaş</b>	<b>Obezite</b>	<b>Trigliserid</b>	<b>HDL –K</b>	<b>Kan Basıncı</b>	<b>Açlık glukoz</b>
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

**Tablo 5 : Çocuklarda insülin direncinin klinik fenotipi**

<b>Çocuklarda insülin direncinin klinik fenotipi (85)</b>
Ailede diyabet, obezite, hipertansiyon, KAH ve inme hikayesi
<b>Maternal gestasyonel diyabet hikayesi</b>
SGA (small for gestasyonel age), nadiren LGA( large for gestasyonel age)
<b>Astım/alerjik rinit</b>
Prematür adrenarş
<b>Adrenarştan kaynaklanan kırmızı(yeni) ve beyaz (eski) strialar</b>
Adrenarş sırasında obezite oluşması veya artması
<b>İstirahatte enerji kullanımının azalması</b>
İstirahatte yağ/karbonhidrat oks,dasyon oranının düşük olması
<b>Akantozis nigrikans</b>
Uzun boy/yalancı akromegali, pseudoakromegali
<b>Hirsutizm/ergenlikte PCOS</b>
Adipomasti/jinekomasti
<b>Akut pankreatit</b>
Hipertansiyon
<b>Tip 2 DM</b>
Prematür ateroskleroz

### **3. GEREC VE YÖNTEM**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine 2012 yılının sonuna kadar izole pubik ve aksiller kıllanma ile başvurmuş <8 yaş kız ve <9 yaş erkek olguların kayıtlarına ulaşıldı. Çalışmaya toplam prematür adrenarş ön tanısı ile izleme alınmış 94 kız ve 14 erkek çocuk alındı. Tanı üzerinden en az beş yıl geçmiş ve 14 yaşın üzerinde olduğu tespit edilen olgulara telefon ile ulaşılarak kontrole çağırıldı. Çalışma şeması retrospektif ve prospektif olarak iki ayrı plan dahilinde düzenlendi.

#### **3.1. Prematür Adrenarş Ön Tanılı Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi**

**1-Başvuru Özellikleri:** Çalışmaya alınan olguların cinsiyetleri, başvuru ve semptomların başlangıç yaşı, başvuruya kadar geçen süre, başvurudaki boy ve kiloları dosya kayıtlarından kaydedildi. VKİ standart deviasyon skoru (SDS) Türk çocukları verilerine göre hesaplandı (90). Tanner evresine göre yapılan pubertal evreleri ve Greulich Pyle (89) atlasına göre bakılan kemik yaşları kaydedildi. Kıllanma tipi, akne, hipertrikoz, ter kokusu 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), aşırı kilolu [(+1SDS- (+2SDS)] ve obez (>+2SDS) olarak gruplandı (91).

**2-Doğumla İlgili Özellikleri:** Çalışmaya alınan tüm hastaların gestasyon haftası ve doğum ağırlıkları kaydedildi. Hastalar doğum haftasına göre ve doğum kilolarına göre gruplandırıldı. Gebelik haftası >37 GH term, ve doğum ağırlığı >2500 gr ise normal tartılı olarak tanımlandı. Doğum haftasına göre kilo percentilleri Lubchenko matürite ve intrauterin büyüme eğrilerine göre değerlendirildi (92). 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, adet düzensizliği, polikistik over varlığı, kilo problemi (obezite) varlığı kaydedildi.

**4-Prematür adrenarş ön tanılı olguların ortalama izlem süresi kaydedildi.**

## 5- 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 (93). Alanine aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerine bakıldı.

Bazal glukoz ve insülin değerleri, insülin direnci/duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanılan indekslere (Açlık glukoz/insülin oranı, HOMA-IR, QUİCKİ) göre değerlendirildi. Açlık glukoz/insülin oranı için 7, HOMA için 2,5, QUİCKİ için 0,34 alt sınır değerleri kullanıldı (66, 94).

Başvurudaki FSH, LH, AS, DHEAS, total testosteron, 17 OH progesteron değerleri kaydedildi. DHEAS düzeylerine göre hastalar (<40; idiyopatik, 40-130; tipik, 130-180; abartılı prematur adrenarş) gruplara ayrıldı (59). Değerlendirmede DHEAS için 40 µg/dl, androstenedion için 0,75 ng/ml, 17-OHP için 1 ng/ml, total testosteron için 0,3 ng/ml sınır değer olarak alındı (95,96).

ACTH uyarı testi sonucunda pik 17 OH progesteron yanıtı kaydedildi. Geç başlangıçlı KAH tanısı için pik değer 10 ng/ml'nin üstü kabul edildi (55).

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

Kliniğimizce prematür adrenarş ön tanısı ile izleme alınan ve tanı üzerinden en az beş yıl geçmiş ve >14 yaş olan olgular telefon ile aranarak, polikliniğimize çağırıldı.

Hipertansiyon, obezite, hirsutizm, adet düzensizliği gibi metabolik sendrom bileşenlerinden en az birinin varlığı halinde rutin tetkikler planlandı. Obezite ve hipertansiyon saptanan hasta grubunda en az 12 saatlik açlık sağlanarak serum lipid düzeyi, açlık, tokluk kan şekeri, açlık insülin, değerlerine bakıldı. İnsülin direnci HOMA ve Quick indeksleri kullanılarak hesaplandı. Obez olgularda karaciğer fonksiyon testleri taranarak, yüksek gelen olgularda hepatosteatoz açısından karın ultrasonografisi planlandı. Adet düzensizliği ve hirsutizm olan hasta grubunda DHEAS, total testosteron, 17-OH progesteron, androstenedion, FSH, LH, östradiol (E2) düzeyleri çalışıldı. Polikistik over sendromu 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 (24). Hirsutizm skorlaması

Ferriman Gallwey skorlamasına göre yapıldı. Olguların metabolik sendrom varlığı açısından değerlendirilmesinde, Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun çocukluk çağı metabolik sendrom kriterleri (88) kullanıldı.

**1-Başvuru Özellikleri:** Kontrole çağırılan olguların, yaş, cinsiyet, kilo (kg) ve boyları (m) ölçüldü. VKİ (kg/m<sup>2</sup>), VKİ-SDS ve boy SDS değerleri hesaplandı. Ağırlık SDS, boy SDS, vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi SDS'si ölçümlerinde Türk çocuklarının verilerinden yararlanıldı (90). 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 sfingomanometer 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 puberteye giriş zamanı ve adet düzensizliği açısından sorgulandı. İlk başvurudan bu yana geçen süre hesaplandı. İlk başvurudan en az beş yıl geçmiş ve en az 14 yaş olacak şekilde oluşturulmuş hasta grubu Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun çocukluk çağı metabolik sendrom kriterleri dikkate alınarak (88) 16 yaş altı ve 16 yaş üstü olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri Amerikan Padiatri Akademisi'nin çocuklarda ve adolesanlarda yüksek tansiyon değerlerinin saptanmasında kullanılmasını önerdiği dördüncü rapor verileri ile değerlendirildi (97). Kız ve erkeklerde bel çevresi percentil değerlerinde 7-17 yaş Türk çocuklarında bel çevresi percentil değerlerinden yararlanıldı (98). WHO tanımına göre VKİ SDS <+1 normal, VKİ SDS (+1- +2 SDS) aşırı kilolu, VKİ SDS > +2SDS obez olarak tanımlandı (91). 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 ile özellikle obezitesi olan olgularda total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeylerine bakıldı. Lipid profil bulgularının değerlendirilmesinde çocuklar için belirlenmiş normal referans değerler kullanıldı (93). Hastalar total kolesterol; >200 mg/dl, LDL kolesterol >130 mg/dl, HDL kolesterol kız ve erkekler için sırasıyla <50 mg/dl, 40 mg/dl; Trigliserid için de >150 mg/dl olacak şekilde sınıflandırıldı (93). ALT, AST için üst sınır 45 U/L alındı (2). Bazal glukoz ve insülin değerleri, insülin direnci/duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanılan indekslere (açlık glukoz/insülin oranı, HOMA-IR, QUICKİ)



göre değerlendirildi. FGIR için <5,6, HOMA erkeklerde 5,2; kızlarda 3,62 sınır değer, QUİCKİ için < 0,32 alt sınır değerleri kullanıldı (95,99). AS için erkek ve kız için 2,3 ng/ml, DHEAS için erkekte 690 µg/dL, kızda 340 µg/dl üst değer olarak alındı. Total testosteron için; erkekte 350-970 ng/dL aralığı normal, kızda pubertal dönemde 20-38 ng/dL, erişkin dönemde 10-55 ng/dL aralığı normal kabul edildi. FSH; kızlarda , siklus ortası 6-35 mIU/ml, foliküler ve luteal fazda 1,8-11,2 mIU/ml, LH; pubertal dönemde 0,4-11,7 mIU/ml, foliküler fazda 2-9 mIU/ml, siklus ortası 18-49 mIU/ml, luteal fazda 2-11 mIU/ml, östrodiol kız olgularda 20-68 pg/mL normal değerler olarak alındı (2,95).

### **3-USG Verileri:**

Adet düzensizliği, hirsutizmi, insülin direnci, hiperlipidemisi olan olguların abdominopelvik ultrasonografileri yapıldı. Randevu alamayan veya randevusuna gelemeyen bazı hastaların ultrasonografik incelemeleri dış merkezde yapıldı, sonuçlar hastalar tarafından telefonla bildirildi. Ultrasonografi sonuçlarına göre hastalar polikistik over uyumlu görünümü olanlar, hepatosteatozu olanlar ve normal incelemeye sahip olanlar şeklinde gruplandı. 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 (24).

### **İstatiksel Analiz**

Toplanan verilerin analizi bir istatistik programı (SPSS for Windows 20.0, SPSS Inc., Chicago) kullanılarak yapıldı. Devamlı değişkenler için ortalama  $\pm$  2 standart sapma, kategorik değişkenler için % oran kullanıldı. Bağımsız ve bağımlı devamlı değişkenler sırasıyla student t-test ve paired-samples t-test kullanılarak karşılaştırıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student testi ve Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada, varyansların parametrik olduğu durumlarda One-way ANOVA testi, nonparametrik olduğu durumlarda ise, Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

94'ü kız(%87), 14'ü (%13) erkek olmak üzere toplamda 108 prematür adrenarş ön tanıli olgu ele alındı. Sekiz kız, üç erkek olgunun başvuru geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı aldığı saptandı.

##### 4.1. Prematür Adrenarş Ön Tanılı Kızların Özellikleri:

**1-Başvuru Özellikleri:** Olguların başvuru ortalaması yaşı  $7,55 \pm 1,0$  yıl ( dağılım 4,4-10 yaş), bulguların başlangıç yaşı ortalaması  $6,7 \pm 0,9$  yıl (dağılım 4,0-8,5 yaş) idi.

**Tablo 6: Prematür adrenarş ön tanıli kız olguların başvuru antropometrik özellikleri, ortalama ve standard sapma dağılımları**

Ağırlık SDS (n=86)	$0,69 \pm 0,99$ (-1,65-2,92)	
Boy SDS (n=86)	$0,33 \pm 0,99$ (-1,97-3,22)	
VKİ (n=86)	$17,7 \pm 2,8$ (13,0-27,0)	
VKİSDS (n=86)	$0,69 \pm 1,05$ (-1,67-2,59)	
W/H (n=86)	$110,4 \pm 16$ (77-154)	Olguların %43,6'sında (n=41)
Kemik yaşı (n=86)	$8,1 \pm 1,26$ (4,5-11,5)	VKİ $\geq +1$ SDS'nin saptandı,
Kemik yaşı kronolojik yaş farkı ( n=86)	$0,58 \pm 0,84$ (-1,4-3,08)	%24,1'inde (n=22) kemik yaşı takvim yaşından 1 yıldan daha ileri bulundu. Olguların diğer özellikleri tabloda verilmiştir.

Başvuruda olguların %8,5'inde aksiller, %52'sinde pubik, %39,4'ünde aksiller ve pubik kıllanma birlikteliği vardı. Olguların %4,3'ünde hipertrikoz, %7,4'ünde akne, % 9,6'sında ter kokusu kaydedilmişti. Pubik kıllanması olan olgular sınıflandırıldığında; 75 olguda (%86) evre 2, 10 olguda (%11,6) evre 3, bir olguda (%1,1) evre 4 pubik kıllanma kaydedildi.

**2-Doğumla İlgili Özellikleri:** Doğum haftası ve doğum kilosu bilinen 85 olgunun ortalama doğum haftası  $36,2 \pm 2,7$  hafta ( 25,0-39 GH), doğum kilosu  $2964 \pm 663$  gram ( 975-4500 gr) olarak saptandı. Olguların 9'u (%8,3) Lubchenko büyüme eğrilerine göre SGA

olarak tanımlandı. SGA öyküsü olan olguların %45'i abartılı adrenarş grubunda yer almaktaydı.

**3-Aile Öyküsü:** Toplamda 82 olgunun aile öyküsü bilgisine ulaşıldı. Olguların 45'inde (%47,9) ailede herhangi bir risk faktörü saptanmazken, 16 olguda (%17,0) ailede tip 2 DM, altı olguda (%6,4) ailede hipertansiyon, dört olguda (%4,3) kardiyovasküler hastalık, beş olguda (%5,3) obezite, üç olguda (%3,2) hiperkolesterolemi, 10 olguda (%10,6) polikistik over varlığı, bir olguda(%1,1) hirsutizm olduğu saptandı.

**4-Prematür adrenarş ön tanılı kız olguların ortalama izlem süresi  $2,0 \pm 2,6$  yıl (dağılım 0-11 yıl) olarak saptandı.**

### **5-Biyokimyasal ve Hormonal Değerlendirme:**

Çalışmaya alınan olgular lipid parametreleri değerlendirildiğinde total kolesterol olguların %5,3'ünde  $>200$  mg/dl'nin, LDL kolesterol %3,2'sinde  $>130$  mg/dl'nin , HDL kolesterol %1,1  $<40$  mg/dl'nin, trigliserid %5,3'ünde  $>150$  mg/ dl'nin saptandı. Çalışmaya alınan olguların 25'inde, açlık serum ve glukoz verileri ve HOMA, QUICKI, açlık glukoz/insülin indeksleri kullanılarak hesaplanan insülin direnci değerlendirilmesi sonucunda; altı olguda (%24) insülin direnci saptandı.

**Tablo 7 : Prematür adrenarş ön tanılı kız olguların başvuruındaki lipid parametreleri, ortalama ve standard sapma dağılımları**

T. kolesterol (mg/dl) (n=22)	$175,2 \pm 34,4$ (114-236)
LDL kolesterol(mg/dl) (n=22)	$90,7 \pm 28,2$ (55-154)
HDL kolesterol(mg/dl) (n=22)	$58,5 \pm 12,0$ (35-78)
Trigliserid(mg/dl) (n=22)	$113,6 \pm 72,9$ (42-346)

**Tablo 8 : Prematür adrenarş ön tanılı kız olguların başvuruındaki insülin direnç parametreleri, ortalama ve standard sapma dağılımları**

Açlık glukoz(mg/dl) (n=25)	86,0±11,9 (43-99)
Bazal İnsülin(mIU/ml) (n=25)	8,8±5,5 (1,4-20)
HOMA-IR (n=25)	1,95±1,24 (0,34-4,6)
Açlık glukoz/insülin (n=25)	13,3±10,1 (3,64-42,7)
QUICKI (n=25)	0,35±0,04 (0,3-0,46)

Çalışmaya alınan olguların (92 olgu) bazal 17-OH progesteron değeri ortalaması 1,54±1,46 ng/ml idi, 35 (%37,2) olgunun bazal 17 OH progesteron düzeyi >1 ng/ml saptanmış olup; 17 kız olguya (%18,1) ACTH uyarı testi yapılmış; test sonucunda sekiz kız olgu (%8,5) geç başlangıçlı KAH tanısı almıştır. ACTH testine pik 17 OH progesteron yanıtı ortalaması 10±4,5 ng/ml'dir. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan kız olguların bazal 17-OH progesteron düzeyi 5,1±2,1, ACTH uyarı testine pik yanıtı 12,5±1,8 saptandı. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan kız olguların başvuru DHEAS düzeyi; 10-419 µg/dl (dağılım 107±77 µg/dl), AS düzeyi; 0,1-3,14 ng/ml (dağılım 1,16±0,66 ng/ml) saptandı.

Olgular başvuruındaki DHEAS düzeylerine göre sınıflandırıldığında (n=86); yedi olguda (%8,1) DHEASO4 değeri <40 µg/dl olması ile idiyopatik prematür adrenarş, 60 olgu (%69,1) 40-130 µg/dl aralığı ile tipik prematür adrenarş, 19 olgu (%22) 130-180 µg/dl aralığı ile abartılı prematür adrenarş olarak sınıflandırıldı. 68 olguda (%79) bazal androstenedion düzeyi >0,75 ng/ml idi.

#### **4.2. Prematür Adrenarş Ön Tanılı Erkeklerin Özellikleri:**

**1-Başvuru Özellikleri:** Toplamda 14 olgudan üçü geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı almış olup 11 prematür adrenarş tanılı erkek olgunun, başvuruındaki ortalama yaşı; 8,4±0,8 yıl (dağılım 7-10 yaş) iken, bulguların başlama yaşı ortalama 7,6±0,77 yaş (dağılım 6-9 yaş).

**Tablo 9 : Prematür adrenarş ön tanılı erkek olguların antropometrik özellikleri, ortalama ve standard sapma dağılımları**

Ağırlık SDS (n=11)	1,2±0,83 (0,0-2,7)
Boy SDS (n=11)	0,67±1,2 (-1,35-3,46)
VKİ (n=11)	19,4±2,3 (15,5-24)
VKİ SDS (n=11)	1,3±0,86 (-0,24-3,56)
W/H (n=11)	117,7±10,5 (95-137)
Kemik yaşı (n=11)	8,9±1,72 (6-12,5)
Kemik yaşı kronolojik yaş farkı (n=11)	0,37±1,27 (-1,0-3,2)

Olguların %64,3'ünde (n=7) VKİ ≥1 SDS , %28,6'sında (n=3) kemik yaşı takvim yaşından bir yıldan daha ileri saptandı.

Başvuruda olguların %71,4'ünde pubik, %14,3'ünde aksiller ve pubik kıllanma birlikteliği vardı, %7,1'inde akne saptandı. Pubik kıllanma evrelemesine göre; sekiz olguda (%91) evre 2, bir olguda (%9) evre 3 pubik kıllanma saptandı.

**2-Doğumla İlgili Özellikleri:** Prematür adrenarş tanısı alan erkek olguların doğum haftası ve doğum kilosu ortalamaları sırasıyla; 36,7±1,3 hafta ( 34-38 GH), 3295±683 gr (2200-4790 gr) olarak saptandı. Erkekler arasında SGA'lı olguya rastlanmadı.

**3-Aile Öyküsü:** İki olguda (%18,1) aile öyküsü yok, üç olguda (%27,2) ailede tip 2 DM, 2 olguda (%18,1) ailede hipertansiyon, bir olguda (%9) kardiyovasküler hastalık, iki olguda (%18) obezite, bir olguda (%9) hiperkolesterolemi, varlığı kaydedildi.

**4-Prematür adrenarş ön tanılı erkek olguların ortalama izlem süresi 4,0 ±1,6 yıl (dağılım 0-4 yıl) olarak saptandı.**

## **5-Biyokimyasal ve Hormonal Değerlendirme:**

Çalışmaya alınan erkek olguların lipid parametreleri değerlendirildiğinde total kolesterol olguların %7,1'inde >200 mg/dl, LDL kolesterol %7,1'inde >130 mg/d, HDL kolesterol %7,1 <40 mg/dl'nin, trigliserid %7,1'inde >150 mg/ dl, saptandı. Açlık serum ve glukoz verileri ve HOMA, QUICKI, açlık glukoz/insülin indeksleri kullanılarak hesaplanan insülin direnci değerlendirmesi sonucunda; hiçbir olguda insülin direnci saptanmadı.

Çalışmaya alınan prematür adrenarşlı erkek olguların (14 olgu) bazal 17-OH progesteron değeri ortalaması  $1,8\pm 1,1$  ng/ml idi, dokuz (%64,3) olgunun bazal 17-OH progesteron düzeyi >1 ng/ml saptanmış olup; beş erkek olguya (%35,7) ACTH uyarı testi yapılmış; test sonucunda üç erkek olgu (%21,4) geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı almıştır. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan olguların bazal 17-OH progesteron düzeyi  $2,96\pm 0,8$ , ACTH testine pik 17-OH progesteron yanıtı ortalaması  $12,3\pm 1,2$  ng/ml'dir.

Olgular başvurudaki DHEAS düzeylerine göre gruplandırıldığında; bir olgunun(%9) değeri <40 µg/dl ile idiyopatik prematür adrenarş, dört olgu (%36) 40-130 µg/dl aralığı ile tipik prematür adrenarş, altı olgu (%54) 130-180 µg/dl aralığı ile abartılı adrenarş olarak değerlendirildi.

### **4.3. Retrospektif İncelemeye Alınan Gruba Ait Genel Değerlendirme**

Kız olguların başvuruda ortalama yaşı  $7,55\pm 1,0$  yaş, 14 erkek olgunun başvuruda ortalama yaşı;  $8,4\pm 0,8$  yaş idi.

İlk başvuruda vücut kitle indeksi  $\geq +1$ SDS olan aşırı kilolu ve obez 49 olgudan oluşan grupta(40 kız, dokuz erkek) başvuru DHEAS düzeyi  $107,29\pm 77,75$  µg/dl (dağılım 0,9-412 µg/dl) olarak saptandı. VKİ SDS'sine göre yapılan gruplandırmada,  $VKİ \geq 1$ SDS ve < 1SDS olan gruplar arasında; kemik yaşı ile kronolojik yaş farkının bir yıldan fazla olması ile anlamlı ( $p=0.022$ ), bazal DHEAS yüksekliği ile ( $p=0.898$ ), androstenedion yüksekliği ile ( $p=0.74$ ), total testosteron yüksekliği ile ( $p=0.143$ ), 17-OH progesteron yüksekliği ile anlamsız ( $p=0.371$ ) ilişki saptandı. DHEAS değerine göre olguların %8'i idiyopatik, %66'sı tipik, %24'ü abartılı prematür adrenaş grubunda yer almaktaydı.

Boy SDS'si  $\geq 1$ SDS olan olguların %76,9'u aşırı kilolu ve obez olan grupta bulundu. Boy SDS'si  $\geq +1$ SDS olan 26 olgudan oluşan grupta; %7,7'si idiyopatik, %61,5 tipik, %30,8 abartılı adrenarş grubunda yer almaktaydı.

Kemik yaşı kronolojik yaş farkı bir yıldan fazla olan olgu grubunun ise; %65,4'ü tipik, %30,8'i idiyopatik prematür adrenarş grubunda yer almaktaydı. Kemik yaşı kronolojik yaş farkı bir yıldan fazla ve az olan gruplar arasında, androjen düzeylerinin kıyaslanmasında; DHEAS yüksekliği (P = 0.375) ve total testosteron yüksekliği (p= 0.222) anlamsız bulundu, AS yüksekliği açısından iki grup arasında anlamlı sonuç (p =0.005) bulundu.

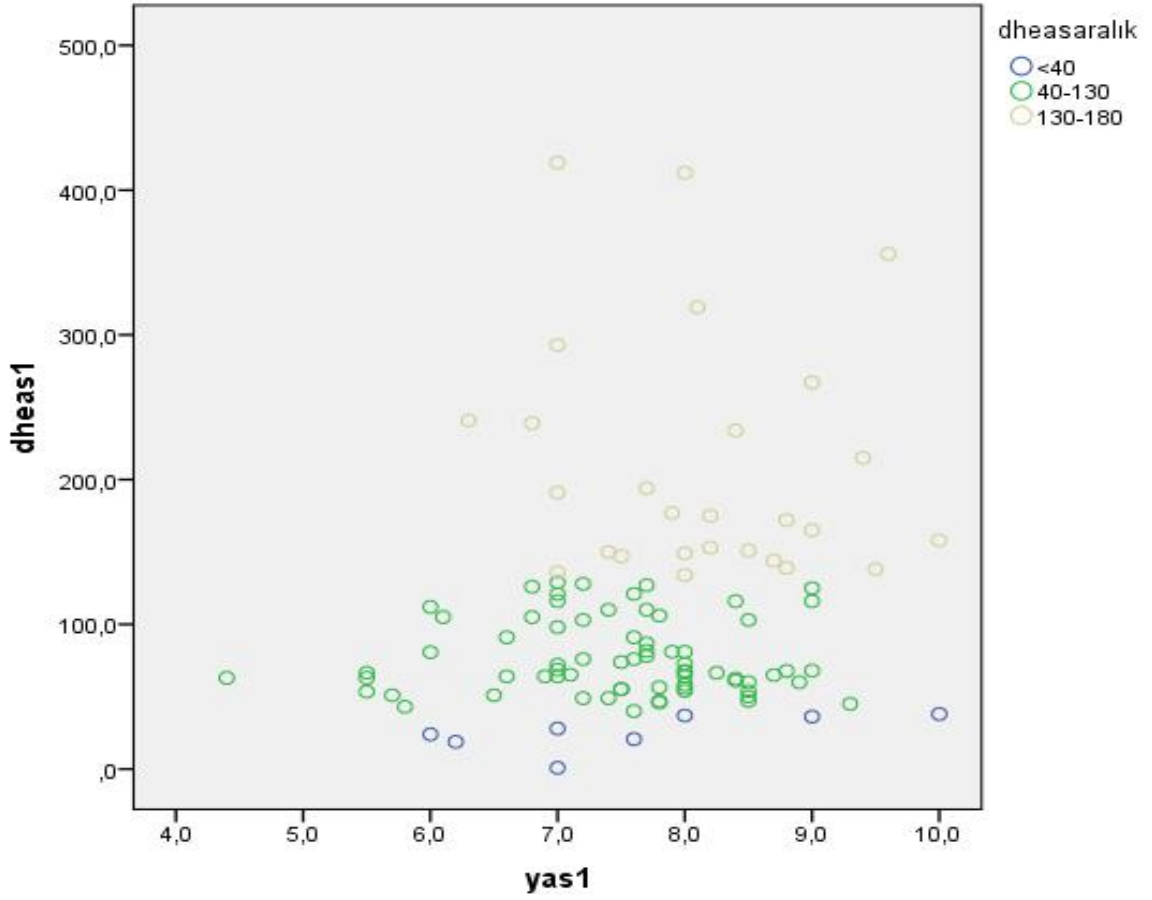
Tüm grupta ( n=97) DHEAS düzeyi ile yaş arasında anlamlı korelasyon yok (p>0.05), açlık insülin ile pozitif, (p=0.001, r=0.70), androstenedion ile pozitif (p=0.002, r=0.62), total testosteron ile pozitif korelasyon (p=0.028,r=0.62) saptandı.

Tüm grup değerlendirmesinde; insülin direnci sıklığı ile dislipidemi sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı artmış risk (p<0.05) bulundu.

**Tablo 10 : Kemik yaşı kronolojik yaş farkı bir yıldan fazla olan grupta ortalama androjen değerleri, ortalama ve standard sapma dağılımı**

Androstenedion(ng/ml) (n=26)	0,88±0,47 (0,3-2,2)
DHEAS (µg/dl) (n=26)	116,44±68,6 (45-319)
17OH progesteron (ng/ml) (n=26)	4,18±14,4 (0,1-75)
T.Testosteron(ng/dl) (n=26)	31,2±44,68 (0,3-163)

DHEAS değerlerine göre üç gruba (idiyopatik, tipik, abartılı prematür adrenarş) ayrılan olguların, gruplar arasında karşılaştırmada; kemik yaşı ileriliği, açlık insülin ve insülin direnc parametreleri ( HOMA, açlık glukoz/insülin, QUICKI) arasında; p >0.05 ile anlamlı sonuç çıkmadı.



**Şekil 8 : Tüm olguların başvuruındaki DHEAS düzey dağılımı**

İlk başvuruda insülin direnci saptanan olguların %16,7'sinde total kolesterol >200 mg/dl, %16,7'sinde LDL >130 mg/dl, %16,7'sinde TG >150 mg/dl, %33,4'ünde HDL <40 mg/dl saptandı. VKİ SDS'sine göre olguların açlık kan şekeri anlamlı ( $p=0.048$ ), açlık insülin, insülin direnç parametreleri arasında anlamlı fark çıkmadı ( $p=0.23$ ). Yine vücut kitle indeksi SDS'sine göre lipid parametreleri (total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserid) arasında anlamlı fark saptanmadı. ( $p=0.16$ ).

#### **4.4. Geç Başlangıçlı Konjenital Adrenal Hiperplazi Tanısı Alan Olgular**

Üçü erkek, sekizi kız olmak üzere toplam 11 olgu ACTH uyarı testi ile geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı almış olup, olguların %80'i izole pubik, %10'u izole aksiller, %10'u da aksiller ve pubik kıllanma ile başvurdu. %80'inde pubik kıllanma evre 2, %10'unda evre 3 iken hiçbir olguda meme gelişimi yoktu.



**Tablo 11 : Geç başlangıçlı KAH tanısı alan olguların başvuru özellikleri, ortalama değerleri ve standard sapma dağılımı**

Başvuru yaşı (n=11)	7,0±0,69 (6-8)
Ağırlık SDS (n=11)	0,38±0,96 (-1,25-1,90)
Boy SDS (n=11)	0,19±0,76 (-1,35-1,60)
VKİ (n=11)	16,6±2,2 (14-20)
VKİSDS (n=11)	0,45±1,05 (-1,05-1,77)
Kemik yaşı kronolojik yaş farkı (n=11)	0,45±1,06 (-1,0-2,5)
Bazal 17-OH progesteron (ng/ml) (n=11)	4,5±1,6 (2,5-8)
17 OH progesteron pik yanıtı (ng/ml) n=11	12,6±2,5 (10,0-15)

#### **4.5. Olguların Prospektif Değerlendirme Bulguları**

Prematür adrenarş tanısı alan 46 olgu [beşi erkek (%10), 41'i kız (%82,0)] çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı alma ile hastaneye yeni başvurusu arasında geçen ortalama süre 10,5±3,3 yıl (dağılım 5,5-20 yıl) olarak saptandı.

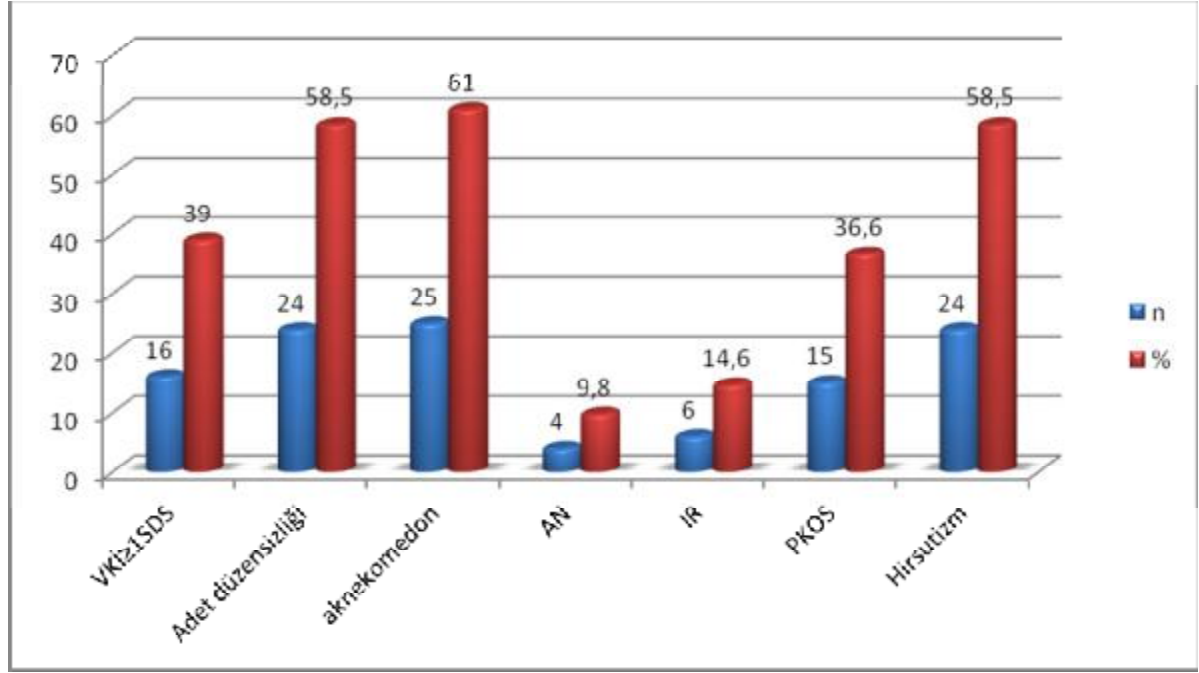
##### **4.5.1. Kız Olguların Değerlendirme Sonuçları**

Kızların yaş ortalaması 18,1±3,2 yaş (dağılım 14-27 yaş), boy SDS ortalaması 0,05±0,76 (-1,58-1,42), VKİ 22,9±3,8 (16-30), VKİ SDS'si 0,44±1,0 (-2,5-1,9) olarak saptandı. Olguların ortalama menarş yaşı; 12,3±0,68 yaş bulundu. 40 olgunun bel çevresi ortalaması 77,0±11,27 cm (dağılım 60- 98 cm) idi. 41 kız olguya ait bulgular tabloda verildi.

**Tablo 12: Prospektif değerlendirmeye alınan kız olguların antropometrik özellikleri ve menarş yaşı ortalamaları, standard sapma dağılımı**

Yaş (n=41)	18,1±3,24 (14-27)
Kilo SDS (n=41)	0,46±0,91 (-1,4-2,14)
Boy SDS (n=41)	0,05±0,76 (-1,58-1,42)
VKİ (n=41)	22,9±3,8 (16-30,7)
VKİ SDS (n=41)	0,44±1,0 (-2,5-1,9)
W/H (n=41)	124±19,7 (91-168)
Bel Çevresi (n=41)	77,0±11,2 (60-98)
Menarş giriş yaşı (n=41)	12,3±0,68 (10-14)

Olguların 24'ünde (%58,5) hirsutizm saptandı. Hirsutizm skor ortalaması (24 olgunun) 12,25±2,5 (dağılım 8-19) olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan 41 olgunun 25'inde (%61) akne, komedon bulguları varken, 24'ünde (%58,5) adet düzensizliği saptandı. Abdominopelvik ultrasonografi yapılan 14/29 olgunun (%34,1) incelemesi normal iken, 15 olguda (%36,5) polikistik over ile uyumlu görünüm saptandı.



Şekil 9 : Prospektif çalışma grubundaki kız olguların değerlendirme sonuçları

Tablo 13 : Kız olguların hormonal değerlendirme sonuçları, ortalama ve standard sapma dağılımı

DHEAS ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) (n=26)	321,5 $\pm$ 123 (90,6-624,0)
Androstenedion(ng/ml) (n=26)	3,8 $\pm$ 1,6 (2,1-7,6)
17-OH progesteron (ng/ml) (n=26)	1,7 $\pm$ 1,3 (0,5-7,4)
T.Testosteron (ng/dl) (n=26)	44,5 $\pm$ 27,3 (0,9-96)
FSH (mIU/ml) (n=26)	4,9 $\pm$ 1,8 (2,4-9,4)
LH (mIU/ml) (n=26)	8,98 $\pm$ 6,4 (2,2-26)
Estradiol (pg/ml) (n=26)	92,9 $\pm$ 104,6 (2,3-344)

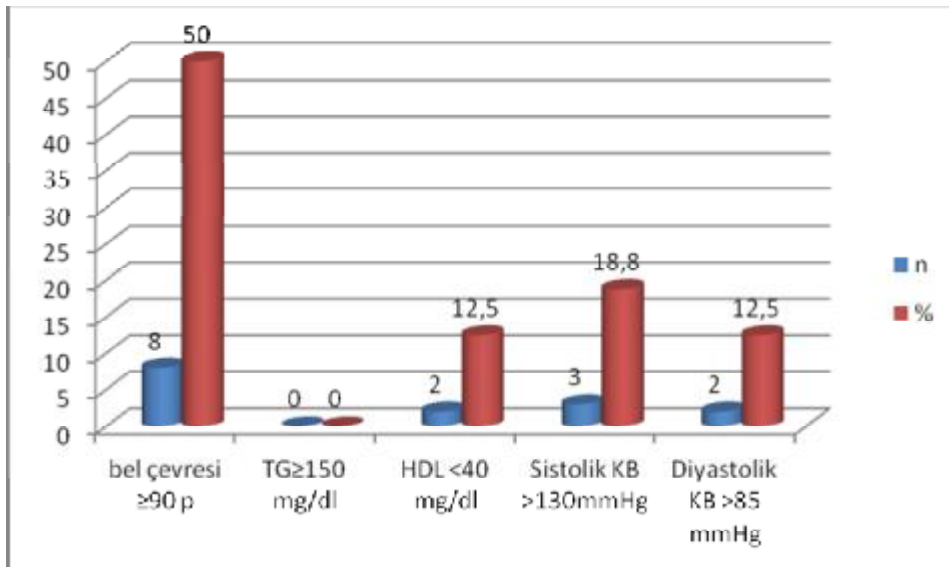
#### 4.5.2. Erkek Olguların Değerlendirme Sonuçları

Beş erkek olgu değerlendirmeye alındı. Ortalama yaş  $17,4 \pm 2,6$  yaş (dağılım 15- 21,0 yıl), boy SDS'si  $1,18 \pm 1,58$  (0,20-4,0), VKİ  $25,2 \pm 6,0$  (19-33), VKİ SDS'si  $1,02 \pm 0,84$  (-2-1,8), bel çevresi  $88,0 \pm 15,9$  (72-110) saptandı. Abdominopelvik ultrasonografi yapılan üç olguda (%60) hepatosteatoz saptandı. Olguların hiçbirinde insülin direnci saptanmadı, %20'sinde T.Kolesterol  $>200$  mg/dl, %20'sinde LDL  $>130$  mg/dl, %40'ında TG  $>150$  mg/dl, tüm olgularda HDL kolesterol  $>50$  mg/dl saptandı.

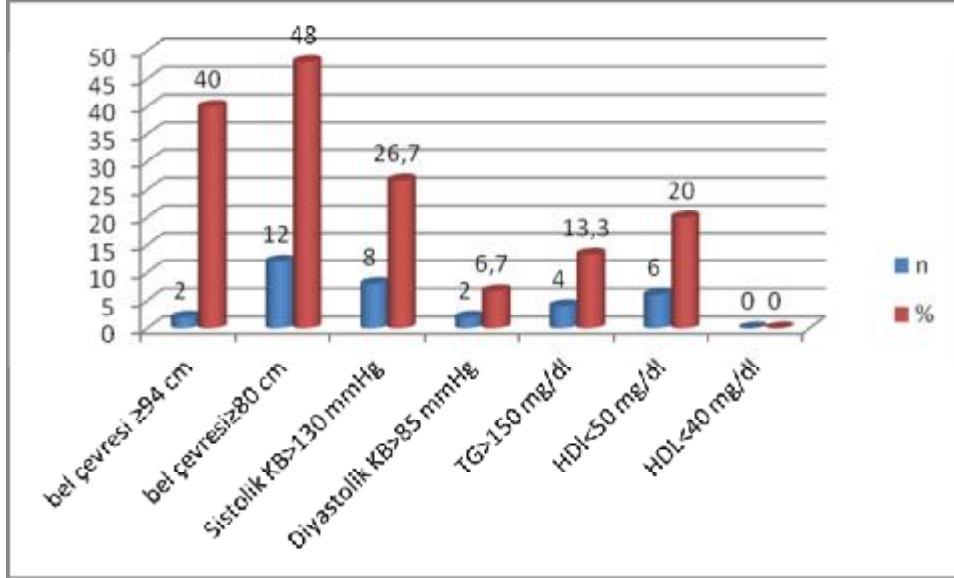
#### 4.5.3. Prospektif İncelemeye Alınan Gruba Ait Genel Değerlendirme

46 Olgu vücut kitle indekslerine göre değerlendirildiğinde; 26 olgunun (%52,0) VKİ SDS'si  $<1$  SDS, 19 olgunun VKİ SDS'si (%48)  $\geq 1$  SDS saptandı. 16 yaş grubundaki 16 olgunun %50'sinin bel çevresi percentili  $\geq 90$  p idi. 16 yaştan büyük olan beş erkek olgudan ikisinde bel çevresi  $\geq 94$  cm (%40), 25 kız olgudan 12'sinde (%48), bel çevresi  $\geq 80$  cm bulundu. Kan basıncı ölçümü yapılan 43 olgudan; 12'sinde (%24), sistolik kan basıncı  $>130$  mmHg saptandı.

43 Olgudan dördünde (%8,0) diyastolik kan basıncı  $>85$  mmHg bulundu. Üç olguda (%6,0) total kolesterol  $>200$  mg/dl, , altı olguda (%12,0) LDL  $>130$  mg/dl saptandı. Metabolik sendrom kriterleri uyarınca kız ve erkekler için ayrı değerler verilerek oluşturulan HDL kolesterol sınıflamasında sekiz olguda (%16), HDL kolesterol değeri;  $< 50$  mg/dl'nin altında, iki olguda (%4)  $< 40$  mg/dl'nin altında saptandı. Trigliserid için yapılan değerlendirmede; dört olguda (%8) TG değeri  $>150$  mg/dl idi.



Şekil 10 : <16 yaş için değerlendirme sonuçları



Şekil 11 : >16 yaş için değerlendirme sonuçları

Aşağıdaki tabloda açlık glukoz, insülin ve insülin direnci parametreleri verilen olguların; altısında (%12) insülin direnci varlığı, dört olguda da (%8,0) akantozis nigrikans saptandı, olguların tümünde açlık kan şekeri < 100mg/dl idi.

**Tablo 18: Prospektif çalışma grubundaki insülin direnç parametreleri, ortalama değerleri ve standard sapma dağılımı**

Açlık glukoz (mg/dl) (n=30)	83,4±7,75 (69-98)
Açlık insülin (mIU/ml) (n=30)	10,6±4,68 (6-29,6)
FGIR (n=30)	8,78±2,4 (3-13)
HOMA (n=30)	2,24±1,05 (1-6,3)
QUICK (n=30)	0,33±0,02 (0,29-0,38)

**Tablo 15: İnsülin direnci saptanan olguların diğer özellikleri**

VKİ SDS	< 1 SDS	%33,3
	≥ 1 SDS	%66,7
Sistolik Kan Basıncı	>130 mmHg	% 50
Diastolik Kan Basıncı	>85 mmHg	% 16,7
Total Kolesterol	>200 mg/dl	%0
LDL Kolesterol	>130 mg/dl	%0
Trigliserid	>150 mg/dl	% 16,7
HDL Kolesterol	<50 mg/dl	% 16,7
	<40 mg/dl	% 16,7
Hirsutizm	Var	%100
Adet düzensizliği	Var	%83
Polikistik over	Var	%83,3
DHEAS	Yüksek	%33,3
Androstenedion	Yüksek	%100
T.testosteron	Yüksek	%83

İnsülin direnci saptanan olgularda; sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol, LDL kolesterol, TG yüksekliği, HDL düşüklüğü insülin direnci olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.02$ ,  $p=0.024$ ). Aynı grupta, polikistik over ve hirsutizm gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.013$ ,  $p<0.001$ ) bulundu. VKİ SDS'sine göre aşırı kilolu veya obez olan grupta insülin direnci sıklığı anlamlı olarak artmış bulundu ( $p=0.021$ ).

**Tablo 16: İnsülin direnci saptanan olguların istatistiksel değerlendirme sonuçları**

Hipertansiyon (n=6)	<b>p=0.02</b>
Dislipidemi (n=6)	<b>p=0.024</b>
Polikistik over (n=6)	<b>p=0.013</b>
Hirsutizm (n=6)	<b>p&lt;0.001</b>

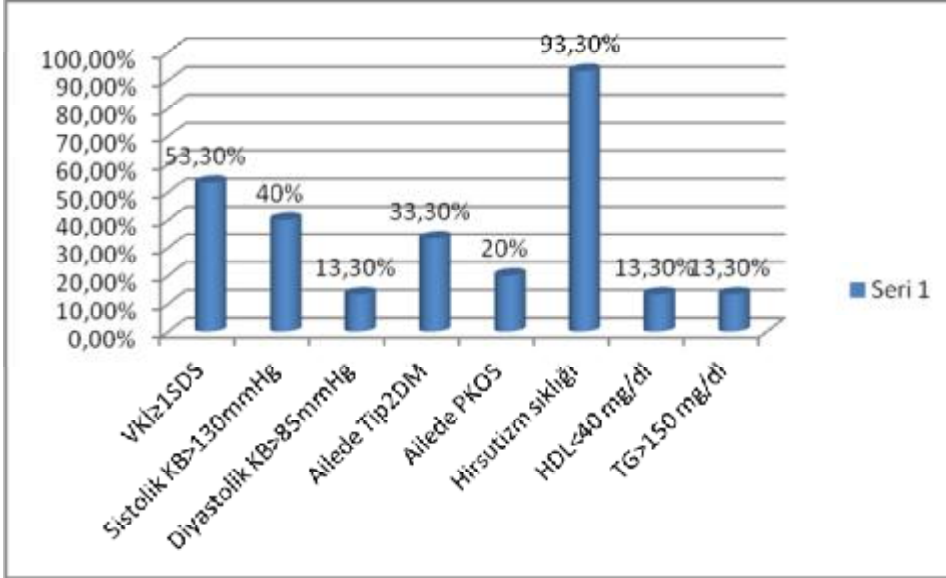
Karaciğer fonksiyon testleri; AST ortalaması  $21,4\pm 10,9$  U/L (12-56 U/L), ALT için ortalama  $19,23\pm 11,2$  U/L (7-45 U/L). Ultrasonografide karaciğer yağlanması saptanan sadece bir olguda karaciğer fonksiyon testi ılımlı yüksekti. DHEAS düzeyi 11 olguda (%22), androstenedion 20 olguda (%40), total testosteron 11 olguda (%22), yaşa ve cinsiyete göre

yüksek saptandı. Adet düzensizliği olan 24 hastanın 22'sine abdominopelvik USG yapılabildi, olguları 15'inde (%36,5) polikistik over ile uyumlu görünüm mevcuttu. 15 polikistik over sendromlu olgudan beşi 10-16 yaş arasında, 10'u 16 yaşından büyüktü. Polikistik over sendromlu; sekiz olguda (%53,3) VKİ  $\geq$  1 SDS, %40'ında sistolik kan basıncı >130 mmHg, %13,3'ünde diyastolik kan basıncı >85 mmHg, %53,3'ünde DHEAS, %80'inde AS, %66,7'sinde total testosteron yaşa ve cinsiyete göre değerlendirildiğinde yüksek aralıkta saptandı.

**Tablo 17 : Polikistik over sendromu tanısı alan olguların hormonal parametreleri, ortalama değerleri ve standard sapma dağılımı**

T.testosteron (ng/dl) (n=15)	52,6 $\pm$ 23,3 (16-96)
Androstenedion (ng/ml) (n=15)	4,6 $\pm$ 1,6 (2,2-7,6)
DHEAS ( $\mu$ g/dl) (n=15)	45 $\pm$ 145 (90,6-624)
FSH (mIU/ml) (n=15)	5,3 $\pm$ 2,0 (2,4-9,4)
LH (mIU/ml) (n=15)	11,3 $\pm$ 6,8 (2,3-26)

Polikistik over sendromu tanısı alan olguların aile öyküleri irdelendiğinde; %20'sinde özellik yok, %33,3'ünde Tip 2 DM, %13,3'ünde kardiyovasküler hastalık, %6,7'sinde obezite, %20'sinde polikistik over sendromu, %6,7'sinde de hirsutizm tanısı olduğu öğrenildi. Polikistik over sendromu tanısı alan olgularda hirsutizm sıklığı %93,3, akne komedon birlikteliği % 93,3 sıklıktaydı. Aşırı kilolu ve obez olan grupta %42,1 oranında polikistik over sendrom tanısı mevcuttu.



**Şekil 12: PKOS tanılı hastaların değerlendirme sonuçları**

PKOS tanılı hastalarda (n=15) sistolik ve diyastolik kan basıncı, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü açısından PKOS tanısı almayan (n=26) olgularla fark saptanmazken; (p=0.118, p=0.5, p=0.672, p=0.74), PKOS tanılı olgularda hirsutizm ve aşırı kilolu olma, obezite oranı PKOS tanısı almayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. (p<0.001, p=0.021). Adet düzensizliği ile VKİ SDS yüksekliği ve insülin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.036, p=0.002).

Prospektif olarak değerlendirmeye alınan olgu grubu (n=46) içinde dört olguda SGA öyküsü vardı. SGA öyküsü olan olgularda; insülin direnci %50, polikistik over %75, adet düzensizliği %100, hirsutizm %75 sıklıkla saptandı. SGA doğum öyküsü ile obezite arasında anlamlı ilişki saptanırken, (p=0.029), IR ve PKOS ile anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.14, p=0.39). SGA doğum öyküsü olan olguların prospektif değerlendirme sonucunda; %100'ünde DHEAS, %88,9'unda AS, %40'ında total testosteron yaşa ve cinsiyete göre yüksek bulundu.

Aile öyküsünde Tip2 DM olan sekiz olgunun %25'inde insülin direnci, %50'sinde hirsutizm varlığı saptandı. Aile öyküsünde Tip 2 DM öyküsü olan ve olmayan olgu grupları arasında IR ve PKOS gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.269, p=0.117).

İlk başvuruda abartılı adrenarş grubunda olan ve yeniden değerlendirmeye alınan 12 olguda; polikistik over %50, hirsutizm %58,3, adet düzensizliği %58,3, akne komedon %75, insülin direnci %33 sıklıkta tespit edildi. İlk başvuruda DHEAS'ye göre abartılı adrenarş grubunda olan hastalarda PKOS, IR gelişme ve VKİ SDS'ye göre aşırı kilolu ve obez olma



riski istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.013$ ,  $p=0.05$ ,  $p=0.02$ ) bulundu. Abartılı adrenarş ile; sistolik kan basıncını yüksekliği ( $>130$  mmHg) arasında anlamlı ilişki varken ( $p=0.016$ ), diyastolik kan basıncı yüksekliği ( $>85$  mmHg) ile ise anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0.50$ ), trigliserid düzeyi bu hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.05$ ).

Longitudinal izleme alınan olguların 24'ü prepubertal dönem verilerine göre aşırı kilolu ve obez olan grupta yer almaktaydı. Bu olguların metabolik sendrom kriterleri açısından yapılan incelemesinde; hipertansiyon %8 ( $n=2$ ), dislipidemi %4 ( $n=1$ ), aşırı tartılı veya obez olma riski % 54 ( $n=13$ ), insülin direnci %16 ( $n=4$ ), adet düzensizliği % 62 ( $n=15$ ), hirsutizm %54 ( $n=13$ ), polikistik over sendromu riski %42 ( $n=10$ ) sıklıkta saptandı. Olgular ilk başvuruda normal tartılı grupla, söz konusu riskler açısından karşılaştırıldığında; hipertansiyon dislipidemi açısından anlamlı risk artışı saptanmazken ( $p=0.12$ ,  $p=0.14$ ) aşırı tartılı ve obez olma, insülin direnci, adet düzensizliği, hirsutizm ve polikistik over sendromu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı risk artışı saptandı ( $p=0.036$ ,  $p=0.03$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.032$ ,  $p=0.04$ ).

## **5. TARTIŞMA**

### **5.1. Prematür Adrenarş Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi**

Bir çok çalışmada, intrauterin büyüme geriliği ile doğan 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 (4,41,50,6,7). Ibanez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, prematür adrenarş tanısı alan hasta grubunda SGA oranı %27 olarak bulunmuştur (100). Charkaluk ve ark. 216 prepubertal prematür adrenarş tanılı olgu ile yaptığı çalışmada bu oran %18,5 olarak rapor edilmiştir (101). Bu çalışmada, kız olgu grubunda SGA doğum öyküsü oranı %8,3 oranında saptandı. Bu düşüklüğün nedeni, bazı olguların doğum haftası ve doğum kilolarının doğru kaydedilmemiş olmasından kaynaklandığını düşündürmüştür.

Prematür adrenarş tanısı alan olguların tipik başvuru bulgusu pubik, aksiler, pubik/aksiller kıllanmadır (4,41). Nadiren bu tabloya hipertrikoz, ter kokusunda artış, ciltte yağlanma, akne, mikrokomedon oluşumu eşlik edebilmektedir (102,13). Bu çalışmada, kız olguların %4,3 hipertrikoz ve %9,6'sında ter kokusu saptanırken, akne tüm grupta toplamda %24,5 oranında saptanmıştır.

Prematür adrenarşın ortaya çıkışında rol oynayan biyokimyasal faktörler netlik kazanmamıştır. Ancak klasik olarak artmış DHEAS ve androstenedion düzeyleri beklenen bulgudur (4,41). Bu çalışmaya katılan olguların %89,8'inde serum DHEAS düzeyleri >40 µg/dl ve serum androstenedion düzeyleri de olguların %83,3'ünde 0,75 ng/ml üzerinde saptanmıştır. Likitmaskul ve arkadaşlarının 88 prematür adrenarş ön tanılı olguda (72 kız, 16 erkek) yaptıkları retrospektif bir çalışmada DHEAS ve androstenedion düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur ( $r=0,62$ ;  $p<0,001$ ) (103). Bu çalışmada da, DHEAS ile androstenedion, total testosteron arasında ( $p<0,05$ ) pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu durum prematür adrenarşın hormonal değişkenleri göz önünde bulundurulduğunda, beklenen bir sonuçtur. Normalde DHEAS düzeyleri 6-8 yaş civarında artış gösterir ve bu artış puberte ile birlikte devam eder, ancak çalışmamızda DHEAS düzeyi ile yaş arasında pozitif korelasyon saptanmamıştır. Bu durum hastaların yaş dağılımının benzer oluşu ile ilgili olabilir.

Uçar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (104); DHEAS ile insülinin ilişkisi incelendiğinde; fizyolojik kosantrasyonlarda insülinin DHEAS sentezini arttırıcı etki gösterdiği bulunmuştur, bu çalışmada da, DHEAS düzeyi ile açlık insülin düzeyi arasında

pozitif korelasyon saptanmış olup, hiperinsülineminin adrenarş açısından önemli bir metabolik parametre olduğunu düşündürmüştür.

DHEAS düzeyi adrenarşın başladığının göstergesinde kullanılan önemli tanısal hormonal bir parametredir (23). Çalışmaya alınan olgular DHEAS düzeyine göre sınıflandırıldığında %8'inin idiyopatik, %66'sının tipik, %24'ünün abartılı prematür adrenarş tanısı aldığı saptanmıştır. Literatürde, abartılı adrenarş saptanan olgularda ileri kemik yaşı ve insülin direnci riskinde tipik ve idiyopatik gruba göre artış gösterilmiş olup (23), çalışmamızda gruplar arasında kemik yaşı ileriliği ve insülin direnci parametreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Prematür adrenarş ön tanılı olgu grubunun ilk başvuru verileri ile yapılan değerlendirmede; kız olguların % 43,6'sında, erkek olguların ise % 64,3'ünde VKİ SDS'si  $\geq 1$ SDS (aşırı kilolu) saptanırken, kız olguların %9,4'ü VKİ SDS'si  $> 2$  SDS (obez) saptandı. Literatürde; prematür adrenarş tanılı olgularda cinsiyet ayrımı yapılmaksızın obezite oranı %25 olarak rapor edilmektedir (105). Papathanasiou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 221 prematür adrenarş tanılı olgu (175'i kız, 46'sı erkek) VKİ'lerine göre obez, aşırı ağırlıklı ve normal olarak gruplandırılmış, obez ve aşırı ağırlıklı olguların oranı normal çocuklarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (106). Aynı çalışmada obez olguların DHEAS ve androstenedion düzeyleri obez ve aşırı ağırlıklı olgularda normal VKİ'li olgulara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (106). Ibanez ve arkadaşlarının prematür adrenarş tanısı alan 81 kız olgunun katıldığı (prepubertal ve pubertal) çalışmada VKİ ile lipid parametreleri, insülin düzeyi ve kan basıncı değerleri arasında ilişki saptanmamıştır (6). Guercio ve ark. kızlarda yaşla birlikte insülin duyarlılığındaki azalmayı süt çocukluğundan geç puberteye kadar östradiol seviyelerinin yaşla artarak fizyolojik insülin direncinin gelişmesi ile açıklamışlardır (107). Bu çalışmamızda; VKİ SDS'si  $\geq +1$ SDS olan olguların açlık kan glukoz ile anlamlı ilişki saptanırken, açlık insülin, insülin direnç indeksi ve lipid parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda saptadığımız bu sonuçlar; çalışmaya alınan olguların çoğunun prepübertal olmasından ve bu yaş grubunda hiperlipidemi, insülin direnç oranlarının düşük olmasından kaynaklandığını düşündürmüştür.

Obez çocuklarda adrenal androjen düzeyi daha yüksektir ve bu durum puberteden önce olan hızlanmış büyümeden sorumlu tutulmaktadır (106,108, 109). Bu çalışmada aşırı kilolu ve obez olan hasta grubunda DHEAS düzeyi %88, androstenedion %86 sıklıkla yaşa ve cinsiyete

göre yüksek saptanmıştır. Ancak normal kilolu grup ile veriler karşılaştırıldığında; bazal DHEAS, AS düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Olguların tamamının prematür adrenarş tanılı olması ve tanı gereği olarak da adrenal androjenlerin yüksek olması, çalışmanın retrospektif olması nedeniyle istatistiksel değerlendirmenin gücünün azalması buna yol açmış olabilir.

Papathanasiou ve arkadaşlarının (106) prematür adrenarş tanılı olgularla yaptığı çalışmada obezitesi olanlarda, kemik yaşının normal tartılılara göre anlamlı olarak artmış olduğu bulunmuştur. Literatürde prematür adrenarş tanısı alan obez olgularda kemik yaşının ileri olması bu olgulardaki hiperinsülinemi, ve yüksek IGF-1 düzeyleri ile ilişkilendirilmektedir (110, 111). Çalışmamızda da aşırı tartılı ve obez olan grupta kemik yaşı kronolojik yaş farkı anlamlı olarak artmış ve bu yönüyle literatürü desteklemektedir.

İnsülin direnci/ insülin duyarlılığında azalma, hiperinsülinemi prematür adrenarş tanısıyla izlenen olgularda sıkça bildirilmiştir. Prematür adrenarşlı olguların aile öyküsülerinde Tip 2 diyabet anamnezi sıktır (4,41,62). Bu çalışmada, olguların %45,6'sında ailede tip 2 DM olduğu saptandı. Prematür adrenarş tanılı olgularda insülin direncinin erken tanınması, diyet, ilaç tedavisi gibi yöntemlerle düzeltilmesi erişkin dönemde tip 2 diyabet gelişim riskini azaltmanın yanısıra, polikistik over ve hipertansiyon gibi sorunların önlenmesi açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır. Prematür adrenarş tanısı alan olgularda insülin direncinin belirlenmesinde birçok insülin direnç indeksi kullanılmıştır (4,86,107). HOMA-IR, açlık glukoz/ insülin oranı ve QUICKI pratikte insülin direncinin tanınmasında en sık kullanılan indekslerdir. Oppenheimer ve arkadaşlarının prematür adrenarş tanılı 21 Afriko-Amerikan ve İspanyol kız olguda yaptığı çalışmada insülin direnci sıklığı %47 gibi daha yüksek oranda saptanmıştır (112). Ibanez ve ark. 24 prematür adrenarş tanılı kız olguya OGTT yaparak elde ettiği sonuçlara göre tüm grupta serum insülin düzeylerinde artış rapor edilmiştir (7,8). Yine Ibanez ve ark. prepubertal dönem ve postpubertal dönemi içine alacak şekilde 81 prematür adrenarş tanılı olgu ile yaptığı çalışmada da benzer şekilde tüm prematür adrenarş grubunda serum insülin düzeyi ve insülin direnç parametreleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (6). Çalışmamızda HOMA-IR, FGIR, QUICKI indeksleri kullanılarak elde edilen verilere göre insülin direnci sıklığı % 24 oranında saptandı. Çalışmamızda elde ettiğimiz insülin direnci oranının literatüre göre daha düşük olmasının nedeni; olguların yaşı ve genetik özellikleri arasındaki farklılık olabilir.

Prematür adrenarşlı olgularda hiperinsülinemi, insülin direnci yanı sıra dislipidemi de görülmektedir (6,40). Androjenlerin lipid profil bozuklukları üzerinde doğrudan etkilerinin olmadığı, hiperinsülinemi yoluyla dislipidemiye tetiklediği bildirilmiştir (8,65). Silfen ark. 18 prematür adrenarş tanılı ve 7'si obez kız üzerinde yaptığı çalışmada dislipidemi ve insülin direnci arasında ilişki saptanmıştır (113). Ibanez ve ark. yaptığı çalışmada prematür adrenarş tanılı olgularda hiperinsülinemi, dislipidemi sıklığında anlamlı artış rapor edilmiştir(6). Bu çalışmada prematür adrenarş tanısı alan olguların %12,4'ünde total kolesterol yüksekliği, %10,3'ünde LDL kolesterol yüksekliği, %8,2'sinde HDL düşüklüğü, %12,4'ünde TG yüksekliği saptanmıştır. İnsülin direnci saptanan olgularda %16,7 oranında trigliserid yüksekliği saptandı. Prematür adrenarş tanısı alan ve insülin direnci saptanan olgularda, literatürle uyumlu olarak dislipidemi sıklığı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Prematür adrenarşın erişkin boy prognozu üzerine etkisiyle ilgili olarak başlangıçta boy uzamasında hızlanıma yol açtığı, fakat bu hızlanımın erişkin boy üzerinde anlamlı ek kazanıma yol açmadığı vurgulanmaktadır (4,41,62). Bu çalışmaya alınan, 26 (%25) olgunun tanı anında boy SDS'si  $\geq +1$ SDS saptanmıştır. L'Allemand ve arkadaşlarının 26 prepubertal obez çocukla yaptığı bir çalışmada +1 boy SDS oranının aynı yaştaki normal kilolu kontrollere göre yüksek olduğu rapor etmiştir (114). Bu çalışmada boy SDS'si  $\geq +1$ SDS olan olguların %76,9'u aşırı kilolu ve obez olan grupta yer almaktaydı. Boy SDS'sindeki artış, obez olgularda yüksek bulunan leptin ve IGF-1 düzeyi ile doğrudan ilişkilendirilmektedir (115). Boy SDS'si  $\geq 1$  SDS bulunan olgular DHEAS düzeylerine göre sınıflandırıldığında; %7,7'si idiyopatik, %61,5'i tipik, %30,6'sı abartılı adrenarş saptandı. Literatürde boy SDS'si ile DHEAS düzeyi arasında pozitif korelasyon olması; DHEAS'nin büyüme üzerine pozitif etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada boy SDS'si artmış olan olgu sayısının abartılı adrenarş grubunda, tipik adrenarş grubuna göre daha az sayıda olması DHEAS düzeyinin doğrudan etkisi üzerine şüphe uyandırmakla birlikte, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma gerekmektedir.

Prematür adrenarş tanılı olgu grubunda büyüme hızı ve kemik yaşı boy yaşı ile korele olarak ılımlı artmış olarak rapor edilmektedir (13,82). Bu çalışmada, kemik yaşı kronolojik yaş farkı bir yıldan fazla olan olgu grubunun, %65,4'ü tipik, %30,8'i idiyopatik prematür adrenarş grubunda yer almaktaydı. Kemik yaşı ileri olan ve normal olan gruplar arasında androjen düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, DHEAS ve total testoteroneun (yaşa ve cinsiyete göre) yüksekliği ile anlamsız AS'un (yaşa ve cinsiyete göre) yüksekliği ile anlamlı

sonuç bulundu. Bu bulgular, prematür adrenarş grubunda androjen düzeyindeki artışın kemik yaşı matürasyonu üzerine etkili olmadığını düşündürmüştür. Rosenfield ve ark yaptığı çalışmada da prematür adrenarş tanılı olgularda büyüme hızının ve kemik yaşının normal saptandığı vurgulanmıştır (23).

Prematür pubarşlı olguların %80-95'i prematür adrenarş tanısı almakla birlikte, %5 ile %20 arasında değişen oranlarda altta yatan neden klasik olmayan KAH olarak rapor edilmektedir (115, 116). Prematür adrenarş tanılı olgularda bazal androjen düzeylerindeki yükseklik, büyüme ve gelişmede hızlanmaya yol açması, klasik olmayan KAH ile ayırıcı tanısının yapılmasını gerektirmiştir. Yapılan bir çalışmada izole prematür adrenarş olgularının antropometrik bulguları klasik olmayan KAH olgularıyla karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadığı için ACTH testinin rutin olarak yapılması savunulmuştur (117). Literatürde pek çok çalışmada prematür pubarş, adrenarş ve nonklasik konjenital adrenal hiperplazinin klinik ayrımının çok net olmadığı ve ACTH uyarı testinin tüm prematür pubarş, adrenarşlı gruba yapılmasının gerekliliği vurgulanmıştır ( 81,115, 118). Çalışmamızda 52 olguda bazal 17-OH progesteron 1 ng/dl'nin üzerinde saptanmış 22 olguya ACTH uyarı testi yapılmıştır. Ibanez ve ark. 55 tipik prematür pubarş tanılı olgu ile yaptığı çalışmada 4 olgu (%7) ACTH uyarı testi ile geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı almıştır (16). Çalışmamızda tüm olgular içinde 11 olguda (%10) ACTH uyarı testi ile non klasik konjenital adrenal hiperplazi tanısı konmuş olup, bu oran literatüre yakın bir değerdir.

## **5.2. Prematür adrenarş tanılı olguların longitudinal değerlendirilmesi**

Türk çocuklarının verileri (32) ile karşılaştırıldığında bu çalışmada da puberteye giriş yaşı kız olgularda  $12,3\pm 0,68$  yaş, erkek olgularda ise  $13,4\pm 0,65$  yıl olarak normal yaş sınırları içerisinde saptanmıştır.

Ibanez ve ark. tarafından SGA doğum öyküsü olanlarda prematür adrenarş tanılı olguların izleminde polikistik over sendromu riskinde artış olduğu gösterilmiştir (54). DHEAS ve AS düzeyi yüksek olan prematür pubarş tanılı kız olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında doğum kiloları anlamlı olarak düşük bulunmuştur (100). İntrauterin büyüme geriliği öncelikli olarak insülin direncini arttırmakla birlikte, prematür adrenarş ve polikistik over sendromu gibi klinik tablolara neden olmaktadır (23). Bu çalışmada olguların longitudinal izlemi sonucunda değerlendirmeye alınan dört olguda (%8) SGA öyküsü saptandı. Bu oran literatürde %18,5 ve %27 olarak rapor edilmektedir (100, 101). SGA öyküsü olan olgularda; insülin direnci %50, polikistik over oranı %75, adet düzensizliği

%100, hirsutizm %75 sıklıkla saptandı. SGA doğum öyküsü ile obezite ve PKOS arasında anlamlı ilişki saptanırken, İR ile anlamlı ilişki saptanmadı. İnsülin direnci ile ilişki kurulamaması olgu sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Literatürde (119) de çalışmamızın desteklediği şekilde polikistik over sendromu ile SGA doğum öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. İtalya'dan yapılan bir çalışmada SGA öyküsü olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında prepubertal dönemde DHEAS düzeyi SGA'lı grupta %30 daha yüksek bulunmuştur (120). Çalışmamızda ilk başvuruda abartılı adrenarş grubu içinde %14,8 oranıyla SGA doğum öyküsü vardı, bu literatüre göre (100) daha düşük bir oran olmakla birlikte, bu sonuç klinik tabloların ilişkisiz olduğu anlamına gelmez. SGA doğum öyküsü olan olguların klinik izlemi sonucunda; %100'ünde DHEAS, %88,9'unda AS, %40'ında total testosteron yaşa ve cinsiyete göre yüksek saptandı. Bu çalışmada SGA doğum öyküsü olan olguların geç pubertal dönemde hiperandrojenizme yatkınlığı olduğu bilgisiyle örtüşmektedir (100).

Bir çok çalışmada, prematür adrenarş tanısı alan olgularda peripubertal ve postpubertal dönemde hirsutizm ve polikistik over sendromu insidensinde artış gösterilmiştir (59, 121). Polikistik over sendromu; anovulasyonun eşlik ettiği adet düzensizliği, obezite, hiperandrojenemi, plazma LH konsantrasyonunda artış ve polikistik overlerin ultrasonografik olarak ispatı şeklinde tanımlanmaktadır (122). Ibanez ve ark. 35 prematür adrenarşlı kız olgu ile yaptıkları bir çalışmada 16 olgunun oligomenore, hirsutizm ve artmış androjen düzeyleri ile polikistik over sendromu kriterlerini karşıladığı, sekiz olguda ultrasonografik olarak kanıtlanmış polikistik over saptandığı bildirilmiştir (59). Yine Ibanez ve ark. yaptığı bir çalışmada prematür adrenarş tanılı kız olguların menarştan en az üç yıl sonra anovuluar siklusların sıklığında artış rapor edilmektedir (123). Rosenfield ve ark yaptığı çalışmada da prematür adrenarş tanılı olgularda polikistik over sendromu riskinde artış rapor edilmiştir (23). Bu çalışmadaki olguların 24'ünde (%58,5) hirsutizm, %61'inde akne ve komedon bulguları varken, 24'ünde (%58,5) adet düzensizliği, 15 olguda (%36,5) abdominopelvik ultrasonografi ile doğrulanmış polikistik over ile uyumlu görünüm saptandı. Bu değerler literatürde bildirilene göre daha yüksek bulunmuştur (59). Bu sonuç; özellikle adet düzensizliği ve hirsutizm sorunu olan olguların çalışmaya katılmaya daha istekli olması ve sonuç olarak çalışma grubu içinde bu olguların yoğunlukta olması ile ilgili olabilir. Prematür adrenarş tanısı alındığında, ilk başvuru anında olguların androjen seviyelerindeki yükseklik ile postpubertal polikistik over sendromu riski arasındaki korelasyon, ovarian ve adrenal

steroidogenez mekanizmalarının kalıtsal bir disregulasyonu sonucudur (23). Buna göre başvuruda abartılı adrenarş grubunda olan olgularda polikistik over sendrom riski artmaktadır. Çalışmamızda ilk başvuru verilerine göre abartılı adrenarş grubunda yer alan olgularda postpubertal dönemde; polikistik over %50, hirsutizm %58,3, adet düzensizliği %58,3, akne komedon %75 sıklıkta saptanmış ve polikistik over sendrom gelişme sıklığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup; bu durum sistemik androjenik etkinin devam ettiğini kanıtlamaktadır. Bu çalışmamızdaki polikistik over sendromlu hastaların; %53,3'ünde DHEAS, %80'inde AS, %66,7'sinde total testosteron yaşa ve cinsiyete göre değerlendirildiğinde yüksek aralıkta saptanmıştır. Çok sayıda çalışma polikistik over sendromu ile trunkal obezite, insülin direnci, dislipidemi birlikteliğini göstermekte; bu klinik tabloya neden olan asıl etken olarak ise insülin direncine dikkati çekmektedir (4,41,65). Bu çalışmada, aşırı kilolu ve obez olan grupta %42,1 oranında polikistik over sendromu saptanmıştır. PKOS tanısı alan olgularla almayan olgular sistolik ve diyastolik kan basıncı, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü açısından karşılaştırıldığında fark saptanmazken; PKOS tanılı olgularda hirsutizm ve aşırı kilolu olma, obezite ve insülin direnci oranı PKOS tanısı almayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Adet düzensizliği ile VKİ SDS yüksekliği ve insülin direnci arasında anlamlı ilişki saptanması, insülin direnci ve ovarian hiperandrojenizm birlikteliğine işaret etmektedir.

Ibanez ve ark. yaptığı bir çalışmada; prematür adrenarşlı olguların birinci derece akrabalarında; hiperandrojenizm ve gestasyonel diyabet sıklığında artış olduğu görülmüştür (124). Çalışmamızda; polikistik over sendromu tanısı alan olguların birinci ve ikinci derece akrabaları irdelendiğinde; %33,3'ünde Tip 2 DM, %13,3'ünde kardiyovasküler hastalık, %6,7'sinde obezite, %20'sinde polikistik over sendromu, %6,7'sinde de hirsutizm tanısı ile izlendiği öğrenildi. Ailede Tip 2 DM öyküsü olan ve olmayan olgu grupları arasında PKOS gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Prematür adrenarş öykülü olgularda postpubertal dönemde sağlıklı kontrollerle yapılan çalışmalarda, özellikle ovarian hiperandrojenizm birlikteliğinde, insülin direnci sıklığında artış saptanmıştır (65, 125), hiperinsülinemi puberteden önce saptanabilir, pubertal gelişim sürecinde ve sonrasında da devam edebilir (6). Bu çalışmada, prematür adrenarş tanısı alan postpubertal 46 olgu içinde insülin direnci sıklığı %12 olarak saptanmıştır. Ibanez ve ark. 81 prematür pubarş tanılı kız olgu ile yaptığı çalışmada hiperinsülinizm ve dislipidemi yüksek oranda saptanmıştır (6). Vuguin ve ark. yaptığı çalışmada da; insülin duyarlılığı azalmış



prematür adrenarşlı olguların daha yüksek VKİ'ye sahip olduğu ve serum androjen düzeylerinin insülin direnci olmayan prematür adrenarşlı olgulara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (126). Çalışmamızda da VKİ SDS'sine göre aşırı kilolu veya obez olan grupta insülin direnci sıklığı anlamlı olarak artmış bulunmuş, insülin direnci saptadığımız olgulardaki polikistik over sendromu sıklığı ve hiperandrojenizmin biyokimyasal ve klinik verileri de istatistiksel olarak anlamlı saptanmış olup, literatürü desteklemektedir (6, 7). İnsülin direnci olan grupta hipertansiyon ve dislipidemi sıklığı anlamlı olarak artmış olduğundan, çalışmamız bu yönü ile de önceki çalışmaları desteklemektedir (5). Bu verilerle prematür adrenarşta prepubertal ve postpubertal dönemde metabolik sendroma yatkınlığı doğuran asıl etkenin insülin direnci olduğunu söylemek mümkündür. Literatürde; hiperandrojenizm ve insülin direnci olan prematür adrenarş öykülü olguların birinci derece akrabalarında Tip 2 DM sıklığının artmış olduğu saptanmış olup (124), çalışmamızda birinci ve ikinci derece akrabalarında Tip 2 DM öyküsü olan ve olmayan olgu grupları arasında IR gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Literatürde ilk başvuruda DHEAS'ye göre abartılı adrenarş grubunda olan hastalarda PKOS riskinin daha yüksek olduğu rapor edilmekte (23, 59) ve bu çalışma da bu verileri desteklemektedir. Tanı anında abartılı adrenarş grubunda yer alan olguların postpubertal değerlendirmesinde polikistik over sendromu riskinde artışın yanısıra; IR gelişme ve VKİ SDS'ye göre aşırı kilolu ve obez olma riski, hipertrigliseridemi oranı ve sistolik kan basıncını yüksekliği (>130 mmHg) arasında anlamlı ilişki saptanırken, diyastolik kan basıncı yüksekliği (>85 mmHg) ile ise anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde aşırı tartılı veya obez, bel kalça oranı yüksek olan prematür adrenarş tanılı kız olguların postpubertal dönemde daha yüksek androjen düzeyine sahip oldukları belirtilmiştir. (4). Ibanez ve ark. 67 prematür adrenarş tanılı ile yaptığı bir çalışmada; olguların vücut kitle indeksinde anlamlı artış kaydedilmemekle beraber, tüm puberte evreleri boyunca prematür adrenarş tanılı olgularda bel çevresinde, bel kalça oranında, abdominal yağlanmada, trunkal yağlanmada, total yağ kitlesinde kontrol grubuna göre anlamlı artış rapor edilmiş, bu durum hiperinsülinemi ve hiperandrojenizme bağlanmıştır (67). Bu çalışmada prepubertal dönemdeki verilere göre aşırı tartılı ve obez grupta yer alan olguların longitudinal izlem sonuçlarında; dislipidemi ve hipertansiyon riski açısından anlamlı risk artışı saptanmazken, postpubertal dönemde aşırı kilolu ve obez olma, insülin direnci, adet düzensizliği, hirsutizm ve polikistik over sendromu riskinde, ilk başvuruda normal kilolu olan

olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur. Literatürde (4, 60, 65, 67) obezite, hiperinsülinemi, hiperandrojenizm birlikteliği çok sayıda çalışmada kanıtlandığından, çalışmada elde edilen, beklenen bir sonuçtur. Dislipidemi ve hipertansiyon açısından anlamlı risk artışı saptanamaması, olguların büyük çoğunluğunun 14-20 yaş aralığında olması ile ilişkili olabilir, olguların uzun vadeli izleminin devamı gerekmektedir.

## **6. SONUÇLAR**

Prematür adrenarş olgularının başvuru özelliklerinin, ve tanıdan en az beş yıl sonra olmak üzere olguların metabolik sendrom kriterleri açısından değerlendirildiği çalışmamızın sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

### **Prepubertal Değerlendirme Sonuçları;**

- 1) SGA doğum öyküsü % 8,3 sıklıkta saptanmakla birlikte, bu değer literatüre göre daha düşüktür.
- 2) DHEAS düzeyi ile açlık insülini arasında pozitif korelasyon saptanmadı.
- 3) DHEAS düzeyine göre idiyopatik, tipik ve abartılı adrenarş olarak sınıflandırılan gruplar arasında, prepubertal dönem verilerine göre; kemik yaşı SDS, insülin direnç parametreleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
- 4) Olguların % 64,3' ünde VKİ  $\geq$  1SDS saptandı. VKİ SDS' sinin  $\geq$  1 SDS olması ile açlık kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki varken, açlık insülin, insülin direnç parametreleri ve lipid parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- 5) Aşırı kilolu ve obez olan grup ve normal kilolu grup arasında; adrenal androjen düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.
- 6) Aşırı kilolu ve obez olan grupta kemik yaşı SDS' si ve boy SDS' si anlamlı olarak artmış bulundu.
- 7) İnsülin direnci olan olgularda dislipidemi sıklığı anlamlı olarak artmış bulundu.
- 8) 11 olgunun (% 10) ACTH uyarı testi ile non klasik konjenital adrenal hiperplazi tanısı aldığı görüldü.

### **Postpubertal Dönem Değerlendirme Sonuçları:**

- 1) Puberteye giriş yaşı kızlarda  $12.3 \pm 0,68$  yaş, erkeklerde  $13,4 \pm 0,65$  yaş ile Türk çocuklarının verilerine göre normal zamanında gerçekleştiği görüldü.
- 2) SGA doğum öyküsü ile; obezite ve PKOS arasında anlamlı ilişki saptanırken, insülin direnci ile anlamlı ilişki saptanmadı. SGA doğum öyküsü olan vakalarda androjen değerleri yaşa ve cinsiyete göre yüksek saptanmış olup, bu sonuç SGA doğum öyküsü olan vakaların geç pubertal dönemde hiperandrojenizme yatkınlığı olduğu bilgisiyle örtüşmektedir.
- 3) İlk başvuruda bazal DHEAS yüksekliği (abartılı adrenarş grubunda yer alma) ile postpubertal dönemde polikistik over sendromu gelişme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Abartılı adrenarş grubu içinde; insülin direnci geliştirme, aşırı kilolu

veya obez olma, sistolik kan basıncı yüksekliği ve trigliserid yüksekliği açısından anlamlı risk artışı saptandı.

4) Polikistik over sendromu tanısı alanlar ve olmayanlar arasında; sistolik ve diyastolik hipertansiyon ve dislipidemi açısından fark bulunmadı, aşırı kilolu veya obez olma, insülin direnci sıklığı açısından anlamlı risk artışı saptandı.

5) Ailede tip 2 DM öyküsü olan ve olmayanlar arasında PKOS riski açısından anlamlı fark saptanmadı.

6) VKİ SDS' sine göre aşırı kilolu ve obez olanlar içinde insülin direnci sıklığında; insülin direnci olanlar arasında da hiperandrojenizm, polikistik over, hipertansiyon, dislipidemi sıklığında anlamlı artış saptandı.

7) Ailede tip 2 DM öyküsü ile insülin direnci riski arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

8) İlk başvuruda obez olan olgu grubunun longitudinal izleminde dislipidemi, hipertansiyon açısından risk artışı yok, aşırı kilolu veya obez olma, insülin direnci, hirsutizm, adet düzensizliği ve PKOS açısından risk artışı saptandı

## **7. KAYNAKLAR**

1) 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.

2) Nelson textbook of pediatrics. (Editörler: Kliegman R.M, Stanton B.F, Schor N. et al) Elsevier, 19. Edition; 2011.

3) Ibanez L, Virdis R, Potau N, Zampoli NC. Natural history of premature pubarche-an auxological study. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1992;74:254-7.

4) Ibanez L, Dimartino-Nordi, Potau N, Saenger P. Premature Adrenarche-Normal variant or forerunner of adult disease? *Endoc. Rev.* 2000;21:671-696.

5) Guven A, Cinaz P, Bideci A. Is premature Adrenarche risk for atherogenesis? *Pediatr Int.* 2005; 47:20-25.

6) Ibanez L, 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.

7) 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.

8) 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.

9) Utraire P, Jakelainen J, Ramparen J, Voutilainen R. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *JCEM* 2007;92(11): 4282-4285.

10) 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.

11) Korth Schutz S, Levine LS, New MI. Evidence for the adrenal source of androgens in precocious adrenarche. *Acta endoc. (copenis)* 1976;82:242-52.

12) Potau N, Ibanez L, Riave S, Sanches-Ufaze C et al. Pronounced adrenarche and precocious puberche in boys. *Horm Res.* 1999;51:238-41 .

13) Saenger P, Dimartino-Nordi J. Premature adrenarche. *J. Endocrinol. Invest.* 2001;24(9):724-33.

- 14)** Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, hirsutism and alopecia in adolescents girls. *Endocrin. Metab.Clinic.* 1993;22;507-32.
- 15)** Rosenfield RL. Plasma 17 ketosteroid and 17 beta OH in girls with premature development of sexual hair. *J Pediatr* 1971; 79:260-6.
- 16)** 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.
- 17)** Ibanez L, Potau N, Marcos MV. Corticotropin releasing hormone, a potent adrenal secretagogue. *Pediatr rev.* 1999;40;351-3.
- 18)** Ibanez L, Potau N, Marcos MV. Corticotropin releasing hormone, a potent adrenal secretagogue in girls with hyperandrogenism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol. Metab.* 1999;84;4602-6.
- 19)** 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.
- 20)** Rao JK, Chihal HJ, Johson CM. Primary polycystic ovary syndrome in premenarcheal girl, a case report. *J. Reprod. Med.* 1985;30:361-5.
- 21)** Bridges NA, Cooke A, Healy MJR, Hindmarch PC. Ovaries in sexual precocity. *Clinic. Endoc.(Oxf)* 1995;42;135-40.
- 22)** Pere A, Perheentupa J, Peter M, Vooutilanen R. Follow up growth and steroids in premature adrenarche. *Eur J Pediatrics* 1995;54;346-52 .
- 23)** Rosenfield RL. Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin. Endoc. Metab.* 2007;92;787-96 .
- 24)** 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.
- 25)** Boulie FE, Corpechot C, Dray F, Emiliozzi R et al. An adrenal secreted androgen: Dehydroisoandrosterone sulfate; its metabolism and a tentative generalization on the metabolism of other steroid conjugates in men. *Recent Prog. Horm. Res.* 1965; 21:411-500.
- 26)** Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford, England Blackwell Scientific Publications. (2nd Edition),1962;29-39.

- 27)**Ercan O. Adolesanlarımızda büyüme ve puberte gelişimi: Dün ve bugün:38. Türk Pediatri Kongresi, İstanbul, Kongre kitabı, 2002;27-35.
- 28)**Brook CGD, Stanhope R,Normal puberty: Physical characteristics and endocrinology. Clinical Pediatric Endocrinology Brook CGD (ed). Blackwell Scientific Publications, Oxford 1989;169,188.
- 29)**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.
- 30)**Largo RH 1993- Catch-up growth during adolescence. Horm Res. 1993; 39(3):41-8
- 31)**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.
- 32)**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.
- 33)**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
- 34)**Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, et al. Pubertal development of Turkish children. J Pediatr Endocrinol Metab 2008;21(10):951-61.
- 35)**Rosenfield RL, Bachrach LK, Chernausk SD, et al. Current age of onset of puberty. Pediatrics 2000;106:622.
- 36)**Dhom G. The Prepubertal and pubertal growth of the adrenal. Beiträge zur Pathologie 1973;150:357-377.
- 37)**Rege J, Erainey W. The steroid metabolome of adrenarche. Department Physiology, Georgia Health Sciences University, Journal of Endocrinology 2012; 214:133-143.
- 38)**Siiteri PK, Mac Donald PC. The utilization of circulating dehydroepiandrosterone sulfate for estrogen synthesis during human pregnancy. Steroids 1963;2:713-730.
- 39)**Parker LN. Adrenarche. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 1991; 20:71-83.
- 40)**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.

- 41)** Auchus R.J, Rainey W.E. Adrenarche; Physiology, biochemistry and human disease. Clin. Endocrinol 2004;60:288-298.
- 42)** Rosenfield RI, 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.
- 43)** Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1974; 39:340-346.
- 44)** 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.
- 45)** 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.
- 46)** Reader SC, Alagband-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.
- 47)** Topor LS, Asai M, Dunn J, Majzoub JA. Cortisol stimulates secretion of dehydroepiandrosterone in human adrenocortical cells through inhibition of 3 Beta HSD2. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011;96:31-39.
- 48)** 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.
- 49)** Dickerman Z, Grant DR, Faiman C, Winter JS. Intraadrenal steroid concentrations in man: zonal differences and developmental changes. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1984; 59: 1031-1036.
- 50)** Remer T, Marz F. Role of nutritional status in the regulation of adrenarche. J Clin. Endocrinol Metab 1999;84:3936-3944.
- 51)** 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.



**52)** 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.

**53)** 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.

**54)** 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.

**55)** 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.

**56)** Zhang L, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human p450c7 increases 17, 20 lyse activity: implications of adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc. North Academy Sci. USA* 1995;92:10619-23.

**57)** 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.

**58)** Rosenfield RL, Rich BH, Lucky AW. Adrenarche as a cause of benign pseudopuberty in boys. *J Pediatr*. 1982; 101:1005-1009.

**59)** Ibanez L, 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.

**60)** Rosenfield RL. Editorial: Evidence that idiopathic functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulation of adrenal steroidogenesis and that hyperinsulinemia maybe involved. *J. Clin. Endocrinol Metab* 1996;81:878-80.

**61)** Ibanez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Mol Cell Endocrinol* 2006;22:254-255.

**62)** 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.

- 63)** Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab. Clin N Ame* 2005;34:677-698.
- 64)** 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.
- 65)** 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.
- 66)** Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001;50: 2444-2459.
- 67)** 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.
- 68)** Ibanez L, Potau N, Ong K, Dunger D, et al. Increased bone mineral density and serum leptin levels in non-obese girls with precocious pubarche, relation to low birth weight and hyperinsulinism. *Horm Res.* 2000;54:192-7.
- 69)** Sapher AB, Thornton JC, Silfen ME, Manibo A, et al. Prepubertal girls with premature adrenarche have greater bone content and density than controls. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2001;86:5269-72.
- 70)** 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.
- 71)** 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.
- 72)** Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, et al. Source localization of androgen excess in adolescent girls. *J Clin. Endocrinol Metab.* 1994;79:1778:84.
- 73)** Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J.Med.* 2005;352:36.
- 74)** Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome:syndrome X ? trends *Endocrinol Metab.*2003;14:365-70.
- 75)** Dokras A. Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod. Med.* 2008;26:39-44.

**76)**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.

**77)**Barker DJP, Hales CHD, Osmond C, Clark PMS. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X) relation to reduced fetal growth. *Diabetologica* 1993;36:62-7 .

**78)**Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, et al. İnsulin rezistance in short children with intrauterin growth retardation. *J Clin. Endocrinol Metab.* 1997;82:402-6

**79)**William W, Hay JR. Intrauterine Growth Restriction (In Bhatia Jed.) *Perinatal Nutrition* 2005;pp.111-139.

**80)**Saka N, Baş F. Konjenital adrenal hiperplazide tanısal yaklaşım. *Çocuk ve adölesanlarda endokrin testler* (Editörler: Yordem N, Alikışıfoğlu A, Bideci A) 2006;159-173

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

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

**83)** Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classifications of diabetes mellitus and its complications. Part 1:diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539-553.

**84)**Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment Of High Blood Cholesterol in Adults, Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection ,Evaluation and Treatment of HighBlood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III) *J AMA.* 2001;285:2486-2497.

**85)**Type 2 diabetes Mellitus in children and adolescents. American Diabetes Assosiation Consensus Statement *Diabetes care.* 2000;23:381389.

**86)**Ten S, Maclaren N. İnsulin resistance syndrome in children. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2004;89(6):252-263 Review.

**87)**Fagot Campagna A, Pettitt DJ, Engelgav MM, et al. Type 2 DM among North American children and adolescents: an epidemiologic review and pubic health perspective. *J. Pediatr* 2000;136:664-672.

**88)**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.

- 89)**Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press 1959;pp:51-57.
- 90)**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.
- 91)**Wökl 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.
- 92)**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.
- 93)**National Cholesterol Education Program Report of the expert panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics 1992;89:525-584.
- 94)**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.
- 95)**Günöz H. Pediatrik endokrinolojide kullanılan kaynak veriler. Pediatrik Endokrinoloji (Editörler: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S) 2003;792-804
- 96)**Bourguignon JP, Rosenfield RL. Precocious pubarche in Algorithms of pediatric endocrinology. Karger 2007;pp. 18-19.
- 97)**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.
- 98)**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.
- 99)**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.
- 100)**Ibanez L, Jimenez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche:relation to prenatal growth. Pediatrics 2006;117:117-121.
- 101)**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.

**102)**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.

**103)**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.

**104)**Uçar A. Pediatrik endokrinoloji polikliniğinden takipli 111 prematür adrenarş ve 121 prematür telarş olgusunun retrospektif değerlendirmesi. Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, 2008.

**105)**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.

**106)**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.

**107)**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.

**108)**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.

**109)**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.

**110)**Utriainen P, Voutilainen R, Jaaskelainen J. Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth. *J. Pediatr.* 2009; 154:882-7.

**111)**Reinehr T, De Sousa G, Wabitsch M. Relationships of IGF-1 and androgens to skeletal maturation in obese children and adolescents. *J Pediatr. Endocrinol Metab.* 2006; 19:1133-1140.

**112)**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.

- 113)** 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.
- 114)** Dagmar l'Allemand, Stefan Schmidt, Valentin Rousson, Georg Brabant, et al. Associations between body mass, leptin, IGF-I and circulating adrenal androgens in children with obesity and premature adrenarche. *European Journal of Endocrinology* 2002; 146: 537-543.
- 115)** Moayeri H, Rabanni A. Nonclassic 21 hydroxylase –deficient adrenal hyperplasia in patients with isolated precocious pubarche. *Acta Medica Iranica* 2003;41:171-174.
- 116)** New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4205-4214.
- 117)** 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.
- 118)** 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.
- 119)** Ibanez L, Potau N, Francois I, deZegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3558-3562.
- 120)** Ghirri P, Bernardini M, Vuerich M, Cuttano AM. Adrenarche, pubertal development, age at menarche, and final height of full term, born small for gestational age (SGA) girls. *Gynecol. Endocrinol.* 2001;15:91-97.
- 121)** Yen SSC. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. In: Yen SSC, Jaffe RB(eds) *Reproductive Endocrinology* 1986, Saunders, Philadelphia, pp 441-499.
- 122)** Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:853-861.
- 123)** 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.

**124)** 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.

**125)** 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.

**126)** 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.

## **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU - FORM 1**

**Araştırmanın Adı:** Prematür adrenarş tanılı hastaların grup özellikleri ve bu olgularda obezite, hipertansiyon, hiperandrojenizm, dislipidemi gibi metabolik sendrom bileşenlerinin görülme sıklığının uzun vadeli izlemi

**Sorumlu araştırmacılar:** Dr. Sevgi Ünal, Doç. Dr. Ayhan Abacı, Prof. Dr. Ece Böber

**Araştırmanın Yürütüleceği Klinik:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

### **Değerli hasta yakınımız;**

Prematür adrenarş, yani kızlarda sekiz yaş, erkeklerde dokuz yaşından önce seksüel kıllanmanın başlaması olarak tanımlanır. Çocuğunuzun bu nedenle bir süre hastanemizde izlendiğini ve o dönemde hormon düzensizliği bulunmadığını biliyoruz. Ancak yapılan araştırmalar göstermektedir ki, bu hormonal dengesizlik, ilerleyen yaşlarda metabolik sendrom olarak bilinen bir veya birden fazla sağlık sorununu beraberinde getirebilmektedir. 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, gerekli görüldüğü durumda ise uygun miktarda kan örneği en az 12 saatlik açlık sonrası alınarak; kan şekeri, insülin ve kolesterol düzeyleri, karaciğer fonksiyonları, bazı özellikli hormon tetkiklerinin yapılması ve eşlik eden kolesterol yüksekliği olup olmadığına bakılması, karaciğer enzimlerinde yükseklik ve adet düzensizliği, kıllanma artışı saptanması halinde karın ultrasonografisi olarak tanımlanan ve çocuğunuza herhangi bir yan etkisi olmayan kısa süreli bir radyolojik görüntüleme yöntemi ile çocuğunuzun değerlendirilmesi planlanmaktadır. Bunlara ilave olarak, daha düzenli kayıt tutma amacıyla, yakınmalarını ve ailesel benzer hastalık olup olmadığını içeren kısa bir form doldurması istenecektir. Tüm bu işlemlerin çocuğunuza fiziksel olarak herhangi bir olumlu ya da olumsuz etkisi olmayacaktır. Çalışmayı kabul edip hastaneye başvurduğunuzda, ilk değerlendirme sırasında giriş yapmanız gerekmemektedir.



Ancak gerekli görüldüğü takdirde ileri tetkiklerin yapılabilmesi için giriş yapmanız talep edilecektir. Çalışmaya katılmak istemerseniz dahi, muayenede sağlığımızla ilgili rutin işlemler yapılacağını, 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 yayım 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.

VELİNİN	Tarih: Adı-Soyadı: Yakınlığı: İmzası:
DOKTORUN	Tarih: Adı-Soyadı: Ünvanı: İmzası:
TANIK	Adı-Soyadı: İmzası:

İrtibat Telefon Numaraları

Dr.Sevgi Ünal : 0506 8634695

0232 2395130

## **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU - FORM 2**

**Araştırmanın Adı:** Prematür adrenarş tanısı almış çocuk hasta grubunda ileriye dönük metabolik sendrom komponentlerinin araştırılması

**Sorumlu araştırmacılar:** Dr. Sevgi Ünal, Doç. Dr. Ayhan Abacı, Prof. Dr. Ece Böber

**Araştırmanın Yürütüleceği Klinik:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

### **Değerli hastamız;**

Prematür adrenarş, yani kızlarda sekiz yaş, erkeklerde dokuz yaşından önce seksüel kıllanmanın başlaması olarak tanımlanır. Bu nedenle bir süre hastanemizde izlendiğinizi ve o dönemde sizde hormon düzensizliği saptanmadığını biliyoruz. Ancak yapılan araştırmalar göstermektedir ki, bu hormonal dengesizlik, ilerleyen yaşlarda metabolik sendrom olarak bilinen bir veya birden fazla sağlık sorununu beraberinde getirebilmektedir. 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 bulunmaktasınız ve bu nedenle öncelikle ayrıntılı fizik muayene ile değerlendirilmeniz, boy, kilo, tansiyon ölçümü, gerekli görüldüğü durumda uygun miktarda kan örneği en az 12 saatlik açlık sonrası alınarak; kan şekeri, insülin ve kolesterol düzeyleri, karaciğer fonksiyonları, bazı özellikli hormon tetkiklerinizin yapılması ve eşlik eden kolesterol yüksekliği olup olmadığına bakılması, karaciğer enzimlerinde yükseklik ve adet düzensizliği saptanması halinde karın ultrasonografisi olarak tanımlanan ve size herhangi bir yan etkisi olmayan kısa süreli bir radyolojik görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmeniz planlanmaktadır. Bunlara ilave olarak, daha düzenli kayıt tutma amacıyla, yakınmalarınızı ve ailesel benzer hastalık olup olmadığını içeren kısa bir form doldurmanız istenecektir. Tüm bu işlemlerin size fiziksel olarak herhangi bir olumlu ya da olumsuz etkisi olmayacaktır. Çalışmayı kabul edip hastaneye başvurduğunuzda, ilk değerlendirme sırasında giriş yapmanız gerekmektedir, Ancak gerekli görüldüğü takdirde ileri tetkiklerin yapılabilmesi için giriş yapmanız talep edilecektir. Çalışmaya katılmak istemerseniz dahi, muayenede sağlığınıza

ilgili rutin işlemler yapılacağını, istediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilceğinizi bilmenizi isteriz.

Bu çalışmada yer aldığımız süre içerisinde kayıtlarımızın 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 işlenecektir. 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.

GÖNÜLLÜNÜN	Tarih: Adı-Soyadı: İmzası:
DOKTORUN	Tarih: Adı-Soyadı: Ünvanı: İmzası:
TANIK	Adı-Soyadı: İmzası:

İrtibat Telefon Numaraları

Dr.Sevgi Ünal : 0506 8634695

0232 2395130