

Prematüre Pubarş Olgularının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Premature Pubarche Cases: A Single Center Experience

Aytaç GÖKTUĞ, Zehra AYCAN, Aşan ÖNDER, Elif SAĞSAK, Melikşah KESKİN, Semra ÇETİNKAYA

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZET

Amaç: Çalışmada prematüre pubarşlı (PP) olguların başlangıçtaki ve izlem süresindeki antropometrik, klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce pubik ve/veya aksiller kıllanma yakınmasıyla başvuran toplam 117 olgu (110 kız) (ortalama takip süreleri 16.2±13.5 ay) geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kızların ortalama yaşı 7.2±0.9 yıl (ort±standart sapma), semptomların görülmesi 6.4±1.3 yaş ve ortalama kemik yaşı 8.0±1.3 yıl, kemik yaşı/kronolojik yaş oranı 1.1, boy standart deviasyon skoru 0.6±1.2, hedef boy 159.1±5.3 cm ve tahmini erişkin boy 157.7±7.5 cm'di. Erkeklerde, kronolojik yaş 8.4±0.8 yıl, semptomların başlama yaşı 7.7±1.1'di. Kızların %53.7'si ve erkeklerin %56'sı fazla kiloluydu. Tüm hastaların %21'i düşük doğum ağırlıklıydı (DDA) ve %14'ü prematüre doğmuştu. Serum dehidroepiandrosteron sülfat seviyesi hastaların %76.5'inde 40 µg/dl üzerindeydi ve kemik yaşı ile pozitif ilişkiliydi. Başlangıçta iki hasta klasik konjenital adrenal hiperplazi (21 hidroksilaz eksikliği) ve 9 hasta konjenital adrenal hiperplazi taşıyıcısı tanısı aldı. İzlemde telarşa eşlik eden 12 kıza (%11) luteinizan hormon salgılatıcı hormon testi ile santral puberte prekoks tanısı konuldu. Klinik başlangıcı prematüre pubarş olan 117 olgunun son tanıları şu şekildedeydi: 94 (%80) prematüre pubarş, 12 (%11) santral erken puberte, 9 (%7.3) konjenital adrenal hiperplazi taşıyıcısı ve 2 (%2.7) klasik konjenital adrenal hiperplazi.

Sonuç: Prematüre pubarşlı olguların %20'sine başka bir klinik patoloji tanımlandığından, ayırıcı tanının sadece başlangıçta değil, takipte de dikkatle gözden geçirilmesi gerektiği vurgulanmak istendi. Ayrıca, ılımlı ilerlemiş kemik yaşının hedef boyu olumsuz etkilemeyeceği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Konjenital adrenal hiperplazi, Over, Prematüre pubarş, Uterus

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate anthropometric, clinical and laboratory findings of cases with premature pubarche (PP) at baseline and during follow-up.

Material and Methods: A total of 117 cases (110 girls), who presented with the complaint of pubic and/or axillary hair growth before 8 years of age for girls and 9 years for boys, were evaluated retrospectively (the mean follow up period was 16.2±13.5 months).

Results: The mean age of the girls was 7.2±0.9 years, the mean age at symptom initiation was 6.4±1.3 years and the mean bone age (BA) was 8.0±1.3 years. The ratio of BA/chronological age (CA) was 1.1, height standard deviation score (SDS) was 0.6±1.2, target height was 159.1±5.3 cm and predicted height was 157.7±7.5 cm. The mean CA of boys was 8.4±0.8 years and the mean age at the initiation of symptoms among the patients was 7.7±1.1 years. 53.7% of girls and 56% of boys were overweight. 21% of all patients had low birth weight (LBW) and 14% were premature at birth. Serum dehydroepiandrosterone sulfate level was higher than 40 µg/dL in 76.5% of patients revealing positive correlation with BA. Two patients were diagnosed with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH) (21 hydroxylase deficiency) and nine were found to be CAH carriers at the beginning. On follow-up, 12 girls (11%) with accompanying thelarche were diagnosed with central puberte precoc (CPP) after the luteinizing hormone releasing hormone test. The final diagnosis of 117 cases that clinically had PP on the beginning was as follows: 94 (80%) PP, 12(11%) CPP, 9 (7.3%) CAH carrier and 2 (2.7%) classical CAH.

Conclusion: As another clinic pathology was determined in 20% of PP cases during the repeated evaluations, we would like to emphasize that the differential diagnosis should be performed very attentively not only at the beginning, but also on follow-up. It was found that mildly advanced bone age would not affect the final height unfavorably.

Key Words: Congenital adrenal hyperplasia, Ovary, Premature pubarche, Uterus

GİRİŞ

Prematüre pubarş (PP) kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce diğer puberte veya virilizasyon bulguları olmadan, pubik ve/veya aksiller kıllanma gözlenmesidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 4-8 yaş arası kızlarda prematüre pubarş prevalansı %4.3 bulunmuştur (1). Prematüre pubarş tanısı, santral puberte prekoks (SPP) ve non-klasik konjenital adrenal hiperplazi (KAH) tanılarının dışlanmasına dayanır (2). İzlemede telarş eşlik ediyorsa, santral erken puberteyi ekarte etmek için hastalar tekrar değerlendirilmelidir. Prematüre pubarşın en sık nedeni prematüre adrenarştır. Prematüre adrenarş, adrenal enzim aktivitelerinin 17-20 liyaz ve 17- hidroksilaz enzimlerine doğru kayması nedeniyle DHEA (dehidroepiandrosteron) ve DHEAS (Dehidroepiandrosteron Sül-fat) düzeylerinin kronolojik yaşa göre artmasıdır (3). Bugün için izole prematüre pubarş normal variant benign bir durum gibi görünse de, kemik yaşının ilerlemesi, santral puberte prekoksü tetikleme ve intrauterin programlanma ile metabolik sendrom oluşma riski nedeniyle dikkatli izlenmesi gerekmektedir (4-8). Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm (FAH) zaman içinde fonksiyonel over hiperandrojenizmi (FOH) ve polikistik over sendromuna (PKOS) neden olabilmektedir (5,9,10). Bu çalışmada, kliniğimize prematüre pubarş ile başvuran olgularda, risk faktörlerinin belirlenmesi, başvuru ve/veya izlemedeki tanısal dağılımın incelenmesi, ilk ve son başvurudaki antropometrik özellikler ile görüntüleme bulgularının karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya kliniğimize 2004-2012 yılları arasında prematüre pubarş ile başvuran ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarı test sonuçları bulunan 110 kız / 7 erkek olmak üzere toplam 117 olgu alındı. Ayrıntılı tıbbi öyküleri kaydedildi. Olgularda 37. gestasyon haftasından önce olan doğumlar prematüre doğum ağırlığı, 2500 gr' dan düşük olanlar doğum ağırlıklı (DDA) olarak sınıflandırıldı (11). Başvurudaki ve son kontroldeki antropometrik özellikler [boy, boy SDS (standart deviasyon skoru), vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKI), vücut kitle indeksi SDS, rölatif ağırlık (RA)] değerlendirildi. Çocukların vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi SDS hesaplamalarında Türk çocuklarının verilerinden yararlanıldı (12-14). VKI SDS>2 olması obezite olarak tanımlandı (15). Hastaların pubertal özellikleri Tanner-Marshall evrelemesine göre değerlendirildi (16). Olguların öngörülen boyları Greulich ve Pyle kemik atlasından yararlanılarak elde edilen kemik yaşına göre (ortalama ve ilerlemiş olarak) sınıflandırıldı (17). Olguların anne ve baba boylarına göre hedef boyları hesaplandı [kızlar için: (anne boy+baba boy-13) /2, erkekler için: (anne boy+baba boy+13)/2] (13).

Hormonal Değerlendirme

Serum LH (luteinizan hormon), FSH (folikül stimulant hormon) ve estradiol (E2), testosteron, DHEA-S düzeyleri ICMA (immuno-

kemiluminesans) ve 17 OH P (17 OH progesteron) düzeyleri RIA (radioimmunoassay) yöntemi ile ölçüldü. Serum DHEA-S>40 mcg/dl olması adrenarşın laboratuvar kriteri olarak kabul edildi. Standart doz ACTH uyarı testinde, pik 17OHP düzeyinin > 40 ng/ml, 12-40 ng/ml, 6-12 ng/ml ve < 6 ng/ml olması sırasıyla klasik KAH, non-klasik KAH, heterozigot 21 hidroksilaz eksikliği taşıyıcılığı ve sağlıklı olgu olarak değerlendirildi (18). İlerlemiş kemik yaşı, artmış büyüme hızı ve fizik incelemede telarş varlığında (başlangıç ya da izlemede) LHRH (luteinizan hormon salgılatıcı hormon) testi uygulandı. LHRH testinde pik LH yanıtının ≥ 5 mIU/mL olması, SPP için tanı kriteri olarak kabul edildi (19).

İstatistiksel Analiz

Çalışmada, istatistiksel analiz için SPSS 16.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İlk ve son muayenedeki veriler non-parametrik testler kullanılarak karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi için $p < 0.005$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Olguların İlk Başvurudaki Bulguları

Çalışmaya alınan 117 olgunun 110'u (%94) kız ve 7'si (%6) erkek olup, Kız/Erkek oranı: 15.7 olarak bulundu. Yüz on kız olgunun takvim yaşı ortalamaları 7.2 ± 0.9 yıl, semptom başlama yaşı 6.4 ± 1.3 yıldır. Erkek olguların takvim yaşı ortalamaları 8.4 ± 0.8 yıl, semptom başlama yaşı ise 7.7 ± 1.1 yıldır. Kızlarda en fazla başvuru şikayetinin %51.8 oranıyla izole pubik tüylenme ile olduğu görüldü. Kız hastaların %40'ında aksiler ve pubik tüylenme, %8.2'sinde ise izole aksiler tüylenme yakınması vardı. Erkek olguların da % 85.7 si izole pubik tüylenme, diğerleri de aksiler ve pubik tüylenme ile başvurdu.

Kız olgulardan, doğum ağırlıkları bilinen 89 olgunun doğum ağırlığı ortalaması 2840 ± 636 (1000-4300) (en küçük-en büyük) gramdır. Kızlardan %24'ünde (%27) DDA olduğu ve bunların da 13'ünün (%54) prematüre, 10'unun term doğduğu, birinin (%4) ise gestasyon haftasının bilinmediği saptandı. Erkek olgularda gestasyonel haftası bilinen 6 erkek olgunun 2'sinin prematüre ve 4 ünün de term doğduğu öğrenildi. Pre-perinatal dönemleri ilgili bilgi edinilebilen 5 erkek olgunun hiçbirinde öyküde bir özellik yoktu. Kız olguların soygeçmişleri sorgulandığında %89'unun (73 olgu) ailesinde özellik yoktu. 11 kız olgunun ailesinde ise PP, SPP, hirsutismus ve KAH varlığı mevcuttu. Erkek olguların ikisinde de, ailede SPP ve hiperprolaktinemi öyküsü olduğu öğrenildi. Olguların başvurudaki antropometrik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kızların 90'ında (%81.8) evre 2 ve 11'inde (%10) evre 3 pubarş tespit edilmişken, 8'inde (%8.2) sadece aksiller kıllanma mevcuttu. Erkek olguların değerlendirilmesinde, ilk başvuruda %85.7'sinde (6 hasta) evre 2, %14.3'ünde (1 hasta) evre 3 pubarş saptandı. Aksiler tüylenme erkek hastaların birinde (%14.3) mevcuttu. Testis volümleri tüm olgularda 4 ml altındaydı.

Tablo I: Olguların başvuruındaki antropometrik değerlendirmesi.

Antropometrik özellikler	Ort±Standart Sapma (En küçük - En büyük)	
	Kız (n=110)	Erkek (n=7)
Takvim yaşı (yıl)	7.2±0.9 (4.0-8.9)	8.4±0.8 (7.0-9.3)
Kemik yaşı (yıl)	8.0±1.3 (2.5-12.0)	8.9±1.3 (7.0-11.0)
KY/TY oranı	1.1±0.2 (0.4-2.0)	1.0±0.1 (0.9-1.4)
Boy (cm)	124.8±7.3(103.8-138.9)	130.0±4.5(120.7-134.3)
Boy SDS ortalama	0.6±1.2 [(-2.5)-(5.4)]	0.2±0.7 [(-0.6)-(1.6)]
VKİ SDS ortalama	0.5±0.9 [(-1.9)-(2.3)]	0.9±1.0 [(-0.6)-(1.8)]
Rölatif ağırlık (%)	114.8±22.0 (63.0-190.0)	115.7±21.6 (88.0-149.0)
Hedef boy (cm) (K/E:68/4)	159.1±5.3 (149.0-176.0)	168.9±3.6 (165.7-174.1)
Öngörülen boy (average) ortalama (cm)	157.7±7.5 (139.1-175.1)	173.5±11.3 (153.9-191.3)
Öngörülen boy (accelerated) ortalama(cm)	164.6±11.1 (146.4-184.6)	181.0±11.1 (161.5-198.5)

K: Kız, **E:** Erkek, **TY:** Takvim yaşı, **KY:** Kemik yaşı, **SDS:** Standart deviasyon skoru.

Olguların başvuruındaki hormonal değerlendirilmelerine göre; Kızlarda DHEA-S düzeyi 40 µg/dl'nin üstünde olan 81 olgu (%76.4) mevcuttu ve bunların 63'ünde (%78) pubarş evre 2, 10'unda (%12) pubarş evre 3 iken, %10'unda sadece aksiller kıllanma vardı. İzole aksiller tüylenmesi olan 9 olgunun hepsinin kız olduğu ve bunlardan %89'unun DHEA-S düzeyinin 40 µg/dl'nin üstünde olduğu saptandı. DHEA-S ile kemik yaşı arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (p:0.015, r:0.230). ACTH uyarı testi yapılan 117 olgunun 106'sının (%90.6) test sonuçları normaldi. Diğer 11 hastadan ikisinin klasik KAH (21 hidrokstilaz eksikliği), yedisinin ise KAH taşıyıcısı olduğu saptandı. Klasik KAH tanılı hastaların bazal 17 OH progesteron düzeyleri 3.1 ve 6.6 ng/ml iken, pik 17 OH progesteron seviyeleri 46.5 ve 42 ng/ml'di. KAH taşıyıcılığı saptananlarda bazal ve uyarılmış 17 OH progesteron düzeyleri sırasıyla 1-1.5 ng/ml ve 7-11 ng/ml aralığındaydı.

Kemik yaşı ileriliği, büyüme hızı artışı ve fizik incelemede telarş olan (başlangıç ya da takipte) 20 kızı LHRH testi uygulandı. Kız olguların %58'ine (n=66) LHRH uyarı testi yapılmıştı ve test sonucuna göre %89'u (n=57) prepubertaldi. Erkek olgulara bakıldığında ise hepsinin DHEA-S düzeyi 40 µg/dl'nin üstündeydi. LHRH testi yapılan 4 erkek olgunun tümünde değerler prepubertal dönem ile uyumlu bulundu.

Son Değerlendirme/ Tanılar

117 olgudan 95 inin (88 kız/7 erkek) takip verilerine ulaşılabildi. Hastaların ortalama izlem süreleri 16.2±13.5(1-72) aydı. Hastaların son kontroldeki antropometrik değerlendirmeleri Tablo II'de verilmiştir. Kız olgularımızın ilk ve son muayene antropometrik özellikleri karşılaştırıldığında KY/TY, boy SDS, vücut ağırlığı SDS, vücut kitle indeksi SDS, rölatif ağırlık, öngörülen boy(average ve accelerated) bulguları arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Term doğan kızlarda öngörülen hedef boy (average göre) ortalamaları 157.7 ± 6.7 cm'den 158.7±8.4 cm'e yükselirken, preterm doğan kızlarda ise başlangıçta 154.2±8.5 cm olan bu değer son kontrolde 153.7±9.5 olarak

hesaplandı. 88 kız olgunun kontroldeki fizik muayene bulguları incelendiğinde; olguların 57'sinde (%64.7) evre 1, 16'sında (%18.1) evre 2, 11'inde (%12.5) evre 3, 2'sinde (%2.2) evre 4 ve 2'sinde de (%2.2) evre 5 telarş olduğu görüldü. Kız hastaların son kontrolünde 3 ünde (%3.4) evre 1, 46'sında (%52.2) evre 2, 30'unda (%34.1) evre 3, 6'sında (%6.8) evre 4 ve 3'ünde (%3.4) evre 5 pubarş mevcuttu. 36 olgunun (%40.9) aksiller tüylenmesinin olmadığı görüldü. Sadece 2 hastanın menarş olduğu öğrenildi.

Erkek olgularımızın ilk ve son muayene antropometrik özellikleri karşılaştırıldığında ise; KY/TY, boy SDS, vücut ağırlığı SDS, vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi SDS, rölatif ağırlık, öngörülen boy (average ve accelerated) bulguları arasındaki fark anlamlı bulunmadı. 7 erkek olgunun son muayenedeki fizik muayene bulguları incelendiğinde; ikisinde evre 2 ve beşinde de evre 3 pubarş olduğu görüldü. 6 olgunun aksiller tüylenmesi yoktu.

İzlem sürecinde kız olguların %95.6'sında herhangi bir komplikasyon gelişmezken, iki kız olguda obezite, bir kız olguda obezite ve insülin direnci, bir kız olguda ise hiperlipidemi gelişti. Erkek olgularda herhangi bir metabolik bozukluğa rastlanmadı.

Prematüre pubarş kliniği ile başvuran hastaların son tanılarına bakıldığında ; 95 olgunun 74'ünün PP olarak takibine devam edildiği ve 12 kız hastaya da – takipte eşlik eden telarş nedeniyle uygulanan LHRH testi sonrasında- SPP için tedavi başlandığı görüldü. SPP hastalarının KY/TY oranı başlangıçta 1.1±0.2 ve tanı anında da 1.3±0.2 saptandı. 9 olgu KAH taşıyıcısı (hepsi kız) ve 2 olgu da (1 kız, 1 erkek) klasik tip 21 OH eksikliği tanısı aldı. KAH hastası ve taşıyıcısı olan olguların hepsinde KY/TY oranı takipte stabil seyretti.

TARTIŞMA

Tek merkezden oldukça fazla sayıda hastanın alındığı ve izlendiği bu çalışmada; prematüre pubarş tanısı ile başvuran olguların

Tablo II: Olguların son kontroldeki antropometrik değerlendirmesi.

Antropometrik özellikler	Kız (n=88)	Erkek (n=7)
Takvim yaşı (yıl)	8.6±1.4 (5.4-13.0)	9.6±1.2 (7.7-11.5)
Kemik yaşı (yıl)	9.6±1.9 (3.5-15.0)	10.9±1.6 (8.8-13.0)
KY/TY oranı	1.0±0.2 (0.4-1.6)	1.1±0.2 (0.8-1.4)
Boy (cm)	133.3±9.5(112.8-164.0)	135.6±8.0(122.3-145.5)
Boy SDS	0.6±1.3 [(-2.3)-(4.4)]	0.0±0.6 [(-1.0)-(0.8)]
VKİ SDS	0.5±0.9 [(-2.4)-(2.4)]	0.8±1.2 [(-1.2)-(1.9)]
Rölatif ağırlık (%)	116.5±25.7 (62.0-196.0)	112.4±22.1 (75.0-135.0)
Öngörülen boy (average) (cm)	157.9±8.3 (143.3-177.8)	170.6±14.2 (152.1-182.9)
Öngörülen boy (accelerated) (cm)	163.5±9.2 (146.9-186.9)	177.9±15.3 (159.4-190.9)

TY: Takvim yaşı, **KY:** Kemik yaşı, **SDS:** Standart deviasyon skoru.

%80'inin izole prematüre pubarş, %20'sinin ise klasik tip 21 hidroksilaz eksikliği / KAH taşıyıcısı, SPP tanıları aldığı görüldü. Hastaların yaklaşık beşte birinde başka tanı saptanması, başvuru ve izlemde çok dikkatli değerlendirilmelerinin önemine işaret eden bir bulgu olarak yorumlandı. Ayrıca hastaların kemik yaşları hafif ileri olsa da öngörülen boylarının hedef boyları ile benzer olması nedeniyle bu kemik yaşı ileriliğinin final boyu etkilemeyeceği düşünüldü. Tabii ki gerçek yorumlar olguların final boya ulaşmalarından sonra yapılabilir.

Literatürde de kızlarda daha çok görüldüğü belirtilen prematüre pubarş için çalışmamızdaki kız/erkek oranı:15.7 olarak bulundu (6,19). Kızlarda daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak erkeklerden yaklaşık olarak 17 ay önce semptomların başladığı görüldü (21-23). Kız olguların en fazla başvuru şikayeti Oettingen ve ark. (22)'nin 122 prematüre adrenarşlı olguyu değerlendirdikleri çalışmaya benzer şekilde %51.8 oranıyla izole pubik tüylenmeydi.

Prematüre adrenarşın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Normal adrenarşın abartılı bir varyantı olduğu düşünülmektedir. Bazı olgular aileseldir fakat bunu destekleyecek genetik bir zemin saptanamamıştır (20). Ferran ve ark. (3)'nin çalışmasında pozitif aile öyküsü, olguların %9.6 sında izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu oran %11 olarak saptandı. Düşük doğum ağırlığı ve prematüritenin prematüre pubarşa yatkınlık yarattığını savunan çalışmalar olduğu gibi ilişkisi olmadığını savunanlar da vardır (6,7,21,24-28). Bizim çalışmamızda kız olgularda DDA oranı %27 (%15 prematüre, %12 term-DDA), prematürite oranı ise %16.4 olarak saptandı. Erkek olgularda ise prematürite %33 oranındaydı. Bu oranlar Türk toplumundaki oranlara (%11-her iki cinste) göre yüksek olarak değerlendirildi (29). Bu verilerle, Türk kız çocuklarında DDA ve her iki cinste prematürite, prematüre adrenarş açısından pozitif bir risk faktörü gibi görünmektedir. Fakat çalışmamızda, prematüre olguların gestasyon haftaları net bilinmediği için SGA (small for gestational age-gestasyonel yaşa göre DDA) doğum açısından değerlendirme yapılamamıştır. Çalışmamızda, önceki çalışmalara benzer şekilde doğum ağırlığı ile DHEA-S düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki olduğu saptandı (22). Bu ilişki de düşük doğum ağırlıklı

olgulardaki prematüre adrenarşın biyokimyasal kanıtı olarak düşünülebilir.

Prematüre adrenarş sıklıkla 3 ve 8 yaşları arasında görülmekle birlikte 6 aylık kadar erken olgularda da izlenebilmektedir. Çalışmamızda kız olguların ortalama şikayet başlama yaşı 6.4 ± 1.3 yıl olup, Papatthasiou'nun izlediği 175 prematüre adrenarşlı kız olgunun adrenarş yaşıyla (6.3 yaş) uyumlu, Ottingen ve ark. (22) çalışma grubuna göre (5.54±1.7 yaş) ise daha yüksek bir ortalama idi (30). 6. ayda şikayeti başlamış olan hastamıza KAH tanısı koyulduğu göz önüne alınırsa, özellikle semptomları erken başlayan olgularda ayırıcı tanının önemini vurgulamak gerekmektedir.

Kilo alımının da adrenarşı tetiklediği görülmüş, obezitesi olanlarda prematüre adrenarşın daha sık izlendiği bildirilmiştir (31,32). Çalışmamızda obezite oranı %6 saptandı. Türk çocuklarındaki obezite sıklığı ise %1.6-7.8 arasında değişmektedir (33). Bu verilerle Türk çocuklarında obeziteyi prematüre adrenarş açısından pozitif bir risk faktörü olarak kabul etmek gerekir. Oettingen ve ark. (22), 122 prematüre adrenarşlı olgunun %63'ünün fazla kilolu ve obez olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise, 221 prematüre adrenarş tanılı olgu (175'i kız, 46'sı erkek) vücut kitle indekslerine göre obez, fazla kilolu ve normal olarak gruplandırılmış; obez ve fazla kilolu olguların oranı normal çocuklarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada kemik yaşı, DHEA-S ve androstenedion düzeyleri obez/fazla kilolu olgularda, normal ağırlıklı olanlara göre anlamlı yüksek bulunmuş ve bazal 17-OHP düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir (30). Charkaluk ve ark. (6) yaptığı ve 216 prematüre pubarşlı olgunun dahil edildiği çalışmada, VKİ SDS'i ile DHEA-S arasında pozitif bir ilişki bulunmuş ve obezitenin prematüre pubarş etiolojisinde yer aldığını düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda ise, fazla kilolu/obez olgularda DHEA-S, androstenedion ve 17-OHP düzeyleri diğer olgulara göre yüksek değildi. Bu durum gruptaki düşük obezite oranına bağlı olabilir.

Prematüre adrenarşta, büyüme hızı prepubertal dönemde artmış olarak bulunabilir. Genellikle kemik yaşı da ileridir ve bu

ilerleme boy yaşı ile orantılıdır (34-36). Olgularımızın başvurudaki boy SDS'leri büyük çoğunlukla normal aralıktaydı. Ibanez ve ark. nin (34) çalışmasına benzer şekilde izlemde, boy SDS' lerinde ve KY/TY oranında belirgin artış izlenmedi. Prematüre olgular hariç diğer kız olguların son kontroldeki öngörülen boyları hedef boylarını yakalamışken, prematürelere öngörülen boy hedef boydan ortalama 5 cm geri kaldı. Erkek olguların ise şaşırtıcı bir şekilde Oettingen ve ark.nin (22) yaptığı çalışmaya benzer şekilde öngörülen boyları hedef boylarından uzundu. Oron ve ark. (37), 85 prematüre adrenarşılı ve gestasyon haftası ile uygun doğum ağırlıklı kız olguda erişkin boyun etkilenmediğini bildirdikleri çalışmaya benzer şekilde biz de prematüre pubarşın term olgularda kızlarda pubertal sıçrama ve final boy üzerine olumsuz etkisi olmadığını düşünmekteyiz. Erkek olgu sayısının az olması nedeni ile prematüre pubarşın erkeklerde final boya etkisi ile ilgili net bir sonuç çıkarmanın doğru olmayacağı düşüncesindeyiz. Daha kesin sonuçlara olguların final boylarının da bilindiği uzun izlem süreli çalışmalarla varlabilecektir.

Prematüre pubarşın en sık nedeni 'prematüre adrenarştır'. Prematüre adrenarş bir dışlama tanısıdır ve mutlaka hiperandrogenizme yol açan diğer nedenler ve özellikle de konjenital adrenal hiperplazi ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bir çalışmada, DHEA-S dışındaki diğer androjen düzeylerindeki yükselmenin KAH lehine olup, sadece DHEA-S düzeyindeki yükselmenin ise prematüre adrenarş lehine değerlendirilebileceğini bildirmiştir (38). Çalışmamızda, kızların %76.4'ünde, erkeklerin de tamamında DHEA-S düzeyi 40 mcg/dl'nin üstünde idi. Bu bulgular DHEA-S düzeyinin pubarş ile yakın ilişkisini ve klinikte koyduğumuz tanıları desteklemekteydi. Kliniğimize prematüre pubarş ile başvuran ve ACTH uyarı testi yapılan olgulardan ikisine KAH tanısı konularak tedavi başlandı. Bu iki hastanın bazal 17 OHP düzeyleri 3.1 ve 6.6 ng/ml'di. KAH taşıyıcılarında ise bu düzey 1-1.5 ng/ml arasında değişmekteydi. Bu retrospektif çalışmayla tekrar vurgulamak isteriz ki, bazal 17 OHP düzeyi 1-2 ng/ml üzerindeyse ACTH uyarı testi yapılmalıdır. PP ile başvuranlarda, telarş varlığında SPP ekarte edilmelidir. Bizim olgularımızın hiçbirinde başlangıçta telarş yoktu. Ancak takipte telarşın gözleendiği 12 kız (%11) SPP tanısı aldı. Bu yüksek oran, izlemin ve aileyi detaylı bilgilendirmenin önemini açıkça ortaya koymaktadır.

PP ile başvuran olgularda hafif ilerlemiş kemik yaşının final boyu olumsuz etkilemediği gösterildi. Hedef boy ve tahmini hedef boy seviyeleri benzerdi. Ancak SPP tanısında gecikme ve tedaviye uyumsuzluk final boyunu etkileyebilir.

Sonuç olarak, prematüre pubarş ile başvuran hastalar %80 gibi büyük oranda izole prematüre pubarş tanısı olsa da %20'sinde patoloji tespit edilmesi ve bunların bir kısmının izlemde tanı alması bu hastaların ayırıcı tanıların çok dikkatli yapılması gerektiğini göstermektedir. Bu olguların izlemlerinde antropometrik ve klinik bulgular titizlikle değerlendirilmeli ve başvuruda normal bulunsa bile özellikle santral puberte prekoks bakımından testler tekrarlanmalıdır. Bu çalışmada, klinisyenlerin en fazla endişe

duyduğu kemik yaşı ileriliğinin ise, diğer çalışmalarla benzer şekilde final boyu olumsuz etkilemeyeceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. The prevalence and risk factors of premature thelarche and pubarche in 4 to 8 year old girls. *Acta Paediatr* 2012;101:71-5.
2. Ghizzoni L, Gasco V. Premature pubarche. *Horm Res Paediatr* 2010;73:420-2.
3. de Ferran K, Paiva IA, Garcia Ldos S, Gama Mde P, Guimarães MM. Isolated premature pubarche: Report of anthropometric and metabolic profile of a Brazilian cohort of girls. *Horm Res Paediatr* 2011;75:367-73.
4. Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: Links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord* 2009;10:63-76.
5. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:787-96.
6. Charkaluk ML, Trivin C, Brauner R. Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche. *Eur J Pediatr* 2004;163:89-93.
7. Utriainen P, Jääskeläinen J, Romppanen J, Voutilainen R. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4282-5.
8. Morales AJ, Holden JP, Murphy AA. Pediatric and adolescent gynecologic endocrinology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992;4:860-6.
9. Rosenfield RL. Evidence that idiopathic functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulation of adrenal steroidogenesis and that hyperinsulinemia may be involved. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:878-80.
10. Teixeira RJ, Silva VC, Gazolla HM, Cunha SB, Guimarães MM. The relationship between ovarian structure and serum insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and its binding protein (IGFBP-1 and IGFBP-3) levels in premature pubarche. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:69-75.
11. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9:429-35.
12. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006;95:194-8.
13. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr* 2006;95:1635-41.
14. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14.
15. WHO. int [Internet]. Health topics: Body mass index-BMI. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
16. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
17. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press, 1959.

18. Onder A, Aycan Z, Cetinkaya S, Kendirci HN, Bas VN, Agladioglu SY. Assessment of the 21-hydroxylase deficiency and the adrenal functions in young girls with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:681-5.
19. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995;127:40-6.
20. Williams RM, Ward CE, Hughes IA. Premature adrenarche. *Arch Dis Child* 2012;97:250-4.
21. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 2009;123:84-8.
22. von Oettingen J, Sola Pou J, Levitsky LL, Misra M. Clinical presentation of children with premature adrenarche. *Clin Pediatr (Phila)* 2012;51:1140-9.
23. Zukauskaitė S, Lasiene D, Lasas L, Urbonaitė B, Hindmarsh P. Onset of breast and pubic hair development in 1231 preadolescent Lithuanian schoolgirls. *Arch Dis Child* 2005;90:932-6.
24. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4739-41.
25. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child* 2005;90:258-61.
26. Paterson WF, Ahmed SF, Bath L, Donaldson MD, Fleming R, Greene SA, et al. Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: Clinical features and biochemistry. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:496-501.
27. Ghizzoni L, Milani S. The natural history of premature adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1247-51.
28. Meas T, Chevenne D, Thibaud E, Léger J, Cabrol S, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Endocrine consequences of premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:101-6.
29. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE (eds). Geneva: World Health Organization, 2012.
30. Papathanasiou A, Lekka G, Evangelopoulou C, Petrou V, Petros P, Nikolopoulos P, et al. Effect of body weight on bone age and hormonal parameters in children with premature adrenarche. *Pediatrics* 2008;121:105-6.
31. Remer T, Manz F. Role of nutritional status in the regulation of adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3936-44.
32. Jabbar M, Pugliese M, Fort P, Recker B, Lifshitz F. Excess weight and precocious pubarche in children: Alterations of the adrenocortical hormones. *J Am Coll Nutr* 1991;10:289-96.
33. Hatun S. The frequency and state of childhood obesity in Turkey and in the world. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;1:7-14.
34. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000;21:671-96.
35. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche - physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:288-96.
36. L'Allemand D. Adrenal androgens: Examination of their normal and pathological regulation during childhood. Fakultät für Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, 2003. <http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/l-allemand-jander-dagmar-2003-07-17/HTML/front.html#:contents>
37. Oron T, Lebenthal Y, de Vries L, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M, Lazar L. Interrelationship of extent of precocious adrenarche in appropriate for gestational age girls with clinical outcome. *J Pediatr* 2012;160:308-13.
38. Saenger P, Reiter EO. Premature adrenarche: A normal variant of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:236-8.