

## Prematür adrenarşli olgularda hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi

### *Evaluation of hematological parameters in cases with premature adrenarche*

Nurullah Çelik<sup>1</sup>, Emine Çamtosun<sup>2</sup>, İsmail Dündar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Sivas, Türkiye

<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

<sup>3</sup>Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Malatya, Türkiye

Geliş Tarihi: 31.05.2018

Kabul Tarihi: 18.06.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.429250

### Öz

**Amaç:** Obez olmayan prematür adrenarşli olgularda hematolojik parametreleri değerlendirmek ve bu parametrelerin androjenlerle olan korelasyonlarını göstermektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma bir vaka kontrol çalışması olup hasta dosyaları retrospektif olarak araştırıldı. PA tanılı 6-9 yaş arası prepubertal 44 çocuk ile herhangi bir sistemik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyetleri benzer 45 çocuk çalışmaya dahil edildi. Gruplar arası hemogram parametreleri karşılaştırıldı, androjen düzeyleri ile olan korelasyonları değerlendirildi.

**Bulgular:** Vaka grubunda yaş ortalaması  $7,61 \pm 1$  yıl iken kontrol grubunda  $7,42 \pm 0,9$  idi, ( $p > 0,05$ ). Vaka ve kontrol grubu karşılaştırıldığında eritrosit sayıları ( $5,07 \pm 0,22$ ,  $4,87 \pm 0,31$ ;  $p < 0,05$ ), Hemoglobin düzeyleri (Hgb) ( $13,77 \pm 0,79$ ,  $12,89 \pm 0,84$ ;  $p < 0,05$ ), ortalama eritrosit hacmi ( $81,83 \pm 3,73$ ,  $79,99 \pm 3,74$ ;  $p < 0,05$ ) ve eritrosit dağılım aralığı ( $12,71 \pm 1,80$ ,  $13,56 \pm 0,66$ ;  $p < 0,05$ ) farklı idi. Ayrıca dehidroepiandrosteron-sülfat düzeyi ile Hgb düzeyi arasında pozitif bir korelasyon vardı ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,03$ ).

**Sonuç:** Prematür adrenarşli olgularda daha yüksek Hgb ve eritrosit düzeyleri bu olgularda görülen androjen biyosentez basamaklarında erken hızlanmış fonksiyonel aktivite ile ilişkili olabilir. Bu konuda daha geniş vaka serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Prematür adrenarş, hemoglobin, eritrosit, dehidroepiandrosteron sülfat

## Abstract

**Aim:** To investigate hematological parameters in cases with non-obese premature adrenarche (PA) and to evaluate the correlations between this parameters and androgen levels

**Material and Method:** The study was a case-control study and the files of the patients was analysed retrospectively. Forty-four children with PA aged 6-9 years and their age and sex matched healthy controls (n=45) were included for the study. Hematological parameters between groups were compared and the correlations between this parameters and androgen levels were evaluated.

**Results:** The mean ages of the case (7.61±1) and control (7.42±0.9) groups were similar (p>0.05). When we compared between case and control groups, mean erythrocyte count (5.07±0.22, 4.87±0.31; p<0.05), hemoglobin (Hgb) levels (13.77±0.79, 12.89±0.84; p<0.05), mean corpuscular volume (81.83±3.73, 79.99±3.74; p<0.05) and red cell distribution wide (12.71±1.80, 13.56±0.66; p<0.05) were different. On the other hand, dehydroepiandrosterone sulfate level was positively correlated with Hgb levels (r=0.27; p=0.03).

**Conclusion:** Higher Hgb and erythrocyte levels in cases with PA may be partially explained with increased early and accelerated function in the androgen biosynthetic steps in this patients. Larger comprehensive studies with an increased number of cases in each group are needed to explore the alterations. early and accelerated function in the androgen biosynthetic steps.

**Keywords:** Premature adrenarche, erythrocyte, hemoglobin, dehydroepiandrosterone sulfate

## Giriş

Adrenarş adrenal bezin pubertesidir. Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce pubertenin diğer bulguları olmaksızın pubik/aksiller kıllanmanın başlaması prematür adrenarş (PA) olarak isimlendirilir [1]. Adrenal androjen öncülleri kortekste zona retikulariste sentezlenir. Dehidroepiandrosteron ve sülfat formu ile androstenedion en önemli adrenal androjen prekürsörleridir [2]. İzole PA'da adrenal androjen biyosentez basamaklarında erken hızlanmış fonksiyonel bir aktivite dikkati çekmektedir. Adrenarşın en tipik belirleyicisi serumda Dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-SO<sub>4</sub>) düzeyinin 40 µg/dl'nin üzerine çıkmasıdır. Adrenarşın başlangıcını ve kontrolünü sağlayan mekanizmalar henüz tam açıklık kazanmamıştır. Ancak 17-hidroksilaz/17,20-liyaz enzim aktivitesindeki artışla ilgili olabileceği öne sürülmektedir [3]. Ayırıcı tanıda geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, androjen üreten tümörler ve gerçek erken ergenlik dışlanmalıdır.

Androjenler etkilerini androjen reseptörleri üzerinden gösterirler. Bu reseptörler eritroblastlarda da bulunmaktadır [4]. Androjenler bu reseptörler üzerinden eritropoezi uyarırlar. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek hemoglobin (Hgb) düzeyleri ve erkek adolesanlarda

puberte esnasında Hgb düzeyindeki artış yüksek androjen düzeyleri ile izah edilmektedir [5,6]. Bu verilerden yola çıkılarak PA'lı olgularda eritrosit ve Hgb düzeylerinin yaş ve cinsiyetleri benzer kontrol grubuna göre daha yüksek olması beklenir. Ancak literatürde bu konunun araştırıldığı yalnızca bir çalışma vardır. Utriainen ve ark. [7] çalışmalarında PA'lı olgularda eritrosit sayısı ve Hgb düzeylerinin sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Prematür adrenarşli olgularda, metabolik sendrom, dislipidemi ve hiperinsülinemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri yaygın bir şekilde araştırılmış olmasına rağmen bizim bilgilerimize göre bu olgularda hematolojik parametrelerdeki değişiklikler yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, PA'lı olgularda hematolojik parametreleri karşılaştırmak ve bu parametrelerin androjen düzeyleri ile olan korelasyonlarını değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

Eylül 2015-Eylül 2017 tarihleri arasında Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde muayene olan ve PA tanısı konulan 6-9 yaş arası hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak vaka grubu oluşturuldu (n=44). PA'lı olgularda; geç başlangıçlı KAH tanısını ekarte etmek için 17-OH-progesteron, total testosteron ve DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyleri

çalışılmaktadır. Ayrıca sağlam çocuk polikliniğine rutin kontrol amaçlı başvuran, aktif şikayeti olmayan ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyetleri benzer prepubertal olgulardan, vücut ağırlığı ve boy olmak üzere antropometrik ölçümleri düzgün olarak kayıt edilmiş ve hemogram düzeyi bakılmış olgular kontrol grubunu oluşturdu (n=45).

Vaka grubu için çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri;

- Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce pubik ve/veya aksiller kıllanma başlamış olması
- Prepubertal olmak; kızlarda meme gelişimi Tanner evre 1 olması, erkeklerde testis volümü <4 mL olması,
- Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi veya adrenal/gonadal tümör gibi hiperandrojenemiye neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması

Vücut ağırlığı, kalın giysiler ve ayakkabılar çıkarılarak seca marka dijital teraziyle; boy, ayaklar yan yana ve baş Frankfort düzleminde iken Harpenden stadiometre kullanılarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) [vücut ağırlığı (kg)/boy (m)<sup>2</sup>] formülü ile hesaplandı. Yaş ve cinsiyete göre hazırlanmış Türk toplum verilerini yansıtan çizelgelerde yapılan değerlendirme sonrasında VKİ'nin %95 ve üzeri olması obezite olarak kabul edildi [8] ve bu olgular çalışma dışı bırakıldı.

Testosteron ve DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyleri Roche cobas®6000 analizler cihazı ile kemilüminesan yöntemi ile, 17-hydroxyprogesterone düzeyi Radio Immun Assay yöntemi (PC-RIA.MAS Stratec, Germany) ile ölçüldü. Hematolojik parametrelerden, eritrosit, lökosit, trombosit sayısı, Hgb, hematokrit (Hct), ortalama eritrosit hacmi (MCV) düzeyleri için EDTA'lı tüpe alınan kan Sysmex300 kan sayımı cihazı kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel Değerlendirme: Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15 kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenlerin (nicel değişkenler) normal dağılıma uygunluğunun araştırılması amacıyla Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri ve grafiksel yöntemler kullanılmıştır. Nicel verilerin sunumu için ortalama, standart sapma, kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise yüzde değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin istatistiksel değerlendirilmesinde Chi-Square ( $\chi^2$ ) testi kullanılmıştır. Parametrik test koşullarının

sağlandığı nicel değişkenler, iki grubun karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplar Student's t testi kullanıldı. Korelasyon analizi yapılarak değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayıları kullanılarak değerlendirilmiştir. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak  $p < 0,05$  değeri kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 89 çocuğun 45'i vaka grubunu, 44'ü ise kontrol grubunu oluşturdu. Vaka grubundaki çocukların yaş ortalaması 7,61±1 yıl iken kontrol grubunda 7,42±0,9 idi. Gruplar arası yaş ortalaması benzerdi ( $p > 0,05$ ). Benzer şekilde cinsiyetler açısından da fark yoktu (%64,4 kız, %81,8 kız, sırası ile;  $p > 0,05$ ) (Tablo 1).

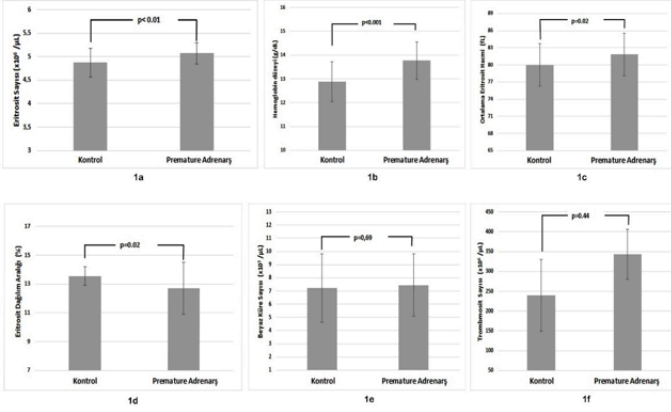
Çalışma gruplarında vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKİ ve VKİ-SDS açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülemedi ( $p > 0,05$  tüm karşılaştırmalar için). Ancak vaka grubu boy uzunluğu (126,3±7,2 cm), kontrol grubu ile (122,8±7,5 cm) karşılaştırıldığında anlamlı farklılık vardı ( $p = 0,03$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan olguların antropometrik ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Vaka	p
Yaş	7,42±0,9	7,61±1,0	0,38
Cinsiyet (%kız)	64,4	81,8	0,09
Vücut Ağırlığı (Kg)	24,3±5,1	25,8±4,3	0,13
Vücut Ağırlığı-SDS	-0,4±0,9	0,17±0,8	0,29
Boy (cm)	122,8±7,5	126,3±7,2	0,03
Boy SDS	-0,03±1,03	0,28±0,94	0,12
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	15,4±1,77	16,1±1,63	0,08
Vücut Kitle İndeksi - SDS	-0,33±0,28	0,02±0,82	0,09
Kan Şekeri	87,93±6,07	86,65±7,52	0,38
Lökosit Sayısı (x10 <sup>3</sup> / $\mu$ L)	7,23±2,59	7,45±2,35	0,69
Eritrosit Sayısı(x10 <sup>6</sup> / $\mu$ L)	4,87±0,31	5,07±0,22	0,01
Trombosit Sayısı (x10 <sup>3</sup> / $\mu$ L)	239,87±90,72	343,09±63,34	0,44
Hemoglobin düzeyi (g/dL)	12,89±0,84	13,77±0,79	<0,001
Ortalama Eritrosit Hacmi (fL)	79,99±3,74	81,83±3,73	0,02
Ortalama Eritrosit Dağılım Aralığı (fL)	13,56±0,66	12,71±1,80	0,02
Dehidroepiandrosteron-sülfat ( $\mu$ g/dL)	-	100±67,01	-
Total Testosteron (ng/dL)	-	2,5±0,0	-
17-OH-Progesteron (ng/mL)	-	0,94±0,50	-

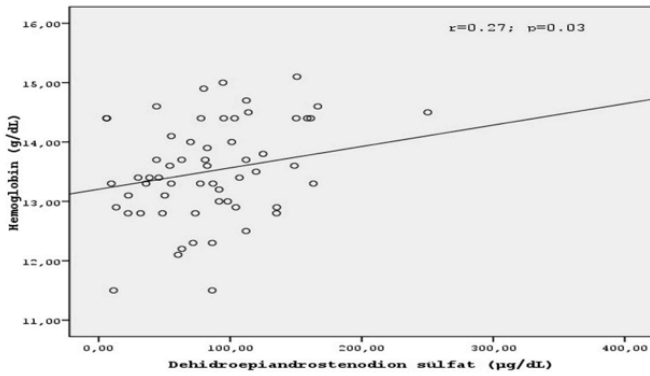
Gruplar arası hematolojik parametreler karşılaştırıldığında, vaka ve kontrol grubu beyaz küre sayıları (7,45±2,35, 7,23±2,59 sırası ile;  $p > 0,05$ ), trombosit sayıları

(343,09±63,34x10<sup>3</sup>, 239,87±90,72 x10<sup>3</sup>; p>0,05) benzerken, eritrosit sayıları (5,07±0,22, 4,87±0,31; p<0,05), Hgb düzeyleri (13,77±0,79, 12,89±0,84; p<0,05) ortalama eritrosit hacmi (81,83±3,73, 79,99±3,74; p<0,05) ve eritrosit dağılım aralığı (12,71±1,80, 13,56±0,66; p<0,05) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı idi (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya alınan olguların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Androjen düzeyleri ile hematolojik parametreler arası korelasyonlar değerlendirildiğinde, DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyi ile Hgb düzeyi arasında pozitif bir korelasyon varken (r=0,27; p=0,03), (Şekil 2) diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 2).



Şekil 2. Hemoglobin düzeyi ile dehidroepiandrosteron-sülfat düzeyleri arasında korelasyon

Tablo 2. Prematür adrenarşli olguların (vaka grubu) androjen düzeyleri ile hematolojik parametreler arası korelasyonları

	DHEASO <sub>4</sub>		Total Testosteron		17- OH-Progesteron	
	p	r	p	r	p	r
RBC	0,49	0,08	0,59	0,07	0,07	0,22
Hgb	0,03	0,27	0,80	0,03	0,09	0,21
MCV	0,09	0,21	0,72	0,04	0,31	0,12
RDW	0,54	-0,79	0,48	0,09	0,27	0,13

## Tartışma

Çalışmamızda PA'lı olgularda ortalama eritrosit sayısı, Hgb düzeyi, ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve eritrosit dağılım aralığı, her ne kadar normal sınırlar içinde olsa da, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı idi. Ayrıca vaka grubunda DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyi ile Hgb düzeyi arasında pozitif bir korelasyon vardı.

Androjenlerin eritropoz üzerine olan etkisi daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [9]. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek hemeoglobun düzeyleri, erkeklerde artmış androjen seviyeleri ile açıklanabilir. Öte yandan prepubertal kız ve erkek çocukların Hgb düzeyleri benzerken, puberte ile birlikte erkeklerde Hgb düzeyindeki artış androjen seviyesindeki artışa bağlıdır [10]. Kızlarda menstrüel kanama ile Hgb düzeyinin düşmesi bu farkın nedeni olamaz, çünkü Hgb düzeylerindeki farklılık amenoreik kadınlarda da devam etmektedir [11]. Kemik iliği yetmezliğinde androjen tedavisi ile Hgb düzeyleri artmakta, aksine prostat kanserinde androjen düzeylerini azaltıcı tedaviler Hgb düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır [12,13].

Daha önce yapılan çalışmalarda PA'lı çocuklarda DHEA-SO<sub>4</sub> düzeylerinin sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gösterilmiştir [14]. Çalışmamızda vaka grubunda daha yüksek Hgb ve eritrosit düzeyleri artmış DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyi ile ilişkili olabilir. Her ne kadar kontrol grubunda DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyi bakılmamış olsa da vaka grubunda ortalama düzey 100±67,01 µg/dL olup prepubertal normal değer olan 40 µg/dL düzeyinin üzerindedir. Ayrıca DHEA-SO<sub>4</sub> düzeyinin Hgb düzeyi ile pozitif korele oluşu da bu hipotezi desteklemektedir. Ultrainen ve ark. [7] çalışmamıza paralel şekilde PA'lı çocuklarda Hgb ve eritrosit düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Öte yandan, Karunasena ve ark. [15] konjenital adrenal hiperplazisi olan kadınlarda Hgb düzeyinin androjen düzeyleri ile korele olduğunu göstermişler ve Hgb düzeyinin hastalık kontrolünde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Daha önce yapılan çalışmalarda prepubertal çocuklarda Hgb düzeyinin insulin-benzeri büyüme hormonu-1 (IGF-1) ve insulin-benzeri büyüme hormonu bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyi ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir [16]. Bu bulgu büyüme hormonu (BH)-IGF aksının Hgb düzeyinin düzenlenmesinde etkili olduğunun bir



göstergesidir. Navarro ve ark. [17] periton diyalizi ile tedavi gören kronik böbrek yetmezliği olan hastaların androjen tedavisi ile anemilerinin düzeldiğini göstermişler ve androjen tedavisinin BH-IGF aksı üzerinden etki ederek Hgb düzeylerini arttırdığını öne sürmüşlerdir. PA'lı çocuklarda prepubertal büyümede artış olduğu ve bu çocukların daha yüksek IGF seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir [18,19]. Bu veriler eşliğinde, PA'lı çocuklarda görülen eritrosit artışı, artmış IGF düzeylerinin bir sonucu da olabilir. Ancak bizim çalışmamızda IGF düzeyleri ölçülmediğinden, Hgb düzeyindeki artışın BH-IGF aksı ile olan ilişkisini değerlendiremedik.

Prematür adrenarş, her ne kadar masum bir durum olarak bilinse de, yapılan çalışmalarda bu çocuklarda kardiyometabolik bazı değişikliklerin de olabileceği gösterilmiştir [20]. Cebeci ve ark. [21] çalışmalarında PA'lı kızların daha yüksek total vücut yağ oranına sahip olduğunu göstermişlerdir. Yine ülkemizden yapılan bir çalışmada PA'lı çocuklarda kan lipid profilinin sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında total kolesterol LDL düzeyi ve aterosklerotik indeksin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [22]. Ayrıca PA'lı olgularda, bazal, uyarılmış insülin düzeyleri ve insülin direncinin bir göstergesi olarak HOMA-IR düzeyleri de bir çok çalışmaya konu olmuş ve çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır [2,23-25]. Mathew ve ark. [26] PA'lı olgularda karotis arter sonografik bulgularının karşılaştırıldığı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağlıklı kontrollerine göre daha yüksek bulmuşlar. Bu çalışmada örneklem sayısının az oluşu nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadığını düşünüyoruz. PA'lı olgularda görülen metabolik ve kardiyak değişikliklerin patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Bizim kanaatimize göre bu olgularda görülen hafifçe artmış androjen (DHEA-SO4) düzeyleri tek başına kardiyometabolik değişiklikleri açıklayamaz. PA'lı olgularda görülen bu kardiyometabolik değişikliklerin ortak bir genetik yatkınlıkla ilişkili olabileceği speküle edilebilir. Her ne kadar PA'lı olgularda yeterince geniş çalışma olmasada tek nükleotid polimorfizimleri bu olgularda araştırılmış farklı sonuçlar elde edilmiştir [27-29].

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıkları; öncelikle retrospektif verilerden elde edilen bir vaka-kontrol çalışması olması ve vaka sayısının yetersiz oluşu nedeni ile elde edilen veriler sebep sonuç ilişkisini tam olarak açıklayamaz. Kontrol grubunda androjen düzeyleri çalışılmadığı için androjen düzeylerini karşılaştırma

şansımız olamadı. Son olarak eritropoetin düzeyi ile IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri bakılmadığından PA'lı olgularda artan eritrosit düzeylerinin bu parametrelerle olan ilişkisi ve androjen düzeyleri ile bu parametrelerin korelasyonları değerlendirilemedi. Vaka sayısının yetersiz oluşu da bir diğer zayıf yönüdür.

Sonuç olarak; bu çalışma ile PA'lı çocuklarda Hgb ve eritrosit düzeylerinin sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gösterilmiş olup bu bulgular, PA'lı olgularda görülen androjen biyosentez basamaklarında erken hızlanmış fonksiyonel aktivite ile açıklanabilir. Bu konuda daha geniş vaka serili ve BH-IGF aksının da değerlendirildiği geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

### Kaynaklar

1. Ghizzoni L, Milani S. The natural history of premature adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 Suppl 5: 1247-51.
2. Voutilainen R, Jaaskelainen J. Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 145: 226-36.
3. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Street ME, Carrascosa A. Girls diagnosed with premature pubarche show an exaggerated ovarian androgen synthesis from the early stages of puberty: evidence from gonadotropin-releasing hormone agonist testing. *Fertil Steril* 1997; 67: 849-55.
4. Claustres M, Sultan C. Androgen and erythropoiesis: evidence for an androgen receptor in erythroblasts from human bone marrow cultures. *Horm Res* 1988; 29: 17-22.
5. Moriyama Y, Fisher JW. Effects of testosterone and erythropoietin on erythroid colony formation in human bone marrow cultures. *Blood* 1975; 45: 665-70.
6. Udupa KB, Crabtree HM, Lipschitz DA. In vitro culture of proerythroblasts: characterization of proliferative response to erythropoietin and steroids. *Br J Haematol* 1986; 62: 705-14.
7. Utriainen P, Jaaskelainen J, Voutilainen R. Blood erythrocyte and hemoglobin concentrations in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E87-E91.
8. 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.

9. Shahani S, Braga-Basaria M, Maggio M, Basaria S. Androgens and erythropoiesis: past and present. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 704-16.
10. Yip R, Johnson C, Dallman PR. Age-related changes in laboratory values used in the diagnosis of anemia and iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 427-36.
11. Hendler ED, Goffinet JA, Ross S, Longnecker RE, Bakovic V. Controlled study of androgen therapy in anemia of patients on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 291: 1046-51.
12. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, Bhasin S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 914-9.
13. Grossmann M, Zajac JD. Hematological changes during androgen deprivation therapy. *Asian J Androl* 2012; 14: 187-92.
14. Celik N, Alp H, Camtosun E, Alp E, Celik S, Berk E. The Association between Premature Adrenarşhe and Cardiovascular Risk May Be Greater than Expected. *Horm Res Paediatr* 2017; 870: 7-14.
15. Karunasena N, Han TS, Mallappa A, Elman M, Merke DP, Ross RJ, et al. Androgens correlate with increased erythropoiesis in women with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86: 19-25.
16. Anttila R, Koistinen R, Seppala M, Koistinen H, Siimes MA. Insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 as determinants of blood hemoglobin concentration in healthy subjects. *Pediatr Res* 1994; 36: 745-8.
17. Navarro JF, Mora C, Macia M, Garcia J. Randomized prospective comparison between erythropoietin and androgens in CAPD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1537-44.
18. Liimatta J, Utriainen P, Voutilainen R, Jaaskelainen J. Girls with a History of Premature Adrenarşhe Have Advanced Growth and Pubertal Development at the Age of 12 Years. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 291.
19. Utriainen P, Voutilainen R, Jaaskelainen J. Girls with premature adrenarşhe have accelerated early childhood growth. *J Pediatr* 2009; 154(6):882-7.
20. Ibanez L, Diaz R, Lopez-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarşhe: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord* 2009; 10: 63-76.
21. Cebeci AN, Tas A. Higher body fat and lower fat-free mass in girls with premature adrenarşhe. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7: 45-8.
22. Guven A, Cinaz P, Bideci A. Is premature adrenarşhe a risk factor for atherogenesis? *Pediatr Int* 2005; 47: 20-5.
23. Utriainen P, Jaaskelainen J, Romppanen J, Voutilainen R. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarşhe. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4282-5.
24. Potau N, Williams R, Ong K, Sanchez-Ufarte C, de ZF, Ibanez L, et al. Fasting insulin sensitivity and post-oral glucose hyperinsulinaemia related to cardiovascular risk factors in adolescents with precocious pubarşhe. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 756-62.
25. Ibanez L, Potau N, Chacon P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarşhe. *Diabetologia* 1998; 41: 1057-63.
26. Mathew RP, Hernanz-Schulman M, Wang W, Saville B, Bremer A. Changes in carotid artery sonogram in premature adrenarşhe. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 139-45.
27. Roldan MB, White C, Witchel SF. Association of the GAA1013-->GAG polymorphism of the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF1R) gene with premature pubarşhe. *Fertil Steril* 2007; 88: 410-7.
28. Kang MJ, Lee JS, Kim HY, Jung HW, Lee YA, Lee SH, et al. Contributions of CAG repeat length in the androgen receptor gene and androgen profiles to premature pubarşhe in Korean girls. *Endocr J* 2017; 64: 91-102.
29. Yerges-Armstrong LM, Chai S, O'Connell JR, Curran JE, Blangero J, Mitchell BD, et al. Gene Expression Differences Between Offspring of Long-Lived Individuals and Controls in Candidate Longevity Regions: Evidence for PAPSS2 as a Longevity Gene. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71: 1295-9.

Sorumlu Yazar: Nurullah Çelik, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Sivas, Türkiye  
E-mail: celiknurullah@hotmail.com