



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**COVID-19 PANDEMİSİNDEKİ YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİNİN
ERKEN PUBERTE TANI VE TEDAVİSİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

AYSU ÖZGE YÖNETCİ PEKUZ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serap Semiz

ANABİLİM DALI BAŞKANI
Prof. Dr. Serap Semiz

İSTANBUL-2022



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**COVID-19 PANDEMİSİNDEKİ YAŞAM TARZI
DEĞİŞİKLİĞİNİN ERKEN PUBERTE TANI VE TEDAVİSİNE
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

AYSU ÖZGE YÖNETCİ PEKUZ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serap Semiz

ANABİLİM DALI BAŞKANI
Prof. Dr. Serap Semiz

İSTANBUL-2022

Anabilim Dalı:

Metin girmek için burayı tıklatın.

Program:

Metin girmek için burayı tıklatın.

Tez Başlığı:

Metin girmek için burayı tıklatın.

Öğrencinin Adı-Soyadı:

Metin girmek için burayı tıklatın.

Savunma Sınavı Tarihi:

/ /

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Bir öge seçin. tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye (Jüri Başkanı)

Ünvanı, Adı-Soyadı

İmza

Kurumu

Üye (Tez Danışmanı)

Ünvanı, Adı-Soyadı

İmza

Kurumu

Üye

Ünvanı, Adı-Soyadı

İmza

Kurumu

Üye

Ünvanı, Adı-Soyadı

İmza

Kurumu

Üye

Ünvanı, Adı-Soyadı

İmza

Kurumu

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tarih

Dr. Aysu Özge Yönetci Pekuz

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren tezimin yürütülmesinde fikirleriyle bana ışık tutan, olumlu tavırlarıyla tezimin tüm aşamalarında bana desteğini esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Serap Semiz olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD öğretim üyelerine,

Tezimin verilerinin değerlendirmesinde yardımını esirgemeyen, tüm uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimi ile desteğini hep hissettiğim Sayın Dr. Öğretim Üyesi Saygın Abalı'ya,

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz asistan arkadaşlarım ve uzmanlarıma,

Beni şekillendiren ve bu günlere getiren başta ailem olmak üzere eğitimimde payı olan tüm kurum ve kişilere,

Beni her zaman destekleyen, bütün zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan, beni sonsuz sevgi ile büyütüp yetiştiren başta sevgili babam Dr. Abdullah Yönetci, annem Dr. Sıdika Yönetci, ağabeyim Dr. Özgün Yönetci, kardeşim Dr. Göktuğ Yönetci'ye, Tez aşamasında beni destekleyen ve akademik olarak hep gelişmemi isteyen amcam Prof. Dr. Nadir Yönetci'ye

Uzmanlık eğitimim boyunca, her koşulda bana güvenen ve destek olan sevgili eşim Dr. Çağlar Kazım Pekuz'a içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ixx
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2 GENEL BİLGİLER	7
2.1 Puberte.....	8
2.1.1 Puberte Fizyolojisi	10
2.1.2 Erken Puberte	15
2.1.3 Puberte Varyantları.....	24
2.2 Obezite ve Puberte	33
2.3 COVID-19	34
3 OLGULAR VE YÖNTEM	37
3.1 Grupların Tanımlanması	37
3.2 Dosyaların İncelenmesi ve Verilerin Toplanması	38
3.2.1 İlk başvuru sırasındaki değerlendirme	38
3.2.1.1 Öykü ve Fizik Muayene	38
3.2.1.2 Özgeçmiş ve Soygeçmiş Bilgileri.....	38
3.2.1.3 Antropometrik Ölçüm Bilgileri	39
3.2.1.4 Laboratuvar Tetkikleri	40
4 BULGULAR	42
4.1 Çalışma Grubunun Özellikleri	42
4.2 Erkek Olguların Özellikleri	48
4.3 Kız Olguların Özellikleri.....	54

5	TARTIşMA.....	62
6	SONUÇ	69
7	KAYNAKLAR.....	72
9	ÖZGEÇMİş	82



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

KISALTMALAR

17-OHP	17 hidroksi progesteron
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AS	Androstenodion
BHD	Büyüme hızlanması doruğu
BPA	Bisphenol A
COVID-19	Coronavirus Infectious Disease -19
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
CRH	Kortikotropin releasing hormon
DES	Dietilstilbestrol
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEAS	Dehidroepiandrosteron sülfat
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E2	Estradiol
EGF	Epidermal growth faktör
ESPE	Avrupa Pediyatrik Endokrinoloji Topluluğu
FGF	Fibroblast growth faktör
FSH	Folikül stimulan (uyarıcı) hormon
GABA	Gamma amino-bütirik asit
GnRH	Gonadotropin releasing hormon (Gonadotropin salgılatıcı hormon)
GH	Growth Hormon
HB	Hedef boy
hCG	İnsan koryonik gonadotropin
HHG	Hipotalamo-hipofizer-gonadal
ICMA	İmmünokemilüminometrik
IFMA	İmmüno florometrik
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IM	İntramusküler
IV	İntravenöz
KAH	Konjenital adrenal hiperplazi
KISS1R	Kisspeptin reseptörü

KY	Kemik yaşı
LH	Lüteinizan hormon
LWPES	Lawson Wilkins Pediyatrik Endokrinoloji Topluluğu
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	Merkezi sinir sistemi
NA	Noradrenalin
NKKAH	Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi
NMDA	N-metil D-aspartat
NPY	Nöropeptid Y
ÖEB	Öngörülen erişkin boy
PEP	Periferik erken puberte
PRL	Prolaktin
PT	Prematür telarş
SDS	Standart sapma
SEP	Santral erken puberte
SGA	Doğum haftasına göre düşük doğum ağırlığı
sT4	Serbest tiroksin
TGF-α	Transforming growth faktör- α (dönüştürücü büyüme faktörü- α)
TGF-β	Transforming growth faktör- β (dönüştürücü büyüme faktörü- β)
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
TY	Takvim yaşı
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) nöronlarına etki ederek GnRH salgısını düzenleyen faktörler.	11
Şekil 2. Kızlarda santral puberte varyantlarının yaşlara göre şematik tanımlanması	24
Şekil 3. Çalışma dönemlerinin şematik görünümü	37
Şekil 4. Çalışma grubunun yıllara göre cinsiyet dağılımı	42
Şekil 5. COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplarının vücut kitle indeksi SDS değerleri.....	47
Şekil 6. Erkek olgularda COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemlere göre tanısal dağılım	50
Şekil 7. Prematür adrenarş tanılı erkek olgularda DHEAS düzeyi dağılımı.....	51
Şekil 8. Prematür adrenarşlı erkek olgularda DHEAS ve VKİ SDS'nin antropometrik parametrelerle korelasyonu	53
Şekil 9. Kız olgularda COVID-19 öncesi ve pandemi dönemine göre tanısal dağılım	56
Şekil 10. Prematür adrenarş tanılı kız olgularda DHEAS düzeyi dağılımı.....	59
Şekil 11. Prematür adrenarşlı kız olgularda DHEAS ve VKİ SDS'nin antropometrik parametrelerle korelasyonu	61

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Meme Gelişim Evreleri.....	8
Tablo 2. Kızlarda Tanner Pubik Kılınma Evreleri	8
Tablo 3. Erkeklerde Tanner Genital Evreleri	9
Tablo 4. Erkeklerde Tanner Pubik Kılınma Evreleri	9
Tablo 5. Erken Puberte Nedenleri	21
Tablo 6. Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri	38
Tablo 7. Tüm olguların yıllara ve COVID-19 gruplarına göre özellikleri	46
Tablo 8. Erkek olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplara göre klinik özellikleri	49
Tablo 9. Prematür adrenarş tanılı erkek olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplara göre özellikleri.	52
Tablo 10. Kız olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplara göre klinik özellikleri.....	55
Tablo 11. PT, EP ve PP tanılı kız olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplara göre klinik özellikleri.....	58
Tablo 12. Prematür adrenarş tanılı kız olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplara göre özellikleri.	60

ÖZET

COVID-19 PANDEMİSİNDEKİ YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİNİN ERKEN PUBERTE TANII VE TEDAVİSİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: COVID-19 pandemisi özellikle okul çağı çocuklarında yaşam koşullarında belirgin değişikliğe yol açmıştır. Mart-Haziran 2020 dönemi sonrası çocuk endokrinolojisi polikliniklerinde “erken ergenlik” ile ilgili başvurularda sayıca artış ve başvuran çocukların klinik özelliklerindeki farklılıklar gözlenmektedir. Bu çalışmada, COVID-19 pandemisi öncesi ve pandemisi döneminde pubertenin başlaması ile ilgili başvuruların sayısı ve özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Olgular ve Yöntem: Retrospektif ve gözlemsel olarak tasarlanan bu çalışmaya, COVID-19 öncesi (1 Mart 2016 - 29 Şubat 2020) ve COVID-19 pandemisi olmak üzere (1 Temmuz 2020 - 30 Haziran 2021) iki farklı dönemde, puberte bulgularının (meme gelişimi, pubik ve/veya aksillar kıllanma, erişkin tipi vücut kokusu ve akne) başlaması ile ilgili olarak ilk kez başvuran ve tek bir çocuk endokrinolojisi uzmanı tarafından değerlendirilmiş 6-10 yaş arası 1017 olgu (938 kız) dahil edilmiştir. Organik nedenlere bağlı santral puberte prekoks ve nonklasik konjenital adrenal hiperplazi tanımlı olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Olguların anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyoloji verilerini içeren klinik özellikleri hastane veri sisteminden kaydedilmiştir. Olgular, klinik özelliklerine göre (1) fizyolojik puberte (2) prematür adrenarş (PA), (3) prematür telarş (PT), (4) erkence/hızlı tempolu puberte (EP), (5) puberte prekoks (PP) olmak üzere 5 grupta değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 20.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır (ATADEK-2021-09/28).

Bulgular: Çalışma grubundaki erkek ve kız olguların yaş ortalaması sırasıyla 8.5 ± 0.9 ve 8.4 ± 0.9 idi. COVID-19 öncesi ve COVID-19 pandemisi dönemleri karşılaştırıldığında ortalama yaş ve cinsiyet oranında fark saptanmamıştır. Erkek olguların tanınasal dağılımı sırasıyla PA %77.2, EP %11.4, PP %10.1 fizyolojik puberte %1.3 idi. Erkek olgularda COVID-19 öncesi ve COVID-19 pandemisi dönemleri arasında tanınasal dağılımda anlamlı fark saptanmamıştır ($p=.739$). Erkek olguların ($n=79$) %91.1’inde pubik kıllanma mevcuttu ve pubarş yaşı 7.7 ± 0.7 idi. Kız olguların ($n=938$) %67.3’ünde meme gelişimi mevcuttu ve telarş yaşı 8.0 ± 0.7 idi. Kız olguların tanınasal dağılımı sırasıyla PA %28.9, fizyolojik puberte %28.6, EP %21.3, PP %12.9 ve PT %8.3 idi. Kız olgularda COVID-19 öncesi ve COVID-19 pandemi dönemleri arasında tanınasal dağılımda anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). PT, EP ve PP olguları değerlendirildiğinde COVID-19 öncesi ve COVID-19 pandemisi dönemlerinde

GnRHa tedavisi başlama oranları sırasıyla %38.7 ve %50.0 saptanmıştır ($p=.017$). Kız olgularda COVID-19 pandemisi dönemindeki başvurularda EP ve PP olgularının oranında anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<.001$). Pandemi dönemi ilk başvuruda Tanner evre 3 meme gelişimi ile başvurma oranı daha fazla olup (sırasıyla %26.5, %32.7), başvuruda LH (sırasıyla 0.8 ± 1.2 ve 1.3 ± 1.7 , $p=.004$) ve FSH (sırasıyla 3.4 ± 2.1 ve 4.2 ± 2.3 , $p=.001$) düzeyleri pandemi öncesi döneme göre anlamlı yüksek idi. Pandemi döneminde menarş ile başvuru oranı anlamlı yüksekti ($p=.006$).

Vücut kitle indeksi (VKİ) SDS değeri açısından COVID-19 öncesi ve pandemisi döneminde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla 0.5 ± 1.0 ve 0.8 ± 1.0 , <0.001).

VKİ SDS >1 olan kız olgular ile olmayan olgular karşılaştırıldığında VKİ SDS >1 olan olguların başvuru yaşlarının anlamlı olarak düşük olduğu (7.9 ± 0.8 ve 7.6 ± 0.7 , $p=.008$), boy SDS (0.5 ± 1.1 ve 1.2 ± 1.0 , $p<.001$), boy SDS-hedef boy SDS farkı (0.3 ± 1.0 ve 0.9 ± 1.0 , $p<.001$) ve kemik yaşı-takvim yaşı farkının (0.6 ± 0.8 ve 1.0 ± 1.0 , $p=.007$) anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada, tek bir merkez deneyimi olmakla birlikte puberte nedeniyle başvuruların Temmuz 2020 sonrası dönemde sayısal olarak arttığı; buna ek olarak da tetkik, izlem ve tedavi gereksinimi olan olgularda da oransal olarak artış gösterilmiştir. Başvuran olgularda obezitenin daha sık, gonadotropin yüksekliğinin ve santral erken pubertenin daha belirgin olduğu buna rağmen iki dönem arasında başvuruda kemik yaşı – takvim yaşı farkında bir artış olmadığı görülmüştür. Puberte başvurularındaki artışa karşın, olguların kemik yaşında hızlı ilerlemenin gözlenmemesi, bu olgulardaki kliniğin pubertal evreler arası geçişin hızlanması, yani hızlı ilerleyen puberte ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. COVID-19 pandemisinin okul çocuklarının yaşam koşullarındaki ani değişikliklerle birlikte hızlı ilerleyen santral erken pubertede bir artışa neden olduğu gözlemimizin daha geniş ve izleme dayalı çalışmalar ile desteklenmesi önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: puberte, puberte prekoks, prematür adrenarş, telarş, COVID-19

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF LIFE-STYLE CHANGE IN THE COVID-19 PANDEMIC ON EARLY PUBERTY DIAGNOSIS AND TREATMENT

Background: The COVID-19 pandemic has led to significant changes in living conditions, especially in school-age children. After the period of March-June 2020, an increase in the number of applications related to "early puberty" in pediatric endocrinology outpatient clinics and differences in the clinical characteristics of the children who applied are observed. In this study, it was aimed to evaluate the number and characteristics of applications related to the onset of puberty in the pre- and COVID-19 pandemic period.

Patients and Method: In this retrospective and observational study, the findings of puberty (breast development, pubic and/or axillary development) were evaluated in two different periods, pre-COVID-19 (1 March 2016- 29 February 2020) and COVID-19 (1 July 2020- 30 June 2021). 1017 cases (938 girls) aged 6-10 years, who were admitted for the first time and evaluated by a single pediatric endocrinology consultant, were included. Cases diagnosed with central prepubertal precocious puberty due to organic causes and non-classical congenital adrenal hyperplasia were excluded. The clinical features of the cases, including clinical history, physical examination, laboratory, and radiology data, were recorded from the hospital data system. The cases were classified according to their clinical features as (1) physiological (2) premature adrenarche (PA), (3) premature thelarche (PT), (4) early/rapid puberty (EP), (5) precocious puberty (PP) evaluated in 5 groups. All statistical analyzes were performed using the IBM SPSS 20.0 program. Ethics committee approval of the study was obtained (ATADEK-2021-09/28).

Results: The mean age of the male and female subjects in the study group were 8.5 ± 0.9 and 8.4 ± 0.9 , respectively. When the pre- and COVID-19 pandemic periods were compared, no difference was found in the mean age and gender ratio. Diagnostic distribution of male cases was PA 77.2%, EP 11.4%, PP 10.1%, physiological puberty 1.3%, respectively. There was no significant difference in the diagnostic distribution between the pre-COVID-19 and COVID-19 periods in male cases ($p=.739$). Pubic hair growth was present in 91.1% of male cases ($n=79$), and the pubarche age was 7.7 ± 0.7 . Breast development was present in 67.3% of the female cases ($n=938$) and the age of thelarche was 8.0 ± 0.7 . Diagnostic distribution of female cases was 28.9% for PA, 28.6% for physiological puberty, 21.3% for EP, 12.9% for PP and 8.3% for PT. A significant difference was found in the diagnostic distribution between the pre-

COVID-19 and COVID-19 periods in female cases ($p < 0.001$). When PT, EP and PP cases were evaluated, the rates of starting GnRHa treatment in the pre-COVID-19 and COVID-19 pandemic periods were found to be 38.7% and 50.0%, respectively ($p = .017$). In female cases, a significant increase was observed in the rate of early puberty and puberty precocious cases in admissions after COVID-19 ($p < .001$). The rate of admission with Tanner stage 3 breast development was higher (26.5%, 32.7%, respectively), and also LH (0.8 ± 1.2 and 1.3 ± 1.7 , respectively, $p = .004$) and FSH (3.4 ± 2.1 and 4.2 ± 2.3 , $p = .001$, respectively) levels were significantly higher in the COVID-19 pandemic period. The rate of admission with menarche was significantly higher in COVID-19 pandemic period ($p = .006$). A significant difference was found between the pre-COVID-19 and COVID-19 groups in terms of body mass index (BMI) SDS value (0.5 ± 1.0 and 0.8 ± 1.0 , $p < .001$, respectively). The patients with BMI SDS > 1 had a significantly lower age at admission (7.9 ± 0.8 vs 7.6 ± 0.7 , $p = .008$), height SDS (0.5 ± 1.1 and 1.2 ± 1.0 , $p < .001$), height SDS – target height SDS difference (0.3 ± 1.0 and 0.9 ± 1.0 , $p < .001$) and bone age-chronological age difference (0.6 ± 0.8 and 1.0 ± 1.0 , $p = .007$) were significantly higher was found to be.

Conclusion: In this study, although there is only one center experience, it was found that applications due to puberty increased numerically in the post-July 2020 period; In addition, there has been a proportional increase in cases requiring examination, follow-up, and treatment. It was observed that obesity was more common, gonadotropin elevation and central puberty were more prominent in the admitted cases, although there was no increase in the difference between bone age and calendar age in the admission between the two periods. Despite the increase in pubertal admissions, the absence of rapid progression in bone age of the cases suggests that the clinic in these cases is related to the acceleration of the transition between pubertal stages, that is, to rapidly progressing puberty. It is important to support our observation that the COVID-19 pandemic causes an increase in rapidly progressing central puberty with the sudden change in school children's living conditions, with larger and follow-up studies.

Keywords: puberty, precocious puberty, premature adrenarche, thelarche, COVID-19

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Puberte, çocukluk çağı ile yetişkinlik çağı arasındaki geçiş dönemidir (1). Hipotalamus hipofiz gonad (HHG) ekseninin olgunlaşması ile aktive olur. Erken puberte ise pubertenin klinik belirtilerinin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlaması olarak tanımlanmaktadır (2).

HHG ekseninin erken aktivasyonu nedeniyle gelişen GnRH bağımlı puberte (santral erken puberte, SEP) erken pubertenin en sık tipidir. Kızlarda SEP olgularının neredeyse tamamı idiyopatik iken, erkeklerde organik neden saptama olasılığı daha yüksektir (3). Erken puberteli çocuklar tedavi edilmediğinde, erişkin boyları hedef boyun altında kalabilir. Ayrıca, olguların akranlarına göre uygunsuz ve erken pubertal gelişimi nedeniyle psikososyal sorunlar ortaya çıkabilir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, şiddetli akut solunum yolu sendromu SARS Coronavirüs- 2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ile oluşan enfeksiyon, “Coronavirus Infectious Disease -19” (COVID-19) olarak adlandırılmıştır ve virüs Çin’in Wuhan şehriden başlayarak birçok ülkeye hızlı bir şekilde yayılmıştır. Bu yayılımın etkileri sonucu, DSÖ tarafından 30 Ocak 2020’de COVID-19 enfeksiyonu “uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu” olarak tanımlanmıştır. Tüm dünyada virüsün yayılımı sonucu meydana gelen hastalık ve ölümler nedeni ile de 11 Mart 2020 tarihinde, COVID-19 pandemisi olarak kabul edilmiştir (4).

DSÖ tarafından hastalığın pandemi olarak ilan edilmesi ile birlikte, birçok kişi, tanı aldıktan ya da olası olgu kabul edildikten sonra hastalığın yayılımını önlemek ve tedavi amaçlı izole edilmiştir. İzolasyon kişilerin fiziksel aktivitesini kısıtlamış, psikososyal sorunlara neden olmuştur. Hastalığın yayılımının engellenmesi amaçlı, Ocak 2020’den itibaren çeşitli ülkeler bölgesel ve ulusal kısıtlamalar uygulamaya başlamış ve bu durum kişilerin yaşam kalitesini olumsuz etkilemiştir.

COVID-19 pandemisi özellikle okul çağındaki çocukların yaşam koşullarında belirgin değişikliklere yol açmıştır. İtalya’da COVID-19 puberte etkisini araştırmak için kısıtlı sayıda olgu ile yapılan bir çalışmada tam kapanma sonrası erken puberte olgularında artış gözlenmiştir (5). Ülkemizde de pandeminin ilk yılında dönemsel olarak tam veya kısmi kapanma ile çocukların da fiziksel aktiviteleri kısıtlanmış, uzaktan eğitim uygulamaları hayata geçirilmesi ile ekran başında geçirilen sürede belirgin artış olmuştur. Pandemideki ilk kısıtlama dönemi (Mart – Haziran 2020

dönemi) sonrası çocuk endokrinolojisi polikliniklerinde “erken puberte” ile ilgili başvurularda sayıca artış yanı sıra başvuran çocukların klinik özelliklerinde de farklılıklar gözlenmektedir.

Bu çalışmada, COVID-19 pandemisi öncesi ve pandemisi döneminde “erken puberte” başvurularının sayısı ve başvuran olguların klinik ve laboratuvar özelliklerindeki farklılıkların karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Puberte

Puberte, çocukluktan yetişkinliğe geçiş sırasında vücutta oluşan biyolojik değişikliklere karşılık gelen dönemdir. Bu dönem HHG ekseninin olgunlaşması ile başlar, gonadlarda büyüme, meme gelişimi, kıllanma, ses değişikliği gibi cinsiyete özgü değişiklikler, iç genital organlarda gelişme, boyda ve kemik kas kitlesinde artış ile sürer, fertilitenin kazanılması ile sonlanır. Puberte döneminin sonunda bireyin büyümesi büyük ölçüde tamamlanır (1, 6).

Puberte evrelemesinde Marshall ve Tanner'in 1969 yılında yapmış oldukları evreleme kullanılmaktadır (7). Kızlarda meme gelişimi (Tanner'e göre *breast* = meme 2 evresi) ve erkeklerde testiküler büyümenin başlaması (Tanner'e göre gonad 2 evresi) pubertenin en erken fiziksel bulgusu sayılır (8).

Tablo 1. Meme Gelişim Evreleri

Evre I	Prepubertal Memeler henüz büyümeye başlamamıştır
Evre II	Areola ve papilla ufak bir tomurcuk yaparak belirginleşmiş Areola çapı artmıştır
Evre III	Meme büyümüş, areola çapı daha fazla genişlemiştir Areola ve meme konturları birbirinden ayrı değildir
Evre IV	Areola ve papilla büyümüş olan meme kitlesi üzerinde ikinci bir kabarıklığa neden olmuştur
Evre V	Meme erişkin büyüklüğünde olup areola geri çekilip meme kitlesi ile birleşmiş ve papilla dışa doğru belirginleşmiştir

Tablo 2. Kızlarda Tanner Pubik Kılınma Evreleri

Evre I	Prepubertal Kılınma başlamamıştır
Evre II	Labia major boyunca ve mons pubiste seyrek, az pigmente, ince, düz veya hafif kıvrımlı kıllardan oluşan kılınma vardır
Evre III	Kıllar daha kalın, pigmente, kıvrık ve sık olmak üzere, mons pubiste daha geniş bir alana yayılmıştır
Evre IV	Kılınma mons pubisi tamamen kaplamış ve uyluk iç yüzeylerine uzanmıştır
Evre V	Erişkin özelliklerinde kılınma mevcuttur

Tablo 3. Erkeklerde Tanner Genital Evreleri

Evre I	Prepubertal Skrotum, penis ve testisler erken çocukluk dönemindeki ölçüdedir
Evre II	Skrotum ve testiste boyut artışı (≥ 4 ml) vardır Skrotal deri dokusunda değişiklikler gözlenir, hafif hiperemi vardır
Evre III	Peniste boyut artışı olur Başlangıçta uzunlamasına büyüme olur Testis ve skrotumda büyüme devam eder
Evre IV	Penis glansında büyümeyle beraber en ve boy olarak büyümeye devam eder Testis ve skrotum genişlemeye devam eder Skrotal derinin rengi daha da koyulaşır
Evre V	Genital ölçü ve şekil bakımından erişkin tiptedir

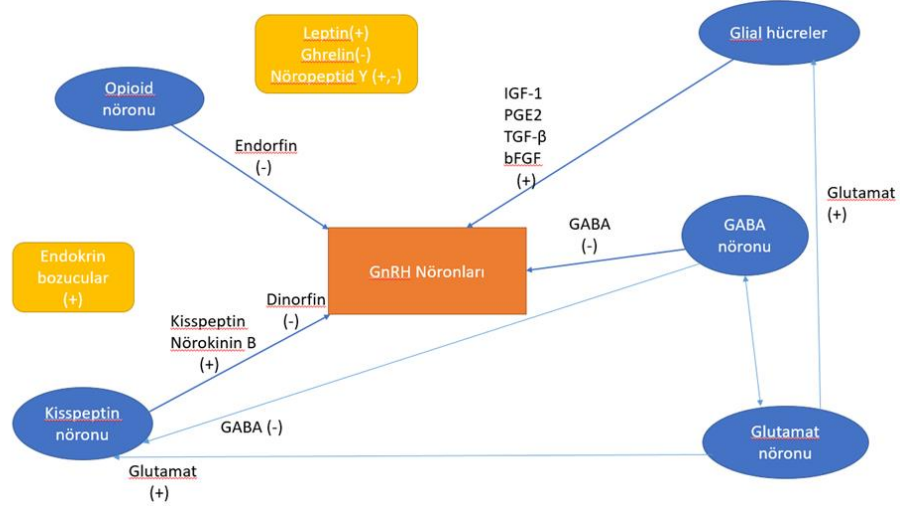
Tablo 4. Erkeklerde Tanner Pubik Kılınma Evreleri

Evre I	Prepubertal Pubik kılınma yok
Evre II	Uzunlamasına büyüyen, seyrek, hafif pigmente, düz veya hafif kıvrımlı, penis tabanı yerleşimli ince tüyler vardır
Evre III	Kıllar koyu renkli, kalın ve daha kıvrıktır Pubisin birleşme yerlerinde seyrek olarak yayılmıştır
Evre IV	Kıl yetişkin tiptedir ama daha az yer kaplar
Evre V	Yetişkin tipi kılınma mevcuttur

2.1.1 Puberte Fizyolojisi

Pubertenin başlaması genetik ve çevresel birçok etkenin kontrolünde oldukça karmaşık nöroendokrin bir süreçtir. Günümüze kadar bu süreç ile ilgili çok sayıda mekanizma tanımlanmıştır ve her geçen gün özellikle pubertenin genetik kontrolü ile ilgili olmak üzere yeni mekanizmalar tanımlanmaya devam etmektedir. Genetik etmenler kadar beslenme ve endokrin bozucu olarak tanımlanan fiziksel ve kimyasal etmenlerin rolü de epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar ile gösterilmeye devam edilmektedir (9).

HHG ekseninin nöroendokrin kontrolü oldukça karmaşık fizyolojik yollar içerir. Pubertenin başlamasında pulsatil (*pulsatile*, vurumlar şeklinde) salınan gonadotropin salgılatıcı hormonun (*gonadotropine releasing hormone*, GnRH) gerekliliği 1980'li yıllardan beri bilinmektedir (10), ancak; pulsatil GnRH salınımını başlatan mekanizmalar yakın dönemlerde ortaya konabilmiştir. GnRH vurum (*puls*) jeneratörü; uyarıcı veya baskılayıcı etkileri olan çeşitli nörotransmitterler, nöromodülatörler, nöroeksitatuvar amino asitler ve nöronal yolların kontrolü altındadır (1). Kisspeptin ve reseptörü KISS1R (*GPR54* geni) gibi birçok mekanizmanın son yıllarda hızla keşfedilmesi ile nöroendokrin mekanizmalar daha iyi anlaşılmaktadır (11,12). Hipotalamik nöronlar tarafından üretilen kisspeptin, pubertenin en erken belirlenebilen nöroendokrin belirteçidir. Çoğu GnRH nöronunda kisspeptin reseptörü vardır, kisspeptin nöronlarında ise östrojen, androjen ve progesteron reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin steroid hormonların HHG ekseninde geri bildirim mekanizmasının temelini oluşturduğu gösterilmiştir. Kisspeptin nöronları periferik hormonlar ile kolaylıkla iletişime geçebilir. Kisspeptin, doğrudan GnRH nöronlarına sinyal göndererek pulsatil GnRH salınımının kontrolünde rol oynar (13-15).



Şekil 1. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) nöronlarına etki ederek GnRH salgısını düzenleyen faktörler.

bFGF: Temel fibroblast growth faktör, GABA: Gama amino-butirik asit, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, PGE2: Prostaglandin E2, TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü-beta.

Yağ dokusunda üretilen ve protein yapısında bir hormon olan leptin, depo enerji (yağ dokusu miktarı) ile doğrudan ilişkilidir (16). Leptin, hipotalamusta reseptörlerine bağlanarak iştahı azaltır ve enerji kullanımını artırır (1). Mekanizması tam açık olmamakla birlikte kisspeptin sekresyonunu uyardığı bilinmektedir (16). Leptin veya leptin reseptör geninde patojenik varyant taşıyan olgular, hipogonadotropik hipogonadizmle ilişkili gecikmiş puberte kliniği göstermektedirler (17,18). Yapılan çalışmalarda, leptinin puberteyi başlatan ya da tetikleyen etken olmaktan çok pubertenin sürdürülmesinde önemli olduğu belirtilmektedir (19). Ghrelin de leptin gibi enerji depoları ile ilgili bir hormondur ve kisspeptin salınımını baskıladığı düşünülmektedir. Benzer şekilde enerji metabolizması ile ilgili olan nöropeptid Y (NPY) ve proopiomelanokortinin de kisspeptinin salınımında etkisi vardır; ancak, pubertenin başlamasındaki rolleri net değildir (20).

Hipotalamik astrositler ve diğer nöroglial hücreler de pubertede rol oynar. Astrositler, *transforming growth* faktör-α (TGF-α), *transforming growth* faktör-β (TGF-β), fibroblast *growth* faktör (FGF) ve epidermal *growth* faktör (EGF) gibi büyüme faktörleri salgılar. Bu büyüme faktörleri, GnRH

nöronları üzerindeki özel reseptörlerine bağlanarak nöronal büyüme ve farklılaşmaya neden olur. Gliyal hücrelerin GnRH nöronları üzerindeki doğrudan etkisi ile GnRH sekresyonu artar (20). Nöroglial hücrelerden oluşan hipotalamik hamartomlar, çoğunlukla erken puberteye neden olur. Bu durumun hamartomdan ektopik pulsatil GnRH salgılamasına bağlı olduğu düşünülse de nöroglial hücrelerin hipotalamik GnRH nöronları üzerindeki doğrudan etkisinin de rolü olabileceği belirtilmektedir (21). Prepubertal dönemde GnRH salgılamasını baskılayan başlıca inhibitör sistem ise gamma amino-bütirik asit (GABA) ve reseptörleridir. GABA, hipotalamik GnRH nöronları üzerinde bilinen en güçlü inhibitör nörotransmitter olarak kabul edilmektedir. GABA sentezinin ya da reseptörleri ile etkileşiminin azalması GnRH salgılamasında artışa neden olur (22,23). Dopamin, serotonin ve opioidlerin de GnRH nöronları üzerine inhibitör etkileri vardır. İntrakraniyal basınç artışı veya tümöre bağlı merkezi sinir sistemi (MSS) hasarı, bu inhibitör yolları ortadan kaldırarak erken puberteye yol açabilir. Glutamat, GnRH salgılanmasını kontrol eden majör uyarıcı amino asittir. Uyarıcı bir amino asit analogu olan N-metil D-aspartat (NMDA) da glutamat reseptörlerini etkilemektedir (24). Noradrenalin (NA) de zayıf uyarıcı etki gösterir. NA'nın puberteyi başlatmaktan çok başlayan matürasyonun sürdürülmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Uyarıcı ve baskılayıcı mediyatörler de kendi içlerinde denge halindedir. Örneğin, GnRH salgılamasını uyaran başlıca amino asit olan glutamat aynı zamanda inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın ön maddesidir (23).

Östrojenler GnRH reseptörlerini artırırken, androjenler baskılar. Testosteron ve progesteron, GnRH salgılamı sıklığını inhibe eder; prolaktin ise GnRH reseptör ifadesini baskılar (1). Büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) sistemi de puberte başlaması ve temposu üzerinde etkilidir (1). Kemik olgunlaşmasını hızlandıran konjenital adrenal hiperplazi (KAH) veya hipertiroidizm gibi hastalıklarda puberte başlangıç yaşı erken; kemik olgunlaşmasını geciktiren BH eksikliği, hipotiroidizm, anemi gibi hastalıklarda ise puberte başlangıç yaşı geç olmaya eğilimlidir (25,26). Sonuç olarak pubertenin başlaması bir yandan uyarıcı ve baskılayıcı özellikteki

mediyatörler, öte yandan hücreden hücreye sinyal iletim moleküllerini kapsayan karmaşık sinaptik ve astroglial nöronal etkileşimleri gerektirmektedir (23).

GnRH üreten nöronlar gelişimin erken evrelerinde öncül olfaktör plaktan köken alır ve daha sonra mediyal bazal hipotalamusa göç eder. Bu göçün kontrolünde X kromozomu kısa kolunda yer alan *ANOS1* geni (*KAL1*) başta olmak üzere birçok etmen rol oynar (13).

GnRH, 10 amino asit içeren peptid yapıda bir hormondur ve yarılanma ömrü 2-4 dakikadır. Hipotalamustan pulsatil olarak salgılanır, hipotalamus - hipofiz portal dolaşımına verilir (22, 27). Ön hipofizde bulunan gonadotrop hücreleri uyarak folikül stimulan hormon (FSH) ve lüteinizan hormonun (LH) pulsatil olarak salınmasına yol açar (1). FSH ve LH olgun gamet üretimi ve gonadal steroid sekresyonu için gerekli hormonlardır (22). GnRH'nın pulsatil salınımı gonadotropin salgılanmasını uyarırken, devamlı salınım ise hipofizdeki GnRH reseptörlerinde down regülasyona neden olarak gonadotropin salgılanmasını baskılar.

Puberte Başlangıcı ve Seyri

Yenidoğan döneminde plasental cinsiyet steroidlerinin azalması ile negatif geribildirim ortadan kalkar, gonadotropin düzeyleri artar. Artan gonadotropinlere bağlı olarak erken süt çocukluğu döneminde mini puberte olarak adlandırılan birkaç ay süren bir dönem yaşanır. Bu dönemde erkeklerde testosteron, kızlarda östrojen ergenliğin erken dönemindeki düzeylerine çıkar. Bir süre sonra ise gonadotropin düzeyleri düşerek çocukluk dönemi boyunca ise devam edecek olan “sessizlik dönemi” başlar. Bu dönemde GnRH vurum jeneratörü baskılıdır, gonadotropinler ve cinsiyet steroidleri düşük düzeydedir. Bu mekanizmayı baskılayan esas etkenin MSS'nin intrinsek etkisinin olduğu düşünülmektedir.

Çocukluk döneminin sonuna doğru GnRH salgısı ve ön hipofizden gonadotropin salgısı artar. Böylece; gonadların olgunlaşması hızlanır, cinsiyet steroidlerinin salgılanması artar ve pubertal gelişimin klinik belirtileri ortaya

çıkart (1). Pubertenin klinik bulgularının ortaya çıkmasından bir-iki yıl önce GnRH pulsasyonlarının amplitüdü (genliğı) ve sıklığı özellikle geceleri olmak üzere her bir-iki saatte olacak şekilde artar (20). GnRH artışına yanıt olarak önce geceleri olmak üzere aralıklı LH artışlarının genliğı ve sıklığı artar. LH vurum genliğindeki artış ile puberte, Tanner evre II'den evre III'e ilerler. Uyku boyunca prepubertal belirlenen düzeylere göre LH düzeyinde 20-40 kat artış olur. Pubertenin Tanner evre IV'e ilerlemesi ile birlikte pulsar diurnal ritim de kazanmaya başlar, LH ve FSH pulsasyonu erişkin paterne ulaşılır (28). Artan gonadotropik hormonların etkisi ile gonadlar uyarılır. Cinsiyet steroidlerinin salgılanmasıyla ergenliğin klinik belirtileri ortaya çıkar (1).

Kızlarda HHG ekseninin uyarılması sonucu overlerden salgılanan östrodiol etkisi ile ilk ortaya çıkan puberte belirtisi meme gelişimidir. Meme gelişiminin başlamasına telarş denir. Meme gelişimi ortalama 10-11 yaşlarında olur. Semiz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Türk kız çocuklarında meme gelişimi evre II ortalama yaşı 10.2 yıl olarak bildirilmiştir (29). Meme gelişimi başlangıçta tek taraflı olabilir, diğer memenin büyümesi 6-9 ay, hatta 2 yıla kadar gecikebilir. Ortalama 3-4 yıl içinde meme areolası büyüyerek erişkin evresine erişir (1). Pubertal gelişim hızı bireysel farklılıklar gösterebilir. Süre 1.5 ile 5 yıl arasında değişebilir (30).

Meme tomurcuklanmasını izleyen 6-12 ay içinde pubiste kıllanma (pubarş) başlar ve yaklaşık 2.5 yılda (1.4 ile 3.1 yıl arası) erişkin evresine ulaşır. Koltuk altında kıllanma ortalama 10.8 yaşta başlar. Pubik kıllanmanın başlaması (pubarş) ve aksillar kıllanma gonad gelişiminin dışında bir süreçtir. Adrenal korteksten salgılanan androjenlerin etkisi ile gelişir. Pubarş kızların %20'sinde pubertenin ilk bulgusu da olabilir (1). Aksilla ve vulvadaki apokrin bezlerin fonksiyonu bu bölgelerdeki kıllanma ile eş zamanlı olur (30). Erişkin tipi vücut kokusu da adrenarşın önemli belirtilerinden biridir.

Overlerden salgılanan östrodiol etkisi ile ortaya çıkan genital bulgular ise mons ve labiaların belirginleşmesi ile başlar. Vulva ve vagina nemli bir özellik kazanır, vaginal mukoza rengi parlak kırmızıdan donuk pembeye değişir. Menarştan yaklaşık bir yıl önce vaginal floraya laktobasillerin hakim olması ile aisdik pH ortaya çıkar. Dökülen epitel hücreleri ve servikal mukusun

oluşturduğu beyaz renkli fizyolojik bir akıntı oluşur. Vaginal uzunluk artar (puberte başlangıcında 8 cm, menarş sırasında 11 cm) ve klitoris hafif büyür. Menarş tipik olarak telarştan 2-3 yıl sonra olur (Tanner evre IV), Tanner evre III'ten önce olması nadirdir (7). Menarş sonrası sikluslar ilk iki yılda anovulatuvar özellikte olabilir (1).

Pubertenin en önemli özelliklerinden biri de büyüme hızlanmasıdır. Bu hızlanmanın en fazla olduğu evreye "büyüme hızlanması doruğu" (BHD) denir. BHD, kızlarda pubertenin başlangıcına yakın bir dönemde ve meme gelişimi Tanner evre II-III iken, menarştan da ortalama 1.3 yıl önce gözlenir ve 7-8 cm/yıl düzeyindedir. Menarş sonrası kız çocuklarında boy uzaması ortalama 7.5 cm olmakla birlikte, bu değer menarş sırasındaki boy ve kemik yaşına göre 1 – 11 cm arasında değişkenlik gösterebilir.

Erkeklerde HHG ekseninin uyarılması sonucu testislerden salgılanan testosteron etkisi ile ilk ortaya çıkan puberte bulgusu testis hacminde artıştır. Bu bulguyu skrotumun pigmentasyonu ve penisin büyümesi izler. Pubik kıllanma ise genellikle daha sonra olur. Kızlardan farklı olarak erkeklerde BHD tipik olarak pubertenin daha ileri evrelerinde, genital Tanner evre III-IV iken 13-14 yaşlarında gerçekleşir ve 9-11 cm/yıl düzeyindedir. Erkeklerde BHD, kızlara göre ortalama iki yıl daha geç olur ve büyüme 18 yaş sonrasına kadar devam edebilir (1).

2.1.2 Erken Puberte

Marshall ve Tanner'in 1960'lı yıllarda yürütmüş oldukları çalışmanın verileri temel alınarak normal puberte başlangıç yaş aralığı kızlarda 8-13, erkeklerde 9-14 yaş olarak belirlenmiştir (7, 31). İkincil cinsiyet karakterlerinin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlaması çoğu klinisyen tarafından erken puberte olarak tanımlanır. Erken puberte genellikle normal pubertede gözlenen sırayı takip eder, ancak erken menstrüasyon döngüleri daha düzensizdir ve genellikle anovulatuvardır (3).

Puberte Başlangıç Zamanlamasında Yüzyılın Eğilimi

Avrupa’da 1900’lerin öncesinde ortalama menarşın 14-16 yaş olduğu ve sosyoekonomik düzeyi yüksek ailelerin çocuklarında pubertenin daha erken başladığı bilinmektedir (32). Yirminci yüzyıl ile birlikte Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa’daki çalışmalar menarş yaşının erkene kaydığını bildirmişlerdir (33). ABD’de yapılan çalışmalarda etnik kökenin de puberte başlangıç zamanlamasında önemli olduğu gösterilmiş ve kız çocuklarda erken pubertal gelişim için Afrika kökenlilerde 6 yaş, diğer tüm kızlarda ise 7 yaş öncesinin erken puberte alınması önerilmiştir (34-38). Ancak, yapılan çalışmalarda Tanner evre II meme gelişiminin erken yaşa kayma eğilimi olmasına rağmen, ilginç olarak Tanner evre III’ün erken yaşa kaymadığı gözlenmektedir. Bu nedenle, yağ dokusunun çoğunlukla erken meme gelişimi olarak değerlendirilebilme riski nedeniyle Tanner evre III meme gelişiminin puberte değerlendirmesinde daha doğru bir gösterge olabileceği belirtilmektedir (39).

Puberte zamanlamasında yüzyılın eğilimini değerlendirmek için 2008 yılında bir bildiri yayınlamıştır. Panelistlerin büyük bir kısmı puberte başlangıç yaşının ve menarş yaşının erkene kayma eğiliminin devam ettiğini destekleyecek yeterli kanıtın olmadığını belirtmişlerdir (40).

Türkiye’de yapılan çalışmalarda kızlarda meme gelişimi ortalama başlama yaşı 1975 yılında Neyzi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 9.8, 2005 yılında Gerçek ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 10.6 ± 1.5 , 2008 yılında Semiz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kızlarda meme gelişimi evre II ortalama yaşı 10.2 ± 1.0 olarak bildirilmiştir (29, 41, 42).

Yapılan çalışmalar, erkeklerde puberte başlangıç yaşının daha erkene kaydığı konusunda tartışma sürmektedir. Avrupa’da yapılan ve testis büyüklüğünü puberte için en önemli bulgu olarak kabul eden bir çalışmada, 1993 yılından sonra 15 yıllık dönem içinde puberte başlangıç yaşında üç aylık bir erkene kayma gözlemlendiği bildirilmiştir (43). ABD’de yapılan bir çalışmada ise testis büyüklüğünün Tanner evre IV’e ulaştığı yaş ortalama 15.2 yaş bulunmuş olup pubertede erkene kayma gözlenmemiştir (9). Erkeklerde ses

değişiklikleri ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır ve ses değişiklikleri genelde puberte evre III veya evre IV'te olur (44). Puberte değerlendirilmesinde ilk ejakulasyon (spermarş) yaşı da bazı çalışmalarda kullanılmıştır. Bir çalışmada ortalama spermarş yaşı 14.7 yıl bulunmuştur. Son dönem yapılan çalışmalarda 13.4 yaş olarak raporlanmıştır (45). Ses değişikliği ve spermarşın puberte zamanlaması için kullanılması öznel bulgular kabul edilebilir. Testis büyüklüğüne dayalı çalışmalar oldukça nesnel olmakla birlikte izlemsel olma gerekliliği ve bu konuda saha çalışmasının zor olması nedeniyle erkeklerde puberte başlama yaşı ile ilgili tartışmalar sürecektir gibi görünmektedir.

Türkiye'de erkeklerde testis evre II ortalama yaşı, Neyzi ve arkadaşlarının 1975 yılında yaptıkları çalışmada (46) 11.0 yıl, 1995 yılında Yenioğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (47) 11.6 ± 0.2 yıl, 2008 yılında Semiz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (29) 11.8 ± 1.8 yıl olarak bildirilmiştir.

Puberte Zamanlamasında Etkili Olan Etkenler

Çalışmalar puberte başlama yaşının; etnik köken, çevresel etkenler, coğrafya, beslenme durumu, annenin menarş yaşı, düşük doğum ağırlığı, süt çocukluğu veya erken çocukluk döneminde ağırlıktaki aşırı artış veya obezite, endokrin bozulmalara maruziyet ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (9). Puberte zamanlaması ailesel bir patern gösterir. İkiz çalışmaları, yapısal büyüme gecikmesi olan ailelerde puberte gelişimi ve menarş yaşı ile ilgili bilgiler, puberte başlangıç yaşının genetik olarak belirlenebileceğini göstermiştir (48-49). Puberte zamanlamasında genetik etkenlerin %75, çevresel etkenlerin ise %25 oranında etkili olduğu düşünülmektedir (50). Son yıllarda çevresel etkilerin oranının arttığına yönelik gözlemler de bulunmaktadır. Çevresel etkenlerden; beslenme durumu, kronik hastalıklar, sık karşılaşılan enfeksiyöz ajanlar, endokrin bozulmalara maruziyetin endokrin organların gelişim ve farklılaşmasına etki ettiği, hormonal düzenlemeyi değiştirdiği iyi bilinmektedir (51). Bu etkenler, hipotalamik sinyal ağını

doğrudan ya da mediyatörler aracılığı ile (leptin, ghrelin, insülin vs.) uyararak puberte başlangıcı ve temposu üzerinde etki gösterirler (9).

Evlat edinilmenin ve sosyoekonomik düzeyin menarş yaşına etkisini ortaya koyan, şehirlerde yaşayan çocuklarda menarşın kırsalda yaşayan çocuklara göre daha erken olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (52-55).

Obezite ve erken puberte ilişkisi çevresel etkenler arasında en dikkat çekici olanı olarak görülmektedir. Meme gelişiminin erken başladığı kızlarda, meme gelişimi olmayan aynı yaştaki kızlara göre vücut kitle indeksinin (VKİ) daha yüksek olduğu ve bu çocuklarda erken puberte gelişiminde obezitenin rolü olabileceği belirtilmiştir (35, 39).

Doğum haftasına göre küçük doğanlarda (SGA) puberte başlangıcının ve menarş yaşının erken olabildiği belirtilmektedir. Gebeliğin çocuk sağlığı üzerindeki sonuçlarını değerlendiren prospektif bir çalışmada; obezitesi olan SGA doğan çocukların, obezitesi olmayanlara göre ve doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre normal olan (AGA) çocuklara göre ortalama 6 ay daha erken menarş olduklarını gösterilmiştir (56).

Kronik stres de erken puberte ile ilişkilidir (39). İzleme dayalı çalışmalar; üvey baba veya annenin erkek arkadaşı ile aynı evde yaşamanın, annede duygu durum bozukluğu olmasının ve zayıf baba-kız ilişkisinin erken puberte ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (57-59). Sosyoekonomik durum, aile yapısı, aile bireylerinin eğitim durumu ve meslekleri gibi diğer etkenlerin de erken menarş ile ilişkisi saptanmıştır (60). Semiz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da anne ve babanın ilişkisinin kötü olduğu, babanın anneye fiziksel şiddet uyguladığı, annenin çocuğa fiziksel şiddet uyguladığı ailelerde çocuklarda erken pubertenin anlamlı olarak daha sık görüldüğü bildirilmiştir (29).

Son yıllarda puberte zamanlamasında endokrin bozucuların rolü üzerinde durulmaktadır. Endokrin bozucular, dışarıdan alınan ve endojen hormonların üretimini, işlevini veya metabolizmasını değiştiren maddeler olarak tanımlanır (39). Tarım ilaçları, plastik maddelerin yumuşatılmasında kullanılan kimyasal maddeler, kozmetik ürünler, pestisitler ve günlük yaşantımızda çok sık kullandığımız besinler, pubertenin erkene kaymasında

etken olarak gösterilmektedir (9). Epidemiyolojik çalışmalar; yüksek serum fitat, fitoöstrojen, poliklorobifenil ve diklorodifeniltrikloroetan (DDT) düzeylerinin erken puberte ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna karşın, aynı maddelerin puberte zamanlamasında tam tersi bir etkisi olduğunu vurgulayan pek çok çalışma da mevcuttur. Endokrin bozucular, pubertal zamanlamayı değiştirmesi ile ilgili kanıtlar hayvanlarda insanlara göre daha ikna edicidir. Bu durum endokrin bozucular ile karşılaşma ve etkilerinin ortaya çıkması arasındaki latent dönemin uzun olması kadar potensiyel endokrin bozucuların çeşitliliği ve kombinasyonları ile de ilişkili olabilir (39). En çok bilinen doğal endokrin bozucular fitoöstrojenlerdir ve vücutta üretilen östrojenlere oldukça zayıf etkilidir. Havuç, sarımsak, elma, kahve, vişne, kuru baklagiller, maydanoz gibi besinlerde bulunurlar. Düşük dozda antiöstrojenik, yüksek dozda östrojenik etkilidirler (61). Sanayi ve tarımda kullanılan birçok üründe de olan dietilstilbestrol (DES) bilinen en eski ve güçlü östrojenik aktivitesi olan endokrin bozucudur. DES, 1938 yılında üretilmiştir, bir dönem oldukça yaygın kullanılmıştır. Maruziyeti olan kadınlarda meme kanseri sıklığının artması, bu annelerin kız bebeklerinde vajinal berrak hücreli adenokarsinom, servikovajinal displazi, serviks kanseri ve germ hücreli over kanserlerinin sıklığının artması nedeniyle bu kimyasalın kullanımı yasaklanmıştır (62). Yapılan hayvan çalışmalarında bazı endokrin bozucuların P450 steroidojenik enzimlerle yarışmalı inhibisyon yoluyla endojen hormon sentezini (17 beta östradiol, testesteron) inhibe edip puberteyi etkilediği gösterilmiştir (61). Plastikleştiricilerin ve pestisitlerin (metoksiklor, tetraklorodibenzodioksin), folikül oluşumuna etki ederek over gelişimini bozduğunu göstermiştir. Hayvan modellerinde ve kadınlarda pestisitlerin, fitatların, bisphenol A (BPA) ve çevresel kirleticilerin over steroidogenezini bozduğu bildirilmiştir (63).

Gonadlar elektromanyetik dalgaya duyarlıdır. Yapılan bir hayvan çalışmasında cep telefonundan yayılan radyasyonun overde gelişen foliküllerde etkili olduğunu göstermiştir (64). Testisler de elektromanyetik alan etkilerine oldukça duyarlıdır. Bu konuda çok sayıda insan ve hayvan çalışması vardır. Pantolon cebinde konuşma modunda cep telefonu radyasyonuna 1 saat

maruz kalan erkeklerin semeninde reaktif oksijen ürünlerinde artış, sperm kalitesinde ve hareketlerinde anlamlı azalma raporlanmıştır (65).

Erken Puberte Sınıflaması ve Etiyolojisi

Erken puberte hormon üretiminin primer kaynağına bağlı olarak; SEP (gonadotropin bağımlı erken puberte ya da gerçek erken puberte) ve periferik erken puberte (PEP) (gonadotropin bağımsız erken puberte ya da psödopuberte) olarak sınıflandırılabilir (3). Erken pubertenin bu iki tipi arasında ayırıcı tanı yapmak tedavi için de doğrudan yönlendiricidir. SEP her zaman izoseksüeldir ve HHG ekseninin aktivasyonu ile cinsiyet steroidlerinin salgılanmasına neden olur. PEP’te de sekonder seks karakterleri ortaya çıkar; ancak, normal HHG eksenini etkisi ile değildir. PEP’te, cinsiyet karakterleri izoseksüel ya da heteroseksüel (kontraseksüel) olabilir. PEP, HHG ekseninin olgunlaşmasını da etkileyebilir (3). Erken pubertenin bu iki farklı formuna ek olarak, erken pubertal gelişimin izole erken telarş, erken pubarş ve erken menarş gibi inkomplet varyantları da (parsiyel erken puberte) görülebilir (66).

Tablo 5. Erken Puberte Nedenleri

SANTRAL (GONADOTROPİN BAĞIMLI) ERKEN PUBERTE
İdiyopatik
Hipotalamik hamartom
Organik beyin lezyonları
Beyin tümörleri, hidrosefali, meningomiyelosel, şiddetli kafa travması, anoksi
İyatrojenik
Dismorfik Sendromlar (Silver Sendromu, Kabuki Make up Sendromu)
Nörokutanöz Sendromlar (Nörofibromatozis, Tuberoskleroz)
Hipotiroidi
PERİFERİK (GONADOTROPİN BAĞIMSIZ, PSÖDO) ERKEN PUBERTE
McCune- Albright sendromu
İzoseksüel (feminizan) durumlar, heteroseksüel (maskülinizan) durumlar
Ekzojen östrojenler, ekzojen androjenler
Granüloza-teka hücreli tümör, Ollier hastalığı ile ilişkili
Teratom, korionepitelyoma
SCTAT (Anüler tübüllerle ilişkili seks kord tümörü), Peutz-Jeghers sendromu ile birlikte
Otonom ovaryen kistler, ovaryan tümörler
Feminizan adrenokortikal tümörler
Konjenital adrenal hiperplazi
Adrenal tümörler
Glukokortikoid reseptör defekti
Testis tümörleri
hCG salgılayan tümörler
KOMBİNE PERİFERİK VE SANTRAL ERKEN PUBERTE
Tedavi altındaki konjenital adrenal hiperplazi
McCune-Albright sendromu, geç dönemde

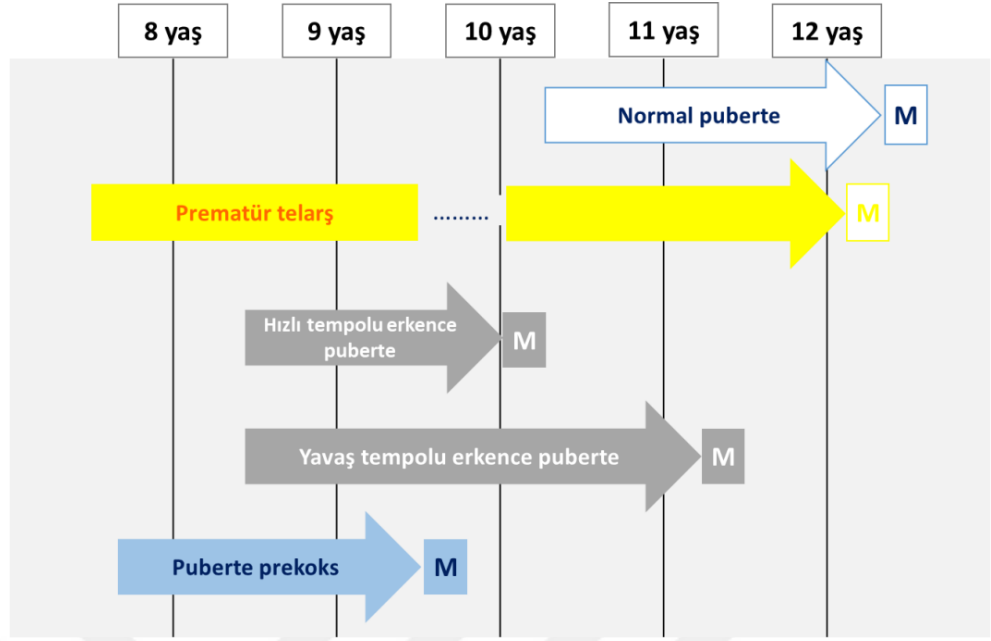
Santral Erken Puberte Etiyoloisi ve Genetiği

SEP, kızlarda erkeklere göre daha sık görülür, bu oran 20:1'e kadar yüksek olabilir ve bu durumun nedeni bilinmemektedir (67, 68). SEP'in kızlarda daha sık görülmesine ek olarak iki cinsiyet arasında etiyojide de farklılıklar vardır. Kızlarda yaklaşık %90 idiyopatik form görülür ancak; hipotalamik hamartom septo-optik displazi, MSS tümörleri, beyindeki gelişimsel kusurlar, inflamasyon ve travmayı içeren bazı nörolojik nedenler de SEP'e yol açabilir (3). Nörofibromatozis tip 1 ve tuberoskleroz gibi nörokutan sendromlar da SEP ile ilişkilidir (20). SEP'in tek gen varyantlarına bağlı formları son yıllarda tanımlanmaya başlamıştır. G-protein ilişkili *KISS1R* gen mutasyonu ve genin promotor bölgesindeki polimorfizm SEP ile ilişkili bulunmuştur (12, 69). *MKRN3* geninde heterozigot patojenik değişimlerin her iki cinsiyette de SEP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70). *FSHB*, *LHB*, *LIN28B* genleri de SEP etiyojisinde rol oynayabilir; ancak, bu genlerin insanlarda SEP ile ilişkisi henüz netlik kazanmamıştır (67).

SEP varyantları

Erken puberte kavramı pediatrik endokrinologlar arasında farklı şekilde ele alınabilmektedir. Normal ve erken puberte ayrımını yapabilmek için öncelikle toplumdaki normal puberte yaş aralığı tanımlanmalıdır. Genel olarak erken puberte, normal pubertenin başladığı ortalama yaşı -2 SDS altı olarak kabul edilir (71). Bu tanıma denk gelen ve klasik olarak 8 yaşı altı erken puberte (7) olarak kabul edilmekle birlikte, bazı klinisyenler tedavi gerektiren puberte başlangıç yaşını daha küçük yaşlar olarak kabul edebilmektedirler. Bunun yanı sıra, puberte bulgularının kızlarda 8 yaş, erkeklerde 9 yaşından sonra başladığı istatistiksel olarak normal aralıkta olan bazı olgularda pubertenin hızlı ilerlemesi de klinik izlem gerektiren bir durum olarak kabul edilebilmektedir. Puberte bulgularının başlaması nedeniyle 8-10 yaş arası çocuklar da polikliniklere sıkça başvurmaktadır. SEP spektrumunun en sık varyantlarından biri puberte başlangıcının normalden hafif öne kaydığı

durumdur. Bu durum "erkene kaymış puberte", "sınırdaki erken puberte" veya "erkence puberte" olarak adlandırılmaktadır. Erkence pubertesi olan çocukları içeren çalışmalarda kabul edilmiş bir yaş aralığı yoktur ve Avrupa ile Amerika kökenli uzlaşma raporları da farklılıklar göstermektedir (71). SEP spektrumunda; puberte bulguları klasik tanımlama ile kızlarda 8 yaşından erkeklerde 9 yaşından önce başlayan ve SEP tanısı alan; ancak, gelişim basamakları yavaş ilerleyen bir grup ("yavaş ilerleyen erken puberte") vardır (72-73). Bu olguların çoğunda GnRH uyarı testinde LH zirve yanıtı yoktur. Bu nedenle bu grup belki de erkence puberte olarak değerlendirilebilir (71). Pubertenin 8-10 yaş arasında başlaması ve hızlı ilerlemesi "hızlı ilerleyen erkence puberte" olarak da tanımlanmaktadır (74). Bu çocuklarda hızlı pubertal gelişim görülebilir. Erkene kaymış/sınırdaki erken puberte hızlı ilerlediğinde, erken pubertenin getirdiği risklere benzer şekilde psikolojik sorunlara ve büyüme plaklarının cinsiyet steroidlerine erken maruziyeti ile erişkin (final) boyunun beklenenin altında kalmasına neden olabilir (75). Erken pubertenin yavaş ilerleyen ve hızlı ilerleyen formunu birbirinden ayırmak tedavi kararı açısından önemlidir. Aşağıda daha detaylı tartışılan pek çok kriter puberte gidiş hızını belirlemede kullanılabilir. Bunlar arasında sekonder cinsiyet karakterlerinin klinik değerlendirmesi, büyüme hızı, kemik yaşı (KY), pelvis ultrasonografisi (USG) ve hormon profili yer almaktadır. Ancak; halen SEP tanısında altın standart GnRH uyarı testine özellikler LH olmak üzere zirve gonadotropin düzeyleridir (76).



Şekil 2. Kızlarda santral puberte varyantlarının yaşlara göre şematik tanımlanması. M, menarş

2.1.3 Puberte Varyantları

Prematür Adrenarş

Prematür adrenarş (PA), kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce adrenal androjenlerin artışı tanımlar. Adrenarşın klinik bulguları, pubik kıllanma (pubarş), aksiller kıllanma, erişkin tip vücut kokusu, yağlı deri ya da saç, deride komedon ya da akne olarak sayılabilir. Büyüme hızında artış ile kemik yaşında ilerleme eşlik edebilir (77).

PA, normal glukokortikoid salınımı ile zona retikularisin erken veya hızlı olgunlaşması sonucunda adrenal androjen sekresyonunda artışın görüldüğü bir durumdur. Dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve androstenodion (AS) düzeyleri kronolojik yaşa uygun değerlere göre yüksek, ancak puberte evrelemesine göre beklenen sınırlar içinde bulunmaktadır (78). Adrenokortikotropik hormon (ACTH), androjenlerden çok kortikosteroidlerin salgılanmasında etkili

olduğundan ACTH ya da kortikotropin releasing hormon (CRH) salınımındaki artış görülmez. Aynı zamanda ACTH ve kortizol yüksekliğinde DHEA ve DHEAS değerlerinin normal sınırlarda bulunmaktadır (78, 79).

Obezitede PA sıklığının arttığı bildirilmiştir (78). Prematürite ve intrauterin büyüme kısıtlılığının (IUBK) PA'ya neden olabileceği ve bunun fetal veya neonatal programlanma ile ilgili bir süreç olduğu düşünülmektedir (78). Gonadotropinlerin adrenarşta etkisi gösterilememiştir.

PA'lı kızların ele alındığı bir çalışmada androjenler değerlendirilmiş, AS'nin DHEAS'dan daha özgül bir androjen olduğunu düşündürebilir (80). Erken pubarşlı olguların bazılarında “abartılı” adrenarş gözlenir. Bu olgularda dolaşımdaki bazal DHEAS ve/veya AS erken pubertal dönem kızlardan fazladır. Bu tanımlama, kız ve erkeklerde PA'nın bir uç varyantı olarak ele alınmıştır. Prepubertal DHEAS düzeyleri 40-130 ug/dL olanları normal PA, 130-180 ug/dL olanlar ise abartılı PA olarak sınıflandırılması önerilmiştir (77, 81). Zona retikularisin hiperplazisinin veya adrenal P450C17 aktivitesi ile ilişkili 17 hidroksilaz ve 17,20 liyaza bağlı androjen oluşumunun düzenlenmesinde farklılığın etiolojide rolü olduğu düşünülmektedir (81). İleri yaşlarda oluşabilecek kalıcı adrenal hiperandrojenizm ve over kökenli androjen fazlalığı riskinin arttığı bildirilmiştir (82).

İlk basamak tetkikler sabah erken saatlerde serumda DHEAS, 17-hidroksi progesteron (17-OHP), AS, testosteron ve kemik yaşını içermelidir. Gerekli olgularda adrenal görüntüleme ile adrenal tümörler, 17-OHP yüksekliği olan olgularda standart ACTH testi ile nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (KAH) araştırılmalıdır (83). Ekzojen androjen alımı (sistemik androjen ilaçlar ve topikal ajanlar) akılda tutulmalıdır (80).

Nonklasik KAH, diğer adıyla geç başlangıçlı KAH, PA ile başvuran olgularda ayırıcı tanıya giren hastalıklardan biridir. Adrenal steroid sentez basamaklarındaki bir enzimin eksikliği sonucu ortaya çıkar. Nonklasik form hastalığın hafif formudur (84, 85). En sık görülen tipi 21-hidroksilaz enzim eksikliğidir. Bunun yanı sıra, çok daha nadiren 3β-hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliğinin nonklasik formu da akılda tutulmalıdır, KAH'ın bu tipinde ana belirteç 17-OH pregnenolondur (79).

Prematür Telarş

Prematür telarş (PT) izole meme hipertrofisi olarak tanımlanan sık görülen benign bir durumdur (86). PT olgularında FSH değerleri genellikle artar. LH seviyesinde bir değişiklik izlenmez. fiziksel gelişimde hızlanma olmaz. Erişkin boy etkilenmez. Pubik ve aksiler kıllanma tabloya eşlik etmez. Menarş genellikle zamanında olur (87). PT, klasik ve atipik olmak üzere ikiye ayrılır. Klasik PT, 2 yaşından önce başlar. Genellikle kendiliğinden geriler ya da ilerleme olmaz. Meme boyutlarında değişiklikler sık olur. Puberte ve menarş olması gereken zamanda olur. Erişkin boy genellikle olumsuz etkilenmez. Atipik gidiş gösteren telarş varyantı ise üç yaşından sonra (genellikle 6 yaş civarında) başlar. Meme gelişimi gerileme göstermeyerek yavaş bir gidişle gerçek erken ya da erkence puberteye ilerleyebilmektedir. PT, %10-18 oranında puberte prekoksia ilerleyebilmektedir. PT'li çocukların en az bir yıl süre ile 3-6 ay aralarla izlenmelidir (88). Erken pubertenin geçici formunu tanımak gereksiz tedaviden kaçınmak için önemlidir (72). İlginç olarak, organik bir nedene bağlı (araknoid kist, hidrosefali) SEP tanılı bazı nadir olgular geçici olabilir (89).

Sonuç olarak SEP homojen bir klinik tablo değildir. Normal pubertal gelişimin varyantı, geçici, hızlı ilerleyen ya da yavaş ilerleyen formu olabilir. Ve bu durumlar da zaman içerisinde birbirlerine dönüşebilir (90).

Erken Pubertede Tanısal Yaklaşım

Öykü

Erken puberte bulguları ile başvuran bir çocuğun öyküsünün alınması çok önemlidir. Doğum ağırlığı ve boyu ile gestasyon yaşı ve en önemlisi önceki yıllara ilişkin boy ölçümleri öğrenilmelidir. Son 6-12 ayda olan büyüme hızlanması özellikle önemlidir. Puberte bulgularının başlama zamanı, ilerleme hızı, MSS sorununu işaret edebilecek baş ağrısı, görme bozuklukları, nöbet öyküsü sorgulanmalıdır. Kronik hastalıklar ve ilaç kullanımı sorgulanmalıdır.

Evde anabolizan ilaç ya da cins steroidi kullanımının da değerlendirilmesi gerekir. Çevresel etkenlerin değerlendirilmesi için endokrin bozululara maruziyet, fitoöstrojen içeriği yüksek besinlerin tüketimi, beslenme ve fiziksel aktivite durumu öyküde önemli yer tutar. Aile bireylerinin puberte başlama yaşları ve boyları da değerlendirilmelidir. (6, 91, 92).

Fizik Muayene

Olgunun boyu, ağırlığı, VKİ ve bu ölçümlerin SDS'leri ile vücut oranları değerlendirilmelidir. SEP'i olan olguların çoğunun boyunun 75 persentil üzerinde olduğu, hedef boydan belirgin sapma gösterdiği unutulmamalıdır. Kızlarda meme gelişimi, pubik ve aksiller kıllanma Marshall ve Tanner kriterlerine göre sınıflandırılmalı ayrıca perinenin inspeksiyonu ile vagina mukozasındaki değişiklikler kaydedilmelidir. Erkeklerde penisin uzatılmış boyu ölçülmeli, testis hacmi değerlendirilmelidir. Penis büyümesi genellikle testosteron düzeyinin daha yüksek olduğu evrede olduğu için pubertenin erken evrelerinde penis boyutunda artış olmayabilir. Ayrıca pubik ve aksiller kıllanma da değerlendirilmelidir. Akne, deride yağlanma, McCune Albright sendromuna ait deri bulguları (cafe au lait lekesi) ve kemik deformitelerinin varlığı incelenmelidir (6, 92).

Kemik Yaşı

Erken pubertede laboratuvar değerlendirmesi klasik olarak KY'nin belirlenmesi ile başlar. KY, sol el bilek kemik grafisinin referans yöntemlerle değerlendirilmesi sonucunda belirlenir. Greulich ve Pyle bu yöntemlerden biridir. Erken pubertede, KY'nin takvim yaşına (TY) göre daha ileride olması beklenir. Cinsiyet steroidlerine, özellikle östrojene maruz kalma kemik matürasyonunu hızlandırır (6). KY'nin belirlenmesi olgunun öngörülen erişkin boyunun (ÖEB) hesaplanarak hedef boya (HB) ulaşip ulaşamayacağı hakkında da bilgi verir (93). Ayrıca KY'nin TY'den ileri olarak devam etmesi SEP'in progresyonu hakkında da bilgi verir (91).

Laboratuvar

Pubertedeki fiziksel değişikliklere neden olan HHG eksenini klinik bulgular ortaya çıkmadan önce aktive olur. Pulsatil GnRH salınımı öncelikle gece ve ardından da gündüz pulsatil LH salınımını (ve daha az oranda FSH salınımını) uyarır ve bu da gonadal steroidlerin sentezi ile sonuçlanır. Bu nedenle pubertenin hormonal değerlendirmesinde, GnRH'ya pubertal düzeyde LH yanıtı FSH'ya göre daha anlamlıdır. GnRH düzeyini ölçmek pratik olarak mümkün olmadığından; cinsiyet steroidleri, bazal ve GnRH ile uyarılmış LH ve FSH düzeyleri erken puberte tanısı için kullanılan laboratuvar testleridir (94). Erken pubertenin diğer nedenlerini dışlamak için; tiroid fonksiyon testleri, 17-OHP ve insan koryonik gonadotropin (hCG) düzeyleri (özellikle erkeklerde) diğer hormonal değerlendirmeleri oluşturur (91). Erken pubertede bazal hormonal değerlendirme mutlaka sabah erken saatlerde yapılmalıdır. Serumda ölçülecek olan gonadotropinler ve estradiol (E2) puberte hakkında bilgi verir. Duyarlı ölçüm yöntemleri ile bazal değerler bile tanısal özellik taşıır (6).

Gonadotropinlerin ölçümü için birkaç yöntem bulunmaktadır. İmmüno florometrik metod (IFMA) için eşik değerler normal bireyler için saptanmıştır ve bazal LH > 0.6 mIU/mL olmasının GnRH stimülasyon testi yapmaksızın SEP tanısı için yeterli olduğu belirtilmektedir. IFMA'ya göre çok daha duyarlı ve daha düşük hormon düzeylerini saptayabilen bir yöntem olan immünokemilüminometrik (ICMA) yöntemi ile bazal LH değerinin 0.3 mIU/mL ve üzerinde bulunması SEP açısından %100 özgül bulunmuştur (95-96). LH düzeyleri prepubertal olduğu zaman tedaviye başlamadan önce erken puberte tanısının GnRH uyarı testi ile doğrulanması önerilir (95). Üçüncü jenerasyon ölçüm yöntemleri (ICMA) bazal değerlendirmede oldukça duyarlı olsa da, GnRH uyarı testi SEP tanısında uzun yıllardır altın standart kabul edilmektedir (67).

Klasik GnRH uyarı testi 2.5 µg/kg (en fazla 100 µg/kg) GnRH ile yapılır. Sabah intravenöz (IV) yoldan uygulandıktan sonra; LH ve FSH düzeylerine bakılır (97). Kız çocuklarında IFMA yöntemi ile serum zirve LH düzeyinin >6.9 mIU/mL ve ICMA yöntemi ile >5 mIU/mL saptanmasının SEP

tanısında %100 özgül olduğu belirtilmiştir (96). Erkek çocuklarda uyarılmış LH değerleri ICMA ile >8 mIU/ml ise pubertaldir (93). Kızlarda SEP tanısında daha az kullanılan bir başka parametre ise GnRH uyarı testinde zirve LH/zirve FSH değerinin 0.66'nın üzerinde olmasıdır (20). PEP'te serum gonadotropin düzeyleri çok düşüktür ancak cinsiyet steroid düzeyleri artmış olarak bulunur. Serum E2 düzeyinin 100 pg/mL'nin üzerinde bulunması over kisti veya tümörünü düşündürür (93). İki yaş altında gonadotropin düzeyleri fizyolojik olarak yüksek olabileceğinden (mini puberte dönemi), bu yaş grubundaki çocukların hormonal değerlendirmesinde dikkatli olunmalıdır (6). PT'de FSH yanıtı baskındır (66). Klasik GnRH testinde 0. ve 30. dakikalarda alınan serum örneklerinin tanı için yeterli olduğu ve testi uzatmanın ek yararı olmadığını savunan araştırmacılar da vardır (90). E2 için en duyarlı ölçüm yöntemi (tandem mass spektrometri) ile elde edilen prepubertal düzeyin < 1 pg/mL (3.7 pmol/L) olabileceği ve sık kullanılan diğer yöntemlerde ise E2 düzeyinin saptanamayacağı gösterilmiştir (98). Non-mass spektrometri kitleri ile ölçülebilir E2 düzeyleri sadece görece ilerlemiş puberte hakkında bilgi verebilir (99). Ayrıca, pubertal kızlarda bakılan serum E2 düzeyi değişken olduğundan, E2'nin düşük saptanması erken puberte tanısını dışlamaz. Yapılan bir çalışmada erken puberteli kızların önemli bir kısmında (%41) E2 düzeyleri prepubertal aralıkta bulunmuştur ve erken puberte tanısında duyarlılığı düşüktür (74). Erkeklerde santral erken pubertede sabah ölçülen testesteron değerleri genellikle 20 ng/dl ve üzerindedir (100).

SEP'in hormonal değerlendirmesinde pediatrik normallere duyarlı kitler kullanılmalı ve testlerin sonuçları kullanılan kite göre yorumlanmalıdır (99). Ayrıca, SEP tanısı konulan her çocukta tüm laboratuvar bulguları özellikle tanıdan hemen sonra saptanmayabileceğinden, tanı sadece laboratuvara göre değil klinik değerlendirmeye göre de olmalıdır. Genel olarak tanı net değil ise, olguyu 3-6 ay aralarla klinik ve laboratuvar testleri ile değerlendirmek gerekir (67, 95, 96).

Görüntüleme

Pelvik ultrasonografi (USG), SEP tanısında yararlıdır (67). Over boyutlarında artış gonadotropin bağımlı erken puberte için önemli bulgulardan biridir. Uterus boyutlarında artış, tübüler yapıdan bülböz hale geçmesi, korpus/serviks oranının artması, endometrium kalınlığının belirginleşmesi gibi östrojen etkisine bağlı uterus değişiklikleri hızlı ilerleyen pubertenin belirtici olarak kullanılabilir. Overde dominant follikülün belirmesi SEP'i desteklerken, bilateral büyümüş ve multikistik overler McCune Albright sendromunu düşündürür (93). Ayrıca over kisti veya tümörü ayırıcı tanısı için de pelvik USG önemlidir (6). Pubertal uterus ve over boyutları için belirlenmiş USG değerleri mevcuttur. Ancak SEP'i olan ve olmayan bazı olgularda bu değerlerin çakışması nedeni ile güvenilir parametreleri bulmak zordur. Sekiz yaşından sonra prepubertal ve erken pubertal over ve uterus boyutlarının örtüşmesi nedeni ile bu durum daha da zorlaşır (67). Puberte prekoks uzlaş raporunda, uterus uzunluğu ve over boyutlarının SEP ve PT ayırımında GnRH testi ile birlikte yararlı olduğu belirtilmiştir (99). SEP'te uterus uzunluğu için 34-40 mm ve over hacmi için de 1-3 ml aralığı eşik değerler olarak kabul edilmektedir. USG parametrelerinin klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gereklidir (101).

Erken Pubertenin Uzun Dönem Etkileri

Psikososyal Etkiler

Pek çok çalışma ergenliğe erken giren kız çocuklarında depresyon ve kaygı bozukluğunun daha yüksek oranda olduğunu göstermektedir (39, 102, 103). Genel populasyon taramalarından elde edilen verilerde de; erken olgunlaşan adolesanların yoğunlukta olduğu populasyonlarda cinsel ilişki, legal ve illegal madde kullanımının daha fazla ve daha erken yaşlarda olduğu bildirilmiştir (60). Erken dönemde görülebilen bu davranışların erişkin dönemde de devam ettiğine yönelik veriler az sayıda ve çelişkilidir (39). Tedavi alan ve almayan SEP'li olguların psikososyal durumları ile ilgili veriler

de kesin değildir ve GnRH analogları ile pubertenin geciktirilmesinin psikososyal durumu düzeltip düzeltemeyeceği hala yanıtlanmamış bir sorudur. Genel popülasyonda erken menarş, risk taşıyan davranışlar ile ilişkilidir; ancak, bu verinin SEP'e genellenip genellenemeyeceği açık değildir (104). Pubertal dönemde görülen psikososyal değişikliklerin sorun olarak algılanması aileden aileye değişir ve aile içerisinde erken puberte olgularının sıklığına bağlı olabilir (105).

Sonuç olarak, SEP'in sadece psikososyal sonuçlarını değiştirmek veya menarşı geciktirmek için GnRH analoglarının kullanımının ikna edici verilerin yokluğunda dikkatli düşünülmesi gerektiği ve GnRH analog tedavisinin yaşam kalitesi ve psikososyal işlevler üzerine etkilerini değerlendirmek için ek çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmektedir (72).

Erişkin Boy Üzerine Etkisi

SEP'e bağlı BHD, büyüme plaklarının erken ossifikasyonu ile büyümenin erken bir yaşta tamamlanmasına neden olur. Bu durum, çocukluk döneminde paradoksik olarak uzun boyluluğa neden olsa da, bu çocukların erişkin boyları hedef boyun altında kalmaktadır. Altı yaşından önce pubertal gelişimin başladığı, puberte basamaklarının hızlı ilerlediği ve erken puberteye ek bir endokrinopatinin (BH eksikliği gibi) eşlik ettiği durumlarda çocukların erişkin boylarına daha düşük olması beklenir (105).

SEP Tedavisi

SEP'te tedavi endikasyonunu oluşturan en önemli iki parametre erişkin boy potansiyelinin korunması ve erken puberte ile menarşın getirdiği psikososyal zorluklar olarak belirtilmektedir (99).

Günümüzde SEP'in farmakolojik tedavisi uzun etkili GnRH analogları ile yapılmaktadır ve tedavi öncesi büyüme hızının ve pubertal gelişimin izlenmesi önerilmektedir. Ancak; bu gözlem süresinin Tanner evre III ve üzeri ve özellikle KY ileri olgularda gerekmebileceği de vurgulanmaktadır (72). Pubertal bulguları 6 yaşından önce başlayan kız çocukları, GnRH analog tedavisinden en fazla yarar gören gruptur, çalışmalar arasında farklılıklar

olmakla birlikte ortalama 9-10 cm erişkin boy kazancı beklenir. Daha ileri yaşlarda (6-8 yaş arasında) ise tedaviye yanıt değişkendir. Altı yaşından sonra tedavi başlama kararının olgu özelinde değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (99).

Santral Erken Pubertede Tedavi Seçenekleri

SEP tedavisinde uzun etkili GnRH agonistleri kullanılır. Bunlar doğal GnRH dekaeptidinin sentetik analoglarıdır. Başlangıçta gonadotropin sentezini ve salgılanması uyarılırlar (*flare-up* etki), devamlı kullanıldıklarında ise hipofiz bezinde desensitizasyon yaparak gonadotropin üretimini baskırlar. GnRH analogları reseptör düzeyinde ilk olarak "down regülasyona" neden olurlar; ancak, asıl etkileri postreseptör düzeyindedir. mRNA α ve β alt ünitelerinde değişiklik yaparak sinyal ağında modifikasyona neden olurlar (91). Bu etkinin oluşabilmesi için ilacı düzenli kullanmak gerekir. Gonadotropin üretimindeki baskılanmayı cinsiyet steroid üretimindeki baskılanma izler. Sonuç olarak, GnRH analoglarının düzenli kullanımı ile sekonder cinsiyet karakterlerinin gerilemesi veya stabilizasyonu, büyüme hızının normale dönmesi ve KY'de ilerlemenin yavaşlaması beklenir (91, 95).

GnRH analoglarının; kullanım dozu, uygulama yolu ve uygulama süresi analogun tipine göre değişir. İntramuskuler ve/veya subkutan uygulanan depo preparatlar enjeksiyon sıklığının az olmasına bağlı tedavi uyumu iyi olduğundan tercih edilmektedir (106). Depo leuprolide asetat en sık kullanılan uzun etkili GnRH analogudur (67).

Tedavinin amacı tam baskılanmayı önleyerek gonadotropinleri prepubertal düzeylere indirmektir. Yetersiz dozda tedavinin, GnRH pulslarını taklit ederek puberteyi ilerletme riski vardır (107). Tedaviye düşük dozlarda başlanması ancak pubertal progresyon olması veya hormonal kontrolün sağlanamaması durumunda dozun arttırılması önerilmektedir (74).

2.2 Obezite ve Puberte

Obezite, sağlığı olumsuz etkileyecek düzeyde yüksek enerji alımına bağlı vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır (108). Çocukluk çağı obezitesi özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada artan bir sağlık sorunudur (109). DSÖ, 2016 yılındaki bildirisine göre fazla tartılı ya da obez 5 yaş altındaki çocuk sayısı 41 milyondan, 5- 19 yaş arası çocuk sayısı ise 340 milyondan fazladır (110).

Klinik olarak obezite tanımlanırken vücut ağırlılığının boyun karesine oranlanması (kg/m^2) ile elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır. Çocuklarda yaş ve cinsiyete göre belirlenen VKİ standart sapma skoru (SDS) ortalamadan +2 SD ve üzeri olması obezite olarak sınıflandırılmaktadır (111). Çocukluk çağında görülen obezitenin büyük bir yüzdesi fazla enerji alımı ve hareketsizliğe bağlı olarak gelişen ekzojen obezite veya basit obezitedir. Basit obezitede kronolojik yaşa göre vücut maturasyonunda hızlanma, hızlı büyüme ve gelişme, PA ve erken puberte sık görülür (112).

Yağ dokusu bir endokrin organ gibi davranır, yağ dokusundan salgılanan adipokinler HHG eksenini etkilerler. Leptin de yağ dokusundan salgılanan bir hormondur. Santral etkiyle yeme davranışını düzenler ve tokluk hissi sağlayarak enerji harcanımını stimüle eder. Leptin reseptörleri hipotalamus yerleşimlidir. Leptinin hipotalamik düzeyde kisspeptin, gonadotropin-releasing hormon (GnRH) nöronlarının duyarlanması rol oynadığı ve n hipofizden LH ve FSH salınımını uyardığı gösterilmiştir (113-115).

Yapılan bir çalışmada; 3-7 yaş arasında VKİ yüksek olan kız çocuklarında erken pubertal gelişim olduğu, obez kızlarda meme dokusu ile yağ dokusunun karışma riski nedeni ile dikkatli değerlendirmenin önemi vurgulanmıştır (116). Süt ocukluğu döneminde de hızlı ağırlık artışıının erken puberte ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (39). Obez ocuklarda PA da sık görülür. In vitro çalışmalar adrenal hücrelerde leptin reseptörlerinin bulunduğunu göstermiştir. Leptinin düşük dozlarda bile 17-20 liyaz enzim aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir (117).

Obezitede pubertal bulguların erken görülmesi kızlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir. Obez kız çocuklarında pubertenin ilk bulgusu olan meme büyümesinin erkene kayması, yağ dokusunda üretilen östrojen düzeyinin yüksekliği ile ilişkilendirilebilir. PT mekanizması tam olarak aydınlanmamış olmasına karşın obez kızlarda daha fazla görülmesi yağ dokusundaki artmış aromataz aktivitesi ve östrojen üretimi ile ilgilidir (118). Obez erkek çocuklarda daha çok puberte gecikmesi görülmektedir. Yağ dokusundaki artmış aromataz aktivitesinin androjenlerin östrojenlere dönüşümünü hızlandırması ve östrojenlerin geribildirimini ile gonadotropinleri baskılamasının puberte gecikmesine yol açtığı düşünülmektedir (119).

Obezitede görülen diğer bir patoloji insülin direnci ve hiperinsülinemidir. Hiperinsülinemi serum serbest IGF-1 düzeyinde artışa, SHBG düzeyinde azalmaya neden olur. SHBG düzeyinde azalmaya bağlı cinsiyet steroidlerinin biyoaktivitesi artar ve puberte bulgularında erkene kayma ya da hızlanma gözlenebilir. İnsülinin ayrıca doğrudan LH uyarısını arttırıcı etkisi de vardır. Obez çocuklarda görülen PA'nın ortaya çıkmasında hiperinsülineminin rolü olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci olan obez çocuklarda metformin tedavisi ile PT ve PA baskılandığının gösterilmesi hiperinsülineminin rolünü desteklemektedir (120,121).

2.3 COVID-19

Koronavirüsler; birçok hayvan türünde hastalık etkeni olabilen bir virüs ailesidir. SARS ve MERS gibi insanlarda da hastalık etkeni olan tipleri vardır. Hastalığın kliniği soğuk algınlığı gibi hafif bir tablodan şiddetli solunum, enterik, nörolojik semptomlara kadar değişebilir (122). Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) 2003 yılında Çin'den başlayıp 29 ülkeye yayılmış; 8422 olgu ve 916 ölümle sonuçlanmıştır (123). Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ise; 27 ülkede 858 kişinin ölümüne neden olmuştur (123).

SARS-CoV-2 (COVID-19) Virusu Özellikleri

2019'un sonunda, Çin'in Wuhan şehrinde bir grup hastada nedeni bilinmeyen pnömoni olguları ortaya çıkmıştır (124). Yapılan sekans analizleri, bu pnömoni olgularına 2019-nCoV adlı yeni bir Coronavirusun etken olduğunu düşündürmüştür (125) ve 11 Şubat 2020'de DSÖ, 2019-nCoV'un neden olduğu bu hastalığı Coronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) olarak adlandırmıştır (125). Daha sonra Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi (ICTV) SARS salgınına neden olan SARS-CoV'a benzer olduğu için SARS-CoV2 virüsü olarak tekrar adlandırmıştır (126). Virus eliptik veya yuvarlak şekilli yaklaşık 60-140 nm çapa sahiptir. Diğer koronavirüslerde olduğu gibi lipid çözücülere, etanol veya klor içeren dezenfektan ve etere (% 75) duyarlıdır (127).

COVID-19 Epidemiyolojisi

Aralık 2019'da Çin Wuhan kentinde ortaya çıkan ilk olguların ardından (124), COVID-19 tüm dünyada yayılım göstermiştir. 11 Mart 2020'de DSÖ, COVID-19 salgınının bir pandemi olduğunu duyurmuştur (128). Ülkemizde ilk olgu 11 Mart 2020'de bildirilmiştir (129). En son verilere göre ülkemizde toplam olgu sayısı 9.136.565 toplam vefat sayısı 80053 olarak bildirilmiştir (130).

Salgının başlangıcından itibaren aralıklı kapanma ve uzaktan eğitimin uygulandığı ciddi bir yaşam tarzı değişikliği tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde uygulanmıştır.

Çocuklarda COVID-19

İlk pediyatrik COVID-19 olgusu Çin'de Shenzen kentinde yaşayan ailesi Wuhan'ı ziyaret etmiş olan 10 yaşında bir erkek çocuk olarak bildirilmiştir (131). Çocuklarda COVID-19 genellikle hafif klinik belirtilerle veya herhangi bir belirti olmadan seyretmektedir (132,133). Belirtisi olan olgularda ateş ve öksürük başta olmak üzere, halsizlik, karın ağrısı, bulantı, ishal gibi yakınmalar olduğu bildirilmiştir (133,134).

Çin'de 2143 çocuk hastayı içeren geniş çaplı bir çalışma yayınlanmıştır. Çalışmaya alınan olguların %50,9'u hafif, %38,8'i orta, %5,2'si ağır, %4,4'ü

asemptomatik, %0.6'sı kritik olarak bildirilmiştir. Kritik olguların büyük çoğunluğunun 1 yaş altında olduğu saptanmıştır (135). Çocuklarda enfeksiyonun yetişkenlere oranla hafif geçirildiği bildirilmiş olsa da, nadir olarak Pediatrik İnflamatuvar Multisistem Sendromu (MIS-C) denilen COVID-19 ile ilişkili ağır bir klinik tablo da gelişebilmektedir (136). Aynı zamanda çocukların nazal sekresyonlarında ve dışkı örneklerinde uzun süreli viral atılım olmaktadır, bu durum bulaştırıcılık açısından epidemiyolojik önem arz etmektedir (137,138).



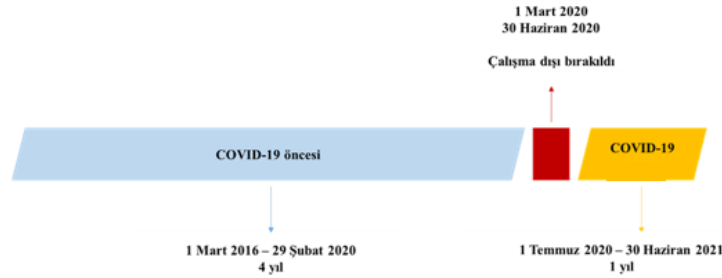
3 OLGULAR VE YÖNTEM

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'na puberte bulgularının (meme gelişimi, pubik ve/veya aksillar kıllanma, erişkin tipi vücut kokusu ve akne) başlaması ile ilgili olarak ilk kez başvuran 6-10 yaş arası olgular değerlendirilmiştir.

Her iki dönemde de olguların demografik özellikleri benzer olup, sosyoekonomik düzeyleri orta-üst seviyede olup sağlık kurumlarına erişimlerinde sıkıntı yoktur.

3.1 Grupların Tanımlanması

COVID-19 öncesi (1 Mart 2016 – 29 Şubat 2020) ve COVID-19 pandemisi olmak üzere (1 Temmuz 2020 – 30 Haziran 2021) iki farklı dönemde (**Şekil 3**), puberte bulgularının (meme gelişimi, pubik ve/veya aksillar kıllanma, erişkin tipi vücut kokusu ve akne) başlaması ile ilgili olarak ilk kez başvuran ve tek bir çocuk endokrinolojisi uzmanı tarafından değerlendirilmiş 6-10 yaş arası 1017 olgunun (938 kız) dosyaları retrospektif olarak incelendi.



Şekil 3. Çalışma dönemlerinin şematik görünümü

Olguların anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyoloji verilerini içeren klinik özellikleri hastane veri sisteminden kaydedilmiştir. Olgular, klinik özelliklerine göre (1) fizyolojik puberte; (2) prematür adrenarş (PA), (3) prematür telarş (PT), (4) erkence puberte (EP), (5) puberte prekoks (PP) olmak üzere 5 grupta değerlendirilmiştir.

Organik nedenlere bağlı santral puberte prekoks ve nonklasik konjenital adrenal hiperplazi tanılı olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri **Tablo 6**'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri

Dahil Olma Kriterleri	Dışlama Kriterleri
6-10 yaş arası olma	<6.0 yaş veya >10.0 yaş
Tek çocuk endokrinolojisi uzmanı tarafından değerlendirilme	İlk başvurusu 1 Mart 2016 öncesi veya 30 Haziran 2021 sonrası olanlar 1 Mart 2020 ile 30 Haziran 2020 arası gelenler
1 Mart 2016 - 30 Haziran 2021 arası ilk kez başvuru	Organik santral puberte prekoks
Puberte belirtileri ile başvuru	Konjenital Adrenal Hiperplazi

3.2 Dosyaların İncelenmesi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen olguların verileri hastane veri sisteminden kaydedildi.

3.2.1 İlk Başvuru Sırasındaki Değerlendirme

3.2.1.1 Öykü ve Fizik Muayene

Olguların ilk poliklinik başvuruları sırasındaki yaşları desimal yaş olarak hesaplandı ve yakınmanın ilk ortaya çıktığı zaman kaydedildi.

Tanner sınıflamasına göre pubertal evreleri, MSS'ne ait yakınma ve bulguların varlığı, diğer sistemlere ait patolojik muayene bulguları ile erken puberte tanısında ve ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek fizik muayene bulgularının varlığı (cafe-au-lait lekeleri, kemik deformiteleri, akne vb.) hastane veri sisteminden kaydedildi.

3.2.1.2 Özgeçmiş ve Soygeçmiş Bilgileri

Doğum bilgileri (doğum ağırlığı, boyu ve haftası), geçirdiği hastalıklar, tanıli ek bir hastalığı olup olmadığı ve varsa düzenli kullandığı ilaçlar, spor, aktivite düzeyi, ekran süreleri, ağırlık değişimi kaydedildi.

Olguların doğum ağırlıkları temel alınarak; haftasına göre uygun doğum ağırlığında doğanlar (AGA), düşük doğum ağırlığında doğanlar (SGA) ve fazla doğum ağırlığında doğanlar (LGA) belirlendi. Hesaplamalar için Kurtoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bildirdikleri güncel standartlar esas alınarak yapılmıştır (139).

Gestasyon yaşımdan bağımsız olarak doğum ağırlığı 4000 g üzerinde olanlar makrozomi, 2500 g altında olanlar düşük doğum ağırlığı olarak tanımlanmıştır. Gestasyon yaşı 37 hafta ve üzeri olanlar term olarak tanımlandı. Geç preterm tanımı gestasyon yaşı 34.00 – 36.86 hafta arası olarak yapılmıştır.

Anne menarş yaşı ve erken puberte öyküsü dosya bilgilerinden kaydedildi.

Anne ve baba boyları Seca (GmbH&Co., kg, Hamburg, Germany) ile ölçüldü ve standart deviasyon skorları (SDS) hesaplandı.

3.2.1.3 Antropometrik Ölçüm Bilgileri

Olguların ölçümleri (boy, ağırlık) ve kemik yaşlarının tespiti Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde tek bir çocuk endokrinolojisi uzmanı (SS) tarafından yapıldı.

Anne ve baba boyları kullanılarak hedef boy (HB) hesaplandı (140).

HB (kız için) = [Anne boy(cm)+baba boy (cm) -13]/2

HB (erkek için) = [Anne boy(cm)+baba boy (cm) + 13]/2

Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocuklarında yaptıkları çalışmada (141) bildirdikleri güncel standartları esas alan "ceddcozum.com" programı ile HB SDS hesaplandı.

Olguların başvuru sırasındaki boy ve ağırlık bilgilerine göre "ceddcozum.com" programı kullanılarak boy, ağırlık ve VKİ SDS değerleri hesaplandı.

Olgular, DSÖ önerileri temel alınarak (142) VKİ SDS'lerine göre sınıflandırıldı.

Zayıf	:< -2 SDS
Normal	:-2 ile +1 SDS arası
Fazla tartılı	:+1 ile +2 SDS arası
Obez	:> 2 SDS

Greulich ve Pyle atlası ile belirlenen KY kaydedildi. KY temelinde ÖEB, Bayley-Pinneau metoduna göre ortalama referans tabloları kullanılarak hesaplandı (143). ÖEB'nin Türk standartlarına göre SDS'leri (140) her olguda belirlendi.

3.2.1.4 Laboratuvar Tetkikleri

Olguların başvuru sırasındaki etiyolojiye yönelik temel tetkikleri dosyalarından kaydedildi.

Bazal FSH, bazal LH, E2, 17-OHP, PRL, androstenedion, testesteron, standart GnRH uyarı testine zirve LH ve FSH'dan oluşmaktaydı. Hormonal değerlendirmeler sabah alınan serum örneğinde yapılmıştır. Bazal LH değerinin ≥ 0.3 mIU/mL olması erken puberte tanısında klinik değerlendirme ile birlikte HHG eksen aktivasyon kriteri olarak kabul edilmiştir (144). Bazal değerlendirme ile tanısı kesinleştirilmeyen olgularda SEP tanısında altın standart olarak kabul edilen standart GnRH uyarı testi yapılmıştır. Test sırasında, 0. dakikada LH ve FSH ile E2 ölçümü için kan örneği alındıktan sonra 100µg GnRH'ın (Gonadorelin acetate, LH-FSH Ferring 0.1 mg/mL ®) IV enjeksiyonu sonrası 30. ve 60. dakikalarda serum LH ve FSH ölçümü için serum örnekleri alınması şeklinde uygulanmıştır (90). Bu testte zirve LH değerinin ≥ 5 mIU/mL olması HHG eksen aktivasyonu için tanı kriteri olarak kabul edildi (144). Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışılan hormonal yöntemler aşağıda özetlenmiştir.

LH ve FSH düzeyleri; kemilüminesans (CLIA) teknolojisini kullanan iki bölgeci sandviç immünoassay metodolojisi ile Atellica IM Analyzer (Atellica® Solution Immunassay Analyzer ; SIEMENS Healthineers, Almanya) cihazı ile çalışılmaktadır. LH ölçümü için, doğruluktan sapma katsayı değişimi (coefficient of variation for bias) % 2.1 - % 3.4 arasında değişmekte iken, kesinlik katsayı değişimi ise (coefficient of variation for precision) % 1.1 - % 1.8 arasında değişmektedir. Test, analitik duyarlılığı $\leq 0,07$ mIU/ml (IU/l), boş (blank) limiti (LoB) $\leq 0,90$ mIU/ml (IU/l) ve tespit limiti (LoD) $\leq 1,80$ mIU/ml (IU/l) olacak şekilde tasarlanmıştır.

FSH ölçümü için, doğruluktan sapma katsayı değişimi (coefficient of variation for bias) % 2.6 - % 8.2 arasında değişmekte iken, kesinlik katsayı değişimi ise (coefficient of variation for precision) % 1.2 - % 6.3 arasında değişmektedir. Test, analitik

duyarlılığı $\leq 0,30$ mIU/ml (IU/l), blank limiti (LoB) $\leq 0,30$ mIU/ml (IU/l) ve algılama limiti (LoD) $\leq 0,60$ mIU/ml (IU/l) olacak şekilde tasarlanmıştır.

Östradiol (E2) ve Testesteron düzeyleri; direkt kemilüminesans (CLIA) teknolojisinin kullanıldığı bir yarışmacı immünoassay metodolojisi ile Atellica IM Analyzer (Atellica® Solution Immunassay Analyzer ; SIEMENS Healthineers, Almanya) cihazında çalışılmaktadır. Östradiol (E2) ölçümü için, doğruluktan sapma katsayı değişimi (coefficient of variation for bias) % 2.7 - % 7.0 arasında değişmekte iken, kesinlik katsayı değişimi ise (coefficient of variation for precision) % 1.6 - % 5.2 arasında değişmektedir. Test, boş (blank) limiti (LoB) $\leq 12,00$ pg/ml (44,04 pmol/l), algılama limiti (LoD) $\leq 15,00$ pg/ml (55,5 pmol/l) ve fonksiyonel duyarlılığı $\leq 19,00$ pg/ml (69,73 pmol/l) olacak şekilde tasarlanmıştır.

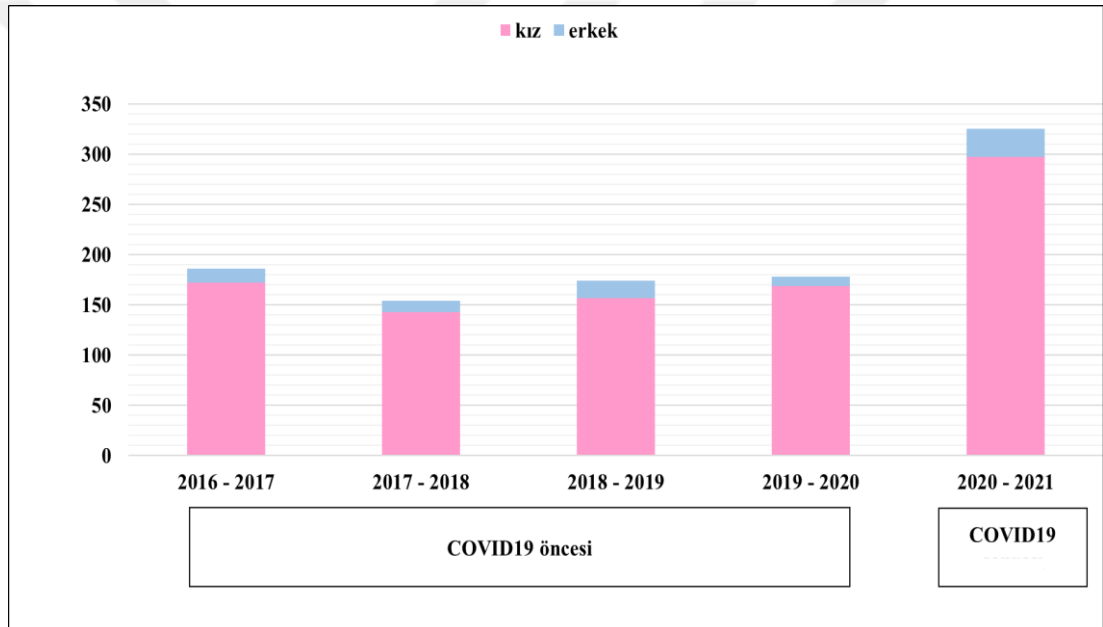
Testesteron ölçümü için, doğruluktan sapma katsayı değişimi (coefficient of variation for bias) % 2.7 - % 6.7 arasında değişmekte iken, kesinlik katsayı değişimi ise (coefficient of variation for precision) % 1.2 - % 3.5 arasında değişmektedir. Test, blank limiti (LoB) $\leq 2,50$ ng/dl (0,087 nmol/l), algılama limiti (LoD) $\leq 5,00$ ng/dl (0,17 nmol/l) ve tespit limiti (LoQ) $\leq 7,00$ ng/dl (0,24 nmol/l) olacak şekilde tasarlanmıştır.

Androstenedion ve 17-alfa-hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeyleri ; Sıvı kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi (LC-MS/MS) metodolojisi ile Agilent 6460 kütle spektrometresi (Agilent 6460 Series Triple Quadrupole LC/MS; Agilent Technologies, Amerika) cihazında çalışılmaktadır. 17-alfa-hidroksiprogesteron (17-OHP) ölçümü için, doğruluktan sapma katsayı değişimi (coefficient of variation for bias) % 3.4 - % 5.1 arasında değişmekte iken, kesinlik katsayı değişimi ise (coefficient of variation for precision) % 0.99 - % 5.98 arasında değişmektedir. Test, algılama limiti (LoD) $\leq 0,021$ ng/ml ve tespit limiti (LoQ) $\leq 0,1$ ng/ml olacak şekilde tasarlanmıştır. Androstenedion ölçümü için, doğruluktan sapma katsayı değişimi (coefficient of variation for bias) % 0.32 - % 1.80 arasında değişmekte iken, kesinlik katsayı değişimi ise (coefficient of variation for precision) % 1.06 - % 6.25 arasında değişmektedir. Test, algılama limiti (LoD) $\leq 0,009$ ng/ml ve tespit limiti (LoQ) $\leq 0,1$ ng/ml olacak şekilde tasarlanmıştır.

4 BULGULAR

4.1 ÇALIŞMA GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Endokrinolojisi BD öğretim üyesi tarafından 1 Mart 2016 – 30 Haziran 2021 tarihleri arasında puberte bulgularının başlamış olması nedeniyle başvuran 6-10 yaş arası 1017 çocuk (938 kız, 79 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubunun yıllara göre cinsiyet dağılımı **Şekil 4**'te ve klinik özellikleri **Tablo 7**'de verilmiştir.



Şekil 4. Çalışma grubunun yıllara göre ve cinsiyete göre dağılımı

COVID-19 öncesi ve COVID-19 pandemisi dönemleri karşılaştırıldığında cinsiyet oranında fark saptanmamıştır.

Çalışma grubundaki erkek olguların (n=79) yaş ortalaması 8.5 ± 0.9 (aralık 6.5-9.9) idi. COVID-19 öncesi ve pandemisi döneminde başvuru yaşı benzer saptanmıştır (sırasıyla 8.5 ± 0.9 ve 8.4 ± 0.9 , $p=.714$). Erkek olguların %65.8'sinin (n=52) başvuradaki yaşı 9.0 yaş altında idi. Bu oran da COVID-

19 öncesi ve pandemisinde benzer saptandı (sırasıyla %64.7 ve %67.9, $p=.778$). Çalışma grubundaki kız olguların ($n=938$) yaş ortalaması 8.4 ± 0.9 (aralık 6.0-9.9) idi. COVID-19 öncesi ve pandemisi döneminde başvuru yaşı benzer saptanmıştır (sırasıyla 8.4 ± 0.9 ve 8.4 ± 0.9 , $p=.720$). Kız olguların %29.8'inin ($n=280$) başvuradaki yaşı 8.0 yaş altında idi. Bu oran da COVID-19 öncesi ve sonrası benzer saptandı (sırasıyla %30.3 ve %29.0, $p=.684$).

Tüm çalışma grubunun doğum özellikleri de değerlendirilmiştir. Olguların ($n=1017$) doğumda gestasyon yaşı ortalaması 37.9 ± 1.4 hafta (ortanca 38.0, aralık 28.0-42.0) idi. Prematürite oranı %10.5 iken geç preterm doğum oranı %8.9 saptanmıştır. Olguların doğum ağırlığı ($n=984$) 900-4520 g arasında değişmekte idi ve olguların %6.9'unda düşük doğum ağırlığı, %1.5'inde de makrozomi saptanmıştır. Doğum ağırlığı SDS ortalaması -0.1 ± 0.8 (ortanca -0.3, aralık -3.8-3.8) idi. SGA oranı %3.3 ($n=32$), LGA oranı %6.4 ($n=63$) saptanmıştır. SGA doğan bebeklerde prematürite oranı (%25.0) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<.001$).

Çalışma grubunda çoğul gebelik oranı %2.0 saptanmıştır. Gebeliklerin %3.1'inde yardımcı üreme tekniği (YÜT) kullanım öyküsü mevcuttu. Çoğul gebeliklerde YÜT oranı (%26.3) anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<.001$).

Doğum özellikleri açısından COVID-19 öncesi ve sonrası gruplar arasındaki karşılaştırmalar **Tablo 7**'de verilmiştir, istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tüm çalışma grubunun aile özellikleri de değerlendirilmiştir. Anamnez bilgilerine dayanılarak yapılan değerlendirmede aile erken puberte olma oranı

%4.3 (n=44) olarak saptanmıştır. Bu olguların 34'ünde annede 10 yaşından önce menarş, 4'ünde kardeşinde GnRHa tedavisi alma öyküsü mevcuttur. Erken puberte öyküsü olan 6 olgunun dağılımı ise 1°kuzen (n=3), teyze (n=2) ve babaanne (n=1) olarak sıralanmıştır.

Çalışma grubunda (n=1017) anne boyu ortalaması 163.3 ± 5.8 cm, baba boyu ortalaması 177.8 ± 6.3 cm; HB SDS ortalaması ise 0.2 ± 0.8 (ortanca 0.1, aralık -2.9 – 3.0) idi. Tüm olgularda anne menarş yaşı ortalaması 12.3 ± 1.1 (aralık 9.0-17.0) idi. Anne boyu ile anne menarş yaşı arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0.264$, $p<0.001$).

Aile özellikleri açısından COVID-19 öncesi ve pandemisi grupları arasındaki karşılaştırmalar **Tablo 7'**de verilmiştir, istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışma grubunun başvuru antropometrik özellikleri değerlendirilmiştir. Başvuruda boy SDS ortalaması 0.8 ± 1.1 (ortanca 0.8, aralık -2.5 – 4.5) idi. Olguların %0.5'inde (n=5) boy -2 SDS'nin altında (boy kısalığı), %13'ünde (n=132) boy +2 SDS'nin üzerinde (uzun boyluluk) idi. Boy SDS – HB SDS farkı ortalaması 0.7 ± 1.0 (ortanca 0.6, aralık -2.3 – 4.4) idi. Boy SDS – HB SDS farkı olguların %4.2'sinde (n=43) -1'in altında (negatif patolojik sapma), %34.8'inde (n=354) ise +1'in üzerinde (pozitif patolojik sapma) saptanmıştır. COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplar arasındaki karşılaştırmalar **Tablo 7'**de verilmiştir.

Başvuruda VKİ SDS ortalaması 0.6 ± 1.0 (ortanca 0.6, aralık -3.6 – 4.2) idi. Olgular VKİ SDS değerine göre gruplandırıldığında %63.6 normal, %28.0 fazla tartılı, %8.0 obez, %0.4 düşük tartılı olarak değerlendirilmiştir. Fazla

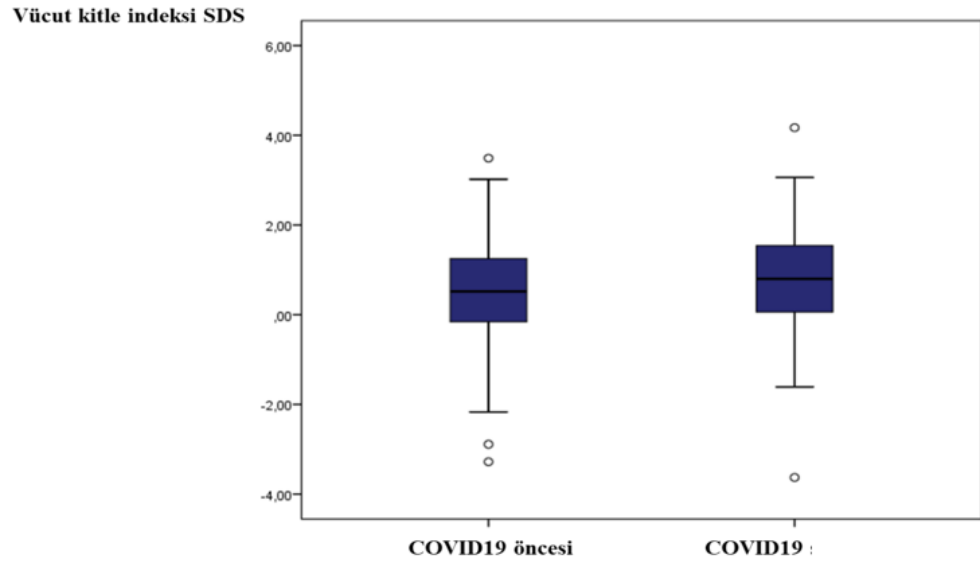
tartılı ve obez grup birlikte değerlendirildiğinde tüm olguların %36.0'ının bu grupta olduğu görülmüştür. VKİ SDS değeri açısından COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla 0.5 ± 1.0 ve 0.8 ± 1.0 , $p < 0.001$) (**Şekil 5**). Obezite oranı COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi sırasıyla %7.7 ve %8.6 ($p < 0.001$), obez ve fazla tartılı (VKİ > 1 SDS) oranı ise sırasıyla %31.5 ve %45.5 ($p < 0.001$) saptanmıştır (**Tablo 7**).

Doğum ağırlığı SDS ile başvuru antropometrisi arasında yapılan değerlendirmede; boy SDS ile doğum ağırlığı SDS arasında zayıf düzeyde olmakla birlikte anlamlı bir pozitif korelasyon ($r = 0.071$, $p = 0.026$) saptanmış, VKİ SDS ile doğum ağırlığı SDS arasında korelasyon saptanmamıştır ($r = 0.042$, $p = 0.186$). SGA ve AGA grupları karşılaştırıldığında ise boy SDS ve VKİ SDS ortalamaları benzer bulunmuştur.

Tablo 7. Tüm olguların yıllara ve COVID-19 gruplarına göre özellikleri

	COVID-19 öncesi				COVID-19	COVID-19	
	2016-2017 (n=186)	2017- 2018 (n=154)	2018- 2019 (n=174)	2019- 2020 (n=178)	öncesi 2016-2020 (n=692)	pandemisi 2020-2021 (n=325)	p*
Kız/Erkek n (%)	172(92.5) /14 (7.5)	143(92.9) /11 (7.1)	157(90.2) /17 (9.8)	169(94.9) /9 (5.1)	641 (92.6) /51 (7.4)	297 (91.4) /28 (8.6)	.515
Yaş, yıl ort±SD (aralık)	8.4±0.9 (6.1-9.9)	8.5±0.9 (6.2-9.9)	8.4±0.9 (6.0-9.9)	8.3±0.9 (6.1-9.9)	8.4±0.9 (6.0-9.9)	8.4±0.9 (6.0-9.9)	.800
Ailede erken puberte öyküsü n (%)	8 (4.3)	6 (3.9)	5 (2.9)	7 (3.9)	26 (3.8)	18 (5.5)	.204
Doğum ile ilgili özellikler							
YÜT n (%)	7 (3.8)	6 (3.9)	4 (2.3)	6 (3.4)	23 (3.3)	9 (2.8)	.620
Çoğul gebelik n (%)	6 (3.2)	1 (0.6)	4 (2.3)	1 (0.6)	12 (1.7)	8 (2.5)	.448
Gestasyon yaşı, hafta ort±SD (aralık)	37.8±1.5 (28.0-42.0)	38.0±1.2 (30.0-41.0)	37.8±1.5 (29.0-41.0)	37.9±1.4 (32.0-41.0)	37.9±1.4 (28.0-42.0)	37.9±1.6 (30.0-42.0)	.748
Prematürite n (%)	22 (11.8)	7 (4.5)	18 (10.3)	22 (12.4)	69 (10.0)	38 (11.6)	.431
Doğum ağırlığı, g ort±SD (aralık)	3007±395	3005±380	2982±371	3030±359	3007±376 (900-4520)	2988±389 (1000-4500)	.473
Düşük doğum ağırlığı n (%)	10 (5.5)	11 (7.4)	13 (7.9)	8 (4.6)	42 (6.1)	28 (9.0)	.300
Makrozomi n (%)	2 (1.1)	3 (2.0)	1 (0.6)	5 (2.9)	11 (1.6)	4 (1.3)	
Doğum ağırlığı SDS ort±SD (aralık)	0.0±0.8	-0.2±0.8	-0.1±0.8	0.0±0.8	-0.1±0.8	-0.1±0.8	.383
SGA n (%)	3 (1.6)	7 (4.7)	7 (4.7)	4 (2.3)	21 (3.0)	11 (3.5)	.804
LGA n (%)	15 (8.2)	7 (4.7)	11 (6.7)	12 (6.9)	45 (6.5)	18 (5.8)	
Antropometrik özellikler							
Boy SDS ort±SD	0.9±1.1	0.8±1.1	0.8±1.1	0.8±1.1	0.8±1.0	0.8±1.1	.663
HB SDS ort±SD	0.0±0.8	0.2±0.8	0.2±0.8	0.2±0.8	0.1±0.8	0.2±0.9	.257
Boy – HB SDS farkı ort±SD	0.9±1.1	0.6±1.1	0.6±1.0	0.6±0.9	0.7±1.0	0.6±1.0	.158
VKİ SDS ort±SD	0.5±1.0	0.6±1.0	0.5±1.0	0.5±1.0	0.5±1.0	0.8±1.0	<.001
VKİ > 1 SDS n (%)	67 (36.0)	50 (32.5)	57 (32.8)	44 (24.7)	218 (31.5)	148 (45.5)	<.001

*COVID-19 öncesi ve sonrası dönemin karşılaştırması ile elde edilen p değeridir.



Şekil 5. COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplarının vücut kitle indeksi SDS değerleri

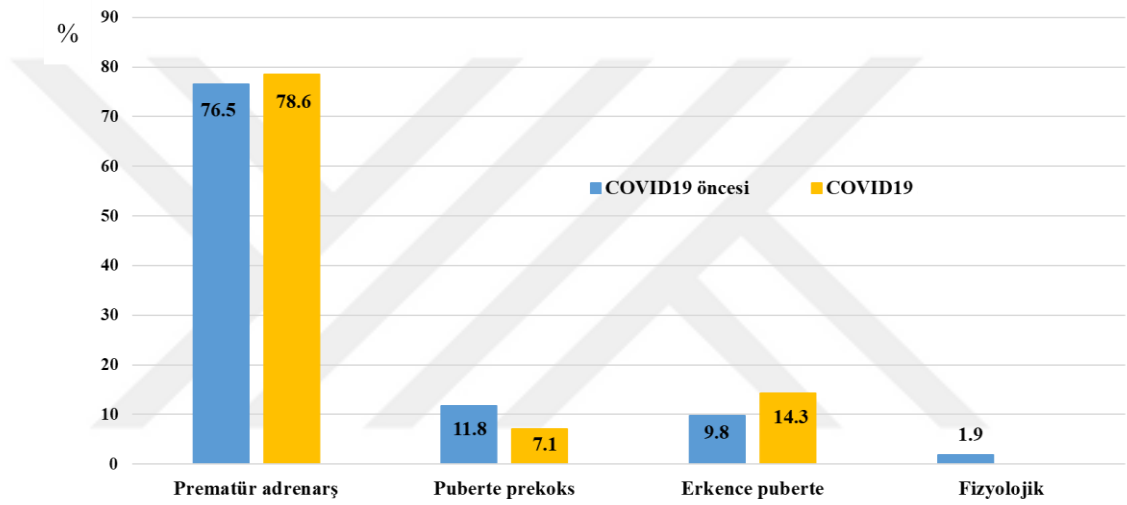
4.2. ERKEK OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışma grubunda yer alan 79 erkek olgunun (yaş ortalaması 8.5 ± 0.9) 72'sinde (%91.1) pubik kıllanma mevcuttu. Olguların öyküsü değerlendirildiğinde pubik kıllanma başlama (pubarş) yaşı 7.7 ± 0.7 idi. Aksillada kıllanma olguların %32.9'unda vardı. Aksillada kıllanma başlama yaşı ise 7.8 ± 0.6 idi. Olguların 24'inde (%30.4) ise hem pubik hem aksillada kıllanma vardı. Başvuruda boy SDS 1.1 ± 1.0 , boy SDS – hedef boy SDS farkı 0.9 ± 1.0 idi. VKİ SDS 0.9 ± 1.1 , VKİ > 1 SDS oranı %44.3 saptandı. Kemik yaşı değerlendirilen 52 olgunun kemik yaşı ortalaması 9.1 ± 1.5 idi ve bu olgularda kemik yaşı – takvim yaşı farkı 0.4 ± 1.0 saptandı. Erkek olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplardaki klinik özellikleri **Tablo 8**'de verilmiştir.

Tablo 8. Erkek olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplara göre klinik özellikleri

	COVID-19 öncesi 2016-2020 (n=51)	COVID-19 pandemisi 2020-2021 (n=28)	p
Yaş, yıl, ort±SD (ortanca)	8.5±0.8 (8.7)	8.4±0.9 (8.3)	.714
Prematürite n (%)	6 (11.8)	3 (10.7)	.601
Doğum ağırlığı SDS ort±SD (ortanca)	-0.4±0.9 (-0.6)	-0.2±0.9 (-0.5)	.424
SGA n (%)	4 (7.8)	2 (7.1)	.914
Boy SDS, ort±SD (ortanca)	1.3±1.0 (1.2)	0.7±0.8 (0.8)	.004
HB SDS ort±SD (ortanca)	0.3±0.6 (0.2)	0.1±0.8 (0.0)	.124
Boy – HB SDS farkı ort±SD (ortanca)	1.0±0.9 (1.0)	0.6±1.0 (0.5)	.071
VKİ SDS ort±SD (ortanca)	0.8±1.1 (0.8)	1.0±1.3 (1.0)	.059
VKİ > 1 SDS n (%)	20 (39.2)	15 (53.6)	.219
Tanner evre (Testis) n (%)			
Evre 1	37 (72.5)	21 (75.0)	.814
Evre 2	14 (27.5)	7 (25.0)	
Evre 3	0 (0.0)	0 (0.0)	
Evre 4-5	0 (0.0)	0 (0.0)	
Tanner evre (Pubik kıllanma) n (%)			
Evre 1	7 (13.7)	0 (0.0)	.118
Evre 2	34 (66.7)	21 (75.0)	
Evre 3	10 (19.6)	7 (25.0)	
Evre 4-5	0 (0.0)	0 (0.0)	
KY ort±SD (ortanca)	9.3±1.4 (9.0)	8.6±1.5 (8.5)	.114
KY – TY farkı ort±SD (ortanca)	0.6±1.0 (0.4)	0.2±1.0 (-0.1)	.164

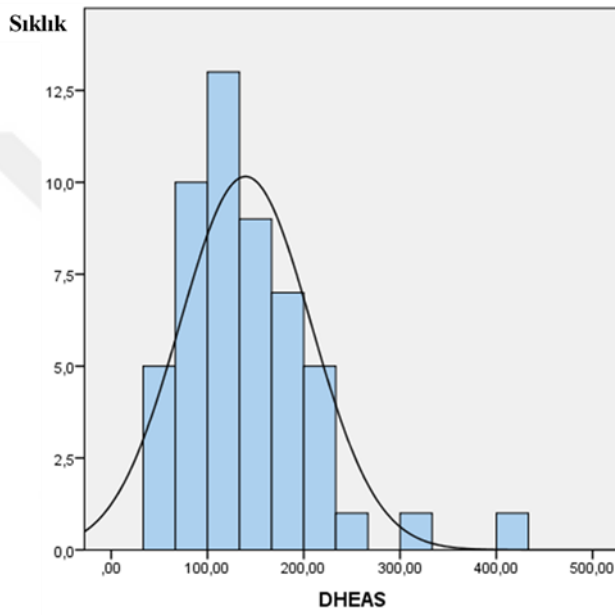
Erkek olguların tanısal dağılımı sırasıyla PA (%77.2), EP (%11.4), PP (%10.1) ve fizyolojik puberte (%1.3) idi. Olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemlere göre tanısal dağılımı grafiği **Şekil 6**'da verilmiştir. Erkek olgularda dönemler arasında tanısal dağılımda anlamlı fark saptanmamıştır ($p=.739$).



Şekil 6. Erkek olgularda COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemlere göre tanısal dağılım

Erkek olgularda 61 PA tanılı olgu değerlendirilmiştir. PA tanılı erkek olguların başvuru yaşı ortalaması 8.3 ± 0.8 idi. Pubarş yaşı 7.5 ± 0.6 idi. Olguların boy ortalaması 1.0 ± 1.0 , boy SDS – hedef boy SDS farkı 0.8 ± 0.9 ve VKİ SDS 0.9 ± 1.1 idi. Kemik yaşı değerlendirilen 37 olgunun kemik yaşı – takvim yaşı farkı 0.4 ± 1.0 yıl saptandı. DHEAS düzeyi değerlendirilen 52 olgunun DHEAS ortalama düzeyi 139.5 ± 68.1 $\mu\text{g/dL}$ idi. Olguların DHEAS düzeyi dağılımı **Şekil 7**'de verilmiştir. DHEAS değeri >130 $\mu\text{g/dL}$ olan olgular

ile olmayan olgular arasında başvuru klinik özellikleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. VKİ SDS >1 olan olgular ile olmayan olgular boy SDS ve kemik yaşı açısından anlamlı fark saptanmazken, boy SDS- hedef boy SDS farkı obez-fazla tartılı olgularda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.1 ± 0.8 ve 0.6 ± 1.0 , $p=.043$).

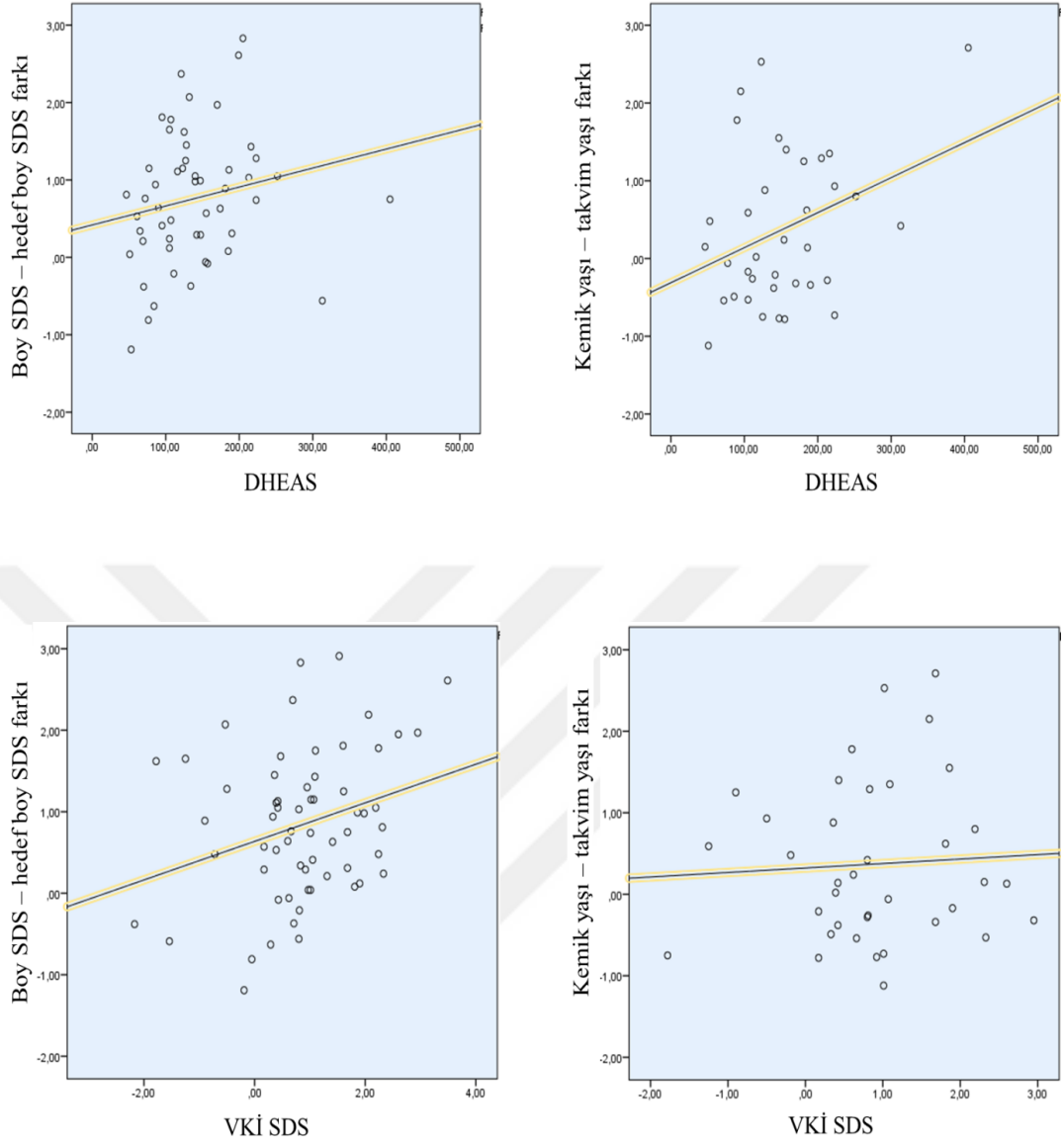


Şekil 7. Prematür adrenarş tanılı erkek olgularda DHEAS düzeyi dağılımı

Tablo 9. PA tanılı erkek olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplara göre özellikleri

	COVID-19 öncesi 2016-2020 (n=34)	COVID-19 pandemisi 2020-2021 (n=27)	P
Yaş, yıl, ortalama±SD	8.3±0.9	8.2±0.8	.574
Adrenarş başlama yaşı yıl, ortalama±SD	7.5±0.7	7.6±0.6	.761
Boy SDS, ortalama±SD	1.2±1.0	0.6±0.8	.011
Boy – HB SDS farkı ortalama±SD	1.0±0.9	0.5±0.8	.037
VKİ SDS ortalama±SD	0.8±1.1	1.0±1.1	.447
VKİ > 1 SDS n (%)	14 (35.9)	13 (59.1)	.080
KY ortalama±SD	9.2±1.6	8.2±1.1	.054
KY -TY farkı ortalama±SD	0.5±1.0	0.1±0.8	.217
DHEAS, µg/dL, ortalama±SD	146.1±76.8	128.1±49.1	.365
Androstenodion, ng/mL ortalama±SD	0.5±2.0	0.2±0.3	.466

PA'lı erkek olgularda DHEAS ile boy SDS – hedef boy SDS arasında korelasyon saptanmazken ($r=.195$, $p=.167$), DHEAS ile kemik yaşı – takvim yaşı farkı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=.337$, $p=.044$). VKİ SDS ile boy SDS – hedef boy SDS arasında pozitif korelasyon saptanırken ($r=.289$, $p=.024$), VKİ SDS ile kemik yaşı – takvim yaşı farkı arasında korelasyon saptanmamıştır ($r=.058$, $p=.733$) (Şekil 8).



Şekil 8. PA'lı erkek olgularda DHEAS ve VKİ SDS'nin antropometrik parametrelerle korelasyonu

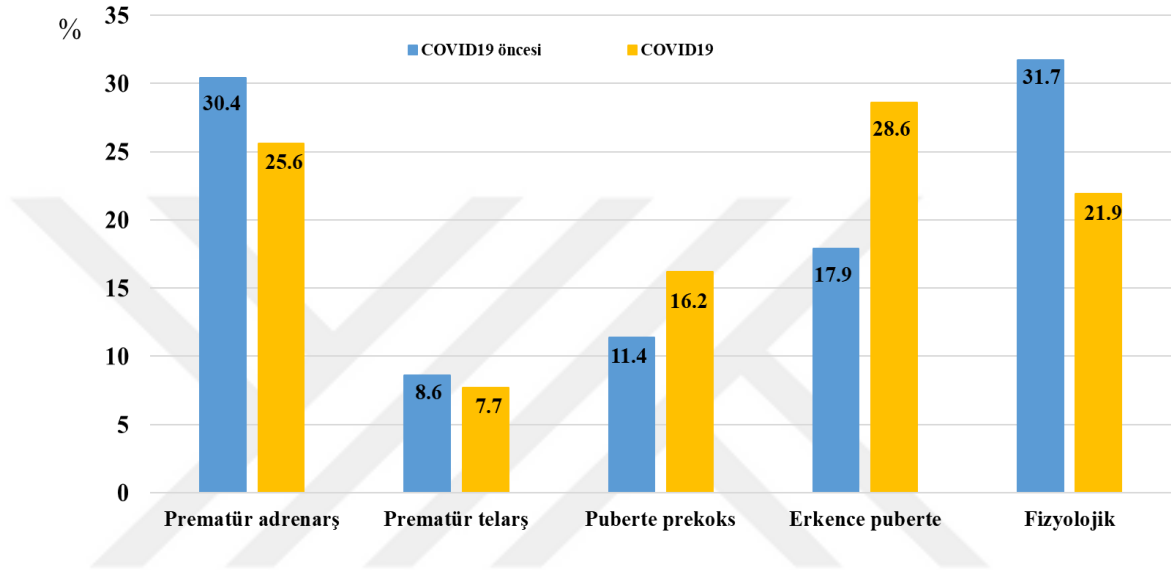
4.3. KIZ OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışma grubunda yer alan 938 olgunun (yaş ortalaması 8.4 ± 0.9 yıl) 631'inde (%67.3) meme gelişimi mevcuttu. Olguların öyküsü değerlendirildiğinde meme gelişimi başlama (telarş) yaşı 8.0 ± 0.7 idi. Pubik kıllanma olguların 657'sinde (%70) mevcuttu. Pubik kıllanma başlama (pubarş) yaşı 7.6 ± 0.8 idi. Aksillada kıllanma olguların %40.2'sinde vardı. Aksillada kıllanma başlama yaşı ise 7.8 ± 0.7 idi. Olguların 408'inde (%43.5) ise hem telarş hem de adrenarş vardı. Başvuruda boy SDS 0.8 ± 1.1 , boy SDS – hedef boy SDS farkı 0.6 ± 1.0 idi. Boy kısalığı ve uzun boyluluk oranı sırası ile %0.5 ve %12.5 idi. VKİ SDS 0.6 ± 1.0 , VKİ > 1 SDS oranı %34.9 saptandı. KY değerlendirilen 652 olgunun kemik yaşı ortalaması 9.3 ± 1.4 idi ve bu olgularda KY-TY farkı 0.9 ± 1.0 saptandı. Kız olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplardaki klinik özellikleri **Tablo 10**'da verilmiştir.

Tablo 10. Kız olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplara göre klinik özellikleri

	COVID-19 öncesi 2016-2020 (n=641)	COVID-19 sonrası 2020-2021 (n=297)	P
Yaş, yıl, ort±SD (ortanca)	8.4±0.9 (8.6)	8.4±0.9 (8.6)	.720
Prematürite n (%)	63 (9.8)	35 (11.8)	.362
Doğum ağırlığı SDS ort±SD (ortanca)	-0.1±0.8 (-0.2)	-0.1±0.8 (-0.2)	.255
SGA n (%)	17 (2.7)	9 (3.2)	.842
Boy SDS, ort±SD (ortanca)	0.8±1.1 (0.8)	0.8±1.0 (0.7)	.790
HB SDS ort±SD (ortanca)	0.1±0.8 (0.1)	0.2±0.9 (0.2)	.129
Boy – HB SDS farkı ort±SD (ortanca)	0.7±1.0 (0.6)	0.6±1.0 (0.6)	.318
VKİ SDS ort±SD (ortanca)	0.5±1.0 (0.5)	0.8±1.0 (0.8)	<.001
VKİ > 1 SDS n (%)	196 (30.6)	131 (44.1)	<.001
Tanner evre (Meme) n (%)			
Evre 1	234 (36.5)	84 (28.3)	.004
Evre 2	237 (37.0)	113 (38.0)	
Evre 3	170 (26.5)	97 (32.7)	
Evre 4-5	0 (0.0)	3 (1.0)	
Tanner evre (Pubik kıllanma) n (%)			
Evre 1	199 (31.0)	82 (27.6)	.001
Evre 2	299 (46.6)	111 (37.4)	
Evre 3	141 (22.0)	104 (35.0)	
Evre 4-5	2 (0.4)	0 (0.0)	
Başvuruda menarş n (%)	2 (0.3)	7 (2.4)	.006
KY ort±SD (ortanca)	9.3±1.4 (9.0)	9.4±1.4 (9.0)	.358
KY – TY farkı ort±SD (ortanca)	0.9±1.0 (0.8)	0.9±1.0 (0.8)	.644

Kız olguların tanısal dağılımı sırasıyla PA (%28.9), fizyolojik puberte (%28.6), EP (%21.3), PP (%12.9), PT (%8.3) idi. Olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemlerine göre tanısal dağılımı grafiği **Şekil 9**'da verilmiştir. Kız olgularda dönemler arasında tanısal dağılımda anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). EP ve PP olgularının oranında anlamlı bir artış gözlenmiştir.



Şekil 9. Kız olgularda COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemlerine göre tanısal dağılım

PA ve fizyolojik puberte olguları dışlanarak, sadece PT, EP ve PP olguları ($n=399$) değerlendirildiğinde olguların yaş ortalaması 8.4 ± 0.8 yıl idi. Olguların %91.7'sinde KY, %79.9'unda pelvik USG, %92.7'sinde bazal gonadotropinler ve E2 düzeyi çalışılmıştı. GnRH uyarı testi bu olguların %9.8'sinde yapılmıştı, tedavi başlananlarda GnRH testi yapılma oranı anlamlı olarak yükseldi (%15.7 ve %5.3, $p<0.001$). Bu olguların COVID-19 dönemlerine göre karşılaştırması **Tablo 11**'de verilmiştir.

Tedavi başlanan olguların tedavi başlangıcındaki yaş ortalaması 8.7 ± 0.6 yıl idi, COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemleri karşılaştırıldığında

anlamli fark saptanmadı ($p=.849$). Tedavi başlananlarda boy SDS ortanca değeri 0.9, boy SDS – HB SDS farkı ortanca değeri 0.9, VKİ SDS ortanca değeri 0.7, KY – TY farkı ortanca değeri 1.4 yıl, LH ve estradiol ortanca değeri sırasıyla 0.8 ve 27.7 idi. Pelvik USG’de tedavi başlanan olguların %94.5’inde overler pubertal boyutta, %71.9’unda da uterus pubertal boyutta rapor edilmişti.

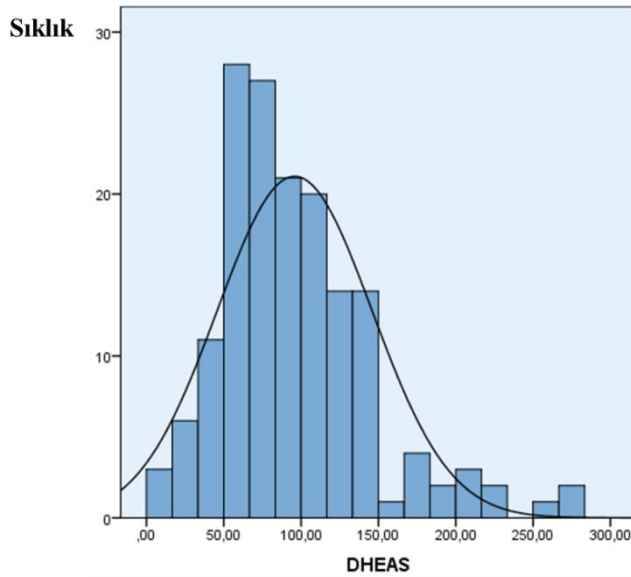
Menarş ile başvuru oranı gruplar kıyaslandığında pandemi döneminde anlamli olarak yüksek saptandı ($p=.006$).

Tablo 11. PT, EP ve PP tanılı kız olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplara göre klinik özellikleri

	COVID-19 öncesi 2016-2020 (n=243)	COVID-19 pandemisi 2020-2021 (n=156)	p
Yaş, yıl, ort±SD	8.3±0.8	8.5±0.8	.082
Telariş yaşı, yıl, ort±SD	7.7±0.6	7.8±0.7	.292
Anne menarş yaşı, yıl, ort±SD	12.2±1.2	12.2±1.1	.734
Boy SDS, ort±SD	1.0±1.0	1.0±1.1	.593
Boy – HB SDS farkı ort±SD	0.9±0.9	0.7±1.0	.034
VKİ SDS ort±SD	0.6±0.9	0.8±0.9	.039
VKİ > 1 SDS n (%)	78 (32.1)	69 (44.2)	.014
KY ort±SD	9.5±1.5	9.5±1.4	.902
KY – TY farkı ort±SD	1.2±1.0	1.1±1.0	.211
LH, mIU/mL, ort±SD	0.8±1.2	1.3±1.7	.004
FSH, mIU/mL, ort±SD	3.4±2.1	4.2±2.3	.001
Estradiol, mIU/mL, ort±SD	24.4±17.8	28.0±17.8	.059
Uterus uzun eksen mm, ort±SD	36.6±8.6	35.7±10.3	.435
Pubertal uterus oranı n (%)	128 (64.0)	74 (62.2)	.745
Pubertal over oranı n (%)	175 (84.5)	120 (91.6)	.039
GnRH testi n (%)	29 (11.9)	10 (6.4)	.048
Pik LH mIU/mL, ort±SD	9.3±9.7	9.6±10.7	.920
GnRHa tedavisi n (%)	94 (38.7)	78 (50.0)	.017

Kız olgularda 271 PA tanılı olgu değerlendirilmiştir. PA tanılı kız olguların başvuru yaşı ortalaması 7.8±0.8 idi. Pubarş yaşı 7.1±0.7 idi. Olguların boy ortalaması 0.8±1.1, boy SDS – hedef boy SDS farkı 0.6±1.0 ve VKİ SDS 0.7±1.0 idi. KY değerlendirilen 141 olgunun KY-TY farkı 0.7±0.9 yıl saptandı. DHEAS düzeyi değerlendirilen 159 olgunun DHEAS ortalama

düzeyi $95.8 \pm 50.1 \mu\text{g/dL}$ idi. Olguların DHEAS düzeyi dağılımı **Şekil 10**'da verilmiştir. DHEAS değeri $>130 \mu\text{g/dL}$ olan olgular ile olmayan olgular arasında başvuru boy ve VKİ SDS açısından anlamlı fark saptanmazken, boy SDS – HB SDS farkı (0.5 ± 1.0 ve 1.0 ± 0.9 , $p=.010$), KY (8.1 ± 1.1 ve 8.8 ± 1.3 , $p=.007$) ve KY – TY farkı (0.6 ± 0.8 ve 1.0 ± 1.1 , $p=.032$), DHEAS $>130 \mu\text{g/dL}$ olan olgularda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. VKİ SDS >1 olan olgular ile olmayan olgular karşılaştırıldığında VKİ SDS >1 olan olguların başvuru yaşlarının anlamlı olarak düşük olduğu (7.9 ± 0.8 ve 7.6 ± 0.7 , $p=.008$), boy SDS (0.5 ± 1.1 ve 1.2 ± 1.0 , $p<.001$), boy SDS – hedef boy SDS farkı (0.3 ± 1.0 ve 0.9 ± 1.0 , $p<.001$) ve KY-TY farkının (0.6 ± 0.8 ve 1.0 ± 1.0 , $p=.007$) anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

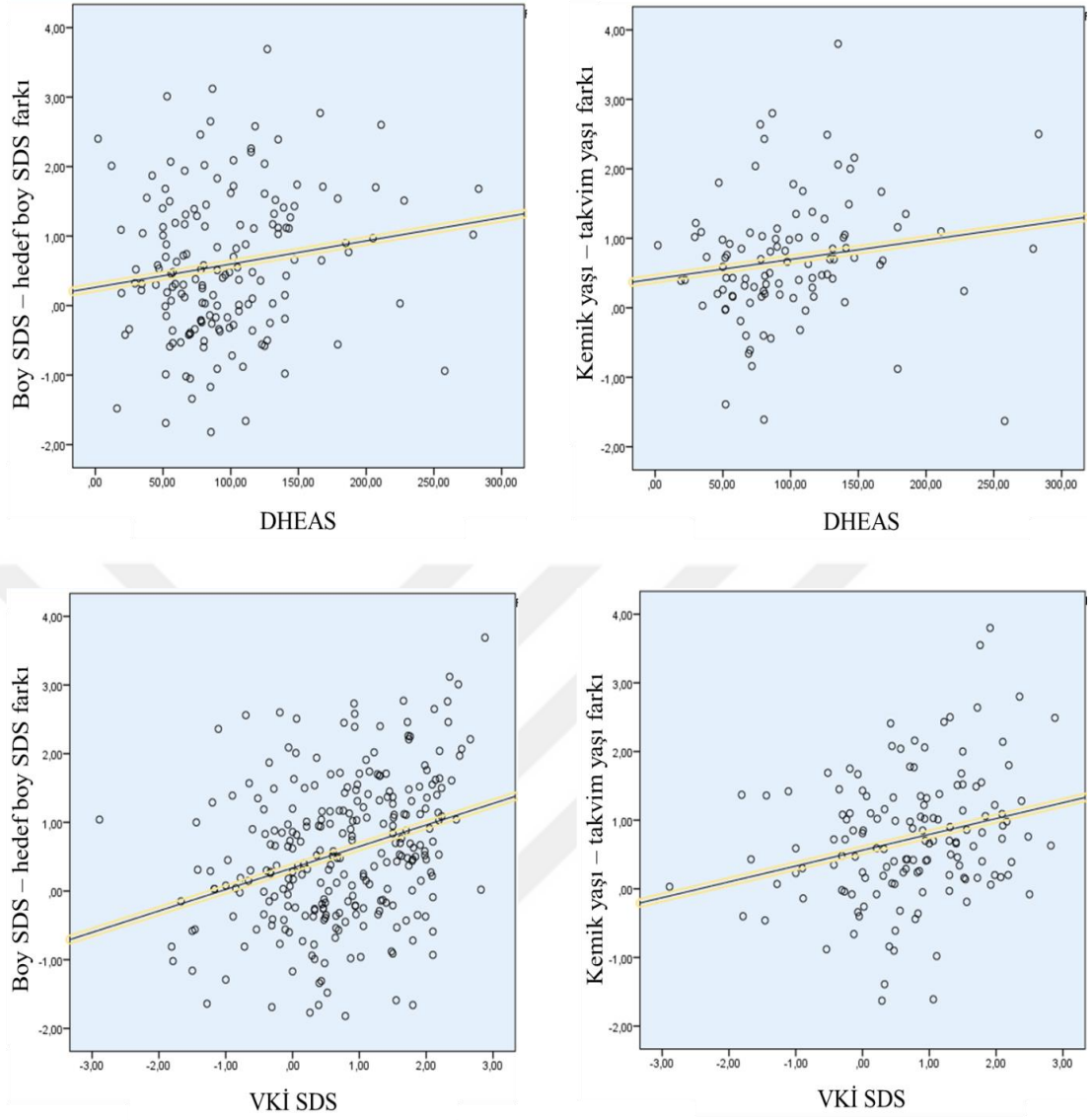


Şekil 10. Prematür adrenarş tanılı kız olgularda DHEAS düzeyi dağılımı

Tablo 12. PA tanılı kız olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplara göre özellikleri

	COVID-19 öncesi 2016-2020 (n=195)	COVID-19 pandemisi 2020-2021 (n=76)	P
Yaş, yıl, ort±SD	7.8±0.8	7.7±0.7	.563
Boy SDS, ort±SD	0.8±1.1	0.8±1.1	.979
Boy – HB SDS farkı ort±SD	0.5±1.1	0.6±0.9	.443
VKİ SDS ort±SD	0.6±1.1	1.0±0.9	.008
VKİ > 1 SDS n (%)	71 (36.4)	40 (52.6)	.015
KY ort±SD	8.5±1.3	8.4±1.2	.638
KY – TY farkı ort±SD	0.7±0.9	0.8±1.1	.631
DHEAS, µg/dL, ort±SD	95.3±50.5	97.2±49.5	.830
Androstenodion, ng/mL ort±SD	0.9±3.1	0.3±0.2	.356

PA'lı kız olgularda DHEAS ile boy SDS – HB SDS arasında ($r=.159$, $p=.045$) ve DHEAS ile KY arasında ($r=.303$, $p=.002$) pozitif korelasyon saptanmıştır. VKİ SDS ile ise boy ($r=.307$, $p<.001$), boy SDS – HB SDS ($r=.312$, $p<.001$) ve KY-TY farkı ($r=.260$, $p=.002$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Şekil 11).



Şekil 11. PA'lı kız olgularda DHEAS ve VKİ SDS'nin antropometrik parametrelerle korelasyonu

5 TARTIŞMA

Pubertenin zamanlaması son birkaç yüz yıl içinde çarpıcı biçimde değişmiştir. Tarihsel veriler de 1800'lerden 1900'lerin ortalarına kadar ergenliğin başlangıç yaşında öne kayma olduğunu göstermektedir (145). Daha yeni olarak 1994 yılında yapılan bir araştırmada, telarşın erkene kaydığı ile ilgili yeterli kanıt olduğu; ancak, bu durumun menarş için geçerli olmadığını ve erkeklerde pubertenin erkene kaydığına dair yeterli kanıt bulunmadığı sonucuna varılmıştır (40). Kopenhag Puberte Çalışması'nda araştırmacılar, 1991 yılına kıyasla 2006 yılında, telarşın bir yıl önce başladığını ve VKİ veya hormon düzeyleri ile açıklanamayan pubertedeki bu erken eğilimde başka etkenlerin de rolü olduğunu öne sürmüşlerdir (146). Daha sonra yapılan birçok çalışmada telarş yaşının daha erkene kaydığı doğrulanmıştır (147,148).

Geçtiğimiz yüzyılın ikinci yarısından itibaren puberte yaşı ile ilgili bir değişiklik olmadığına dair bildiriler olmasına rağmen COVID-19 pandemisinin başladığı 2020 yılının ikinci yarısından itibaren çocuk endokrinolojisi kliniklerine başvuran erken puberte olgularının artışı tüm klinisyenlerin dikkatini çekmektedir. On yaş altında menarş olgularının hissedilir düzeyde arttığı da gözlenmektedir. Bu gözlemler nedeniyle bu çalışma planlanmıştır.

Tek merkezde yapılan bu çalışmada, önceki dört yıla göre başvuru sayısının iki katına çıktığı görülmektedir. Bu artış tek merkez verisi olması nedeniyle bir epidemiyolojik veri oluşturamaz; ancak artış konusunda fikir vermektedir. Başvuru sayısının artışının nedenleri arasında taraflılık (*bias*) oluşturabilecek durumlar; diğer kurumlara başvuruda COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle endişe duyma ile aileler arasında erken ergenlik ile endişelerin konuşuluyor olması ve farkındalığın artışı gibi nedenler yer alabilir. Ancak, aşağıda tartışacağımız başvuran olguların özelliklerindeki farklılık, özellikle menarş ile başvuran olgu sayısının anlamlı fazla olması çalışmamızın önemli sonuçları arasındadır.

Puberteyi etkileyen bireylere özgü intrinsik etkenler vardır. İntrauterin büyüme, doğum ağırlığının ve erken ağırlık artış hızının pubertal gelişim üzerindeki etkileriyle ilgili çalışmalar her geçen gün artmaktadır. SGA doğan

kız çocuklarında, puberte başlangıç yaşı ve menarş yaşının erkene kayma eğiliminde olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur (149). Bir çalışmada, gebelik yaşına göre küçük (SGA) doğan kızlarda idiyopatik santral puberte prekoks için bağımsız bir risk etkeni olduğu bulunmuştur (150). Avusturalya’da yapılan prenatal ve postnatal etkenlerin menarş yaşına etkisini inceleyen prospektif bir kohort çalışmasında; gebeliğin 18. haftasından 12-14 yaşına kadar 776 kız olgu izlenmiştir. İzlenen olgularda menarş olan 349’unun ortalama menarş yaşları 9.4-14.6 yıl arasında değiştiği belirtilmiştir. Menarş gerçekleşmeyen 427 olgunun ise yaş ortalaması 10.6 (10.1–14.3) yıl olarak bildirilmiştir. Menarş gerçekleşen grup içerisinde SGA doğan olgularda menarş yaşının AGA ve LGA olan gruba göre anlamlı olarak erken ($p<.001$) olduğu belirtilmiştir (56). Kurtoğlu ve arkadaşları; 11 hastanenin perinatoloji servis kayıtlarını incelemiş ve doğum haftası 28-41 arasında değişen, 4750 canlı ve tekil doğan bebeğin antropometrik özelliklerini araştırmışlardır. Bu çalışmada Türk bebeklerinde; SGA, AGA ve LGA doğum oranını sırası ile %10.1, %79.1 ve %10.8 olarak bulunmuştur (139). Çalışmamızda prematürite oranı %10.5, geç preterm doğum oranı %8.9 saptandı. Olguların doğum ağırlığı 900-4520 g arasında ve olguların %6.9’u düşük doğum ağırlığına sahipti, %1.5’i ise makrozomikti. SGA oranı %3.3, LGA oranı %6.4 saptanmıştır. SGA doğan bebeklerde prematürite oranı anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Çalışmada yer alan olgularda SGA ve LGA doğum oranları genel toplum ortalamasından daha yüksek değildi.

Çalışma grubunda çoğul gebelik oranı %2.0 saptanmıştır. Gebeliklerin %3.1’inde YÜT kullanım öyküsü mevcuttu. Çoğul gebeliklerde YÜT oranı anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Doğum özellikleri açısından COVID-19 öncesi ve sonrası gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Fetal büyüme üzerindeki etkisine ek olarak, intrauterin ortamın gelecekteki sağlık, büyüme ve gelişim için önemli etkileri olduğu düşünülmektedir.

Emzirme ve puberte zamanlaması ile ilgili yapılmış çalışmalar da vardır. Bir çalışmada, 1 ay daha fazla anne sütüyle beslenmenin erken menarş riskini %6 oranında azalttığı gösterilmiştir (151). Emzirme ve pubertal

zamanlama arasında ilişki bulunamayan çalışmalar da mevcuttur (152). Ergenliğin zamanlamasıyla ilişkili birçok olası beslenme faktörü ve değişkeni vardır. Bu etkenlerin tek başına olarak değil bir kombinasyon halinde puberte zamanlamasına etkisinden bahsedilmesi daha doğru olur. Çalışmamız retrospektif olduğu için emzirme ve beslenme ile ilgili nesnel veriler elde edilememiştir.

Sosyal stres ve sevgi yoksunluğun çocuklarda psikolojik ve fiziksel olarak sağlığı etkiler. Stresin nöroendokrin mekanizmalar üzerinde etkili olduğu ileri sürülmektedir. Çeşitli araştırmalarda, aile bölünmesi, baba yokluğu, evlat edinme, göç, cinsel istismar gibi stresli yaşam olaylarının puberte zamanlaması üzerindeki rolü incelenmiştir. Bir çalışmada evlat edinilmiş çocuklarda santral erken puberte riskinin 10-20 kat daha yüksek olduğu özellikle iki yaşından sonra evlat edinme gerçekleşmişse bu riskin daha da arttığı gösterilmiştir (153). Çalışmamızda evlat edinilmiş olgu bulunmamaktadır ve psikososyal koşullara yönelik veriler elde edilememiştir.

Puberte zamanlamasında coğrafi farklılıklar olması, belirli çevresel maruziyetler ile eş zamanlı puberte prekoks olgularının sayısındaki artışlar ve endüstriyel bileşiklerdeki endokrin bozucuların varlığı, bu maddelerin puberte üzerindeki merkezi rolünün kanıtı olarak gösterilebilir. Endokrin bozucuların yanı sıra, belirli diyet maruziyetlerinin de puberte zamanlaması üzerindeki etkisi de çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Bir çalışmada yüksek hayvansal protein alımının erken puberte ile ilişkili olduğu gösterilmiş ancak lif alımının pubertal zamanlama etkisi gösterilememiştir (154). Çalışmamızda da COVID-19 pandemisi döneminde başvuran olgularımızın önemli bir kısmında bağışıklık destekleme amaçlı, bitkisel ürün, vitamin-mineral takviyesi ve propolis kullanım öyküsü vardı, ancak istatistiksel analizlere dahil edilecek bir nesnel bir veri girişi yapılamamış olması nedeniyle bu durum gösterilememiştir.

Normal popülasyonda pubertal zamanlamadaki çeşitliliğin büyük oranda genetik etkenlere bağlı olduğunu ve bu nedenle genom boyu ilişki çalışmalarının önemli olduğunu vurgulayan araştırmalar vardır (155). Puberte zamanlaması ailesel bir patern gösterebileceği ve puberte başlangıç yaşı genetik

olarak belirlenebileceğinden, erken pubertal bulgular ile başvuran olgularda aile öyküsünün dikkatli sorgulanması önemlidir. Çalışmamızda aile özellikleri anamnez bilgilerine dayanılarak değerlendirildiğinde, ailede erken puberte olma oranı %4.3 olarak saptandı. Bu olguların bir kısmında anne, teyze babaanne, kuzen gibi yakınlarında 10 yaşından önce menarş veya kardeşinde GnRHa tedavisi alma öyküsü mevcuttur. Aile özellikleri açısından COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı.

Erken puberteli çocuklarda fazla tartılı ve obezite daha sık görülmektedir (144). Kız çocuklarında büyüme sıçraması ve menarş için kritik bir ağırlığa ulaşmak gerektiği yarım asırdır bilinen bir hipotezdir (156,157). Wang ve arkadaşları; obezite ve erken puberte ilişkisini yaşları 8-14 yıl arasında değişen 1501 kız ve 1520 erkek çocukta incelemişlerdir (158). Kızlarda erken cinsel gelişim ile; VKİ, obezite, subkutan yağ dokusu kalınlığı arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Farklı etnik gruplardan 6507 adolesan kızda fazla tartılı olma ve erken menarş ilişkisini inceleyen bir çalışmada; menarş daha erken olan (<11 yaş) kızlarda fazla tartılı olanların prevalansı (%41.5), geç (>14 yaş) menarş olanlardan (%18.7) daha fazla bulunmuştur. Menarşı ortalama yaşta olan kızlarda ise, fazla tartılı olanların prevalansı %25 saptanmış olup araştırmacılar tarafından erken yaşta bu oranın ikiye katlandığı vurgulanmıştır (159). Davison ve arkadaşları, ABD’de 183 kız çocuğunun 5, 7 ve 9 yaşlarındaki VKİ SDS, bel çevresi ve vücut yağ oranını değerlendirmişlerdir. Aynı çocuklar 9 yaşında pubertal gelişim açısından muayene ve laboratuvar tetkikleri ile de değerlendirilmiştir. Fazla tartılı olma ve obezite prevalansındaki en büyük artışın 7 ile 9 yaşlar arasında olduğunu belirtmişlerdir. Beş yaşında vücut yağ yüzdesi daha fazla olan ve 7 yaşında; vücut yağ yüzdesi, VKİ SDS’si ve bel çevresi daha fazla olan kızların 9 yaşına ulaştıklarında daha ileri pubertal gelişim gösterdiklerini bildirmişlerdir (159).

Atay ve arkadaşları, 2000-2010 yılları arasında Türkiye’nin farklı bölgelerinde yapılan lokal çalışmaların verilerini değerlendirmişlerdir. 6-16 yaş arasında fazla tartılı çocukların sıklığının %10.3-%17.6 ve obez çocukların sıklığının da %1.9-7.8 arasında değiştiğini belirtmişlerdir (160). Çalışmamızda

erkek olgularda, COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi VKİ SDS ve VKİ >1 SD olma oranında istatistiksel anlamlı fark olmasa da, VKİ SDS' nin 1 SD üzerinde olma oranının %35.9'dan %59.1'e yükseldiği ve böylece pandemide VKİ'de belirgin artış olduğu gözlemlendi. Prematür adrenarşi olan erkek olgularda, VKİ >1 SDS olan olgular ile olmayanlar karşılaştırıldığında, VKİ SDS >1 olan olguların başvuru yaşlarının anlamlı olarak düşük olduğu, boy SDS, boy SDS – HB SDS farkı ve KY-TY farkının anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

Kızlarda, COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi VKİ SDS ve VKİ >1 SD olma oranında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Bu grupta, VKİ >1 SD olma oranının %30.6'dan %44.1'e yükseldiği ve böylece pandemide VKİ'deki artışın kız cinsiyette daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Prematür adrenarşılı kız olgularda VKİ SDS ile boy SDS – HB SDS ve KY-TY farkı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar, VKİ artışının, biyolojik yaş ve kemik yaşında hızlanma ile birlikte puberte bulgularının erken oluşmasına yol açtığını düşündürmektedir.

Davranışsal ve çevresel etmenler COVID-19 salgını sırasında çocuklarda dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında zorlayıcı olmuştur. Okulların kapanması fiziksel aktivitenin azalmasına, yaşam tarzı değişikliklerine, ekranda geçirilen sürenin ve yüksek kalorili yiyecek tüketimin artmasına neden olarak ağırlık artışına yatkınlık sağlamıştır. Aileler açısından da sokağa çıkma yasaklarının olması nedeniyle oldukça hareketsiz durağan bir yaşama geçilmiştir. Hazır gıdaların hijyen koşullarındaki tereddüt ev yapımı yemek yapımını arttırmıştır (161).

COVID-19 pandemisinin bir etkisi de puberte prekoks olgularının sayısında artış ve puberte temposunun hızlanmasıdır. Bunun nedeni olarak yaşam tarzı değişiklikleri, ekran sürelerinin uzaması ve değişken duygu durum gösterilmiştir. Hastalık geçirme korkusu, hastalığı geçirme ve sosyal ilişkilerin kısıtlı olması değişken durumla ilişkilendirilmiştir (162).

Bunun yanı sıra okulların kapanması, sosyal ilişkilerin bozulması, günlük alışkanlıklarda değişiklikler ve ailelerin finansal konulardaki kaygıları

çocukların duygusal durumlarını yakından etkilemiştir. Tüm bu nedenlerden puberte temposunda artış görülmeye başlandığı düşünülmektedir (5).

Ekran süresinin artması, elektromanyetik alanlara maruziyeti artırmış, bunun da azalmış melatonin sentezi ile ilişkisi öne sürülmüştür. Melatonin GnRH salınımını suprese ederek puberteyi baskılar ve melatonin düzeyinin azalması erken puberte ile ilişkili olabilir (5,163).

İtalya’da COVID-19 puberte etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada, tam kapanma sonrası erken puberte olgularında artış gözlenmiştir. Çalışmaya 49 erken puberteli kız olgu dahil edilmiş, olgular iki grupta incelenmiştir (grup 1 kapanma sonrası yeni tanı almış 37 kız olgu, grup 2 daha önce tanı almış; ancak, puberte evreleri hızlanmış 12 kız olgu). Kontrol grubu olarak 2015-2019 yılları arasında kendi kliniklerinde erken puberte tanısı alan olgular değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda erken puberte olgularında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bildirilmiş, birinci gruptaki olguların başvuru anındaki yaşları kontrol grubuna göre anlamlı olarak erken saptanmıştır. Grup 2’deki olguların pubertal evreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ileri olarak raporlanmıştır (163).

Bizim çalışmamızda da az sayıdaki erkek olguda tanısal dağılım, sırasıyla prematür adrenarş (%77.2), erkence puberte (%11.4), puberte prekoks (%10.1) ve fizyolojik puberte (%1.3) idi. Olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemlerine göre tanısal dağılımında ve oranlarında anlamlı fark saptanmadı. Kız olguların tanısal dağılımı sırasıyla prematür adrenarş (%28.9), fizyolojik puberte (%28.6), erkence puberte (%21.3), puberte prekoks (%12.9), prematür telarş (%8.3) idi. Olguların COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemlerine göre tanısal dağılımında anlamlı fark saptanmıştır. Kız olguların COVID-19 pandemisi dönemi başvurularında erkence puberte ve puberte prekoks olgularının oranında anlamlı bir artış gözlemlendi. Pandemi dönemi ilk başvuruda meme gelişimi Evre III ile başvurma oranı daha fazla olup, başvuru anında LH ve FSH düzeyleri pandemi öncesi döneme göre anlamlı yüksek idi. Bazal hormonların yüksek olması nedeni ile GnRH uyarı testine gereksinim daha az olup, iki dönem arasında başvuruda kemik yaşı – takvim yaşı farkında

bir artış olmadığı görüldü. Pandemi dönemi başvuran olgulardaki tedavi başlama oranı ve menarş ile başvuru anlamlı yüksekti.

Bu çalışmada, tek bir merkez deneyimi olmakla birlikte puberte nedeniyle başvuruların COVID-19 pandemisi döneminde sayısal olarak arttığı; buna ek olarak da tetkik, izlem ve tedavi gereksinimi olan olguların da oransal olarak arttığı gösterilmiştir. Başvuran olgularda obezitenin daha sık, gonadotropin yüksekliğinin ve santral pubertenin daha belirgin olduğu buna rağmen iki dönem arasında başvuruda kemik yaşı – takvim yaşı farkında bir artış olmadığı görülmüştür. Puberte başvurularındaki artışa karşın, olguların kemik yaşında hızlı ilerlemenin gözlenmemesi, bu olgulardaki kliniğin pubertal evreler arası geçişin hızlanması, yani hızlı ilerleyen puberte ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. COVID-19 pandemisinin okul çocuklarının yaşam koşullarındaki ani değişikliklerle birlikte hızlı ilerleyen santral pubertede bir artışa neden olduğu gözlemimizin daha geniş ve izleme dayalı çalışmalar ile desteklenmesi önem taşımaktadır.

6 SONUÇ

1. Çalışma grubunun COVID-19 öncesi ve pandemisi karşılaştırıldığında cinsiyet oranında fark saptanmamıştır.
2. Çalışma grubunun COVID-19 öncesi ve pandemisi döneminde başvuru yaşı benzer saptanmıştır (sırasıyla 8.5 ± 0.9 ve 8.4 ± 0.9 , $p=.714$).
3. Tüm çalışma grubunun doğum özellikleri de değerlendirilmiştir. Çalışmada yer alan olgularda SGA ve LGA doğum oranları genel toplum ortalamasından daha yüksek değildi.
4. Çalışma grubunda çoğul gebelik oranı %2.0 saptanmıştır. Gebeliklerin %3.1'inde Yardımcı üreme tekniği (YÜT) kullanım öyküsü mevcuttu. Çoğul gebeliklerde YÜT oranı (%26.3) anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<.001$).
5. Doğum özellikleri açısından karşılaştırıldığında COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplar arasındaki istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.
6. Tüm çalışma grubunun aile özellikleri de değerlendirilmiştir. Anamnez bilgilerine dayanılarak yapılan değerlendirmede aile erken puberte olma oranı %4.3 ($n=44$) olarak saptanmıştır. Aile özellikleri açısından karşılaştırıldığında COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.
7. Çalışma grubunun başvuru antropometrik özellikleri değerlendirilmiştir. Boy SDS'leri karşılaştırıldığında COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.
8. Olgular VKİ SDS değerine göre gruplandırıldığında %63.6 normal, %28.0 fazla tartılı, %8.0 obez, %0.4 düşük tartılı olarak değerlendirilmiştir. Fazla tartılı ve obez grup birlikte değerlendirildiğinde tüm olguların %36.0'sının bu grupta olduğu görülmüştür. Vücut kitle indeksi SDS değeri açısından COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla 0.5 ± 1.0 ve 0.8 ± 1.0 , <0.001). Obezite oranı COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi sırasıyla %7.7 ve %8.6 ($p<0.001$), obez ve fazla tartılı (VKİ >1 SDS) oranı ise sırasıyla %31.5 ve %45.5 ($p<0.001$) saptanmıştır.

9. Doğum ağırlığı SDS ile başvuru antropometrisi arasında yapılan değerlendirmede; boy SDS ile doğum ağırlığı SDS arasında zayıf düzeyde olmakla birlikte anlamlı bir pozitif korelasyon ($r=0.071$, $p=0.026$) saptanmıştır.
10. Erkek olgularda COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemler arasında tanısal dağılımda anlamlı fark saptanmamıştır ($p=.739$).
11. Erkek olgularda VKİ SDS >1 olan olgular ile olmayan olgular arasında boy SDS ve kemik yaşı açısından anlamlı fark saptanmazken, boy SDS- hedef boy SDS farkı obez-fazla tartılı olgularda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.1 ± 0.8 ve 0.6 ± 1.0 , $p=.043$).
12. Çalışma grubunda yer alan 938 kız olgunun (yaş ortalaması 8.4 ± 0.9 yıl) 631'inde (%67.3) meme gelişimi mevcuttu. Olguların öyküsü değerlendirildiğinde meme gelişimi başlama (telarş) yaşı 8.0 ± 0.7 idi. Bu bulgu, puberte bulguları nedeniyle başvuran olgularımızın ortalama telarş yaşının, tanımlanan ortalama telarş yaşına göre yaklaşık 2 yıl erken olduğunu göstermektedir.
13. Kız olguların tanısal dağılımı sırasıyla prematür adrenarş (%28.9), fizyolojik puberte (%28.6), erkence puberte (%21.3), puberte prekoks (%12.9), prematür telarş (%8.3) idi. Kız olgularda COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemleri arasında tanısal dağılımda anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Erkence puberte ve puberte prekoks olgularının oranında anlamlı bir artış gözlenmiştir.
14. Prematür adrenarş ve fizyolojik puberte olguları dışlanarak, sadece prematür telarş, erkence puberte ve puberte prekoks tanımlı kız olgular ($n=399$) değerlendirildiğinde olguların yaş ortalaması 8.4 ± 0.8 yıl idi. Olguların %91.7'sinde kemik yaşı, %79.9'unda pelvik ultrasonografi, %92.7'sinde bazal gonadotropinler ve estradiol düzeyi çalışılmıştı. GnRH uyarı testi bu olguların %9.8'sinde yapılmıştı, tedavi başlananlarda GnRH testi yapılma oranı anlamlı olarak yüksekti (%15.7 ve %5.3, $p<0.001$).
15. Pandemi sonrası ilk başvuruda Tanner evre 3 meme gelişimi ile başvurma oranı daha fazla olup(sırasıyla,%26.5, %32.7), başvuru anında LH (sırasıyla 0.8 ± 1.2 ve 1.3 ± 1.7 , $p=.004$)ve FSH(sırasıyla 3.4 ± 2.1 ve 4.2 ± 2.3 , $p=.001$) düzeyleri pandemi öncesi döneme göre anlamlı yüksek idi.
16. Pandemi dönemi menarş ile başvuru oranı anlamlı yüksekti ($p=.006$).

17. Tedavi başlanan kız olguların tedavi başlangıcındaki yaş ortalaması 8.7 ± 0.6 yıl idi, COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=.849$).
18. Kız olgularda, COVID-19 öncesi ve pandemisi dönemi VKİ SDS ve VKİ' nin 1 SD üzerinde olma oranında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Bu grupta, VKİ SDS' nin 1 SD üzerinde olma oranının %30.6' dan %44.1' e yükseldiği ve böylece pandemi sonrası VKİ' indeki artışın kız cinsiyette daha belirgin olduğu gözlemlendi.
19. VKİ SDS >1 olan kız olgular ile olmayan olgular karşılaştırıldığında VKİ SDS >1 olan olguların başvuru yaşlarının anlamlı olarak düşük olduğu (7.9 ± 0.8 ve 7.6 ± 0.7 , $p=.008$), boy SDS (0.5 ± 1.1 ve 1.2 ± 1.0 , $p<.001$), boy SDS – hedef boy SDS farkı (0.3 ± 1.0 ve 0.9 ± 1.0 , $p<.001$) ve kemik yaşı-takvim yaşı farkının (0.6 ± 0.8 ve 1.0 ± 1.0 , $p=.007$) anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.
20. Prematür adrenarşlı kız olgularda DHEAS ile boy SDS – hedef boy SDS arasında ($r=.159$, $p=.045$) ve DHEAS ile kemik yaşı arasında ($r=.303$, $p=.002$) pozitif korelasyon saptanmıştır. VKİ SDS ile ise boy ($r=.307$, $p<.001$), boy SDS – hedef boy SDS ($r=.312$, $p<.001$) ve kemik yaşı – takvim yaşı farkı ($r=.260$, $p=.002$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar, VKİ artışının, biyolojik yaş ve kemik yaşında hızlanma ile birlikte puberte bulgularının erken oluşmasına yol açtığını düşündürmektedir.

7 KAYNAKLAR

1. Darendeliler F, Neyzi O, Bundak R. Gelişme-Olgunlaşma. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 4.Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2010: 123-135.
2. F. Darendeliler, O. Neyzi, and R. Bundak, Gelişme-Olgunlaşma Neyzi O, Ertuğrul T Pediatri 4. baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2010: 138-175.
3. J L. Garibaldi and Wassim, “Disorder of Pubertal Development,” in Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set, 21st Edition, 21st ed., R. M. Kliegman and J. St. Geme, Eds.Elsevier, 2020, pp. 11338–82.
4. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report. 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-open-ing-remarksat-the-media-briefing-on-COVID-19---11-March-2020> (accessed 10 April 2020).
5. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, Paci S, Parpagnoli M, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. Ital J Pediatr. 2020;46(1):165
6. Gönç N. Normal puberte gelişimi ve puberte prekoks. Hacettepe Tıp Dergisi 2009; 40:164-168.
7. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. Archives of Disease in Childhood 1969; 44:291-303.
8. Bourguignon JP. Control of the onset of puberty. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. Pediatric Endocrinology: mechanisms, manifestations, and management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 285-298.
9. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: Variations around the world, secular trends, and changes after migration. Endocrine Reviews 2003; 24: 668-693.
10. Wildt L, Marshall G, Knobil E. Experimental induction of puberty in the infantile female rhesus monkey. Science 1980; 207: 1373-1375.
11. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: A potential mechanism for initiation of puberty in primates. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 2129–2134.
12. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. The New England Journal of Medicine 2008; 358:709-715.
13. Howard SR, de Roux n, leger j, Carel jC,Dunkel l. Puberty and its disorders. In: Dattani MT, Brook CgD, eds. Brook’s Clinical Pediatric Endocrinology. 7th ed. Hoboken, nj: WileyBlackwell; 2020. p.235-87.
14. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty in the Female and Its Disorders. In: Sperling MA, Majzoub JA, Menon RK, Stratakis CA eds. Pediatric Endocrinology. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p.528-627.

15. Hrabovszky E, Sipos MT, Molnár CS, Ciofi P, Borsay BÁ, gergely P, et al. low degree of overlap between kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin immunoreactivities in the infundibular nucleus of young male human subjects challenges the KnDy neuron concept. *Endocrinology*. 2012;153(10):4978-89.
16. Donato J Jr, Cravo RM, Frazao R, et al. Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons. *J Clin Invest*. 2011; 121:355–368.
17. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin misense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nature Genetics* 1998; 18:213-215.
18. Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S, Kimber W, Matarese G, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *The New England Journal of Medicine* 2007;356:237-247.
19. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res* 2002; 57 Suppl 2:2-14.
20. Fuqua, John S. Treatment and outcomes of precocious puberty: An update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98.6: 2198-2207.
21. Jung H, Carmel P, Schwartz MS, et al. Some hypothalamic hamartomas contain transforming growth factor α , a puberty-inducing growth factor, but not luteinizing hormonereleasing hormone neurons. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:4695–4701.
22. Styne DM. The physiology of puberty. In Brook CG, Hindmarsh P.C (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology* 4th Ed. London Blackwall Science Ltd. 2001:140-164.
23. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, et al. Minireview: The neuroendocrine regulation of puberty: Is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology* 2006; 147:1166-74.
24. Peyami Cinaz, Feyza Darendeliler, Ayşehan Akıncı, Behzat Özkan, Bumin N. Dündar, Ayhan Abacı, Teoman Akçay, Gönül Öcal. Puberte Fizyolojisi. *Çocuk Endokrinolojisi, Nobel Tip Kitabevleri Tic. Ltd. Şti*: 2013
25. Boyar RM, Finkelstein JW, David R, Roffwarq H, Kapen S, Weitzman ED, Hellman L. Twenty-four hour patterns of plasma luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in sexual precocity. *The New England Journal of Medicine* 1973; 289:282.
26. Tanner J, Whitehouse R. A note on the bone age at which patients with true isolated growth hormone deficiency enter puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1975; 41:788.
27. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological Mechanisms of the Onset of Puberty in Primates 1. *Endocrine reviews* 2001;22:111-51.
28. Apter D, Butzow T, Laughlin G, Yen S. GnRH pulse generator activity during pubertal transition in girls: Pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 76:940-949.
29. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, et al. Pubertal development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21(10):951-61.

30. Öcal G. Pubertal fizyoloji. *Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2003; 137-153.
31. Saka N, Neyzi O. Puberte başlangıç yaşı değişiyor mu ? *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 7- 14.
32. Papadimitriou A. The evolution of the age at menarche from pre-historical to modern times. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2016; 29(6), 527-530.
33. American Academy of Pediatrics, et al. Menstruation in girls and adolescents: Using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics* 2006; 118.5: 2245-2250.
34. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics* 2002; 110:911-9.
35. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997; 99:505-12.
36. Herman-Giddens ME, Kaplowitz PB, Wasserman R. Navigating the recent articles on girls' puberty in Pediatrics: What do we know and where do we go from here? *Pediatrics* 2004; 113:911-917.
37. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics* 2002; 110:752-757.
38. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics* 1999;104:936-941.
39. Walvoord EC. The timing of puberty: Is it changing? Does it matter? *Journal of Adolescent Health* 2010; 47.5: 433-439.
40. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: Panel findings. *Pediatrics* 2008; 121(Suppl 3):S172-S191.
41. Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual maturation in Turkish girls. *Ann Hum Biol.* 1975;2(1): 49-59.
42. Gerçek PA, Dizdärer C, Kalkan S, Yaslı H. 6-15 yaş arasındaki 1000 kız çocuğun pubertal gelişiminin değerlendirilmesi. Ankara: *Pediatric endocrinology and diabetes congress abstract book*, 2005: 141.
43. Sorensen K, Aksglaede L, Petersen JH, Juul A. Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:263-270
44. Ong KK, Ahmed ML, Dunger DB. Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): the European trend. *Mol Cell Endocrinol.* 2006 25;254-255:8-12
45. Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Parner E, Støvring H, Olsen J, et. al. CH. Timing of puberty in boys and girls: A population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019;33(1):70-8.
46. Neyzi O, Alp H, Yalcindag A, Yakacikli S, Orphon A. Sexual maturation in Turkish boys. *Ann Hum Biol.* 1975 ; 2(3): 251-259.
47. Yenioglu H, Guvenc H, Aygun AD, Kocabay K. Pubertal development of Turkish boys in Elazig, eastern Turkey. *Ann Hum Biol.* 1995; 22(4): 337-340.

48. Palmert MR, Boepple PA: Variation in the timing of puberty: Clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2364–2368.
49. Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR: Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: Determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5581–5586.
50. Kaprio J, Rimpela A, Winter T, Viken RJ, Rimpela M, Rose RJ: Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum Biol* 1995; 67: 739–753.
51. Phillip M, Lazar L: Precocious Puberty: Growth and Genetics. *Horm Res* 2005; 64 (suppl 2):56–61.
52. Mul D, Oostdijk W, Drop S. Early puberty in adopted children. *Hormone Research in Paediatrics* 2002; 57:1-9.
53. Rimpela AH, Rimpela MK. Towards and equal distribution of health? Socioeconomic and regional differences of the secular trend of the age of menarche in Finland from 1979 to 1989. *Acta Paediatr* 1993; 82: 87- 90.
54. Chowdhury S, Shahabuddin AKM, Seal AJ, et al. Nutritional status and age at menarche in rural area of Bangladesh. *Ann Hum Biol* 2000; 27: 249- 56.
55. Hesketh T, Jian Ding QU, Tomkins A. Growth status and menarche in urban and rural area. *Ann Hum Biol* 2002; 29:348- 52.
56. Sloboda DM, Hart R, Doherty DA, Pennell CE, Hickey M. Age at menarche: Influences of prenatal and postnatal growth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92:46-50
57. Ellis BJ, Garber J. Psychosocial antecedents of variation in girls' pubertal timing: Maternal depression, stepfather presence, and marital and family stress. *Child Dev* 2000; 71:485–501
58. Ellis BJ, McFadyen-Ketchum S, Dodge KA, et al. Quality of early family relationships and individual differences in the timing of pubertal maturation in girls: A longitudinal test of an evolutionary model. *J Pers Soc Psychol* 1999; 77:387–401.
59. Kim K, Smith PK. Childhood stress, behavioural symptoms and mother-daughter pubertal development. *J Adolesc* 1998; 21:231–40.
60. Tremblay L, Frigon JY. Precocious puberty in adolescent girls: A biomarker of later psychosocial adjustment problems. *Child Psychiatry Hum Dev* 2005;36:73-94.
61. Buck Louis GM, Gray LE, Marcus M, et al. Environmental factors and puberty timing: Expert panel research needs. *Pediatrics*. 2008.doi:10.1542/peds.1813E
62. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: A review of the long-term health effects. *Ann Intern Med*. 1995. doi:10.7326/0003-4819-122-10-199505150-00008
63. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al.EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015. doi:10.1210/er.2015-1010
64. Manta AK, et al. mobile-phone radiation-induced perturbation of gene-expression profiling, redox equilibrium and sporadic-apoptosis control in the ovary of *Drosophila melanogaster*. *Fly (Austin)*. 2017;11(2):75-95.
65. Agarwal A, et al. Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EmW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertil Steril*. 2009;92(4):1318-25.

66. Berberoglu M. Precocious puberty and normal variant puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 2009; 1(4):164-174.
67. Chen M, Eugster E. Central precocious puberty: Update on diagnosis and treatment. *Pediatric Drugs* 2015; 17.4: 273-281.
68. Lee PA, Neely EK, Fuqua J, Yang D, Larsen LM, Mattia-Goldberg C, et al. Efficacy of leuprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty (CPP): Growth outcomes during a prospective, longitudinal study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011; 2011:7.
69. Luan X, Yu H, Wei X, Zhou Y, Wang W, Li P, et al. GPR54 polymorphisms in Chinese girls with central precocious puberty. *Neuroendocrinology.* 2007; 86(2): 77–83. doi: 10.1159/000107511.
70. Abreu Ana Paula, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *New England Journal of Medicine* 2013; 368.26: 2467-2475.
71. Mul D, Oostdijk W, Drop SLS. Early puberty in girls. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 16.1:153-163.
72. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or Slowly Progressive Puberty in Young Girls: Initial Presentation and Long-Term Follow-Up of 20 Untreated Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999; 84.2:415-23.
73. Fontoura M, et al. Precocious puberty in girls: Early diagnosis of a slowly progressing variant. *Archives of disease in childhood* 1989; 64.8: 1170-1176.
74. Brito VN, Latrónico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia and Metabologia* 2008; 52(1):18-31.
75. Lanes R, Soros A, Jakubowicz S. Accelerated versus slowly progressive forms of puberty in girls with precocious and early puberty. Gonadotropin suppressive effect and final height obtained with two different analogs. *Journal of Pediatric Endocrinology* 2004; 17.5: 759-766.
76. Carel JC, et al. Precocious puberty and statural growth. *Human reproduction update* 2004; 10.2: 135-147.
77. Voutilainen Raimo, Jääskeläinen J. Premature adrenarche: Etiology, clinical findings, and consequences. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2014.
78. Leung AK, Robson WLM. Premature adrenarche. *Journal of Pediatric Health Care* 2008;22:230-3.
79. Ghizzoni L, Gasco V. Premature pubarche. *Hormone Research in Paediatrics*;73:420-2.
80. Williams RM, Ward CE, Hughes IA. Premature adrenarche. *Archives of disease in childhood: Arch Dis Child* 2012;97:250–254.
81. Rosenfield RL. Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92:787-96
82. Ibanez L DR, Lopez-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2009;10:63-76.
83. Oberfield SE, Sopher AB, Gerken AT. Approach to the girl with early onset of pubic hair. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96:1610-22.

- 84.** White P.C., Speiser P.W.(2000) : Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *Endocr Rev*, 21; 245-291.
- 85.** Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *New England Journal of Medicine* 2003;349:776-88.
- 86.** Stanhope R. Disorders of puberty. *Medicine*. 2009;37(9):494-6.
- 87.** R. L. Rosenfield, "Puberty and its disorders in girls," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 20, no. 1. Elsevier, pp. 15–42, Mar. 01, 1991, doi: 10.1016/s0889-8529(18)30280-9.
- 88.** N. Mauras, O. H. Pescovitz, V. Allada, M. Messig, M. P. Wajnrajch, and B. Lippe, "Limited efficacy of growth hormone (GH) during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood: A phase III multicenter, double-blind, randomized twoyear trial," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 7, pp. 3946–3955, Jul. 2005, doi: 10.1210/jc.2005-0208
- 89.** Brauner R, et al. True precocious puberty in non-tumor hydrocephalus. An analysis of 16 cases. *Archives Francaises de Pediatrie* 1986; 44.6: 433-436.
- 90.** Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clinical Endocrinology* 2002; 56.2: 129-148.
- 91.** Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty. *Pediatric Drugs* 2004; 6.4: 211-231.
- 92.** Günöz H. Gonadlar ve Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 4. Baskı*. İstanbul Nobel Kitabevi, 2010: 1591-1612. .
- 93.** Carel JC, Leger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358:2366-77.
- 94.** Lee PA. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 369-76.
- 95.** Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MBF, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84:3539-44.
- 96.** Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, Stene M. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *Journal of Pediatrics* 1995; 127:40-46.
- 97.** Yordam N., Alikashiöğlu A., Bideci A. Çocuk ve Adölesanda Endokrin Testler. *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Dernegi Yayınları II*, 2006: 105-113.
- 98.** Bay K, Anderson AM, Skakkebaek NE. Estradiol levels in prepubertal boys and girls: Analytical challenges. *International Journal of Andrology* 2004; 27(5):266-273.
- 99.** Carel JC, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123.4: e752-e762.
- 100.** Lee AP, Kerrigan JR. Precocious puberty. In: *Pediatric endocrinology* Ed. by Pescovitz OH, Eugster EA. Philadelphia 2004;316-334.
- 101.** Jung YU, et al. Usefulness of pelvic ultrasonography for the diagnosis of central precocious puberty in girls. *Korean journal of pediatrics* 2015; 58.8: 294-300.
- 102.** Conley CS, Rudolph KD. The emerging sex difference in adolescent depression: Interacting contributions of puberty and peer stress. *Dev Psychopathol* 2009; 21:593–620.

- 103.** Reardon LE, Leen-Feldner EW, Hayward C. A critical review of the empirical literature on the relation between anxiety and puberty. *Clin Psychol Rev* 2009; 29:1–23.
- 104.** Kaltiala-Heino R, Marttunen M, Rantanen P, Rimpela M. Early puberty is associated with mental health problems in middle adolescence. *Social Science and Medicine* 2003; 57(6):1055-1064.
- 105.** Dixon J R., Ahmed SF. Precocious puberty. *Paediatrics and Child Health* 2007; 17.9: 343-348.
- 106.** Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M, Chaussain JL. Treatment of central precocious puberty with depot leuporelin. French Trial Group. *European Journal of Endocrinology* 1995; 132(6):699-704.
- 107.** Partsch CJ, et al. Comparison of complete and incomplete suppression of pituitary Gonadal activity in girls with central precocious puberty. The German-Dutch Precocious Puberty Study Group. *Hormone Research* 1993; 39:111-117.
- 108.** World health Organization.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42665/WHO_TRS_916.pdf;jsessionid=B4A060C9D1B4265B9D0CA850F13AD51C?sequence=1. Erişim tarihi: 20 Kasım 2021.
- 109.** WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) Available from: <http://www.euro.who.int/en/healthtopics/diseaseprevention/nutrition/activities/who-european-childhood-obesitysurveillance-initiative-cosi>. Erişim tarihi: 20 Kasım 2021.
- 110.** Commission on Ending Childhood Obesity. Available fom: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/en>. Erişim tarihi: 20 Kasım 2021.
- 111.** Hill A; Roberts J. *Am J Clin Nutr* 1999 Jul;70 (1):123S-5S Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children.
- 112.** Shalitin s,Kiess W.Putative effects of obesity on linera growth and puberty.horm Res Paediatr.2017;88:101-10.
- 113.** Ahima Rs, saper CB, Flier Js,Elmqist JK.Leptin regulation of neuroendocrine system.Frontiers in Neuroendocrinology.2000,21:263-307.
- 114.** Yu Wh,Kimura M,Walczevska A, Karanth s, McCann sM. Role of leptin in hypothalamo-pituitary function.Proc Natl Acad sci.1997;94:m1023-8.
- 115.** El Majdoubi M, sahu A, Ramaswamy s,Plant TM.Neuropeptide Y : a hypothalamic break restraining the onset of puberty in primates.Proc Natl Acad sci.2000; 97:6179-84.
- 116.** Lee JM, Appuqliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics* 2007; 119:e624-e630.
- 117.** Biason Lauber A,zachmann M,schoenle EJ. Effecte of leptin on CYP17 enzymatic activities in human adrenal cells new insight in the onset of adrenarche. *Endocrinology*. 2000;141:1446-54.
- 118.** Dunger DB, Ahmed ML,Ong KK. Effects of obesity on growth and puberty.Best Prac ResClin Endocrinol & Metabolism. 2005;19(3):375-90.
- 119.** Kim sD, Cho Ks. Obstructive sleep apnea and testosteron deficiency.World J Mens health.2019;37:12-8.
- 120.** Shalitin s,Phillip M.Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth-a review. *Int J Obesity and Related Met Disorders*. 2003;27:869-74.

121. Ibanez L, Ong K, Valls C, Marcos Mv, Dunger DB, de Zegher F. Metformin treatment to prevent early puberty in girls with premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2888-91.
122. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, vd. Çin'deki pnömoni hastalarından yeni bir koronavirüs, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
123. Park M, Thwaites RS, Openshaw PJM. COVID-19: Lessons from SARS and MERS. *European Journal of Immunology* 2020; 50: 308-316.
124. Li Q GX, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L TY et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. Vol. 382, *New England Journal of Medicine.* 2020. p. 1199-207.
125. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> Erişim tarihi: 20 Kasım 2021
126. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls.* 2020.
127. Rajnik M, Cascella M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *Uniformed Services University Of The Health Sciences;* 2021.
128. World Health Organization (WHO) <https://www.euro.who.int/en/healthtopics/health-emergencies/coronavirus-COVID-19/news/news/2020/3/whoannounces-COVID-19-outbreak-a-pandemic> Erişim Tarihi: 22 Kasım 2021
129. Euronews <https://tr.euronews.com/2020/03/10/saglik-bakan-koca-koronavirus-COVID-19-salg-n-ile-ilgili-ac-klama-yap-yor> Erişim Tarihi: 22 Kasım 2021
130. <https://COVID-19.saglik.gov.tr/> Erişim Tarihi: 30 Aralık 2021
131. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, Wang KK CH et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-23.
132. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(6):469-77.
133. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. Vol. 55, *Pediatric Pulmonology.* John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 1892-9.
134. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. Vol. 119, *Journal of the Formosan Medical Association.* 2020. p. 670-3.
135. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F JZ et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Vol. 145, *Pediatrics.* American Academy of Pediatrics; 2020. p. 20200702.
136. Lawrensia S, Henrina J, Wijaya E, Suciadi LP, Saboe A, Cool CJ. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARSCoV-2: a New Challenge amid the Pandemic. *SN Compr Clin Med.* 2020.
137. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C GY et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26(4):502-5.

- 138.** Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X ZQ et al. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological 92 Features. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1547–51.
- 139.** Kurtoglu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu MM, Akın MA, Çoban D, Gökoğlu S, et al. Body weight, length, and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* (2012) 4:132-139. doi: 10.4274/jcrpe.693.
- 140.** Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents. *Archives of Disease in Childhood* 1970; 45:755-762.
- 141.** Neyzi O, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51.1: 001-14.
- 142.** 5.WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006.
- 143.** Bayley N, Pinneau S. Tables for predicting adult height from skeletal age: Revised for use with Greulich-Pyle hand standards. *Journal of Pediatrics* 1952; 40:423-441.
- 144.** Bideci A. Santral Erken Puberte. Saka N, Akçay T. *Çocuk Endokrinolojisi*nde Uzlaş. 1.Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2014: 35-37.
- 145.** Wyshak g, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *The New England journal of medicine.* 1982;306(17):1033-5.
- 146.** Aksglaede I, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics.* 2009;123(5):e932-9.
- 147.** Biro Fm, galvez mP, greenspan IC, Succop PA, Vangeepuram N, Pinney Sm, et al. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pediatrics.* 2010;126(3):e583-90.
- 148.** Herman-giddens mE. The decline in the age of menarche in the united States: should we be concerned? *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent medicine.* 2007;40(3):201-3.
- 149.** Ibanez L, De Zegher Francis. Puberty and prenatal growth. *Molecular and cellular Endocrinology* 2006; 254: 22-25.
- 150.** Deng F, Tao FB, liu DY, Xu YY, Hao JH, Sun Y, et al. Effects of growth environments and two environmental endocrine disruptors on children with idiopathic precocious puberty. *European journal of endocrinology.*2012;166(5):803-9.
- 151.** Adair IS. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics.* 2001;107(4):E59.
- 152.** Kwok mK, leung gm, lam TH, Schooling Cm. Breastfeeding, childhood milk consumption, and onset of puberty. *Pediatrics.* 2012;130(3):e631-9.
- 153.** Teilmann g, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics.* 2006;118(2):e391-9.
- 154.** Cheng g, Buyken AE, Shi I, Karaolis-Danckert N, Kroke A, Wudy SA, et al. Beyond overweight: nutrition as an important lifestyle factor influencing timing of puberty. *Nutrition reviews.* 2012;70(3):133-52.

- 155.** Gajdos Zofia KZ, et al. Genetic determinants of pubertal timing in the general population. *Molecular and cellular endocrinology* 2010; 324.1: 21-29.
- 156.** Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science* 1970; 169:397-399.
- 157.** Frisch RE, Revelle R. The height and weight of girls and boys at the time of initiation of the adolescent growth spurt in height and weight and the relationship to menarche. *Human Biology* 1971; 43:140-159.
- 158.** Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics* 2002; 110:903-910.
- 159.** Davison KK, Susman EJ, Birch LL. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. *Pediatrics* 2003; 111:815-821.
- 160.** Atay Z, Bereket A. Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2012; 4.1: 1-7.
- 161.** Cuschieri S, Grech S. COVID-19: a one-way ticket to a global childhood obesity crisis? *J Diabetes Metab Disord.* 2020:1-4.
- 162.** Dave H, Yagnik P. Psycho-social impact of COVID-19 pandemic on children in India: The reality. *Child Abuse Negl.* 2020;108:104663
- 163.** Boaf A, Greenham S, Alenezi S, Robillard R, Pajer K, Tavakoli P, et al. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. *Nat Sci Sleep.* 2019; 11:1-10.

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Aysu Özge	Soyadı	Yönetci Pekuz
Doğum Yeri	Aydın	Doğum Tarihi	
Uyruğu	TC	Telefon	
E-mail			

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	2015
Lisans	Anadolu Üniversitesi İşletme Fakültesi	2016

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. Arş. Gör.	Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	2018-2022
2. Arş. Gör.	Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	2017-2018
3. Tabip	Çerkezköy Devlet Hastanesi	2015-2017

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	iyi	iyi	İyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

YABANCI DİL NOTU									
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEF IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE	DİĞER
	96								

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

□ KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	86,75	88,80	76

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları

- 04.12.2015-06.12.2015 TPK Pediatrik Radyoloji Kursu
- TPK Pratikte Güncellemeler Sempozyumu, 4-6 Aralık 2015, İstanbul, Türkiye.
- 2015- Kasım İleri Yaşam Desteği Kursu
- Marmara Pediatri Kongresi, 18-20 Şubat 2016, İstanbul, Türkiye.
- 18.02.2016 Gelişim İzlem Destekleme Rehberi Uygulayıcı Eğitim Kursu
8. Ulusal Obezite Kongresi, 23-26 Kasım 2017, İstanbul, Türkiye.
- 29-30 Eylül 2017-Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu
- Ryla Kosovo, Neglected Problems of Malaria and other related mosquito-borne diseases, 11-14 April 2019, Pristina, Kosovo.
- 17 Nisan 2019- Onkolojide Nutrisyon Kursu
23. Ulusal Kanser Kongresi, 17-21 Nisan 2019, Antalya, Türkiye.
- ALIS 2019(A Look Into Science), 03-05 Mayıs 2019, İstanbul, Türkiye.
- 14-15 Ocak 2020- NRP Uygulayıcı Eğitimi.
- Prof. Dr. Namık Çevik Medülloblastoma Sempozyumu, 14-15 Haziran 2019, Adana, Türkiye.
- Pediatrik Probiyotik Prebiyotik Akademisi, 27.02- 01.03. 2020, Gaziantep, Türkiye.
- Acı Elma Yağının Yanlış Kullanımına Bağlı Konvülsiyon: Olgu Sunumu
YÖNETCİ A. Ö , ŞIK S. G. , DEMİRBUGA A. , ANNAYEVA. , ÇITAK A.
- Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi, Turkey, 18-20 October 2018, Vol 5.
- Çocukluk Çağı Kanselerinde Kullanılan Sisplatin Ototoksosite Yan Etkisinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. (E-Sözel Bildiri, 23. Ulusal Kanser Kongresi, Antalya, Turkey, 17-21 April 2019) YÖNETCİ A. Ö, CABİRİ A. , CANPOLAT C. , ÖREN Y. , BÜKE F.
- Çocukluk Çağı Akut Lösemi Olgularımızın Geriye Dönük Değerlendirilmesi:

Tek Merkez Deneyimi. (E-Sözel Bildiri Ödülü, 23. Ulusal Kanser Kongresi, Antalya, Turkey, 17-21 April 2019) YÖNETCİ A. Ö., CABİRİ A. , CANPOLAT C. , ÖREN Y. , BÜKE F.

18. Distal microvascular disease as a manifestation of COVID-19 in a young patient, The Turkish Journal of Vascular Surgery, vol 29, issue 3, 2020

ÖZKER E. , YONETCİ A. Ö. , KOCAGÖZ S.

19. Mekanik Ventilasyon

ÇITAK A. , PEKUZ YÖNETCİ A. Ö. in : Rogers Çocuk Yoğun Bakım El Kitabı, Agop Çıtak, Editör, Ankara Nobel Tıp Kitapevleri, 2021.

20. 24-28 Kasım 2021, XXI. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Antalya, Türkiye.

21. 24 Kasım 2021, Uygulamalı İstatistik Kursu (Başlangıç Seviyesi), Antalya, Türkiye

22. Medulloblastomada Tedavi Yaklaşımları, Tek Merkez Deneyimi, Poster Bildirisi, KAVA H., PEKUZ YÖNETCİ A., Ö., ÖZEK M. M., TANRIKULU B., ÖREN Y., BÜKE F., CANPOLAT C. 21. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 24-28 Kasım 2021

23. Pediatrik Beyin Tümörleri Tek Merkez Deneyimi, Poster Bildirisi, PEKUZ YÖNETCİ A. Ö., KAVA H., ÖZEK M. M., TANRIKULU B., ÖREN Y., BÜKE F., CANPOLAT C. 21. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 24-28 Kasım 2021, Poster 1.lik ödülü.

24. Çocukluk çağı MSS germ hücreli tümörleri tek merkez deneyimi, Poster Bildirisi, PEKUZ YÖNETCİ A. Ö., KAVA H., ÖZEK M. M., TANRIKULU B., ÖREN Y., BÜKE F., CANPOLAT C. 21. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 24-28 Kasım 2021.

25. Optik Gliomda Tedavi Sonuçlarımız : Tek Merkez Deneyimi, Poster Bildirisi, KAVA H., PEKUZ YÖNETCİ A., Ö., ÖZEK M. M., TANRIKULU B., ÖREN Y., BÜKE F., CANPOLAT C. 21. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 24-28 Kasım 2021