

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PREMATÜR TELARŞIN OLUŞUMUNDA PLAZMA  
KİSPEPTİN DÜZEYİNİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Dilek ÇETİN  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ayşehan AKINCI**

**MALATYA- 2011**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PREMATÜR TELARŞİN OLUŞUMUNDA PLAZMA  
KİSSPEPTİN DÜZEYİNİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Dilek ÇETİN  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ayşehan AKINCI**

**Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından 2010/83 proje numarası ile desteklenmiştir**

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve birikimlerini aktararak yolumu aydınlatan tez danışmanım Prof. Dr. Ayşehan Akıncı'ya, araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca yetişmemde büyük emeği geçen ve her konuda yardım ve desteğini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Ayşe Selimoğlu başta olmak üzere tüm öğretim üyelerine, olguların biyokimyasal incelemeleri büyük bir özveri ile çalışan Prof. Dr. Nevin İlhan'a, eğitim sürem boyunca birlikte olduğum asistan, hemşire, teknisyen ve personel tüm çalışma arkadaşlarıma, hayatımın her aşamasında bütün destekleri ile yanımda olan sevgili aileme, tezimin hazırlanmasındaki katkıları için sevgili eşim Yalçın Çetin'e minnet ve şükran duygularıyla en içten teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Dilek ÇETİN**

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR DİZİNİ .....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PREMATÜR TELARŞ.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Normal Meme Gelişimi ve Fizyolojisi.....	3
2.1.3. Hormonal Kontrol.....	5
2.1.4. <i>Growth Hormon, InsUlin Like Growth Factor</i> ve Diğer Faktörler.....	5
2.1.5. Erken Meme Gelişimi.....	6
2.1.5.1. Neonatal Jinekomasti.....	6
2.1.5.2. Prematür Telarş.....	7
2.2. Puberte Fizyolojisi.....	13
2.2.1. Embriyonik ve Fetal Dönem.....	13
2.2.2. Postnatal Dönem.....	13
2.2.3. Hipotalamus Hipofiz Gonad Eksenindeki Hormonal Etkileşim.....	14
2.2.3.1. Hipotalamik GnRH.....	14
2.2.3.2. Hipofize Gonadotropinler.....	15
2.2.3.3. Seks Steroidleri.....	17
2.2.3.4. İnhibin, Aktivin, Follistatin.....	17
2.2.3.5. Leptin.....	18
2.2.3.4. Ghrelin.....	18
2.2.4. Pubertenin Nöroendokrin Özellikleri.....	21
2.3. Kisspeptin ve GPR 54.....	22
2.3.1. Kisspeptin Yapısı ve Sentezi.....	22
2.3.2. Kisspeptinin Doku Dağılımı.....	23
2.3.3. Dolaşımdaki Kisspeptin Gen Ürünleri.....	23

2.3.4. Kisspeptin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması.....	23
2.3.5. Kiss-1 ve GPR54'ün Hipotalamik Düzenlenmesi.....	24
2.3.6. Genetik, Metabolik ve Çevresel Faktörlerin Kisspeptinle İlişkisi.....	26
2.2.7. Kisspeptinlerin Pubertedeki Rolü.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
7. ÖZET.....	54
8. SUMMARY.....	55
9. KAYNAKLAR.....	56
10. EKLER.....	74
EK 1. Hasta / Veli Bilgilendirilme Formu.....	74
EK 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Değerlendirme Formu.....	75

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AVPV</b>	Anteroventral periventriküler nükleus
<b>Arc</b>	Arkuat Nükleus
<b>Arg-Phe</b>	<i>Arginin-Phenilalanin</i>
<b>bFGF</b>	<i>Basic fibroblast growth factor</i>
<b>ICMA</b>	<i>Chemiluminescent microparticle immunoassay</i>
<b>DHT</b>	Dihidrotestesteron
<b>DHEAS</b>	Dihidroepiandrostenodionsulfat
<b>EGF</b>	<i>Epidermal growth factor</i>
<b>FSH</b>	Folikül stimulan hormon
<b>GEP</b>	Gerçek erken puberte
<b>GLDH</b>	Glutamat dehidrogenaz
<b>GluR</b>	Glutamat reseptör
<b>GBPP</b>	Gonadotropin bağımlı puberte prekoks
<b>GnRH</b>	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
<b>GH</b>	<i>Growth hormone</i>
<b>GHR</b>	GH reseptörü
<b>GHSR-1a</b>	Growth hormon salgılatıcı reseptör-1a
<b>GS</b>	Glutamin sentaz
<b>GABA</b>	$\gamma$ -aminobutirik asid
<b>GABAR</b>	GABA reseptör (A veya B)
<b>HHG</b>	Hipotalamo-hipofizer gonadal eksen
<b>hCG</b>	Human koryonik gonadotropin
<b>İHH</b>	İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm
<b>IGF</b>	<i>İnsulin Like Growth Factor</i>
<b>IGFBP</b>	IGF-1 bağlayan protein
<b>İSV</b>	İntraserebroventriküler
<b>KY</b>	Kemik yaşı
<b>LH</b>	Luteinizan hormon
<b>LHRH</b>	LH salgılatıcı hormon
<b>M/L-ENK</b>	Met- veya Leu-enkefalin
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartat
<b>NMDA-R</b>	NMDA reseptörü
<b>NKB</b>	Nörokinin B

<b>NPY</b>	Nöropeptid-Y
<b>OPR</b>	Opioid reseptör
<b>PR</b>	Progesteron reseptörü
<b>PeN</b>	Periventriküler nükleus
<b>PT</b>	Prematüre telarş
<b>SPP</b>	Santral puberte prekoks
<b>MSS</b>	Merkezi sinir sistemi
<b>SHBG</b>	Seks horman bağlayıcı globulin
<b>TY</b>	Takvim yaşı
<b>TAC 3</b>	<i>Tachykinin-3</i>
<b>TGFBR</b>	Transforme edici büyüme faktörü $\beta$ reseptörü
<b>US</b>	Ultrasonografi
<b>VGLUT</b>	Veziküler glutamat transporter
<b>VGAT</b>	Veziküler GABA transporter

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA
Şekil 1. Meme gelişiminin basamakları .....	4
Şekil 2. Erken meme gelişimi ile başvuran kızlarda klinik ve laboratuvar değerlendirilmesinin şematik gösterimi.....	12
Şekil 3. Kızlarda plazma gonadotropinlerin yaşla değişimi .....	16
Şekil 4. Hipotalamik GnRH sistemi ve hipofizyal gonadotropin sentez ve salınımının şematik gösterimi.....	20
Şekil 5. 145 amino asit içeren Kiss-1 proteininden kisspeptin-14, kisspeptin-13 ve kisspeptin-10 oluşumunun şematik gösterimi .....	22
Şekil 6. Kisspeptinin etki mekanizmasının şematik gösterimi.....	24
Şekil 7. Östrojen ve testosteron'un, Arkuat ve AVPV'deki Kiss-1 ekspresyonu üzerine olan etkisinin şematik gösterimi.....	26
Şekil 8. GnRH salınımindan sorumlu nöronların transsinaptik ve glial kontrolünün sağlandığı kompleks iletişim ağının şematik gösterimi.....	29
Şekil 9. Hasta grubunun başvuru anındaki meme gelişim özellikleri.....	36
Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunun serum kisspeptin düzeyi.....	38
Şekil 11. Hasta grubunda kisspeptin düzeyleri ile bazal LH değeri arasındaki ilişki....	39
Şekil 12. Hasta grubunda kisspeptin düzeyleri ile LH pik değeri arasındaki ilişki.....	40
Şekil 13. Hasta grubunda kisspeptin düzeyleri ile bazal FSH değeri arasındaki ilişki...40	
Şekil 14. Hasta grubunda kisspeptin düzeyleri ile bazal östradiol değeri arasındaki ilişki.....	41
Şekil 15. Hasta grubunda kisspeptin düzeyleri ile bazal prolaktin değeri arasındaki ilişki.....	41
Şekil 16. Hasta grubunda kisspeptin düzeyleri ile FSH pik değeri arasındaki ilişki.....	42
Şekil 17. Hasta grubunda kisspeptin düzeyleri ile SBHG değeri arasındaki ilişki.....	42
Şekil 18. Hasta grubunun kisspeptin ile takvim yaşı arasındaki ilişki.....	43
Şekil 19. Kontrol grubunun kisspeptin ile takvim yaşı arasındaki ilişki.....	43



## TABLolar DİZİNİ

	SAYFA
<b>Tablo 1.</b> Meme gelişimi Tanner evreleri .....	9
<b>Tablo 2.</b> GnRH salınımı üzerine etkili olduğu düşünülen nörotansmitter/nöromodulatörler .....	15
<b>Tablo 3.</b> Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	36
<b>Tablo 4</b> Hasta ve kontrol grubunu basvuruda pelvis US bulguları .....	37
<b>Tablo 5.</b> Hasta ve kontrol grubunun bazal hormonal parametreleri.....	37
<b>Tablo 6.</b> Hasta grubunun LHRH testine LH ve FSH zirve yanıtı.....	38
<b>Tablo 7.</b> Hasta ve kontrol grubunun kisspeptin dağılımı.....	39
<b>Tablo 8.</b> Hasta ve kontrol grubunda kisspeptin ve bazal hormon düzeyleri arasındaki ilişki.....	40
<b>Tablo 9.</b> Hasta ve kontrol grubunun kisspeptinin demografik özellikler ile ilişki.....	44
<b>Tablo 10.</b> Hasta ve kontrol grubunun kisspeptin düzeyinin US bulguları ile ilişki....	44

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prematür telarş (PT) diğer sekonder cins karakterleri olmadan izole meme gelişimine verilen isimdir. İlk 2 yaşta görülme sıklığı zirve yapmakla birlikte sekiz yaşından önce herhangi bir dönemde de gözlenebilir. Günümüzde iyileşen sosyoekonomik ve beslenme koşullarına paralel olarak normal puberte başlama yaşının erkene kaydığı ileri sürülmektedir [1-4]. PT'nin patofizyolojik mekanizması için çeşitli olasılıklar ileri sürülmesine rağmen etiyojisi halen tam olarak ortaya konulamamıştır. Etiyojistik olarak eksojen östrojen kaynakları, annede erken menarş yaşı, hipotalamo-hipofizer gonadal eksenin (HHG) geçici uyarılması gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır [5].

Normalde fizyolojik pubertenin ilk bulgusu meme büyümesi (telarş)'dir. PT; HHG aks eksenindeki olgunlaşmanın benign hafif bir formu olarak ortaya çıkabilir. Gerçek erken puberte (GEP) ise HHG aks eksenindeki hızlı ilerleme sonucu oluşur ve PT vakalarının yaklaşık %14'ü gerçek puberte prekoksya dönüşebilmektedir [6, 7]. GEP gonadotropin releasing hormon (GnRH) nöronları üzerindeki intrensek bir etki sonucu santral baskılayıcı sistemlerin etkinliğinin azalması ve uyarıcı sistemlerin ön plana çıkması sonucu oluşmaktadır [8]. Puberteyi başlatan bu mekanizmayı hangi faktörlerin tetiklediği henüz tam olarak bilinmemektedir. Fakat bu süreçte nöroendokrin patolojilerin yer alabileceği düşünülmekte ve bu yönde birçok çalışma yapılmaktadır.

KiSS-1 geni tarafından kodlanan kisspeptinler G protein aracılı GPR54'ün de endojen agonistidirler. KiSS-1 ilk kez metastaz supresör gen olarak keşfedildiği için bu proteine "metastin" adı verilmiştir [9]. Yakın zamanda kisspeptin/GPR54 kompleksinin HHG eksenin önemli düzenleyicilerinden biri olduğu ve ayrıca enerji

metabolizmasının regülasyonunda rol alabileceği ileri sürülmüştür [10-12]. Kisspeptin'in merkezi sinir sistemi (MSS) ile birlikte testis, ovaryum, pankreas, bağırsaklar ve en yoğun olarak da plasentada sentezlendiği gösterilmiştir [13, 14]. Ovaryumlarda lokal olarak sentezlenen kisspeptin'in ovulasyonda rol oynayabileceği öne sürülmüştür [15]

GPR54 reseptörleri MSS'de yaygın şekilde dağılım gösterirler. Bu reseptörlerin hipotalamus'ta GnRH nöronları üzerinde yer aldığı gösterilmiştir. Kisspeptin GPR54 reseptörleri aracılığı ile GnRH salınımını doğrudan uyardığı, bu peptidin santral veya periferel uygulanmasının HHG eksenini çok güçlü bir şekilde aktive ettiği ve gonadotropin düzeylerini arttırdığı çeşitli hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Hipotalamus'ta KiSS-1 gen ekspresyonunun gonadal steroidler tarafından regüle edildiği belirlenmiştir [16]. GPR54 reseptör mutasyonu sebebiyle ortaya çıkan idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmi (İHH) hastalar ve GPR54'den yoksun farelerde pubertenin gelişmediği, reproduktif organların immatür kaldığı, gonadotropin seviyesinin düşük olduğu belirlenmiştir. Bu bilgilere dayanarak kisspeptin'in pubertenin başlamasında önemli bir rol oynayabileceğine inanılmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, kisspeptin nöronlarının enerji metabolizması ile nöroendokrin reproduktif eksen arasında fonksiyon yapabileceğini düşündürmektedir [17-19].

Pubertal bozuklukların temel patofizyolojisinin ortaya konulamamış olması yeni peptidlerin etkilerinin araştırılmasına yol açmıştır. Dolayısıyla kisspeptin ve GPR54'ün rollerinin keşfedilmesi, erken veya gecikmiş puberte dâhil birçok düzensizliğin tanı ve tedavisinde yeni gelişmelere yol açabilecektir. Bu bilgilerin ışığı altında çocukluk çağının son yıllarda önemli sorunları arasında yer alan pubertenin varyantı olarak kabul edilen PT etyolojisinde kisspeptin'in rolünü ortaya koymayı amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Prematür Telarş**

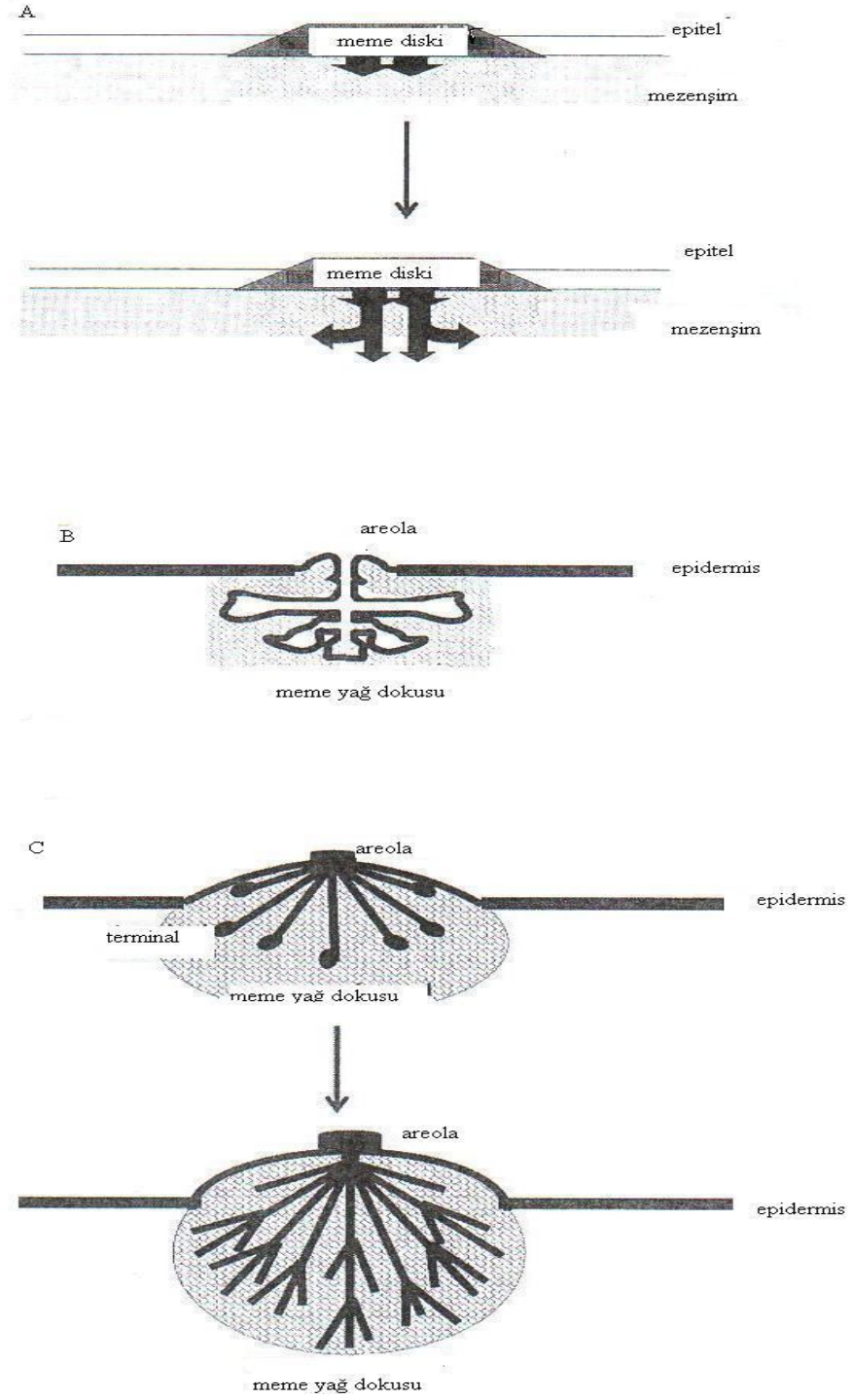
#### **2.1.1 Tanım**

Telarş (tel: dişi, arş: başlangıç), dişide meme gelişiminin başlangıcına verilen isimdir. PT ise kız çocuklarında sekiz yaşından önce herhangi bir ek cinsel gelişim bulgusu, büyümede hızlanma veya kemik yaşında ilerleme olmaksızın tek veya çift taraflı meme dokusunun gelişmesidir [20, 21]. PT izole ve pubertenin bir varyantı olarak ortaya çıkabildiği gibi, erken başlangıçlı gonadotropin bağımlı puberte prekoks'un (GBPP) ilk bulgusu da olabilir. Palpasyonda areola altında ve etrafında lokalize, sert ve hassas glandüler dokunun ele gelmesiyle tanınır; bu nedenle obez kızlarda meme dokusunu adipoz dokudan ayırt etmek için palpasyon şarttır [21].

#### **2.1.2. Normal Meme Gelişimi ve Fizyolojisi**

Matür meme bezi 15-20 adet süt kanalı ve lobüllerden oluşur. Meme dokusu öncül yapısının gelişimi dişi ve erkek fetüste aynıdır. Puberteden önce meme dokusu her iki cinste de aynı sayıda epitel hücrenin döşediği küçük kanalcıklarla sonlanan süt kanallarından oluşur [21]. Meme bezleri, gelişimsel açıdan, apokrin ter bezlerinin modifiye halidir. Epitelyal bağlantılar ve etrafındaki mezenkimal ya da stromal bağ dokusu olmak üzere iki ana kısımdan oluşur [22, 23]. Epitelyal kompartmanı iki tip hücre oluşturur; doğumdan sonra süt üretimini sağlayan luminal sekretuar hücreler ve bu hücreleri saklayan, kasılabilme özellikleri sayesinde sütün salgılanmasına katkıda bulunan bazal myoepitelyal hücrelerdir. Stromal doku her ne kadar memenin yağlı yapısını sağlayan adipositleri içerse de bunun yanında; fibroblastlar, hematopoetik hücreler, vasküler doku ve nöronları da içerir. Epitelyal ve stromal kısımlar arasındaki

iletişim ve sinyaller, memenin gelişimi ve fonksiyonları açısından hayati öneme sahiptir. Şekil 1’de meme dokusunun gelişim basamakları özetlenmiştir.[24].



Şekil 1. Meme gelişiminin basamakları (A) Embriyogenez,(B) Doğum (C) Puberte

Meme dokusunun gelişimi, embriyolojik olarak, gestasyonun dördüncü haftasında her iki meme kabartısının oluşması ve ventral ektoderm üzerinde süt çizgilerinin ortaya çıkması ile başlar [22]. Başlangıçta, aksilladan inguinal bölgeye kadar uzanır. Daha sonra pektoral bölge dışında bulunan meme kabartısı atrofiye uğrar [22, 24]. Meme diski kalınlaşır ve mezenkimin altında dallanarak gelişmeye devam eder. Meme uçları, ilk tomurcuklanmanın olduğu bölgede, epidermis içerisinde deprese meme dokusu olarak ortaya çıkar ve gebeliğin 5. ayına kadar deri üzerinde gözlenmez [22, 24]. Postnatal dönemde meme, sadece major kanalları içerir ve puberteye kadar belirti vermez Meme ucu tomurcuğu yüksek proliferasyon yeteneğine sahip hücreler içerir. Bu hücreler de yağ dokusunda duktal gelişimi uyarır ve pubertede döneminde ise proliferasyon hızları en yüksektir [23].

### **2.1.3. Hormonal Kontrol**

Östrojen ve progesteron, pubertede meme gelişimini stimüle eden ana hormonlardır. Epitelyal hücrelerde östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu doğumdan itibaren vardır. Östrojen reseptörleri, hem epitelde hem de stromada bulunur. Her iki reseptör de östrojen siklusunu ve pubertedeki duktal gelişimi stimüle ederler [23, 24]. Buna karşın, progesteron reseptörleri, alveolar hücrelerin çoğalmasını ve lobüler gelişimi sağlar [24]. Progesteron reseptörlerinin ekspresyonu da östrojen tarafından indüklenir. Puberte döneminde ovaryan aktivitenin başlamasıyla hormon seviyelerindeki artış gerçekleşene kadar meme gelişimi gözlenmez [23].

Gebelik döneminde östrojen ve progesteronda meydana gelen artış, epitelyal kanal ve alveollerde ek bir büyümeye neden olur. Bu gelişim erken gebelik haftalarında korpus luteum tarafından salgılanan östrojen ve progesteron tarafından, gebeliğin orta evrelerinden sonra ise prolaktin ve plasental laktojen tarafından desteklenir [23]. Meme büyümesinde etkili olan hormonlardan biride prolaktin'dir. Prolaktin'in büyük kısmı hipofizer laktotrop hücrelerin pulsatil sekresyonu ile salgılanmasına rağmen, meme epiteli tarafından lokal olarak üretilir ve parakrin etkisi vardır [23, 25,26]

### **2.1.4. Growth Hormon, İnsülin Like Growth Faktör ve Diğer Faktörler**

Meme kanseri için yapılan çalışmalar *Growth hormon* (GH) / *Insulin Like Growth Factor* (IGF) aksının normal meme gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir [27]. GH reseptör (GHR) ekspresyonunun, memenin benign, hiperplastik ve malign lezyonlarında normal olduğu tespit edilmiştir. Kişiler arası

farklılıklar olmasına rağmen, GHR ekspresyonunun derecesi ile lezyon histolojisi arasında ilişkili gösterilememiştir [28].

IGF-1 ve IGF-1 reseptörleri alınmış farelerde duktus gelişiminin bozulduğu tespit edilmiştir. Bu farelerde meme ucu tomurcuklanmasının azalmış olması, IGF-1'in meme epitel hücreleri için mitojen bir etkisi olduğunu desteklemektedir. IGF-1 ve IGF-2 overekspresyonu olan farelerde azalmış apoptozis ve memenin gecikmiş involusyonunun görülmesiyle IGF-1'in epitel hücreleri için hayati bir role sahip olduğu desteklenmiştir [29]. Meme kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda IGF-1'in önemli bir role sahip olduğu tespit edilmiştir [30, 31]. IGF-1 bağlayan protein (IGFBP)'in altı altı tipi bulunmaktadır. Bu alt tiplerden en sık IGFBP-3 ve 5 sentezlenir [32]. IGFBP-3-5'in pubertede meme tomurcuklanmasında en belirgin sentezlenen grup olduğu ve IGF-1 ve östrojenin, meme epitel hücre çoğalmasında sinerjistik etki gösterdikleri gösterilmiştir [29, 33, 34].

Östrojen, progesteron, IGF-1 ve IGF-2 gibi hormon sistemlerine ilave olarak, lokal büyüme faktörleri de meme gelişimine katkı sağlar. Bu faktörlerden en iyi bilinen epidermal growth faktör (EGF) dür. EGF meme epitel hücrelerinin proliferasyonunu da IGF-1 ile sinerjistik etki gösterir [29]. Bu nedenle PT'nin olası sebeplerini değerlendirirken, henüz tam olarak bilinmeyen lokal büyüme faktörlerinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

### **2.1.5. Erken Meme Gelişimi**

#### **2.1.5.1. Neonatal Jinekomasti**

Meme gelişiminin en erken dönem sınıflaması neonatal jinekomasti'dir. Neonatal jinekomasti, infantil meme dokusunun somatik gelişiminin normal bir varyantıdır. Genellikle hayatın ilk ayında infantların %70'inde görülür. Birçok çalışma, neonatal jinekomastinin erkek ve kızlarda eşit oranlarda görüldüğünü ortaya koymuştur. Ancak Schmidt ve arkadaşlarının [35] yapmış oldukları bir çalışmada üç aylık kız bebeklerde, palpabl meme dokusunun erkeklere nazaran daha sık görüldüğünü ve meme boyutlarının ise daha büyük olduğunu göstermişlerdir.

Neonatal jinekomasti vakalarının %5'inde galaktore eşlik eder [36]. "Cadı sütü" olarak da bilinen bu sıvı; yağ ve elektrolit miktarı açısından anne sütü ile benzerdir [37]. Neonatal jinekomastinin etyolojisinde maternal östrojen seviyeleri önemlidir. Maternal östrojen, doğumdan önce transplasental yolla bebeğe geçer. Doğumdan sonra, yenidoğan kanında östrojen seviyeleri düşer ve ön hipofizden sekonder prolaktin

sekresyonu stimüle olur. Hiperprolaktinemi, maternal östrojenlerin uzamış etkisi ve kız çocuklarındaki mini-puberte döneminde ovaryan östrojen sentezindeki artışla ilişkilidir. Bu durum, meme dokusundaki duktusların hipertrofisine bağlı olarak tek ya da çift taraflı meme büyümesi ile sonuçlanırken; neonatal prolaktin üretimindeki düşüşle birlikte spontan olarak düzelir [38, 39].

#### **2.1.5.2. Prematür Telarş**

PT, diğer puberte belirtileri olmaksızın sadece meme gelişimi ile karakterizedir. Kızlarda tanımlanan erken cinsel gelişim formları içerisinde en sık görülenidir. İnsidansı 100,000'de 21 olarak verilmektedir. Genellikle ilk 2 yaşta rastlanır [40, 41]. Mills ve arkadaşları [42] PT vakalarının %87,5'nin ilk 13 ayda saptandığını tespit etmişlerdir. Van Winter ve arkadaşları [43] PT'li kızların %60'nın 6 ay ile 2 yaş arasında olduğunu ve 18. ayda pik yaptığını tespit etmişlerdir. Heman Giddens ve arkadaşlarının [44] yapmış oldukları bir çalışmada çeşitli etnik kökenli 17,077 kız hasta değerlendirilmiş ve PT yaşını Afran Amerikalı kızlarda 6, Kafkas kızlarında ise 7 olarak tespit etmişlerdir.

PT, nonprogresif bir seyre sahip olduğu için, çocukluk döneminin normal bir varyantı olarak görülebilir. PT'li kız çocuklarında meme büyümesine rağmen, meme ucu ve areolar gelişim olmaz. Vajinal mukozanın östrojenizasyonu yaygın değildir, uterusün büyüme ise oldukça seyrek. Hiçbir adrenerejik değişiklik, boyda uzama ya da kas kitlesinde değişiklik görülmez [45]. Vakaların çoğunda PT ilerlemez ve bazen jinekomasti tamamen yok olur. Ancak PT'nin santral kaynaklı erken pubertenin ilk bulgusu olabileceği akılda tutulmalıdır. Mills ve arkadaşları [42] 46 PT'li hastayı üç yıl süreyle gözlemlemişler; %57'sinde meme büyümesinde hiçbir değişiklik olmadığını, %11'inde pubertenin diğer bulguları olmadan progresif bir meme büyümesi olduğunu ve %32'sinde ise meme gelişiminin tamamen düzeldiğini tespit etmişlerdir.

Birçok araştırmaya rağmen PT'nin etyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. PT patofizyolojisinde birden fazla mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir [46, 47]. Çok çeşitli hipotezler öne sürülmüş ve bazı coğrafi bölgelerde PT olgularının epidemik şeklinde görülmesi hormonal sistemi bozan çeşitli kimyasalların varlığına bağlanmıştır [48].



PT'nin oluşum mekanizmasında ileri sürülen hipotezler aşağıda olduğu gibi özetlenebilir.

1-Meme dokusunda östrojen duyarlılığının artması

2-Adrenal prekürsörlerden artmış östrojen üretimi

3-Over'in folliküler kistlerinden geçici östrojen salınımı

4-Diyette artmış östrojen miktarı

5-Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinin artması nedeni ile östrojen ile testosteron oranında değişime sebep olarak östrojen düzeyinde göreceli bir artışa sebep olması

6-Folikül stimüle edici hormon (FSH) salınımına neden olan HHG aksında geçici kısmi aktivasyon [5]

PT spontane gerileyebilen selim bir durum olmakla birlikte bazı olgularda seyri selim değildir [49]. Bir İtalyan seride ortalama 5,1 yaşta tanı alan kızların %14'ü erken puberteye ilerlemiştir [50]. 119 kız hastanın dahil edildiği geriye dönük yapılan bir çalışmada 2 yaştan önce PT gelişen olguların sadece %60'ında izlemde gerileme olduğu bildirilmiş; vakaların %40'ında ise 34 aylık izlemde meme boyutlarında değişiklik olmadığı görülmüş, vakaların %18,4'ünde santral erken puberte gelişmiştir. Bir başka alt grupta da büyüme hızında artış ve kemik yaşında ilerlemenin olduğu, ancak puberte bulgularının ilerlemediği saptanmıştır [51]. Erken pubertenin geliştiği PT olgularında, erişkin boy etkilenmediği görülmüştür [52]. PT'li olgularda serum ve IGF-1/IGFBP-3 değerlerinin prepubertal çocuklar ve erken pubertesi olan çocuklardan elde edilen değerlerin arasında bulunması PT'nin pubertenin çok erken bir evresi olabileceğini düşündürmektedir [52, 53,].

HHG aksındaki geçici aktivite, Lüteinize Hormon (LH), FSH ya da her ikisinde birden artışa neden olur [5, 45, 54]. Bazı çalışmalarda PT'li çocuklarda uyku sırasındaki LH seviyesinin GBPP ve normal puberteye benzediğini göstermiştir [55]. Normal çocuklarla karşılaştırıldığında, PT'li kızlar hem bazalde hem de GnRH stimülasyonundan sonra daha yüksek LH ve FSH seviyelerinin olduğu gösterilmiştir [56, 57]. Pescovitz ve arkadaşları [58] sadece meme gelişimi olan, kemik yaşında ilerleme olmayan ve büyüme hızı normal olan çocuklarda GnRH uyarısına artmış FSH yanıtı tespit etmişlerdir. Tablo 1 'de Tanner meme gelişim evreleri özetlenmiştir [57]

**Tablo 1.** Meme gelişimi Tanner evreleri

---

M1: Prepubertaldır.

M2: Meme ve papilla büyür, areolar çap genişler.

M3: Konturları ayrılmadan areola daha fazla genişler.

M4: Areola ve papilla memenin üstünde ikinci bir katman olarak çıkıntı yapar.

M5: Matür evredir, areoladaki kabarıklık geriler, yalnızca papilla belirgindir.

---

M: Meme

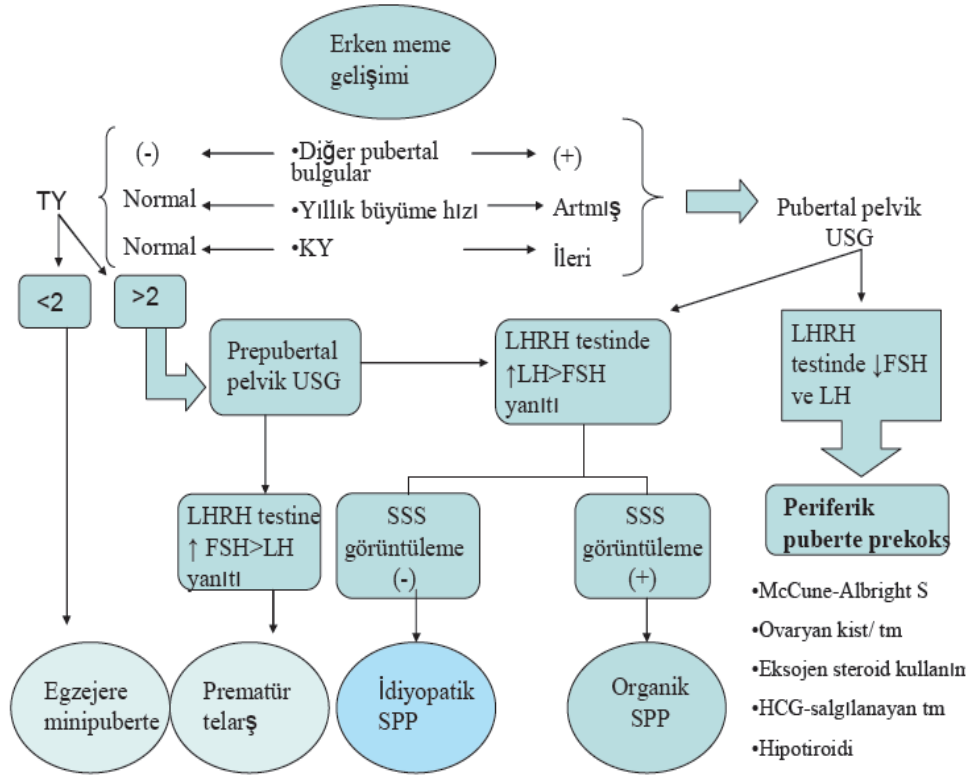
Bazal östradiol düzeyleri PT'yi gerçek erken puberteden ayırmada yardımcı olabilir. Östradiol düzeyi kızlarda, infant döneminden puberteye kadar yavaş bir yükselme gösterir. Gonadotropinlerdeki artış folikül maturasyonu ve kistik oluşumlara neden olarak östradiol üretimine sebep olur [5, 45, 54]. Bazı kızların meme dokusu düşük östrojen düzeylerine bile artmış bir duyarlılığa sahip olabilir [58]. Bazı çocuklar uzamış bir minipuberte dönemine sahiptir ve HHG aksın inaktivasyon geçikmiştir; bu da normalin üstünde östrojen düzeylerine neden olur [58, 59]. Östradiol, adrenal östrondan da kaynaklanabilir. Adrenal androjen prekürsörlerindeki artış dolaşımdaki östradiol seviyelerinde artışa neden olabilir. Bir çalışma PT'li kızlarda dihidroepiandrostenodionsulfat (DHEAS) artışı olduğunu göstermesine rağmen, başka çalışmalar bunu desteklememektedir [60]. Periferal aromataz enzim aktivitesindeki artış, östrojenin bir diğer kaynağı olabilir. Kilolu çocuklarda, artmış toplam vücut yağı aromataz aktivitesini artırır, androjenlerin östrojene dönüşümü artar ve erken meme gelişimi olur [61]. Bir çalışmada prepubertal jinekomastli erkek ve izole prematür telarş ile prezente olan puberte prekoksulu kız vakalar incelenmiş, bu vakalarda aromataz gen ekspresyonunun arttığı familial aromataz yükseklik sendromu tespit edilmiştir [62].

PT ön tanısı alan olguların bir kısmında izlemde telarş bulguları ilerleyebilir, buna kemik yaşında hızlanma da eşlik edebilir. Bu durum Stanhope ve Brook [63] siklik meme gelişimi olan, PT ile GBPP'nin arasında yeni bir telarş varyantı olarak tanımlamışlardır. Daha sonra Garibaldi [64] bu durumu "abartılı telarş" olarak adlandırmıştır. Abartılı telarş, Tanner stage-3 ya da daha yüksek bir evrede meme gelişimi ile birlikte hızlanmış iskelet gelişiminin olduğu; ancak hiçbir adrenerşal gelişim ve pubertenin biyokimyasal değişikliklerinin görülmediği bir durum olarak tanımlanır. Bu durum yakından izleme alınmakla birlikte çoğu kez tedavi endikasyonu

oluşturmamaktadır; ancak gerçek erken puberte'nin ilk bulgusu olabilir. Bu vakalarda overler yaşa göre büyüktür ve östradiol zirve değerleri PT ve GBPP arasındadır. Bazı abartılı telarş vakaları overyen kistlerle ilişkilidir. Bu kistler, parsiyel otonomik ovaryan fonksiyona bağlı olarakda ortaya çıkabilir [65, 66].

Stanhope ve Brook [63] abartılı telarşı olup GnRH analog tedavisi sırasında siklik meme gelişimi olan kız çocukları tanımlamışlardır. Brezilyada yapılan bir çalışmada GH ile tedavi edilen 83 kız hastanın dört tanesinde, tedaviden 2-60 ay sonra PT geliştiği gözlenmiştir. Bu vakaların telarş oluşma yaşı 5,6-7,8 olarak tespit edilmiştir [67]. Yapılan çalışmalar GH'nin meme dokusundaki GHR'yi direkt aktive ederek, indirekt yoldan IGF-1'i artırarak ya diğer laktojenik reseptörler aracılığı ile, ya da bir geri denetim mekanizması ile meme büyümesini sağladığını göstermiştir. Klinik ve kemik yaşına ek olarak pelvis ultrasonografisi de PT'nin erken püberteden ayırmada faydalı olabilir. Bir çalışmada erken püberte olgularında uterus ölçümleri PT olgularına göre daha büyük bulunmuştur [68]. PT'de overlerin ultrasonografik bulguları puberte'deki multifoliküler yapıyı göstermez. Tipik olarak 5'den az follikül görülür. Fakat ölçüleri genellikle 10 mm'yi geçer. Meme büyüklüğü ile folliküllerin sayısı ve büyüklüğü arasında pozitif bir ilişki vardır. Meme büyüklüğünde artma folliküler gelişmede artma, meme büyüklüğünde azalma ise azalmış ovaryan aktivite sonucu görülür. FSH uyarısı östrojen salgılayan küçük kistlerin oluşumunu uyarabilir, bu da dalgalanma gösteren PT klinik tablosuna yol açabilir [69]. Bu kistler kısmi otonom over fonksiyonunun bir şeklini temsil eder. Dalgalanma gösteren kronik telarş ve/veya abartılı telarşı olan bazı vakalarda Mc Cune Albright sendromunun diğer klinik bulgularının gözlemlendiği GNAS1 geninin aktive edici mutasyonları saptanmıştır. Mc Cune Albright sendromu G proteini ile ilgili reseptörlerin intraselüler sinyal taşıyıcı yollarında rol oynayan Gs- $\alpha$  alt ünitesinde aktive edici somatik mutasyonlara bağlı gelişen sporadik bir bozukluktur. Bu mutasyonlar Gs proteininin guanozintrifosfat aktivitesini bozarak adenil siklazın konstitüsyonel aktivasyonuna yol açar. Aktive edici LH reseptör mutasyonlarında olduğu gibi bu durum östrojen üretimini tetikler ve gonadotropinden bağımsız erken püberteye yol açar. Aşırı östradiol salgılayan fonksiyonel over kistleri %50 oranında 4 yaş civarında görülür. Püberte gelişim basamaklarında normal seyirden sapma olması; örneğin Tanner evresi 2'den önce veya hemen sonrasında menstrüel siklüsün başlaması bu sendromu ayırıcı tanıda düşündürür [70].

Meme büyümesi GBPP' nin gerçek bir işareti olabilir. Yaşları 0 ile 5 arasında değişen klinik olarak meme büyümesi şikayeti olan 55 Japon kızın dahil edildiği bir araştırma sonuçlarına göre; bu hastaların %21,8'inde gerçek puberte prekoks, %21'inde şüpheli, %58,2'inde izole meme büyümesi tespit edilmiştir. Geç başlangıçlı ve hızlı meme büyümesi olan hastalar GEP gelişimi açısından değerlendirilmeli ve klinik olarak takip edilmelidir [71]. PT'li kız çocukların GBPP 'den ayırt etmenin net kriterleri mevcut değildir. İki yaşından önce telarş bulguları gelişen ya da abartılı telarş olan kızların GBPP açısından daha yüksek riske sahip oldukları görülmüştür. Ayrıca nörofibromatozisli hastalar GBPP gelişmesi açısından risk altındadırlar. Bu hastalarda da ilk klinik belirti PT olabilir [71, 72]. Olguların PT tanısı alması için en az 1 yıl izlenmesi gerekir [73, 74]. Çevresel östrojen kaynakları ve Mc Cune Albright sendromu ve nörofibromatozis açısından incelendikten sonra fizik muayenede en önemli bulgu yıllık boy uzama hızıdır [75]. Kemik yaşı/takvim yaşı >1,2 ise, ilk 6 ayda yıllık büyüme hızı beklenenin üzerinde ise gerçek erken püberteye ilerleme söz konusu olabilir. Ayırıcı tanısında LHRH testi yararlıdır [şekil 2] [73, 74, 76].



**Şekil 2.** Erken meme gelişimi ile başvuran kızlarda klinik ve laboratuvar değerlendirilmesinin şematik gösterimi. Endokrinolojik muayenede pubertenin diğer bulguların olup olmaması, kemik yaşı (KY) ve yıllık büyüme hızına göre iki aşamada değerlendirilir. Eğer hastada pubertenin diğer belirtileri mevcut ve yıllık boy uzaması artmış, KY ileri ise; Pelvik US ve LHRH testi yapılır. Eğer LHRH testinde FSH ve LH zirve değerleri baskılanmış ise periferik puberte prekoks düşünülür. Eğer LHRH testinde LH >FSH ise, santral kaynaklı olabileceği düşünülür ve MSS görüntülemesi yapılır. Patolojik bulgu varsa organik SPP; patolojik bulgu yoksa idiyopatik SPP olarak değerlendirilir. Endokrinolojik muayenede pubertenin diğer bulguları yoksa KY ve yıllık büyüme hızının normale TY'ye göre değerlendirilir. TY >2 ise Pelvik US ve LHRH testi yapılır. Eğer LHRH testinde FSH >LH ise prematür telarş düşünülür. Eğer LHRH testinde LH >FSH ise santral kaynaklı patoloji düşünülür ve MSS görüntülemesi yapılır. Patolojik bulgu varsa organik SPP, patolojik bulgu yoksa idiyopatik SPP olarak değerlendirildi. TY < 2 ise egzajere minipuberte olarak değerlendirildi. (KY: kemik yaşı, TY: Takvim yaşı, US: Ultrasonografi, LH: Luteinizan hormon, FSH: Folikül stimule edici hormon, LHRH: LH salgılatıcı hormon, SSS: Santral sinir sistemi, SPP: Santral puberte prekoks)

## **2.2. Puberte Fizyolojisi**

Puberte sekonder çocukluk döneminden erişkin döneme geçişin gerçekleştiği, cims karakterlerinin ortaya çıktığı, cinsiyet matürasyonunun ve üreme yeteneğinin kazanıldığı gelişimsel bir dönemdir. Pubertede oluşan major fiziksel değişiklikler, sekonder cinsel özelliklerin belirginleşmesi, vücut yağ dağılımını değişimi, iskelet gelişiminde hızlanma, boy uzamasında sıçrama, giderek epifizlerin kapanması, erkeklerde spermatogenezin kızlarda ovulasyonun başlamasıdır [77, 78].

Genetik ve etnik özellikler, coğrafik ve sosyoekonomik koşullar, beslenme, kişinin genel sağlık durumu, pubertal zamanlamayı önemli ölçüde etkilemektedir. Tüm dünyada ve özellikle Avrupa ülkeleri ve USA'daki gözlemler iyileşen sosyoekonomik koşullara paralel olarak puberte başlangıç yaşının özellikler kızlarda son 150 yıl içinde 10 yıl başına 2-3 ay erkene kaydığını vurgulamaktadır [79, 80]. Taner ve arkadaşları [79, 81] 1969 yılında İngiliz kızlarında meme tomurcuklanması ile puberteye giriş yaşını  $10 \pm 1,1$  yıl olarak saptamışlardır.

### **2.2.1. Embriyonik ve fetal dönem**

HHG aksı ilk olarak fetal dönemde olgunlaşır. Yaklaşık 20 haftalık fetusta pubertedeki endokrin aktiviteye benzer değişiklikler görülür. Fetal hipotalamus, gestasyonun 14. haftasında GnRH nöronlarını içerir. Fetal hipofiz bezi 20. gestasyon haftasında LH ve FSH içerir. Hipotalamo-hipofizer portal sistem 20. gestasyonel haftada gelişir ve hipotalamik GnRH'nın hipofizer gonadotropinlere ulaşmasını sağlar. Fetal ve neonatal dönemde GnRH stimülasyonu sonucu pulsatil gonadotropin sekresyonu mevcuttur. Dolaşımdaki FSH ve LH seviyeleri gestasyonun ortasında zirve düzeye ulaşırken geç gestasyon dönemine seviyeleri giderek azalır. Gestasyon ortasında erkek fetüslerde testosteron, dişilerde ise östrojen düzeyleri yüksektir [72].

### **2.2.2. Postnatal dönem**

Bebeklik dönemindeki cins steroidleri ve gonadotropinlerin ortalama serum değerleri, fetüs ve pubertedeki olgulardan daha düşüktür. Erken süt çocukluğu dönemindeki cins steroidleri ve gonadotropinlerin ortalama serum değerleri, fetüs ve pubertedeki olgulardan daha düşük iken, 4-9 yaş arasındaki juvenil duraklamadan daha yüksektir [83]. Bu dönem mini puberte olarak tanımlanır. Erken çocukluk döneminde ise HHG aksı baskılanır ve peripubertal döneme kadar sessiz kalır [84].

## **2.2.3. Hipotalamus Hipofiz Gonad Eksenindeki Hormonal Etkileşim**

### **2.2.3.1. Hipotalamik GnRH**

GnRH, 8. kromozom üzerinde bulunan 69 amino asit içeren prohormon prekürsöründen oluşan 10 amino asitlik bir peptittir. GnRH üreten nöronlar memeli gelişiminin erken safhasında primitif olfaktör plaktan köken alır ve daha sonra medial bazal hipotalamusa göç ederler [85]. GnRH hipotalamohipofizer portal sisteme epizodik boluslar halinde salınmaktadır [86]. Yenidoğan ve erken süt çocukluğu puberte düzeyinde aktif HHG eksenini çocukluk döneminde inhibitör sistemlerin etkinliğini artırması ile suskun kalmakta, puberte başlangıcında uyarıcı sistemlerin ön plana çıkması ile yeniden aktifleşmektedir [85, 86].

Hipotalamusun mediobazal bölgesinde bulunan GnRH nöronları GnRH sekresyonundan sorumludur. GnRH sekresyonu için nöronal ve glial eksitator stimulusların artması ile transsinaptik inhibitör stimulusların azalması gerekmektedir [87]. GnRH nöronlarını aktive eden veya baskılayan faktörler halen araştırılmaktadır. Bu mekanizmanın; asetilkolin, katekolaminler,  $\gamma$ -aminobutirik asid (GABA), opioid peptitler, prostoglandinler ve serotonin gibi birçok inhibitör ve stimulator nörotransmitterlerin arasındaki dengenin önemli olduğu kompleks bir sistemin kontrolü altında olduğu düşünülmektedir. Eksitator sistemlerde kullanılan başlıca nöromodulatorler glutamat ve kisspeptin, inhibitör sistemlerde ise GABA ve opiateryik nöronlardır. Glial hücreler de büyüme faktörü bağımlı hücre sinyali sonucu GnRH sekresyonunu artırır [88, 89].

GnRH salınımı pulsatildir ve gonadotropinlerin pulsatil salınımına yol açar. Bu pulsatil salınımı sağlayan mekanizmalardan en önemlisinin hipotalamusta glutaminyerjik nöronların aktivasyonu ile GnRH salınım epizodlarının zaman aralığını kontrol eden mekanizma olduğu düşünülmektedir. GnRH aksonlarının aralıklı olarak glutaminyerjik nöronlar tarafından presinaptik uyarımı N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri aracılığı ile olmaktadır. Puberte başlangıcında üç değişik durum ortaya çıkabilir: a) NMDA reseptörlerinin (NMDA-R) GnRH'nin bir fizyolojik yıkım ürünü tarafından "yarışmalı antagonizmanın" azaltılması; b) Glutamat havuzunun glutaminaz enziminin aktivitesindeki artışa bağılı olarak genişletilmesi; c) İnhibitör GABAeryik inter nöronların kaybolması [90]. Tablo 2'de GnRH salınımı üzerine etkili olduğu düşünülen nörotransmitter/nöromodulatorler listelenmiştir.

**Tablo 2.** GnRH salınımı üzerine etkili olduğu düşünülen nörotansmitter/nöromodulatörler [82, 91].

GnRH salınımı Uyarıcılar	GnRH salınımı Baskılayanlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Glutamat</li><li>• N-metil D-aspartat (NMDA)</li><li>• Adrenalin</li><li>• Noradrenalin</li><li>• Prostaglandin</li><li>• Büyüme faktörleri</li><li>• Kisspeptin</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• GABA</li><li>• Opioidler</li><li>• Dopamin</li><li>• Serotonin</li><li>• Beta-endorfin</li><li>• Melatonin</li><li>• VIP</li><li>• Nöropeptid Y</li></ul>

Puberte başlangıcının özel nöron gruplarının uyarımında artma veya inhibisyonda azalmaya bağlı olup olmadığı halen kesinlik kazanmamıştır [90]. Ovarian steroidlerin GABA üzerine pozitif *feedback* etkisi vardır. GABA'nın MSS de 3 farklı reseptörü tanımlanmıştır: GABAA, GABAB ve GABAC. Özellikle GABAA'nın pubertede önemli olduğu gösterilmiştir. İntrakranial basınç artışına veya tümöre bağlı MSS hasarı, GABAA inhibisyonu ortadan kaldırır ve erken puberteye neden olur [82, 84, 91]. GnRH, gonadotroplardaki hücre yüzey reseptörlerini etkiler, hücre içi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunu ve protein kinaz C'nin fosforilasyonunu artırarak FSH ve LH salınımını stimüle eder. GnRH ile epizodik stimülasyon gonadotropin sekresyonunu artırırken, devamlı stimülasyonu LH ve FSH sekresyonu azaltır ve hipofiz bezindeki GRH reseptörlerinde “*down regulation*” neden olur. Östrojenler GnRH reseptörlerini artırırken, androjenler azaltır [82, 84]

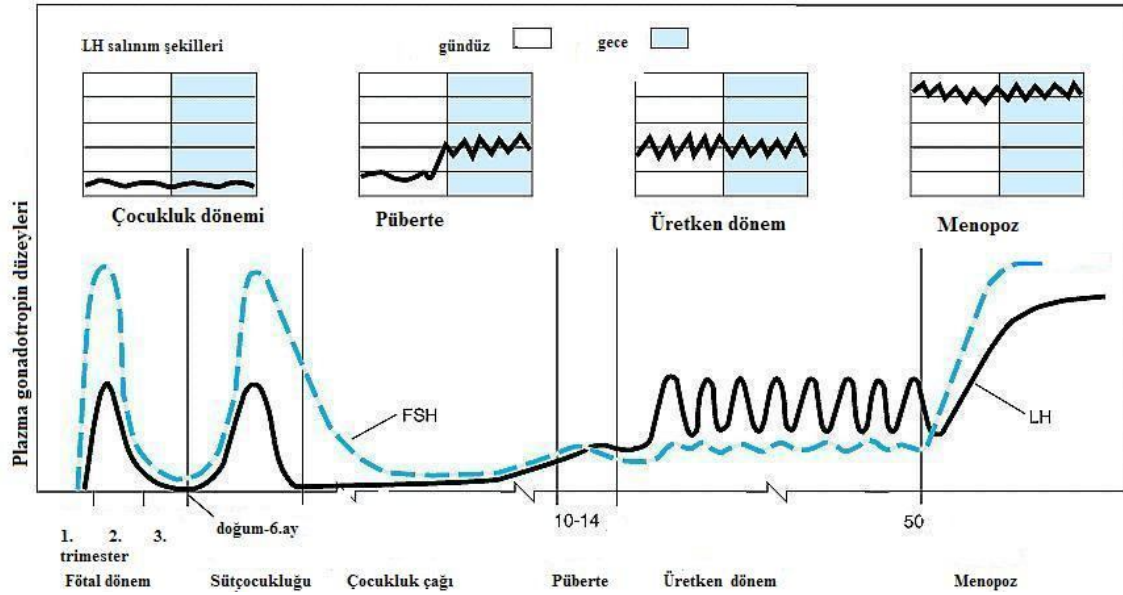
### 2.2.3.2. Hipofizer Gonadotropinler

LH ve FSH; pubertal gelişme, üreme fonksiyonları, gonadlardan steroid hormon salgılanmasını sağlayan glikoprotein yapısında hormonlardır. LH ve FSH üreten gonadotrop hücreler, ön hipofiz bezinde bulunurlar ve buradan sistemik dolaşıma verilirler [92, 93] FSH ve LH iki subunitten oluşan glikoproteinlerdir. Alfa subunit tüm hipofizer glikoproteinler için aynı iken,  $\beta$  subunitler her biri için spesifiktir. Subunitlerde iki karbonhidrat yan zincirinden oluşan 115 aminoasit bulunur.



Plasentadan salınan human koryonik gonadotropin (hCG), yapısal olarak LH'ya benzer ve LH'nın bütün biyolojik etkilerini gösterebilir [92-94].

Kızlarda FSH overlerde granuloza hücrelerini uyararak follikül gelişimi sağlar. LH ise overlerden östradiol üretimi sekonder oositte I. mayotik bölünmenin tamamlanması ile ovulasyonun tetiklenmesini ve oluşan korpus luteumdan progesteron salgılanmasını sağlar. LH teka hücrelerine bağlanır ve kolesterolden androstenedione ve testesteron sentezini başlatır. Androstenedion ve testesteron granuloza hücrelerinde FSH etkisiyle östron ve östradiole çevrilir. GnRH stimülasyonu, cins steroidleri ve gonadal peptidler gonadotropin sekresyonunu değiştirebilirler. Cins steroidlerinin negatif *feedback* etkisiyle hem hipotalamik hem de hipofizer düzeyde LH ve FSH sekresyonu azalır. Erkeklerde ise LH, leydig hücrelerini uyararak testosteron sekresyonunu uyarırken, FSH'm sertoli hücreleri üzerinde etkisi ile inhibin sentezi ve salınımını uyardığı bilinmektedir [95]. Şekil 3'te kızlarda plazma gonadotropinlerin yaşla değişimi özetlenmiştir



Şekil 3. Kızlarda plazma gonadotropinlerin yaşla değişimi

Gonadotropin salınımındaki pubertal artış, overlerden östrojen salınımını uyarır. Östrojen artışı nedeniyle FSH seviyeleri baskılanır. Midpubertal dönem boyunca nokturnal LH artışı daha belirgin hale gelir, bazal LH düzeyleri ve LH salınım amplitüdü daha fazla artar. Östrojenin periyodik artışı menstrüel sıklusa neden olur. Bazen dolaşımdaki östrojen preovulatuvar düzeylere ulaşabilir; fakat ilk ovulasyona kadar LH artışı olmaz (Şekil 3) [82]. İlk ovulasyon yaşından sonra, bazal LH

düzeylerine LH salınım amplitüdü azalır ve LH salınımindaki nokturnal artış kaybolur [82, 84].

### **2.2.3.3.Seks steroidleri**

Erkeklerde testesteron ve bunun ürünü olan dihidrotestesteron (DHT), kızlarda östrojen ve progesteron önemli steroidlerdir. Ayrıca sürrenal kökenli dihidroepiandrostenodion (DHEA) ve bunun sülfat formu (DHEAS) ve andostenedion androjenik steroidlerdir. Erkeklerde testislerde Leyding hücreleri bir dizi enzimatik etkileşme ile kolesterolden testesteron hormonu sentezlerler. Her iki cinsten testesteron aynı enzimatik kademelerden geçerek sürrenal korteksten de sentezlenmektedir. Testesteron dolaşıma salındıktan sonra CHBG'ye bağlanır. Aktif olan form serbest formdur. CHBG'den ayrılan testesteron, hedef hücre içine girer ve 5 $\alpha$ -redüktaz tip 2 enzim ile DHT'ye dönüşür [83].

Androjen reseptörlerinin DHT'ye afinitesi, testesterona göre fazladır. Testesteron, LH sekresyonunu baskılar, Wolf kanallarının ve erkek vücut yapısının gelişmesini sağlar. DHT ise dış genitelyapıların virilizasyonundan, prostat dokusunun büyümesi, androjen bağımlı saç kaybı, sakal çıkması gibi sekonder cinsiyet karakterlerin gelişmesinden sorumludur. Androjenler, kas gelişimini etkiler, karaciğerde enzimatik aktiviteyi artırır, hemoglobini sentezini artırır. Bir kısım testesteron ise aromataz enzimiyle östrojene dönüşerek epifizyal plaktaki kemik maturasyonunu stimüle ederler [84, 96].

FSH'nın Sertoli hücreleri üzerindeki etkisi, LH'nın Leyding hücrelerindeki stimülatör etkisine benzer bir yolla olur. FSH testisteki sertoli hücrelerinin membran reseptörlerine bağlanarak seminifer tübüllerin sayısını arttırmakta ve sperm gelişimini etkilemektedir. LH, ovulasyonun başlamasından sonra etkilerini major olarak overlerin teka hücreleri üzerinden göstermektedir. FSH, glomerüloza hücrelerindeki hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak, testesteronun östrojene dönüşümünü arttırmaktadır [83]. Kızlarda östrojen sentezi glomerüloza hücrelerinde testesteronun aromatisasyonunu ile olur [97]. İnsanlarda östrojenin aktif formu östradiol'dür. Östrojenler de testesteron gibi dolaşımda büyük oranda CHBG'ye bağlı olarak bulunurlar. Etkilerini meme dokusu, uterus, vücuttaki yağ dağılımı ve kemik üzerinde gösterirler [83, 85, 98].

#### **2.2.3.4. İnhibin, Aktivin, Follistatin**

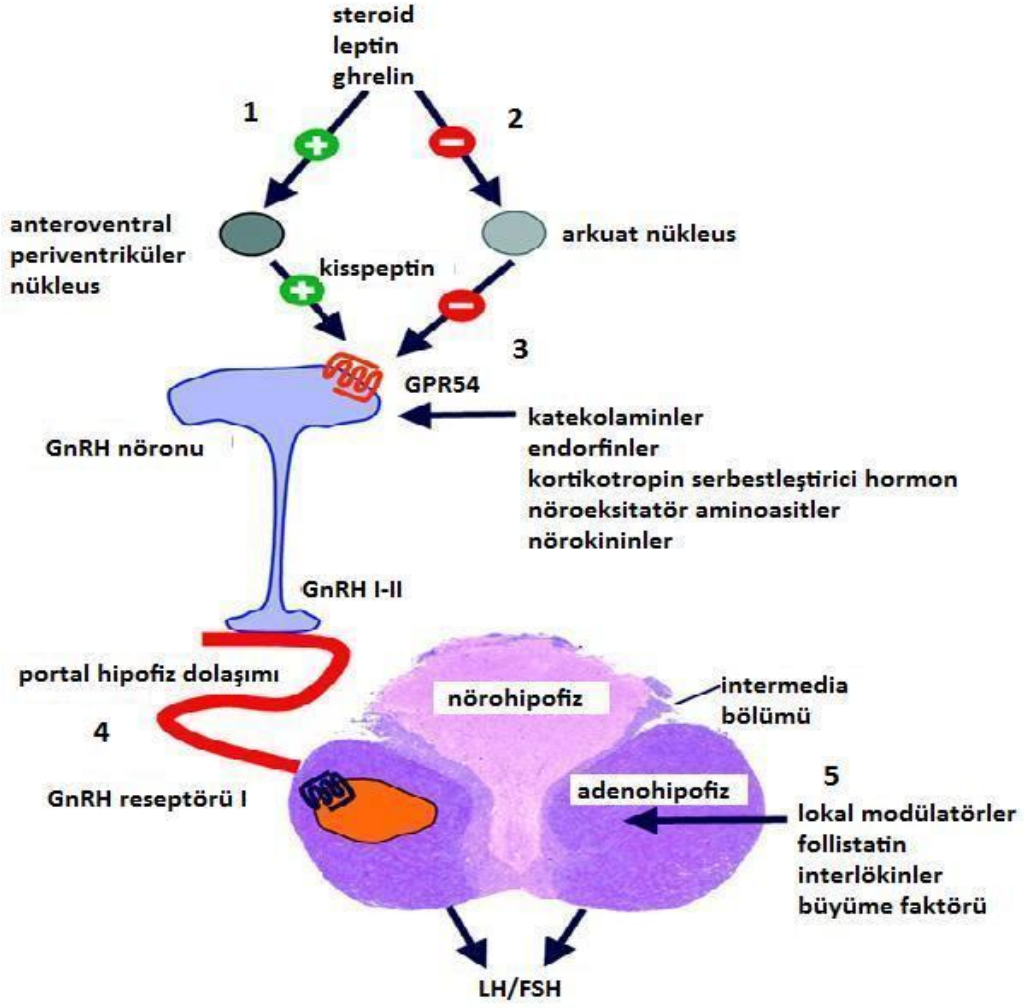
İnhibin, aktivin ve follistatin'in FSH sekresyonu üzerine etkileri değişiktir. İnhibin ve follistatin FSH  $\beta$  subunit ekspresyonunu ve dolayısıyla FSH biyosentezini ve sekresyonunu inhibe ederken, aktivin ise sitümüle eder. Bu hormonlar, gonadlara ek olarak çok çeşitli dokularda sentez edilir ve üreme üzerine olan etkilerinden ayrı olarak çeşitli aktivitelere sahiptirler. İnhibin, overdeki granülosa hücrelerinden (plasenta ve diğer dokulardan olduğu kadar) salgılanan heterodimerik glikoprotein bir üründür. Hipofizden salınan FSH sekresyonu üzerine negatif feedback bir etki gösterir. FSH gonodal inhibinin sentezini ve sekresyonunu indükler. İnhibin puberte süresince FSH sekresyonunun regülasyonunda rol oynar. İnhibin bir  $\alpha$  subuniti ve iki  $\beta$  subunitten oluşur [99, 100]  $\beta$  subunitinin  $\beta A$  veya  $\beta B$  olmasına göre inhibin A veya inhibin B oluşur. Kızlarda erken pubertede inhibin A ve inhibin B artar. Prepubertal periyotta inhibindeki artmalar direkt olarak FSH düzeyleri ile ilişkilidir Bu durum FSH sitümülasyonu ile ilişkili infant ve çocuklardaki sporadik folliküler gelişimi gösterir. İnhibin B folliküler fazda, inhibin A luteal fazda baskın olan formdur. İnhibin A ve B midpubertede zirve yaparken, İnhibin B daha sonra düşer. Puberte süresince aktivin düzeyinde önemli bir değişiklik olmazken follistatin midpubertedeki zirveden sonra giderek azalır hatta prepubertal düzeylerinin altına düşer [101-103].

#### **2.2.3.5. Leptin**

Yağ dokusundan salgılanıp hipotalamus üzerinde iştah azaltıcı etkisi olan bir hormondur. Ancak gözlemler leptinin sadece besin alımının ve enerji dengesinin düzenlenmesi ile ilgili olmadığı, başka metabolik ve nöroendokrin etkilerinin de olduğunu göstermektedir [104, 105]. Pirimer enerji dengesinde nöroendokrin bir regülator olmasının yanı sıra pubertal gelişimde önemli rol oynamaktadır. Leptin obez kişilerde yükselir ve malnütrisyon ile azalır, sonuç olarak yağ dokusunun kütlesi ile ilişkilidir. Leptin, pubertenin başlangıcı ve beslenmenin durumu ile ilişkili bir faktör olarak kabul edilir. Fakat yapılan çalışmalarda leptinin pubertede, yağ kütlesinin artışı ile paralel olarak arttığı tespit edilmiştir. Leptin düzeyleri erken puberte döneminde hem erkeklerde hem de kızlarda artar ve puberte boyunca kızlarda artmaya devam eder. Gecikmiş puberte veya pubertesi olmayan kadınlarda serum leptin düzeyleri oldukça düşüktür. Leptin eksikliği veya leptin reseptör defektleri olan hastalar puberteye giremeyebilir. Bu nedenle leptinin pubertal gelişimde kolaylaştırıcı rol oynadığı düşünülmektedir [106].

### 2.2.3.6. Ghrelin

Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik lipopeptit yapıda bir hormondur [106-108]. Bu hormon mideden başka MSS, hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroid bezi, ince bağırsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde de sentezlenmektedir [108, 109]. Ancak dolaşımda bulunan Ghrelin'in büyük miktarının mideden salgılandığı ve geriye kalan kısmın ise çoğu ince bağırsak ve hipotalamusta arkuat nükleus'dan (Arc) eksprese edildiği gösterilmiştir [106, 110, 111]. Ghrelinin iştah, gıda alımı ve enerji dengesi üzerine etki ettiği bölgeler olan hipofiz bezi ve hipotalamusta *Growth hormone* salgılatıcı reseptör-1a (GHSR-1a) yaygın olarak izole edilmiştir [112]. Biyolojik ritim, hafıza, öğrenme gibi fonksiyonların kontrol edildiği MSS'nin hipokampus, substantia nigranın pars kompakta bölgesinde, dorsal ve medial raphe, *Edinger-Westphal* çekirdekleri ve piriform kortekste GHSR-la ekspresyonu gösterilmiştir [113]. Ghrelinin GH ile ilişkisi ilk keşfedilen etkilerindedir. Ghrelin GH salınımını hem in vitro hem de in vivo şartlarda doz bağımlı olarak arttırmaktadır [106, 114, 115]. İnsan ve köpeklere Ghrelin'in intravenöz verilmesi GH salınımını stimüle etmektedir [109]. Ghrelin GH salınımını artırırken iştahı da artırmakta ve böylece obeziteye neden olmaktadır. Puberte boyunca Ghrelin sekresyonu progressif olarak düşmektedir; ancak bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu dönemde Ghrelin seviyeleri düşerken gonodotropin, GH, östradiol düzeyleri artmaktadır [116-118]. Bunun tersine GnRH analogu ile tedavi edilen GEP'li hastalarda östradiol ve Ghrelin seviyelerinin tedavi sırasında birlikte düştüğünü gösteren çalışmalarda vardır [119]. Pubertal dönemdeki Ghrelin düzeylerindeki değişikliğin nedeni halen ortaya konulamamıştır [120]. Bu değişiklikler cinsiyet tarafından da etkilenmekte, puberte döneminde erkek çocuklarda kızlara göre daha fazla oranda Ghrelin düşüklüğü görülmektedir [118].



**Şekil.4.** Hipotalamik GnRH sistemi ve hipofizyal gonadotropin sentez ve salınımının şematik gösterimi [118]. 1-Steroid, Leptin ve Ghrelin anteroventriküler nüleusta pozitif uyarı yaparak kisspeptin sentezini arttırdığını göstermektedir. 2- Steroid, Leptin ve Ghrelinin arkuat nükleusta negatif uyarı yaparak kisspeptin sentezini azalttığını göstermektedir. 3-Kisspeptin, katekolaminler, endorfinler, kortikotropin serbestleştirici hormon, nöroeksitatör amino asitler ve nörokininlerin GnRH nöronları üzerinde bulunan GPR54 reseptör ligandına bağlanarak GnRH üretiminde önemli bir düzenleyici role sahip olduğunu göstermektedir. 4- GnRH I ve II moleküllerinin portal hipofiz dolaşımı ile GnRH reseptörleri aracılığı ile LH ve FSH salgılanmasında düzenleyici rol aldığını göstermektedir. 5- Lokal modülatörler, follistatin, interlökin ve büyüme faktörünün lokal parakrin etki ile LH ve FSH salgılanmasında düzenleyici rol aldığını göstermektedir. LH: Lüteinize Hormon, FSH: Folükül sitümüle edici hormon

#### 2.2.4. Pubertenin Nöroendokrin Özellikleri

Pubertenin başlaması, ilerlemesi ve tamamlanması kompleks nöroendokrin mekanizmalarla kontrol edilmektedir [121, 122]. HHG aksındaki aktivite yeni kazanılan bir fonksiyon olmayıp mevcut fonksiyonun yeniden reaktif olmasıdır. Hipotalamo hipofizer portal sistem, GnRH 'nın hipofizdeki gonadotroplara ulaşması ile gebeliğin 20. haftasından itibaren aktif olarak çalışır. HHG eksenini aktifleştikten sonra gonadlar hipofizer gonadotropinlerin etkisi altına girerler. Doğumda gonad hormonları ve gonadotropinler her iki cinsten de pubertal düzeydedir, gonadotropinler yaklaşık 2-3 yaşlarına dek zirve değerler gösterebilir. Bu aktivite gerçek puberte ile karıştırılmamalıdır. Juvenil faz olarak kabul edilen 4-9 yaşları arasında gonadal hormonların oluşturduğu negatif *feedback* ve daha da önemli olmak üzere santral inhibitör mekanizmalarla GnRH nöronal sistemi büyük ölçüde baskı altında tutulmaktadır [123-128]. Fizyolojik pubertenin başlayabilmesi için hipotalamusun mediolateral bazal kesiminde yerleşen GnRH nöronlarından episodik GnRH salınımı gereklidir.

Pubertal uyanmanın primer merkezi beyindir. Puberte başlangıcında gonadal hormonlara karşı negatif *feedback* azalmakla birlikte, en önemli değişim GnRH nöronları üzerinde inhibitör sistemlerin etkinliğini azaltıp, uyarıcı sistemlerin etkin duruma gelmesidir. Puberte, cinsel farklılaşmanın ve HHG aks aktivitesinin artarak devam ettiği ve tam bir seksüel olgunlaşmanın tamamlanması ile sonuçlanan bir durumdur. Bu süreç pubertede GnRH sekresyonunun amplitüd ve sıklığında artma ve MSS'deki değişiklikleri içerir. GnRH hipofizer gonadotropinlerin ve gonadal steroidlerin sırayla artışını başlatan ve düzenleyen hormondur. Bunun sonucu olarak seksüel olgunlaşma ve fertilité meydana gelir [124, 125, 127].

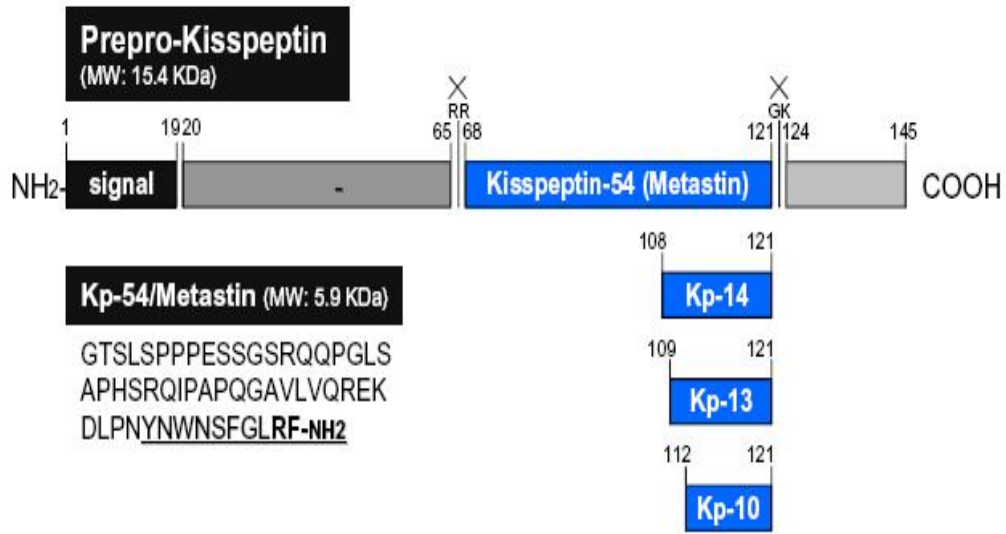
Sekonder cinsel karakterlerin gelişimi; adolesan büyüme atağı, fertilitéye ulaşma, psikososyal değişiklikler, gonadların matürasyonu ve gonadal steroid sekresyonundaki artmanın bir sonucudur. Gonadal fonksiyonun gelişimi ile karakterize olaylar, cinsel farklılaşmanın devamlı ilerlemesi ve juvenil sessiz bir dönemden puberte sürecindeki fertilité ve tam cinsel matürasyona ulaşma şeklindedir [129-132].

### 2.3. Kisspeptin ve GPR54

*Kiss* sözcüğündeki “ss” takısı süpresör diziyi (*suppressor sequence*) ifade etmektedir. Gen bölgesi Hershey, Pensilvanya’da keşfedildiği için bu yörenin meşhur *Kiss* çikolatasına ithafen “Ki” öneki getirilerek gene *Kiss-1* geni adı verilmiştir [10-12] *Kiss-1* geni ürünlerinin meme kanseri ve melanoma metastazını baskıladığı gösterilmiştir. Bu nedenle *Kiss-1* geninin 54 amino asitlik ürünü “metastin” (*kisspeptin54*) olarak isimlendirilmiştir. Daha sonraları *kisspeptin-54*’ün daha kısa parçalarının da olduğu saptanmış ve bu parçaların hepsine “*kisspeptinler*” adı verilmiştir [9].

#### 2.3.1. Kisspeptinin Yapısı ve Sentezi

*Kisspeptinler* *Kiss-1* geni (1q32) tarafından kodlanan bir nöropeptittir (Şekil5) [133]. Bu genin ürünü öncül *kisspeptin*, 145 amino asit içeren *Kiss-1* proteindir. İlk 19 amino asitlik kısım sinyal diziyi oluşturmaktadır. Protein 57. ve 67. pozisyonda birer kesim noktası içermektedir. Bir diğer noktadan 121-124. amino asitler arasındaki kesilmesi sonucunda yeni oluşan proteinin C-terminal ucu amidleştirilir. Amidleştirilmiş olan bu kısım GPR54 reseptörüne bağlanmadan sorumludur [134-138].



**Şekil 5.** 145 amino asit içeren *Kiss-1* proteininden *kisspeptin-14*, *kisspeptin-13* ve *kisspeptin-10* oluşumunun şematik gösterimi. *Kisspeptin-1*, C-terminal ucunda arjinin-fenilalanin (*Arg-Phe*) içerir. Nöropeptidin ilk 19 amino asitlik kısmı sinyal diziyi oluşturmaktadır. Nöropeptid 57. ve 67. pozisyonda birer kesim noktası içerir. Bu kesim noktalarından *kisspeptin* ürünleri oluşur [133].

### **2.3.2. Kisspeptinin Doku Dağılımı**

Kisspeptin'in MSS ile birlikte testis, ovaryum, pankreas, bağırsaklar, karaciğer, kalp, akciğer, kas, böbrek ve en yoğun olarak da plasentada sentezlendiği gösterilmiştir [13, 14]. Ovaryumlarda lokal olarak sentezlenen kisspeptinin ovulasyonda rol oynayabileceği ileri sürülmektedir [15].

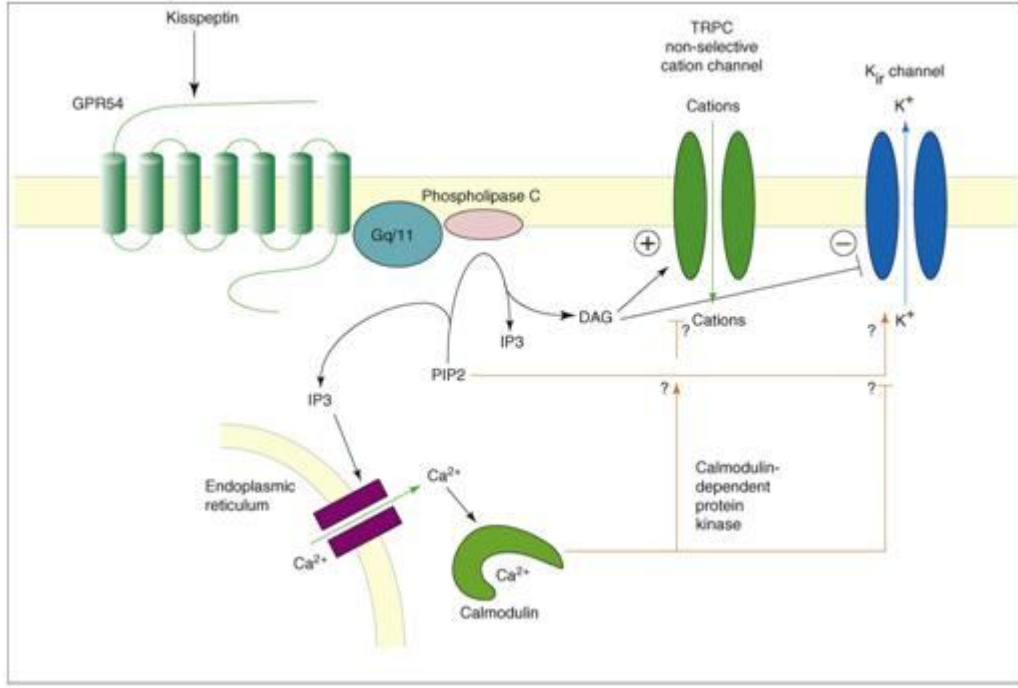
### **2.3.3. Dolaşımdaki Kisspeptin Gen Ürünü Peptidler**

Kisspeptinin dokulardaki major formu 54 amino asit içeren metastindir. Bunun yanısıra 10, 13 ve 14 amino asit içeren daha kısa formları (kisspeptin-14, kisspeptin-13 ve kisspeptin-10) da doğal olarak bulunmaktadır. Metastinde olduğu gibi bütün kisspeptin formlarının hepsi GPR54 reseptörüne bağlanarak etki göstermektedir [138-140]

### **2.3.4. Kisspeptin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması**

Kisspeptinler birer RF-Amid peptididir.(112) C-terminal'de arjinin-fenilalanin (*Arg-Phe*) içeren nöropeptitler RF-Amidleri olarak nitelendirilmektedir. Bugüne kadar tanımlanmış bütün RF-Amidlerinin direkt ya da indirekt olarak üreme nöroendokrin aksı üzerinde etkin oldukları gösterilmiştir. Kisspeptin'in GPR54 reseptörüne bağlanması sonucunda fosfolipaz-C aktive olur ve intrasellüler inozitol (1, 4, 5) trisfosfat ve  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu artar [134-138]. Bunun sonucunda GnRH nöronlarından hormon salınımı gerçekleşmektedir (Şekil 6) [141]. Kisspeptin aynı zamanda mitojen aktiveli protein ve ekstraselüler sinyal düzenleyici protein yollarını uyararak apoptozisi artırıp, hücre çoğalmasını ve metastazını azaltır [142].





**Şekil 6.** Kisspeptinin etki mekanizmasının şematik gösterimi. Kisspeptin'in GPR54 reseptörüne bağlanması sonucunda Gq-kenetli G protein aracılığı ile fosfolipaz-C aktive olur, intrasellüler kalsiyum inozitol trisfosfat ve  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu artar.. Bunun sonucunda nonselektif katyon kanalları açılarak GnRH nöronlarından hormon salımı gerçekleşir.

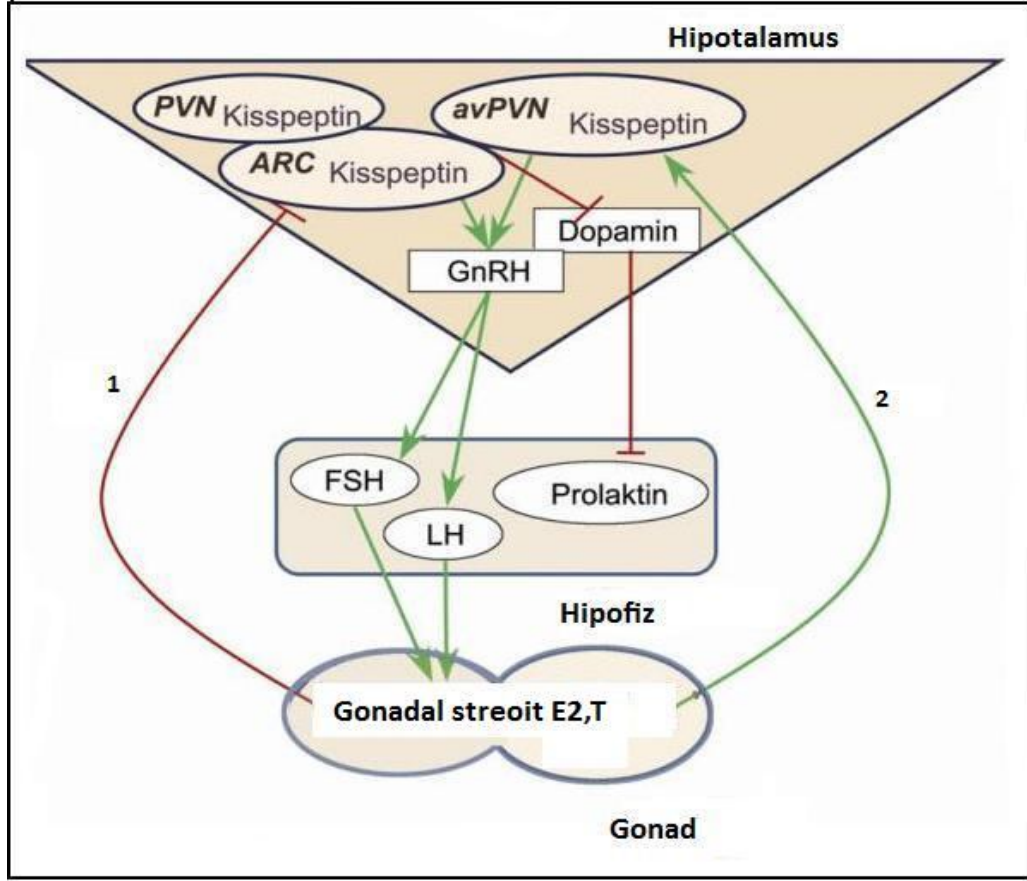
### 2.3.5. Kiss-1 ve GPR54' ün Hipotalamik Düzenlenmesi

Sıçanlar ve maymunlarda yapılan deneysel çalışmalarda kisspeptinin puberteyi başlattığı kanıtlanmıştır [143, 144]. Ancak insanlarda MSS yaygın şekilde dağılım gösteren ve hipotalamusta GnRH nöronları üzerindeki GPR54 reseptörlerini aktive eden kisspeptinin üreme üzerine etkisi son yıllarda anlaşılabilmiştir [145, 146]. Farklı iki grup tarafından yapılan çalışmalarda GPR54 gen mutasyonunun İHH ile sonuçlandığı gösterilmiştir [147, 148]. Daha sonra yapılan çalışmalarda İHH olgularda çeşitli GPR54 gen mutasyonları tanımlanmıştır. Buna rağmen GPR54 mutasyonu İHH'nin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır ve bunlarda gonodotropin tedavisiyle normal pubertal gelişim ve üreme sağlanabilmektedir [149]

Navarro ve ark. (2004) ve Irweg ve ark. (2004) seks steroidlerinin östrojen ve testosteronun hipotalamustaki arkuat nükleusta Kiss-1 mRNA ekspresyonunu inhibe ettiğini rapor etmişlerdir. Dolaşımdaki östrojen ve testosteron düzeyleri düştüğü zaman ise bu inhibisyon ortadan kalktığı ve Arc. nükleusta kisspeptin sentezi uyarıldığı, böylece GnRH salınımı arttığı tespit edilmiştir [150]. Smith ve ark' nın (2005) yaptıkları

çalışma bu hipotezi çürütmektedir. Bu araştırmacılar cinsiyet steroidlerinin beyin bazı bölgelerinde Kiss-1 mRNA ekspresyonunu indüklerken bazı bölgelerde bu ekspresyonu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Erkek farelerle yapılan bir çalışmada testosteronun arkuat nükleusta Kiss-1 mRNA ekspresyonunu inhibe ederken anteroventralperiventriküler nükleus'da (AVPV) Kiss-1 mRNA ekspresyonunu stimüle ettiğini göstermişlerdir (Şekil 7) [151]. Östrojen'in Arkuat ve AVPV'deki Kiss-1 ekspresyonu üzerine olan farklı etkilerinin moleküler mekanizması henüz bilinmemektedir; fakat bu olaya progesteron reseptörünün (PR) katıldığı düşünülmektedir. Araştırmacılar daha önce yapmış oldukları çalışmalarda Kiss-1 nöronlarının PR nöronları ile lokalize olduğunu ya da çok yakın olduğunu gözlemlemişlerdir. Ön beyindeki nükleuslarda Kiss-1 mRNA regülasyonunun farklı olması HHG aksta Kiss-1'in değişik fizyolojik fonksiyonlarının ortaya çıkmasında önemlidir. Arkuat nükleus, GnRH ve gonadotropin sekresyonu için negatif *feedback* regülasyon merkezidir. AVPV ise LH salınımindan sorumlu pozitif *feedback* regülasyon merkezi olarak görev yapar [152].

AVPV'de Kiss-1 mRNA ekspresyonu dişilerde erkeklerdekinden daha fazladır. Bu da AVPV'deki kisspeptin nöronlarının görevinin cinsiyete göre farklılık gösterdiğini göstermektedir. Bu nöronların, dişilerde GnRH/LH dalgasının oluşumunda erkeklerde ise seksüel davranışların düzenlenmesinde görev aldığı düşünülmektedir. AVPV'den farklı olarak Arc nükleustaki Kiss-1 mRNA düzeyi dişilerde ve erkeklerde aynıdır. Bu da Arc nükleustaki kisspeptin nöronlarının dişilerdeki ve erkeklerdeki görevinin aynı olduğunu göstermektedir. Bu bölgede gonadotropin sekresyonunun gonadal steroidler tarafından negatif *feedback* inhibisyonunda kisspeptinlerin görev aldığını göstermektedir [139, 150, 151].



**Şekil 7.** Östrojen ve testesteronun, Arkuat ve AVPV'deki Kiss-1 ekspresyonu üzerine olan etkisinin şematik gösterimi. 1- Östrojen ve testesteronun Arkuat nüklustaki Kiss-1 ekspresyonu üzerine olan negatif etkisinin göstermektedir. 2- Östrojen ve testesteronun AVPV'deki Kiss-1 ekspresyonu üzerine olan pozitif etkisinin göstermektedir. E2: Östradiol, T: Testesteron, Arc.:Arkuat nükleus

### 2.3.6. Genetik, Metabolik ve Çevresel Faktörlerin Kisspeptinle İlişkisi

GPR54 geni AOXR12 ve hOT7T175 olarak da isimlendirilmektedir. İnsanlarda ve farelerde 2003 yılında yapılan bir çalışmada GPR54 genindeki mutasyonların İHH neden olduğu ifade edilmiş; hem farelerde hem de insanlarda gonadotropin sekresyonunun yapılamadığı halde ekzojen olarak GnRH verildiğinde hipofizden FSH ve LH salınımının gerçekleştiği gösterilmiştir [153]. De Roux ve ark. [154] İHH öyküsü olan beş kardeş (4E, 1K) ile yaptıkları çalışmada GPR54 geninin 19p13 bölgesinde lokalize olduğunu ve GPR54 geninde bir delesyon tanımladıklarını ve bunun sonucunda reseptör fonksiyonunun kaybolduğunu bildirmişlerdir. Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada üç kuzenin evliliklerinden 19 çocuk dünyaya gelmiş ve bunların 6 tanesine (4E, 2K) İHH tanısı konmuştur. Gen taraması ile bu bireylerde homozigot C → T

transisyonun olduğu bildirilmiştir [153]. KiSS-1 nöronları Nörokinin B (NKB) içeren nöronlardır. Tachykinin-3 (TAC 3) proteinini kodlayan TAC 3 geni NKB'yi, TAC 3R geni ise NKB reseptörünü kodlamakta ve böylece KiSS-1 sistemi aktive olmaktadır [155] Topaloğlu ve ark. [156] İHH fenotipine sahip 9 hasta ailesi arasından üç ailede NKB reseptörünü kodlayan 4. kromozomun uzun kolunda bulunan TAC3 geninde, 1 ailede ise NKB'yi kodlayan 12. kromozomun uzun kolunda bulunan TAC3R geninde mutasyon tesbit etmişler. Bu mutasyonların sonucunda hücre içi kalsiyum artışının yetersiz olduğu ve sinyal iletiminin normal şekilde olmadığı görülmüştür.

Uzun süreli açlığın HHG aksını baskıladığı bilinmektedir. Aç bırakılan farelerin KiSS-1 mRNA'sının normal beslenen farelere göre daha düşük seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir [157]. Gonadotropin salgılatıcı hormon aksı ve KiSS-1/GPR54 üzerine leptinin aracılık ettiği, nütrisyonel enerjinin gerekli olduğu düşünülmektedir [159]. Kisspeptinin pankreatik beta hücrelerinden insülin serbestlenmesini lokal olarak etkilediğinin ve fare hipotalamusunda KiSS-1 mRNA ekspresyonunun leptin tarafından modüle edildiğinin gösterilmesi ile kisspeptin nöronlarının enerji homeostazının santral regülasyonunda da rol oynayabileceğini akla getirmiştir [159, 160].

### **2.3.7. Kisspeptinlerin Pubertedeki Rolü**

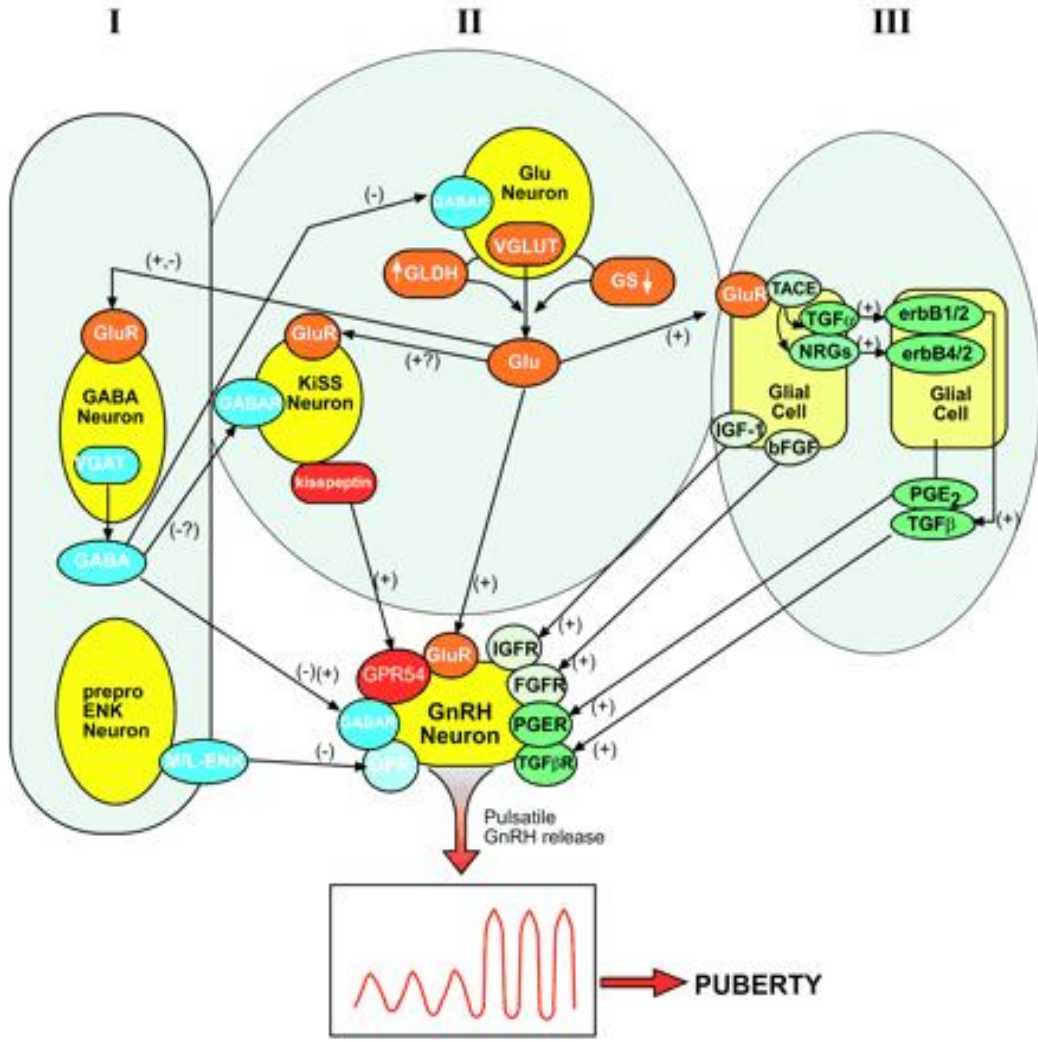
Puberte'de HHG ekseninin uyanmasını başlatan mekanizmalar hala çözümlenmemiştir. GnRH seksüel matürasyon ve üremeden sorumlu ana düzenleyici hormondur. Pubertenin başlaması GnRH nöronları üzerindeki inhibitör sinyallerin azalması ve uyarıcı sinyallerinin artması ile birlikte tetiklenir. Ek olarak leptin gibi periferik hormonal ve metabolik sinyaller önemli rol oynayabilir [161, 162]. Ön beyindeki GnRH sekresyonunu yapan nöronların aktivasyonu ergenlik dönemini başlatır. FSH ve LH gonadal gelişim ve fonksiyonların kontrolünden sorumlu glikoprotein yapıda hipofizer gonadotropinlerdir [162, 163]. Gonadotropinlerin sekresyonunun sürdürülmesi bir hipotalamik dekaeptid olan GnRH'nin özellikle GnRH-1 tipinin pulsatil salgınına bağlıdır [162, 164].

Artmış GnRH düzeyi hipofizden LH ve FSH sekresyonunu uyararak gonadları aktif hale getirir. Gonadotropik aksın tam çalışması puberte döneminde olmaktadır. Bu dönem GnRH'nin pulsatil salgınının FSH ve LH'nin plazma düzeyini artırdığı ve üreme yeteneğinin kazanıldığı dönemdir. Bu yol birçok memeli türünde iyi bir şekilde tanımlanmış olmasına rağmen ön beyindeki bu işlevi başlatan moleküler ve hücresel

olaylar henüz tam olarak bilinmemektedir. Pubertede üreme aksının başlaması ve bunun erişkinde devam ettirilmesi yeterli enerji depolarının bulunmasına bağlıdır [164, 165]. Gerçekten negatif enerji dengesinin mevcut olduğu değişik durumlarda; örneğin yetersiz beslenme ve aşırı fizik egzersiz durumlarında tüm insanlarda ve deney hayvanlarında puberteye giriş aksar ve üreme gerçekleşmez [166, 167]. Ayrıca enerji yetersizliği durumunda üreme fonksiyonlarının bozulmasına sebep olan moleküler mekanizmanın GnRH'nin pulsatil salınımının azalması olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte  $\gamma$ -GABA ve nöropeptid-Y (NPY) gibi MSS 'e özgü moleküllerin ve periferel dolaşımda bulunan leptin gibi hormonların bu yolda etkili olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda çocukluktan ergenliğe geçişi kimyasal öpücük olarak nitelendirilen kisspeptin adlı bir proteinin başlattığı bulunmuştur [168]. KISS-1/GPR54 sisteminin GnRH'nin merkezi kontrolündeki rolü temel genetik ve farmakolojik çalışmalarla ortaya koyulmuştur.

Kemirici ve primatlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar kisspeptinin pubertenin başlaması üzerindeki rolü hakkında fikir vermiştir [169,170]. Karşılaştırmalı analizlerde LH salınımı üzerinde glutamat ve galanin benzer peptid gibi daha başka moleküllerinde rol aldığı ancak GnRH-gonadotropik aks üzerindeki en fazla artırıcı etkinin KISS-1 sisteme ait olduğu ispatlanmıştır [169, 171].

Gottsch ve ark. 2004 yılında beynin GnRH salınımını kontrol eden bölgelerinde Kiss-1 mRNA'larının eksprese olduğunu göstermişlerdir. Bu bölgeler Arkuat nükleus, periventriküler nükleus (PeN) ve AVPV dir [172]. Kisspeptinlerin hipotalamustaki GnRH nöronlarında bulunan GPR54 reseptörlerine bağlanmaları sonucunda oluşan sinyaller medyan eminenslerden portal hipofizyel dolaşıma GnRH salınmasını sağlar. GnRH hipofizdeki GnRH reseptörlerine bağlanarak hipofizden gonadotropinlerin (FSH, LH) salınımını gerçekleştirir. Şekil 8 de GnRH salınımından sorumlu nöronların transsinaptik ve glial kontrolünün sağlandığı kompleks iletişim ağının şematik gösterimi özetlenmiştir [173].



**Şekil 8.** GnRH salınımından sorumlu nöronların transsinaptik ve glial kontrolünün sağlandığı kompleks iletişim ağının şematik gösterimi. I ile gösterilen bölüm transsinaptik inhibitör karakterdeki öğeleri (GABAerjik ve opiateryjik nöronlar), II ile gösterilen bölüm eksitator karakterdeki öğeleri (glutamerjik ve kisspeptin üreten nöronlar), III ile gösterilen bölüm ise astroglial ve ependimoglia hücreleri göstermektedir. VGLUT, Veziküler glutamat transporter 1 ve 2; VGAT, veziküler GABA transporter 1; GLDH, glutamat dehidrogenaz; GS, glutamin sentaz; Glu, glutamat; GluR, ionotropik ve/veya metabotropik glutamat reseptör; GABA<sub>A</sub>R, GABA reseptör (A veya B); M/L-ENK, Met- veya Leu-enkefalin; OPR, opioid reseptör; TACE, tümör nekroz faktör- converting enzim; erbB1, 2, ve 4, TGF (erbB1/2) ve NRGs (erbB4/2) reseptörü; TGFβ<sub>1</sub>R, Transforme edici büyüme faktörü β reseptörleri (I ve III); bFGF, *basic* fibroblast büyüme faktörü; IGFR, IGF-I reseptörü FGFR, FGF reseptörü; PGER, PG reseptörü; (+), aktivasyon; (-), inhibisyon; ?, bilinmiyor

Kisspeptinlerin GnRH nöronlarındaki yegane reseptörünün GPR54 olduğu ve birincil işlevinin de GnRH sekresyonunu desteklemek olduğu düşünülmektedir. Pubertede, hipotalamustaki Kiss-1 ve GPR54 genlerinin transkripsiyonunun arttığı çeşitli deney hayvanı modellerinde gösterilmiştir, fakat kisspeptinlerin intrasellüler sinyal mekanizmaları ile GnRH salınımını nasıl uyardığı tam olarak bilinmemektedir [150, 168, 174].

Goodman ve ark.'nın [175] yaptığı çalışmada koyunlarda Arkuat nükleusta kisspeptin nöronlarının bir alt grubunda dinorfin A ve nörokinin B'nin birlikte eksprese olduğu gösterilmiştir. Ayrıca östrojen reseptörü- $\alpha$  ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu Arkuat. nükleustaki NKB ve tüm dinorfin nöronlarında eksprese edilmektedir [176, 177].

Seminara ve ark. [178] farelerdeki GPR54 geninin delesyonu sonucunda farelerin ergenliğe geçemediğini göstermişlerdir. Bu bulgular, farelerde ve insanlarda GPR54 reseptörünün pubertede esansiyel bir rolünün olduğunu ve ergenliğe geçişte moleküler bir aracı gibi davrandığını göstermektedir, [179]. Kiss-1 ve GPR54 ekspresyonundaki değişikliklerin ergenlik yaşının belirlenmesinde etkin olduğu düşünülmektedir. Navarro ve ark. [150] sıçanlarda seksüel gelişimin bir fonksiyonu olarak hem Kiss-1 mRNA hem de GPR54 mRNA düzeyinde artış olduğunu rapor etmişlerdir

KISS-1 geninin peptit ürünleri kisspeptinler ve reseptörleri GPR54'ün tanımlanmasıyla, pubertenin fizyolojik kontrolünden sorumlu mekanizmalar ile ilgili bilgilerimiz değişime uğramıştır. Bu çalışmanın amacı; hipotalamus üzerinden pubertenin başlamasında rolü olduğu ileri sürülen kisspeptinin, puberte varyantı olarak kabul edilen PT olgularında serum düzeylerini belirleme ve bir parametre olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ocak 2010 - Mayıs 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine izole erken meme gelişim şikâyeti ile başvuran hasta grubu ve altta yatan herhangi bir kronik hastalığı ve şikâyeti olmayan, kontrol grubundan oluştu. Çalışma öncesinde İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesin Etik Kurul onayı alındı. Çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2010/83 proje kodu ile desteklendi. Çalışmaya dâhil edilen tüm bireylerin anne veya babasına Helsinki İnsan Hakları bildirgesine uygun olarak yazılı düzenlenmiş bilgilendirilmiş onam formu okutulup imzalatıldı.

#### 3.1. Klinik İnceleme:

Ocak 2010-Mayıs 2010 tarihleri arasında Çocuk Endokrinolojisi Polikliniğine 8 yaşından önce meme gelişimi şikâyeti ile başvuran 20 kız çocuk, hasta grubu olarak değerlendirilmeye alındı. Genel pediatri polikliniğine başvuran altta yatan herhangi bir kronik hastalığı olmayan, sekiz yaş altı 20 kız hasta ise kontrol gurubu olarak belirlendi. Çalışmaya alınan olguların detaylı anamnezleri alınıp tam bir fizik muayeneleri yapıldı. Anamnezde şikâyetlerin başlangıç yaşı, semptomların ilerleme hızı, hızlı boy uzamasının olup olmadığı, kullanılan ilaçlar ve anne menarş yaşı sorgulandı. Başvuru anında hasta ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri(takvim yaşı boy yaşı, , boy SDS değerleri, kemik yaşı ve desimal olarak yaşları), kaydedildi [180]. Hastaların kemik yaşları *Greulich & Pyle* atlası [181] kullanılarak belirlendi Kemik yaşı/takvim yaşı oranları belirlendi[182-185].



Tanner meme gelişim evreleme sistemine göre [186] hastaların meme gelişimi değerlendirildi. Çocukların antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesinde Türk çocuklarına ait tablolardan yararlanıldı. Hasta ve kontrol grubunun pelvik US'si çekilerek over ve uterus boyutları, endometriyal kalınlık ve overde foliküler kist olup olmadığı araştırıldı. Basvurudaki antropometrik ölçümler, hormonal değerler ve pelvis ultrasonografi parametreleri arasında korelasyon varlığı incelendi. Hasta grubu üç ay ara ile en az bir yıl izleme alındı. Kontrol muayenelerinde antropometrik ölçümleri tekrar değerlendirildi.

### **3.2. Biyokimyasal Analiz Metodları:**

Sabah 12 saat açlık sonrası kan alınarak kisspeptin düzeyi dışındaki tüm hormon ölçümleri aynı gün içerisinde merkez biyokimya laboratuvarında yapıldı. Kisspeptin düzeyinin ölçümü için alınan örneklerden ayrılan serumlar -80°C de saklandı.

**3.4. LH, FSH, SHBG, E2, Prolaktin:** Başvuruda hasta ve kontrol grubundan bazal hormon (LH, FSH, SHBG E2, prolaktin) değerleri kaydedildi. Serum LH, FSH, SHBG, E2, prolaktin düzeyleri kemilüminesan mikropartikül enzim immünolojik test "*immuno chemiluminescent microparticle assay*" (ICMA) yöntemi ile ölçüldü. Laboratuvar ölçümlerine göre bazal LH değeri <0,1 mIU/ml bulunan sonuçlar için 0,1 mIU/ml olarak kabul edildi. Hasta grubunun tümüne LHRH testi yapıldı. LHRH testi için hastaya test gününden önce gece saat 24.00'dan itibaren aç kalması ve sabah kahvaltı yapmadan gelmesi önerildi. Testlere sabah saat 8.00'da başlandı. Bazal kan örnekleri (LH, FSH, E2, SHBG) alındı, tüp 0.dakika olarak işaretlendi. % 0.9 NaCl solusyonu takılarak damar yolunun açık kalması sağlandı. Hastaya en fazla 100 µg olmak üzere 2,5 µg/kg LHRH (LH salgılatıcı hormon) (LHRH *Ferring*® ampul) intravenöz yoldan hızla verildi. İlacın verilmesini takip eden 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda FSH ve LH düzeyleri için kan örneği alınarak LH ve FSH zirve değerleri kaydedildi. . En az bir yıllık izlemi sonunda bazal LH değeri 0,3 mIU/ml 'nin (ICMA) altında, LHRH testinde LH zirve değeri 5 mIU/ml'nin altında olan, kemik yaşı/takvim yaşı oranı 1'in altında olan, meme büyümesinde gerileme olan veya ilerleme olmayan, hızlı boy uzaması gibi pubertenin diğer bulguları olmayan hastalar PT olarak değerlendirildi [187-189].

### 3.5. Kisspeptin Örneklerin Hazırlanması ve Çalışılması

Çalışma için hasta ve kontrol gruplarından alınan kan örnekleri K3-EDTA ve her ml kan için 0,6 TI olacak şekilde proteaz inhibitörü (aprotonin) eklendi. Bu tüpler bekletilmeden 1,600x g ve 4°C'de 15 dk santrifüj edildi. Ayrılan plazmalar ependorf tüplere porsiyonlanarak çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Çalışmaya başlanmadan önce plazmadan peptidlerin ekstraksiyonu gerçekleştirildi. Bu sebeple kit ile birlikte istenilen tamponlar ve kolonlar kullanılarak aşağıda belirtilen aşamalar izlendi;

1- Plazma eşit miktarda *buffer* A (Katalog no: RKBA-1) ile asidifiye edildi. İyiye karıştırılarak 4°C'de 20 dk 6000-17.000 xg 'de santrifüjlendi.

2- 200mg C18 içeren SEP-COLUMN (Katalog no: RKSEPCOL-1) 1 kez, 1ml *buffer* B ile (Katalog no: RKBB-1) ve 3 kez, 3 ml *buffer* A ile yıkanarak dengeye getirildi.

3- Asidifiye edilen plazma ön dengeleme işlemi yapılan SEP-COLUMN'a yüklendi.

4- *Buffer* A'nın 3 ml'i ile 2 kez yavaşça yıkanarak çıkan solüsyon ayrıldı.

5- *Buffer* B'nin 3 ml'si ile peptidlerin elüsyonu sağlandı ve polistiren tüplere elüent toplandı.

Tüm örnekler toplandıktan sonra Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi merkez biyokimya laboratuvarında çözülerek KISS-1 (112-121) Amide/ Kisspeptin 10/ Metastin (45-54) amide adlı (Cat# EK-048-56) ticari enzim immünassay kit (EIA) (*Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Burlingame, California, USA*) ile kit içeriğine uygun çalışıldı. Çalışma sonunda ELISA plate okuyucusunda (*TRITURUS, Barcelona, Spain*) 450 nm'de okumalar yapılarak standartlara göre sonuçlar hesaplatıldı, değerler ng/ml cinsinden verildi.

### 3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede *Statistical package for social sciences* (SPSS) 13,0 istatistiksel yazılım programı kullanıldı. Ölçülebilir verilerimiz ortalama  $\pm$  standart deviasyon (SD) ile verildi. Ölçülebilir verilerimiz *Shapiro Wilk* normallik testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırmasına *Unpaired-t* testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırmasında ise *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişki korelasyon analizi ile test edildi.  $P < 0,05$  değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

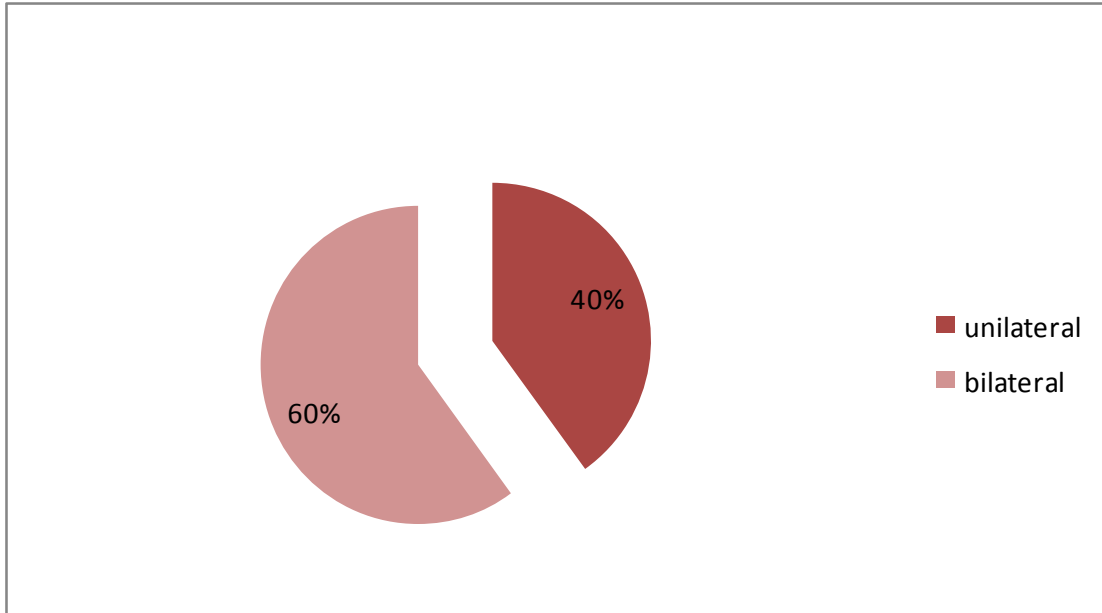
#### 4.BULGULAR

Çalışmada PT ön tanılı 20 kız hasta ile 20 sağlıklı hasta değerlendirildi. PT ön tanılı olguların 19'u (%95) zamanında doğmuş olup ortalama doğum ağırlığı  $3200\pm 492$ g idi. Kontrol grubunun hepsi zamanında doğmuş olup ortalama doğum ağırlığı  $3260\pm 594$  g idi İki grup arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,06$ ). Hasta grubunun takvim yaşı ortalaması  $6,15\pm 1,28$  yaş, kontrol grubunda ise takvim yaşı ortalaması  $6,10\pm 1,42$  yaş idi. Hasta grubunun desimal yaş ortalaması  $6,15\pm 0,716$  yaş kontrol grubunun desimal yaş ortalaması  $6,09\pm 1,22$  yaş idi. İki grup arasında takvim yaşı ve desimal yaş açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hasta grubunun telarş başlama yaşı  $6,15\pm 1,28$  yaş idi. Hasta grubunun anne menarş yaşı  $13,30\pm 1,26$  yaş kontrol grubunun anne menarş yaşı  $13,05\pm 1,05$  yaş idi. Her iki grup arasında anne menarş yaşı açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,50$ ). Hasta grubunun boy yaşı ortalaması  $7,12\pm 1,47$  yaş kontrol grubununa boy yaşı  $7,18\pm 1,36$  yaş idi. Her iki grup arasında boy yaşı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,09$ ). Hasta grubunun kemik yaşı ortalaması  $6,70\pm 1,43$  yaş kontrol grubunun kemik yaşı ortalaması  $6,62\pm 0,2$  yaş idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,06$ ). Hasta grubunun boy SDS ortalaması  $1,24\pm 0,84$  kontrol grubunun boy SDS ortalaması  $1,08\pm 0,88$  idi. Her iki grup arasında boy SDS değeri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hasta grubunun kemik yaşı /takvim yaşı oranının ortalaması  $0,92\pm 0,24$  kontrol grubunun yaşı /takvim yaşı oranının ortalaması  $0,83\pm 0,13$  idi. Kemik yaşı /takvim yaşı oranı açısına karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $P=0,459$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	
N		20	20	p
		Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Doğum ağırlığı (g)		3200±492	3260 ±594	0,067
Takvim yaşı (yıl)		6,15±1,28	6,10±1,42	0,146
Desimal yaş (yıl)		6,15 ±0,716	6,09±1,20	0,305
Boy yaşı	yıl	7,12±1,47	7,18±1,36	0,094
	SDS	1,24±0,84	1,08±0,88	0,157
Kemik yaşı (yıl)		6,70±1,43	6,62±0,2	0,241
Kemik yaşı/takvim yaşı		0,92±0,24	0,83±0,139	0,459

Basvuruda bir olguda Tanner'a göre evre 3 meme gelişimi (%5) görüldü. Diğer olgularda meme gelişimi Tanner'a göre evre 2 idi. Başvuru anında hasta grubunun %60'ında meme gelişimi bilateral, %40'ında ise unilateraldi. Unilateral meme gelişimi olan olguların %62,5'inde sol taraflı %37,5'inde sağ taraflıydı (Şekil 9).



**Şekil 9.** Hasta grubunun başvuru anındaki meme gelişim özellikleri

PT ön tanıli hastaların pelvik US bulguları değerlendirildi. Hasta grubunun uterus uzun çap ortalaması  $30,2\pm 0,71$  mm iken, kontrol grubunun ortalaması  $29,7\pm 0,63$  mm idi. Hasta grubunun sağ over çapı  $16,85\pm 3,16$  mm, kontrol grubunun sağ over çapı  $15,6\pm 3,21$  mm idi. Hasta grubunun sol over çapı  $14,7\pm 3,26$  mm, kontrol grubunun sol over çapı  $14,9\pm 3,00$  mm idi. Hasta ve kontrol grubunun sağ over çapı, sol over çapı ve uterus uzunluğu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (tablo 4).

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grubunu basvuruda pelvis US bulguları

	Hasta	Kontrol	
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	P
N	20	20	
Sağ over (mm)	$16,85\pm 3,16$	$15,6\pm 3,21$	0,072
Sol over (mm)	$14,7\pm 3,26$	$14,9\pm 3,00$	0,084
Uterus uzunluğu (mm)	$30,2\pm 0,71$	$29,7\pm 0,63$	0,349

PT ön tanıli hastaların ve kontrol grubunun bazal östradiol, prolaktin, CHBG, LH, FSH değerleri karşılaştırıldı. Hasta grubunun bazal östradiol ortalaması  $11,63\pm 1,57$  pg/ml, hasta grubunun bazal östrodiol ortalaması  $10,40\pm 1,25$  pg/ml, idi. Hasta grubunun bazal LH ortalaması  $0,14\pm 0,15$  mIU/ml, kontrol grubunun bazal LH ortalaması  $0,11\pm 0,03$  mIU/ml idi. Hasta grubunun bazal FSH ortalaması  $2,31\pm 1,12$  mIU/ml, kontrol grubunun bazal FSH ortalaması  $1,78\pm 0,72$  mIU/ml idi. Hasta grubunun CHBG ortalaması  $70\pm 30,52$  nmol/l kontrol grubunun CHBG ortalaması  $80\pm 19,88$  nmol/l idi. Her iki grup arasında bazal östradiol, CHBG, LH ve FSH değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Hasta grubunun bazal prolaktin ortalaması  $12,01\pm 7,98$  ng/ml kontrol grubunun bazal prolaktin ortalaması  $8,00\pm 4,65$  ng/ml idi. Hasta ve kontrol grubu arasında bazal prolaktin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0,033$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol grubunun bazal hormonal parametreleri

Bazal Değerler			
	Hasta	Kontrol	
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	P
N	20	20	
Östradiol (pg/ml)	$11,63\pm 1,57$	$10,40\pm 1,25$	0,897
Prolaktin (ng/ml)	$12,01\pm 7,98$	$8,00\pm 4,65$	<b>0,033*</b>
LH (mIU/ml)	$0,14\pm 0,15$	$0,11\pm 0,03$	0,174
FSH (mIU/ml)	$2,31\pm 1,12$	$1,78\pm 0,72$	0,092
CHBG (nmol/l)	$70\pm 30,52$	$80\pm 19,88$	0,194

(\*):  $P<0,05$

Hasta grubunun tümüne LHRH testi uygulandı ve LH zirve değeri ortalaması  $3,05 \pm 1,06$  mIU/ml, FSH zirve değeri ortalaması  $14,90 \pm 1,37$  mIU/ml olarak saptandı. Hasta grubunun LH/FSH oranı  $0,24 \pm 0,35$  olarak belirlendi (Tablo 6).

**Tablo 6.** Hasta grubunun LHRH testine LH ve FSH zirve yanıtı

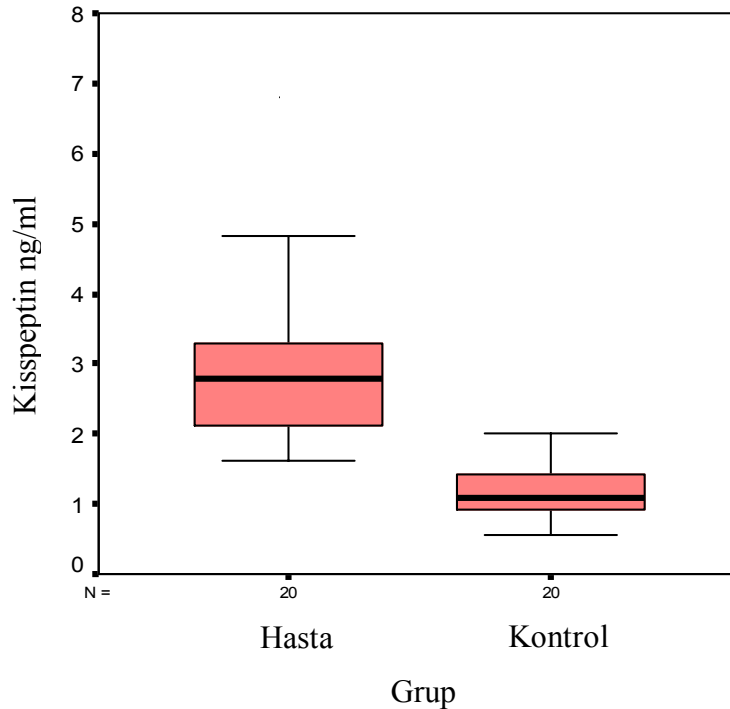
Hasta Grubu	N	Ortalama $\pm$ SD
LH piki(mIU/ml)	20	$3,05 \pm 1,06$
FSH pik(mIU/ml)	20	$14,90 \pm 1,37$
LH/FSH	20	$0,24 \pm 0,35$

Hasta grubunun kisspeptin düzeyleri  $2,96 \pm 1,21$  ng/ml kontrol grubunda ise kisspeptin  $1,19 \pm 0,41$  ng/ml idi. Hasta ve kontrol grubunun kisspeptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p=0.001$ ) (Tablo 7) (Şekil 10).

**Tablo 7.** Hasta ve kontrol grubunun kisspeptin dağılımı

		Kisspeptin (ng/ml)	
Grup	n	Ortalama $\pm$ SD	P
Hasta grubu	20	$2,96 \pm 1,21$	0,001*
Kontrol grubu	20	$1,19 \pm 0,41$	

(\*):  $P < 0,05$



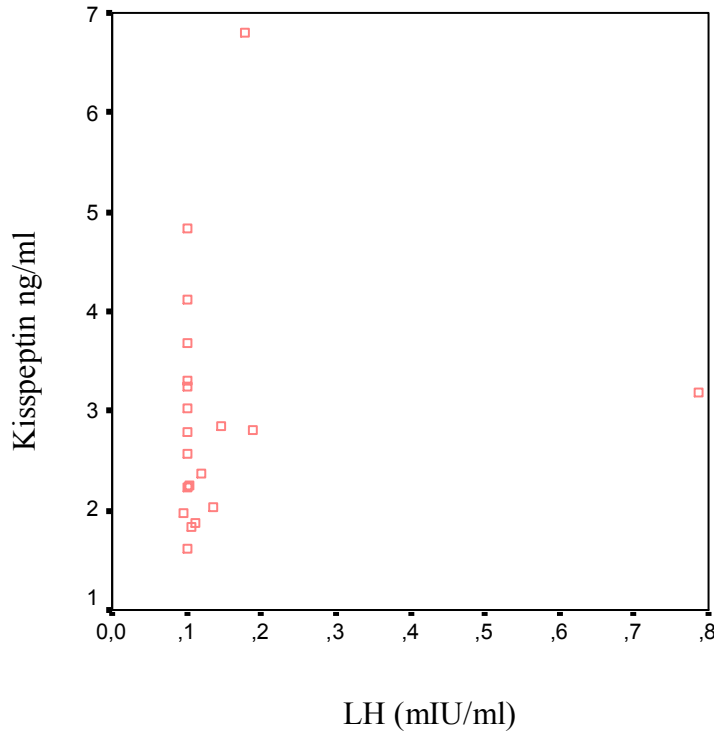
**Şekil 10.** Hasta ve kontrol grubunun serum kisspeptin düzeyi

Hasta grubunda kisspeptin düzeyi ile, östradiol, LH, FSH ve LH zirve değeri ve prolaktin değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı ilişki olduğu saptandı ( $r=0,501$   $p=0,047$ ;  $r=0,622$   $p=0,024$   $r=0,54$   $p=0,04$ ,  $r=0,383$ ,  $p=0,027$ ,  $r=0,784$ ,  $p=0,046$ ). Hasta grubunda kisspeptin düzeyi ile SHBG değeri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ( $r=0,96$ ,  $p=0,243$ ). Kontrol grubunda serum kisspeptin düzeyi ile östradiol, LH, FSH, prolaktin, SHBG değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. (sırasıyla  $r=0,066$ ,  $p=0,783$   $r=0,050$ ,  $p=0,834$ ,  $r=0,038$ ,  $p=0,038$ ,  $r=0,872$ ,  $p=0,027$ ,  $r=0,84$ ,  $p=0,724$ ,  $r=0,159$ ,  $p=0,095$ ).

**Tablo 8.** Hasta ve kontrol grubunda kisspeptin ve bazal hormon düzeyleri arasındaki ilişki

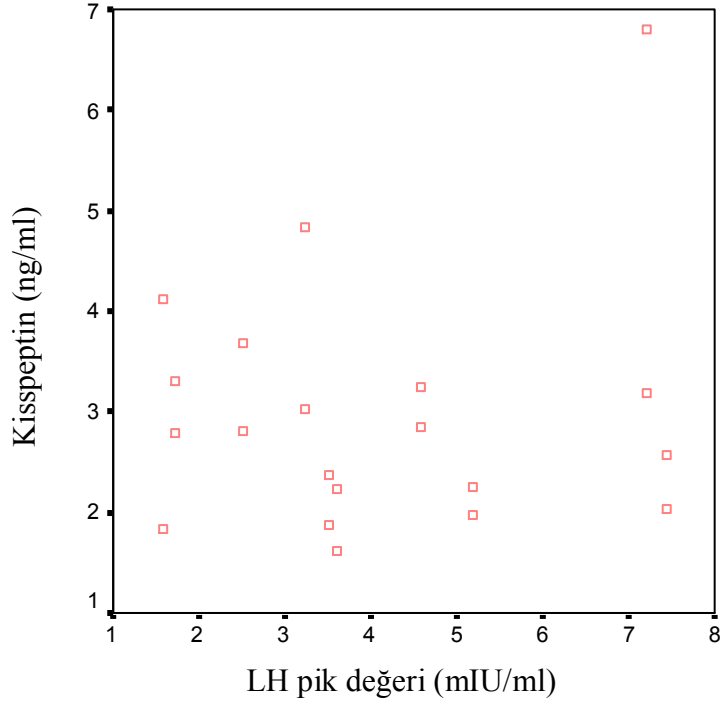
	<u>Kisspeptin</u>			
	Hasta		Kontrol	
	r	p	r	p
Östradiol (pg/ml)	0,501	<b>0,047*</b>	-0,066	0,783
LH (mIU/ml)	0,622	<b>0,024*</b>	0,050	0,834
FSH (mIU/ml)	0,383	<b>0,027*</b>	0,038	0,872
Prolaktin (ng/ml)	0,784	<b>0,046*</b>	-0,084	0,724
SHBG (nmol/l)	0,965	0,243	0,159	0,095

(\*): $P<0,05$

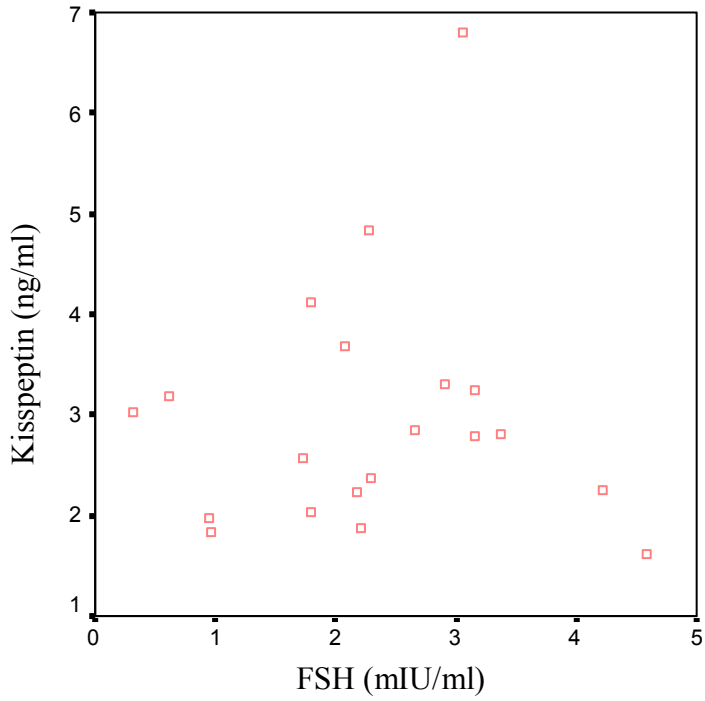


**Şekil 11.** Hasta grubunda kisspeptin düzeyleri ile bazal LH değeri arasındaki ilişki

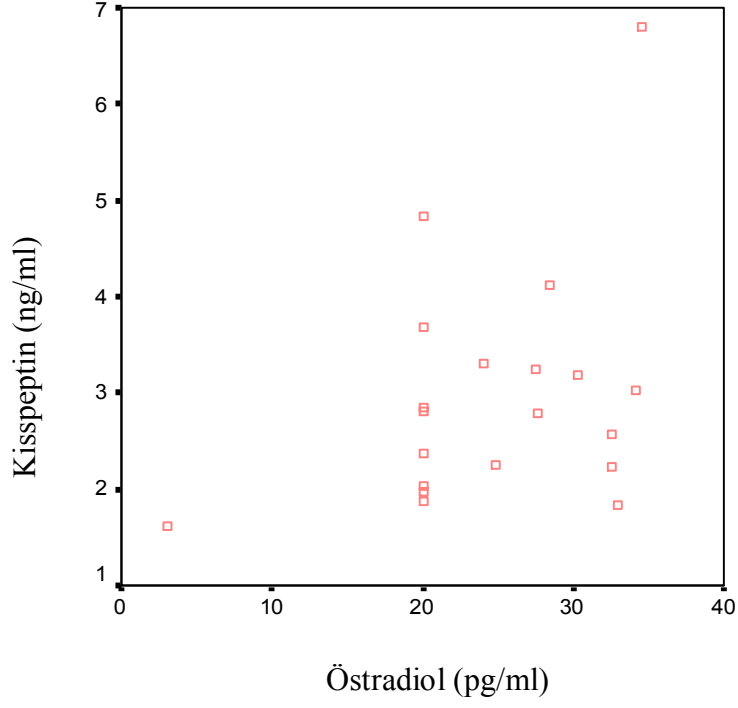




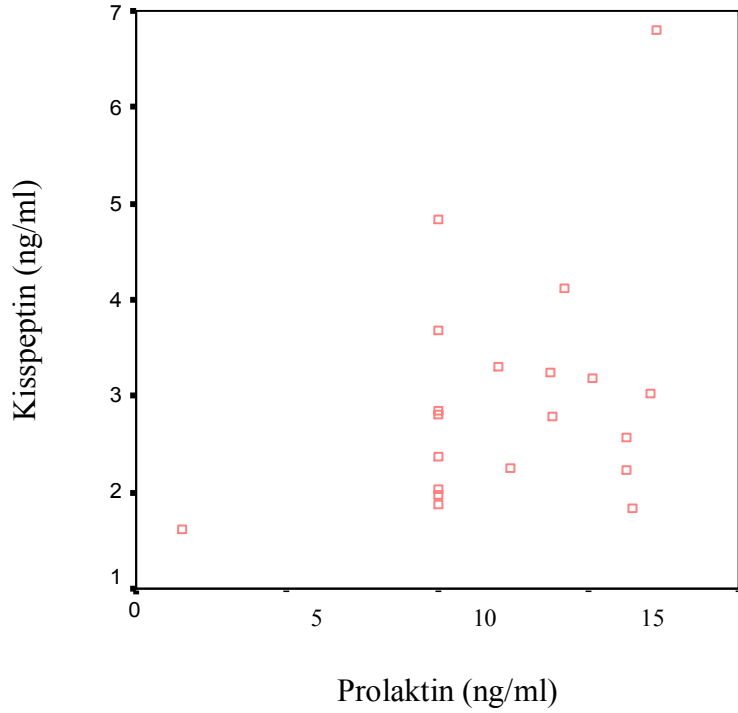
Şekil 12. Hasta grubunda kisspeptin düzeyleri ile LH zirve değeri arasındaki ilişki



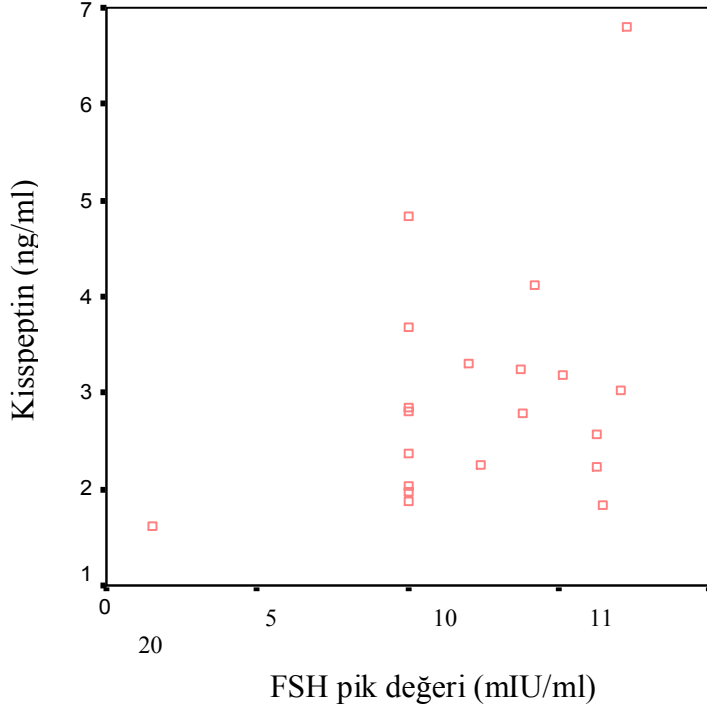
Şekil 13. Hasta grubunda kisspeptin düzeyleri ile bazal FSH değeri arasındaki ilişki



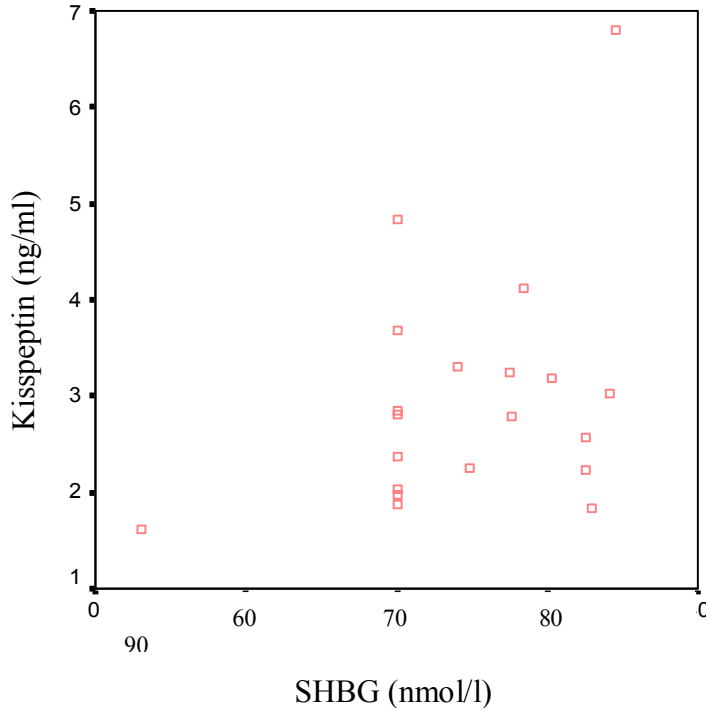
Şekil 14. Hasta grubunda kisspeptin düzeyleri ile bazal östradiol değeri arasındaki ilişki



Şekil 15. Hasta grubunda kisspeptin düzeyleri ile bazal prolaktin değeri arasındaki ilişki



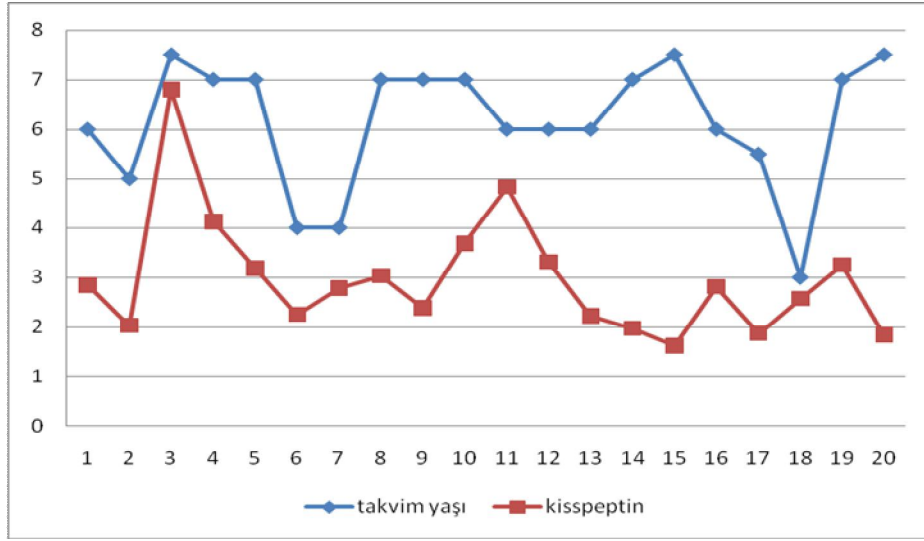
Şekil 16. Hasta grubunda kisspeptin düzeyleri ile FSH zirve değeri arasındaki ilişki



Şekil 17. Hasta grubunda kisspeptin düzeyleri ile SHBG değeri arasındaki ilişki

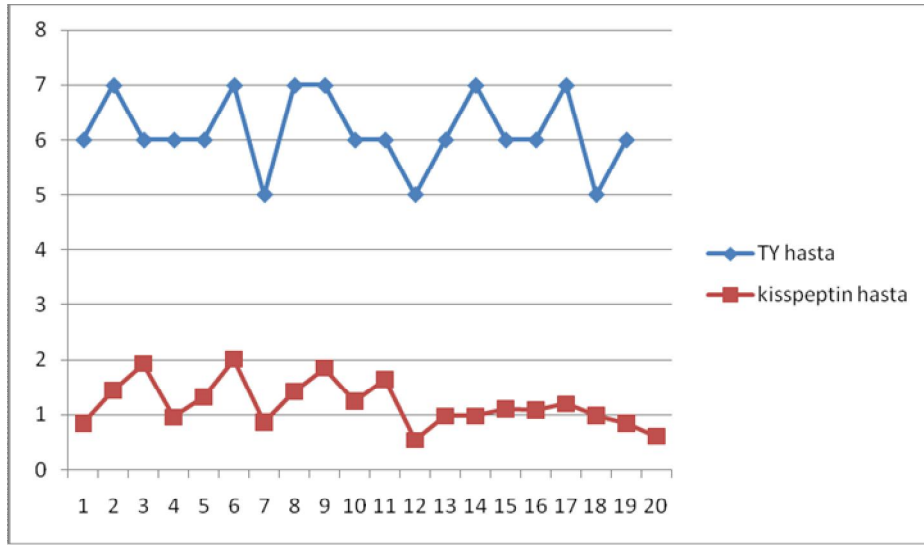
PT'li olgularda kisspeptin düzeyinin takvim yaş ile beraber anlamlı olarak arttığı gözlenirken hasta grubunda kisspeptin ile takvim yaşı arasında ilişki tespit edilmedi (Şekil 17). Hasta grubunda kisspeptin düzeyi ile takvim yaşı, kemik yaşı ve desimal yaş

arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı ilişki olduğu saptandı (sırasıyla  $r=0,62$ .  $p=0,003$ ;  $r=0,188$ .  $p=0,027$   $r=0,55$ .  $p=0,011$ )



TY: Takvim yaşı

**Şekil 18.** Hasta grubunun kisspeptin ile takvim yaşı arasındaki ilişki



**Şekil 19.** Kontrol grubunun kisspeptin ile takvim yaşı arasındaki ilişki

Hasta grubunda kisspeptin düzeyi ile boy yaşı, boy SDS değeri, kemik yaşı/takvim yaşı oranı, doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla  $r=0,322$ .  $p=0,166$ ;  $r=-0,117$ .  $p=0,622$ ,  $r=0,339$ .  $p=0,144$ .)

Kontrol grubunda kisspeptin düzeyi ile doğum ağırlığı, takvim yaşı, kemik yaşı, desimal yaş, boy yaşı, boy SDS değeri, kemik yaşı /takvim yaşı oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla  $r=0,117$ .  $p=0,622$ ;  $r=0,119$ .  $p=0,618$ ,  $r=0,248$ .  $p=0,292$   $r=0,047$ .  $p=0,843$ ,  $r=0,089$ .  $p=0,710$   $r=-0,083$ ,  $p=0,728$ ,  $r=-0,011$ ,  $p=0,962$ ) (tablo 9).

**Tablo 9.** Hasta ve kontrol grubunda kisspeptinin demografik özellikler ile ilişki

	<u>Kisspeptin</u>			
	hasta		kontrol	
	r	p	r	p
Doğum Ağırlığı	0,320	0,168	0,117	0,622
Takvim yaşı	0,62	<b>0,003*</b>	0,119	0,618
Desimal yaş	0,555	<b>0,011*</b>	0,047	0,843
Boy yaşı	0,322	0,166	0,089	0,710
Kemik yaşı	0,188	<b>0,027*</b>	0,248	0,292
Kemik yaşı/takvim yaşı	0,339	0,144	-0,011	0,962
Boy SDS	-0,117	0,622	-0,083	0,728

(\*):P<0,05

PT'li hastalarda kisspeptin düzeyi ile, sağ over, sol over çapı ve uterus uzun çapı arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı ilişki olduğu saptandı. (sırasıyla;  $r=0,96$ .  $p=0,04$   $r=0$ ,  $p=0,04$   $r=0,78$   $p=0,040$ ). Kontrol grubunda kisspeptin düzeyi ile sağ over, sol over çapı ve uterus uzun çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla;  $r=-0,134$ .  $p=0,573$   $r=-0,055$ ,  $p=0,817$   $r=0,322$   $p=0,166$ ) (tablo 10).

**Tablo 10.** Hasta ve kontrol grubunun kisspeptin düzeyinin US bulguları ile ilişki

	<u>Kisspeptin</u>			
	hasta		kontrol	
	r	p	r	p
Uterus uzun çapı	0,781	<b>0,040*</b>	0,322	0,166
Sağ over çapı	0,96.	<b>0,040*</b>	-0,134	0,573
Sol over çapı	0,514	<b>0,021*</b>	-0,055	0,817

(\*):p<0,05

PT ön tanıli olguların tümü ortalama  $15,2\pm 1,57$  ay izleme alındı. Unilateral meme büyümesi olan vakaların meme bulgularının kaybolma süresi  $6\pm 1,45$  ay, bilateral meme büyümesi olan vakalarda  $10\pm 1,62$  ay idi. İzlem süresince meme evresinde ilerleme, kemik yaşında ve yıllık uzama hızında ortalamanın üzerinde hızlanma gözlenmeyen hastalarda klasik PT tanısı doğrulanmış oldu.

## 5. TARTIŞMA

PT kızlarda sekiz yaşın altında görülen izole meme gelişimine verilen isimdir . En sık ilk 2 yaşta görülmektedir. İlk iki yaşta görülen olgular “infantil meme hiperplazisi” olarak adlandırılır ve normal fizyolojik sürecin bir parçası olarak kabul edilir. Son yıllarda puberteye girme yaşının öne kaydığı iddia edilmektedir . Tüm dünyada görülen ve yüzyılın eğilimi olarak adlandırılan bu durum doğal beslenmeden uzaklaşma, sosyoekonomik şartların iyileşmesi, sağlık ve hijyen koşullarının düzelmesi, kentleşmede artışa bağlanmaktadır [1- 4]

Amerika ve Hollanda’da yapılan çalışmalarda kız çocuklarında daha fazla olmak üzere puberte başlama yaşının erkene kaydığı gösterilmiştir [190]. Lindgren’in [191] 1996’da İsveç’de yaptığı çalışmada 1970 ve 1975’de yapılmış çalışmalara göre kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma yaşının, erkeklerde ise genital gelişim başlama yaşının normalden daha erkene kaydığı gösterilmiştir. Danimarka’da yapılan bir ulusal çalışma kızların %0,2’sinde, erkeklerin ise %0,05’inden azında erken puberte olduğunu bildirmektedir [192]. Sadece PT değerlendirildiğinde, Puerto-Rico’da yapılan bir çalışmada 2 yaş altındaki kızlarda %0,62, 2-8 yaş arasındakilerde ise %0,16 oranında olduğu rapor edilmektedir [193].Türkiye’de 1975 yılında Neyzi ve arkadaşlarının [194] yaptıkları bir çalışmalarda kızlarda meme gelişimi evre 2 ortalama yaşı 9,8 yaş, 1998 yılında Akarsu ve arkadaşlarının [195] yaptıkları çalışmada  $11.48 \pm 0,23$  yaş, 2005 yılında Gerçek ve arkadaşlarının [196] yaptıkları çalışmada ise  $10,64 \pm 1,51$  yaş olarak bulunmuştur. Heman Giddens ve arkadaşlarının [44] yapmış oldukları çalışmada çeşitli etnik kökenli 17,077 kız hasta değerlendirilmiş ve PT yaşını zenci kızlarda 6 yaş, beyaz

kızlarında ise 7 yaş olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise PT görülme yaşı ortalaması  $6,15 \pm 1,28$  tespit edilmiştir.

PT'nin etiyojisi halen net olmamakla birlikte meme dokusunun östradiole artmış duyarlılığı, over kistlerinden geçici östradiol salgılanması, diyetle artmış östrojen alımı, HHG aksının geçici aktivasyonuna bağlı olabileceği öne sürülmektedir [5]

Bazı araştırmacılar PT ve GEP'nin doğum yaşı ve doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Düşük doğum ağırlığı, preterm doğum ile PT arasındaki ilişkiye dair veriler çelişkilidir. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda PT ön tanısı alan olgular izlemde PT geliştirmeyenlerle karşılaştırıldığında, PT olgularının doğum ağırlıkları anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur [197]. McKieman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme tomurcuklanması özellikle kızlarda fizyolojik sürecin bir parçası olarak değerlendirilmiş, prematürelde bu sürecin daha abartılı olabileceğini savunmuştur [198]. Larizza ve arkadaşlarının çalışmasında ise preterm doğum ve PT arasında anlamlı ilişki olmadığı belirtilmiştir [199]. Bir başka çalışmada PT ve GEP olgularında doğum ağırlığının normal popülasyona göre daha düşük olduğu bulunmuştur [200]. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun doğum kiloları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,06$ ).

PT' de meme dokusunda zaman zaman büyüme ve küçülmeler görülebilir ancak; PT'de somatik büyüme hızlanma ve buna bağlı final boyun olumsuz etkilenmesi, pubik ve aksiler kılların belirginleşmesi görülmez. Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında antropometrik veriler bakımından fark yoktu. Bu sonuç izole PT'de somatik büyümenin meme büyümesine eşlik etmediği görüşüyle uyumludur [201].

PT olgularında telarş başlangıç yaşı ve meme gelişiminin seyrini inceleyen birçok çalışma vardır [202-205]. Mills ve arkadaşlarının izole PT olgularında yaptıkları retrospektif bir çalışmada 46 olgunun hiçbirinde yedi yıllık izlem süresince cinsel gelişim açısından sorun gelişmediği, bu nedenle de PT'nin endokrinolog takibine verilmesinin gereksiz olduğu savunulmuştur [204]. Bir çalışmada olguların %10'unda puberteye kadar bulguların ısrar ettiği, ancak bunun büyüme, sağlık veya fertilité üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir [206]. Bizim hastalarımız

PT tanısı aldıktan sonra bir yıl boyunca izlenmişler ve GEP'i düşündürecek sekonder cins karakterlerinde ve antropometrik ölçümlerde bir ilerleme göstermemişlerdir.

PT'li olgularda meme gelişimi başvuruda unilateral veya bilateral olabilmekte, başvuruda meme gelişiminin bilateral olduğu olgularda unilateral olgulara göre, Tanner meme evresinin üç olduğu vakalarda evre 2 olanlara göre daha ısrarcı olduğu bildirilmiştir [205]. Çalışmamızda da unilateral meme gelişimi gösteren olgularda tomurcuklanmanın kaybolma hızı bilateral olgulara göre daha yüksek bulunması ve meme gelişiminde başvuruda Tanner meme evresinin 2 olması literatürde bildirilen sonuçlarla uyumlu bulundu.

İzole meme gelişimi erken dönemde “erken püberte” ile karışabileceği için hekimlerin yardımcı hormonal ve laboratuvar tetkiklerine başvurması kaçınılmazdır. Ancak günümüzde hiçbir laboratuvar parametresi izole PT ve erken püberte arasındaki ayrımı yapabilecek %100 duyarlılık ve özgünlüğe sahip değildir [187]. Hormonal parametrelerden gonadotropinler izole meme gelişimine HHG eksen aktivasyonunun eşlik edip etmediğini, diğer bir deyişle “santral püberte”nin başlayıp başlamadığını göstermesi açısından yol gösterici olarak kabul edilmektedir. Hormonal tetkiklerde kullanılan yöntemin sonuçların güvenilirliğini etkilediği bilinen bir gerçektir. Yapılan çalışmalarda PT olgularında LHRH testinde FSH yanıtının hâkim olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da olguların hepsinde istatistiksel olarak önemli olmamasına karşın LHRH uyarısında FSH hakimiyeti vardı. Ancak pübertenin erken döneminde de FSH hakimiyetinin olduğu unutulmamalıdır [187-189]. Hastalarımıza uygulanan LHRH testinde maksimum LH cevabının pubertal sınırın altında olması da PT tanısını doğruladı.

İzole telarş ile başvuran olgularda erken püberteyle ayırıcı tanıya gidebilmek için yapılan bir diğer yöntemde LHRH testidir. Pohlenz ve arkadaşlarının [192] takvim yaşı ile kemik yaşı uyumlu olan PT li olgularda yaptıkları çalışmada LHRH testi sırasında 30. dk.'da bakılan ortalama LH/FSH oranını RIA yöntemi ile 1'den küçük saptamışlar, LHRH testi ve kemik yaşı tayini ile GEP'li olguların prematür telarşlı olgulardan güvenilir bir şekilde ayirt edilebileceğini bildirmişlerdir Pescovitz ve arkadaşları [207] LHRH testinde zirve LH/FSH oranının puberte öncesine göre puberte sırasında daha büyük olduğunu bildirmişlerdi. Pohlenz ve arkadaşları kemik yaşı ile takvim yaşı uyumlu PT li olgularda yaptıkları çalışmada LHRH testinde 30.



dakikada zirve LH/FSH oranını ICMA yöntemi ile 0,3 den küçük saptamışlardır [189]. Bizim çalışmamızda da LHRH testinde 30. dakikada bakılan zirve LH/FSH oranı (ICMA) 0,3 ten küçük ( $0,24\pm 0,35$ ) saptanmış olup hastalarımızın PT tanısını doğrulamaktadır.

Her iki cinstede de östrojen pubertal büyüme patlaması ve büyüme sonunda epifiz plaklarının kapanmasından sorumludur. Östrojenin büyümeyi uyarıcı etkisi hipotalamohipofizer-büyüme hormonu eksenini üzerinden olmaktadır. Büyümeyi inhibe edici etkisi ise büyüme kırırdağı üzerine doğrudan olmaktadır. Östrojenler düşük konsantrasyonlarda çocukluk çağı ve adolesan dönemde büyüme hızını artırmakta, yüksek konsantrasyonlarda kemik matürasyonunu hızlandırarak vakaların çoğunda erişkin boy üzerinde negatif etki oluşturmaktadır. PT ve idiyopatik santral erken pübertesesi olan olgularda yapılan bir çalışmada kemik yaşı/takvim yaşı oranı, her iki grupta da benzer şekilde yüksek bulunmuş, PT si olan olguların %90'ında östradiol düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur [208]. Bir çalışmada PT'li olgularda östradiol seviyeleri normal kız çocuklarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur [209]. Çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubunun östradiol düzeyleri ve kemik yaşı/takvim yaşı oranı arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

PT bazı olgularda GEP'in ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmekte ve bu durumun ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Bu ayırıcı fizik muayene, kemik yaşı, büyüme hızı ve LHRH uyarı testi kullanılmaktadır [50]. Gerçek erken başlangıçlı puberte ile PT'yi ilk aşamada birbirinden ayırt etmek bazen zor olabilmektedir. Hangi olgularda erken püberte bulgularının gelişeceğine ilişkin %100 sensitif ve spesifik laboratuvar bulgusu, bir belirteç günümüze değin saptanamamıştır. Bu yüzden klinik öngörü ve izlem tanıda altın standart olarak değerini korumaktadır [50, 145]. Her ne kadar PT'nin pubertenin normal bir varyantı olduğu söylenebilir, bazı olgularda HHG aksı aktive olabilmekte ve zamanla GEP'e dönüşebilmektedir [132]. Prematür telarşlı olguların takibinde %18'inin, GEP'e ilerlediği bilinmektedir [142-145].

İzole telarş ile başvuran olgularda erken püberteyle ayırıcı tanıya gidebilmek için yapılan kolay, invazif olmayan bir diğer tetkik ise pelvis ultrasonografisidir. Bu tetkikin overlerin ve uterusun ölçümleri ile gonadotropin pulsatilitesi, sistemik östrojen

etkisinin varlığı hakkında bilgi verdiği, santral pübertenin “periferik” erken püberteden ayırımında faydalı olduğu bildirilmektedir. Erken dönemde pelvis ultrasonografisinin periferik nedenleri ekarte etmek adına daha faydalı olduğu düşünülmektedir. Pelvik ultrasonografik yöntem ile kolaylıkla yalancı erken püberteye yol açabilen tümör veya fonksiyonel kist gibi patolojiler saptanabilmektedir. “Santral” erken pübertenin erken döneminde pelvis ultrasonografi bulguları yaşa göre normal sınırlar içerisinde olabilir. Dolayısıyla başvuruda pelvis ultrasonografi ölçümlerinin normal olması santral erken püberteyi ekarte ettirmemektedir.

Pelvis US parametreleri ile hormonal parametreler çeşitli çalışmalarda karşılaştırılarak erken püberte tanısı için sınır değerler oluşturulmaya çalışılmıştır [40, 42, 81, 180]. Herter ve arkadaşları [180] prepübertal, erken püberte ve izole PT tanılı kız çocuklarında takvim yaşı ve uterus uzun çapı, ve over çapı arasında zayıf pozitif korelasyon bulmuştur. Bizim çalışmamızda uterus uzun çapı ve over çapı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Ivarsson ve arkadaşları [210] prepubertal durumda uterus uzunluğunun en fazla 35 mm, Orsini ve arkadaşları [211] ise normal prepubertal çocuklarda yenidoğan döneminden sonra 7 yaşına kadar uterus uzunluğunun 25-40 mm arasında olduğunu belirtmişlerdir. Griffin ve arkadaşları [186] 40 mm'den fazla uterus uzunluğunun erken puberte ile uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Ibanez ve arkadaşları [148] klinik olarak ilerleyici puberteye sahip ve pubertal GnRH testi uygulanan kızların %50'sinde uterus uzunluğunda artma olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da uterus uzun boy ortalaması  $30,2\pm 0,71$ mm olması nedeni ile US bulgularının PT'nin, GEP ve PT'nin varyantlarından ayrılmasında yararlı olacağını desteklemektedir.

Prematür telarş etyolojisinde üzerinde durulan bir diğer konu HHG ekseninin geçici aktivasyonudur. Fizyolojik puberte başlangıcında hipotalamustan pulsatil GnRH salınımına yanıt olarak hipofizden gonadotropinlerin salınımı (FSH, LH) gerçekleşir [212, 213]. FSH erkeklerde sertoli hücrelerini, kızlarda follikül gelişimini uyarır. FSH ayrıca Leydig hücrelerinde LH reseptör üretimini sağlar. LH, LH reseptörü aracılığıyla primer olarak testis Leydig hücrelerinden ve overyan folliküllerden gonadal steroid hormonlarının; testosteron ve östrojen üretiminden sorumludur [213]. Bu araştırmacılar PT'nin oluşmasında HHG aksının benzer şekilde aktive olduğunu ileri sürmektedirler.

Seksüel gelişim ve matür reproduktif fonksiyonlar bir dekapeptid olan GnRH üreten nöronlar tarafından kontrol edilmektedir [214]. GnRH hipotalamus ve hipofiz bezlerini bağlayan portal sisteme salınır ve hipofizden gonadotropin hormonların sentez ve salınımını uyarır [213, 214]. Pubertal dönemde GnRH salınımının aktivasyonu GnRH salgılayan nöronların eksitatör ve inhibitör uyarılarında koordine değişiklikler aracılığıyla gerçekleşir [214]. Puberte ve HHG aksın regülasyonu net olmamakla birlikte bu regülasyondan başlıca genetik faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. NPY, GABA, endorfinler interlökin, leptin, kisspeptin, Ghrelin ve diğer parakrin ve otokrin faktörlerin negatif ve pozitif *feedback* ile HHG aksını etkilediği düşünülmektedir [213].

Kisspeptinlerin hipotalamustaki GnRH nöronlarında bulunan GPR54 reseptörlerine bağlanması ile oluşan sinyaller, hipofizyel dolaşıma GnRH salgılatmaktadır. [145, 146]. Vries ve ark. [215] GEP'li kızlarda (31 kız) plazma kisspeptin düzeyinin ortalamasını  $14,62 \pm 10,2$  pmol/l, kontrol grubunu oluşturan prepubertal kızlarda (14 kız) ise kisspeptin düzeyi ortalamasını  $8,35 \pm 0,98$  pmol/l olarak belirlemişlerdi. Bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda kisspeptin düzeyleri PT grubunda,  $2,96 \pm 1,21$  ng/ml kontrol grubunda  $1,19 \pm 0,41$  ng/ml idi. Yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde, hastalarımızın GEP olmamasına karşın, PT'li grupta kisseptin düzeyi kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Bu sonuç PT'nin HHG aksının geçici aktive olması sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Vries ve ark.'nın [215] çalışmasında LH pikinin 5 IU/l'nin üzerinde olduğu 21 GEP'li hasta ile kontrol grubu arasındaki kisspeptin farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken, istatistiksel değerlendirmeye tüm hastalar dâhil edildiğinde ise kontrol grubu ile hasta grubunun kisspeptin düzeyleri arasında sınırda anlamlı sayılabilecek bir sonuç bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda LH pikinin 5 IU/l nin üzerinde olduğu GEP'li hastalarda kisspeptinin GnRH'yı artırarak GEP'ye neden olabileceği kanaatine varılmıştır [215]. Bizim sonuçlarımız erken pubertenin bir varyantı kabul edilen PT' nin ortaya çıkmasında, HHG aksının aktivasyonunun önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Literatürde PT'li çocuklarda kisspeptin düzeyi ile ilgili herhangi bir çalışma olmamasına rağmen, bu hormonun puberte üzerindeki etkisi deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Kemirici ve primatlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar kisspeptinin LH salınımı üzerinde artırıcı etkisi olduğu saptanmıştır. [127,129]. İntraserebroventriküler (İSV) ve periferal kisspeptin uygulanan ratlarda plazma FSH, LH düzeylerini arttığı tesbit edilmiştir [133, 138]. Kisspeptin-10 uygulandığında da benzer bir şekilde GnRH artışı ve buna bağlı gonadotropin aktivasyonu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da kisspeptin ile LH ve FSH arasında pozitif korelasyon görülmesi bu görüşle uyumludur.

Son zamanlarda KİSS/GPR54 sisteminin pubertedeki GnRH fizyolojisi ve pubertenin başlamasındaki temel rolünün anlaşılması üzerine, araştırmalar bu sistem üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar ile GPR54'ü aktive eden mutasyonların idiyopatik GEP'ye, inaktive edici mutasyonların ise İHH'ya neden olduğu gösterilmiştir [133].

GnRH üzerinde eksitator olarak rol oynayan kisspeptinin invitro çalışmalarda GPR54 sistemindeki mutasyonu ile kazandığı aktivasyonun intraselüler sinyal artımına yol açarak puberteye neden olduğu kanıtlanmıştır [141, 142]. Kisspeptinin etki mekanizmasının GnRH nöronları üzerinde potasyum kanallarını kapatmak, non selektif katyon kanallarını açarak etki ettiği görülmüştür. [141] Sentetik GPR54 antagonisti verildiğinde ise, GnRH salınımının durduğu ve kisspeptin uygulamasına rağmen LH salınımının azaldığı gösterilmiştir [145, 147]. Kisspeptinin koyun, rat, fare gibi hayvanlara ve insanlara verilmesiyle de benzer sonuç ortaya çıktığı ispat edilmiştir [149, 150].

Seminara ve ark. [148] 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada başka bir ailede, L148S mutasyonunun İHH'ya neden olduğunu ispat etmişler. Semple ve ark. [216] ise GPR54 geninde C223R and R297L mutasyonunun, başka bir grup İse 1001-1002 İnsC mutasyonunun İHH ve kriporşidizme sebep olduğunu bulmuşlardır [144]. Tenenbaum-Rakover ve ark.'da [217] 5 İHH'li hastada GPR54 geninde L102P mutasyonunu göstermişlerdir. Tüm bunlara rağmen GPR54 mutasyonu İHH olgularının sadece %2'sinde tespit edilmiştir [218].

İki farklı araştırmada GPR54 genindeki mutasyon sonucu İHH geliştiği ispat edilmiştir [147, 148]. Kuzen evliliğinden meydana gelen beş kardeşte pubertelerinin gecikmiş olduğu; araştırma yapıldığında 155. nükleotitte delesyon tespit edilmiştir [147]. GPR54'ün kusurlu olduğu farelerde, kisspeptin-10'nun LH salgılatıcı etkilerinin tamamen ortadan kalktığını ve Gonadotropin salgılayıcı hormona hipofiz cevabının korunduğunun gösterilmesi kisspeptinin gonadotropik etkilerinin yalnızca GPR54 aracılığıyla olduğunu düşündürmektedir [151].

Tüm bu bilgiler ışığında kisspeptinin ve yolağındaki patolojilerin literatürde bilgilerinde bahsedildiği gibi erken ve gecikmiş puberteye yol açabileceğini desteklemektedir. Bu yolağın farmakolojik düzenlenmesi konjenital ve akkiz pubertal bozuklukların tedavisinde bir alternatif teşkil edebilir. Ayrıca kisspeptinin çocukluk çağında normal düzeyleri tespit edilebilirse pubertal hastalıkların ayırıcı tanısında bir belirteç olarak kullanabilme ihtimali ortaya çıkabilir. Ancak bunun için uzun süreli takibe ve daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Hasta ve kontrol grubu arasında antropometrik veriler bakımından fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).
- 2- Hasta ve kontrol grubu arasında kisspeptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,001$ ).
- 3- PT'li olgularda kisspeptin düzeyinin takvim yaşıyla beraber anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi ( $P<0,03$ ).
- 4- PT'li hastalarda kisspeptin düzeyi ile, sağ over, sol over çapı ve uterus uzun çapı arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı ilişki olduğu saptandı ( $P<0,05$ ).
- 5- Hastaların bir yıllık izlem süresince sekonder cins karakterlerinde izleme olmadı. Unilateral meme gelişimi gösteren olgularda tomurcuklanmanın kaybolma hızı bilateral olgulara göre daha düşük tespit edildi.
- 6- PT olgularında GnRH uyarısına FSH yanıtının hakim olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da olguların hepsinde istatistiksel olarak önemli olmamasına karşın FSH hakimiyeti vardı GnRH testi sonrasında 30.dk.'da bakılan ortalama LH/FSH oranı  $0,24\pm 0,35$  olarak tespit edilmiştir.
- 7- PT olgularında kontrollere göre kisspeptin düzeylerinin yüksek bulunması PT'nin HHG aksının geçici aktive olması sonucu ortaya çıktığını göstermektedir.

Bu araştırma bildiğimiz kadarıyla ülkemizde PT tanılı çocuklarda plazma kisspeptin düzeyini araştıran ilk çalışmadır. Bu literatür bilgileri ve bizim sonuçlarımız kisspeptinin PT üzerinde olumlu bir rolünün olduğunu desteklemektedir. Ancak bunların doğruluğunu göstermek için daha büyük seriler ve uzun süreli takibe ihtiyaç olduğu aşikardır.

## 7. ÖZET

### PREMATÜRE TELARŞIN OLUŞUMUNDA PLAZMA KİSSPEPTİN DÜZEYİNİN ROLÜ

Prematür telarş (PT) diğer sekonder cins karakterleri olmadan izole meme gelişimine verilen isimdir. İlk 2 yaşta görülme sıklığı zirve yapmakla birlikte sekiz yaşından önce herhangi bir dönemde de gözlenebilir. PT'nin etiolojisinde pek çok faktör vardır, nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Etiyolojik olarak meme dokusunun östrojene artmış duyarlılığı eksojen östrojen kaynakları, annede erken menarş yaşı, hipotalamo-hipofizer gonadal eksenin (HHG) geçici uyarılması gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Kisspeptin'in normal puberte üzerine hipotalamus üzerinden etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı prematür telarş olgularında, kisspeptinin rolünün olup olmadığını belirlemektir.

Çalışmaya 2-8 yaş arası çocuklar seçildi. Olgular prematür telarş (n=20), ve kontrol grubundan (n=20) oluşturuldu. Başvuruda hasta ve kontrol grubundan bazal hormon (LH, FSH, CHBG E2, prolaktin) değerleri kaydedildi. Serum LH, FSH, CHBG,E2, prolaktin düzeyleri kemilüminesan mikropartikül enzim immünolojik test "*immuno chemiluminescent microparticle assay*" (ICMA) yöntemi ile ölçüldü. Sabah aç karnına alınan kan örneklerinden kisspeptin düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçüldü. PT grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında olguların plazma kisspeptin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksekti (sırasıyla  $2,96\pm 1,21$  ng/ml  $1,19\pm 0,41$ ng/ml  $p=0,001$ ). Bazal LH değeri 0,3 mIU/ml 'nin (ICMA) altında, LHRH testinde LH pik değeri 5 mIU/ml 'nin altında olan, kemik yaşı/takvim yaşı oranı 1 in altında olan hızlı boy uzaması olmayan hastalar prematür telarş olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda da PT olgularında kontrollere göre kisspeptin düzeylerinin yüksek bulunması PT'nin HHG aksının geçici aktive olması sonucu ortaya çıktığını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Prematüre telarş, Kisspeptin

## 8. ABSTRACT

### THE ROLE OF PLASMA KISSPEPTIN LEVELS DEVELOPMENT OF THE PREMATURE TELARCHE

PT is the name of isolated breast development without secondary sexual characteristics. It peaks in the first 2 years of life but it may occur in any period of life. Today, it is suggested that improved socio-economic and nutritional conditions in parallel with the normal age of puberty onset shifted earlier. There are too many factors in aetiology of PT. The reason of PT remains unclear. Aetiologically, mechanisms such as exogenous estrogen sources, elevated estrogen sensitivity of breast tissue, early menarche age of mother, temporary stimulation of hypothalamus-pituitary gland axis suggested. We know that kisspeptin has a direct effect on hypothalamus in normal puberty. The purpose of this study is, if there is a role of kisspeptin in premature telarche.

The children between the ages of 2-8 were enrolled in our study. Cases were composed as premature telarche (n=20) and control groups. Basal hormone levels (LH, FSH, SHBG, E2 and prolactin) were recorded in both patient and control groups. Plasma LH, FSH, SHBG E2 and prolactin levels were measured by "immunochemiluminescent microparticle assay" (ICMA) technique. Kisspeptin levels were measured with ELISA method which the blood samples were taken while hungry. In our cases plasma kisspeptin levels were markedly increased when compare with control group in premature telarche (respectively  $2.96 \pm 1.21$  ng/ml  $1.19 \pm 0.41$  ng/ml  $p=0.000$ ). Patients with basal LH levels under 0,3 mIU/ml (ICMA), LH peak levels under 5mIU/ml in LHRH test, bone age/ chronological age rates under 1 and who don't have rapidly length prolongation evaluated as premature telarche.

In our study, high levels of kisspeptin was found in patients compared with control group suggest that PT might occur as a result of temporary activation of HPG axis.

Keywords: Premature telarche, Kisspeptin



## 9. KAYNAKLAR

1. Koplowitz PB, Oberfield SE, Reexamination of the age limit fo defining when puberty precocious in grils in the United States: implications for evaluation and treatmet paediatrics 1999; 104 (4) : 936-941.
2. Elders MJ, Scott CR, Firindicc JP, Kemp SF.Clinical wokup for precociouc puberty. Lancet 1997;350(9076): 457-458.
3. Henneberg M., The deviation of puberty in grils rekated to the timing of its onset J. Pediatr 1997;131:618.
4. Karlberg, J:Secula trends in pubertal development. HormRes. 2002: 57: 19-30.
5. Pescovitz Oh, Hench, K.D.Barnes, K.m., Loriaux,D.L.,Cutler,G.B.:Prematüe Thelarche and Central Precosious Puberty:The Rrelationship Between Clinical Presentation and The Gonadotropin Response toLuteinizing Hormone Releasing Homone.J.Clin.Endocrinol Metab., 1988:67474-479.
6. Stanhope R, Brook CH. Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation. Acta Endocrinol(Copenh) 1990;123:481-486.
7. Stanhope R. Premature thelarche: Clinical indication for follow -up and indication for treatme nt. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13(7) Suppl 1: 827-830.
8. Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, et al. Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS) receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. J Endocrinol Invest 2000; 23: 493-495.
9. Kotani M, Detheux M, Vandebogaerde A, ve ark. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. J Biol Chem 2001; 276: 34631-6.
10. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, ve ark. KiSS-1, a noval human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. J Natl Cancer Inst 1996;88:1731-71.
11. Lee JH, Welch DR. Identification of highly expressed gene in metastasis-suppressed chromosome 6/human malignant melanoma hybrid cells using subtractive hybridization and differential display. Int J Cancer 1997;71:1035-41.

12. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, ve ark. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett* 1999;446:103-7.
13. Tailman G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registeries. *Pediatrics* 2005;116:1323-1328.
14. Bridges NA, Christopher JA, Hindmars PC, Booc CG. Sexual precocity:sex incidence ND etiology. *Arch Dis Child* 1994;70: 116-118
15. Dun SL, Brailoiu GC, Parson A, Yang J, Zeng Q,Chen X et al. Metastin-like immunoreactivitiy in the rat medulla oblangata and spinal cord. *Neurosci Lett* 2003: 335: 197-201.
16. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA ve ark. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology* 2005; 146: 2976-84.
17. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM 2005 Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 2129–2134.
18. Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Castellano JM, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, Gaytan F, Aguilar E, Pinilla L, Dieguez C, Tena-Sempere M 2004Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. *J Physiol* 561: 379–386.
19. Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Barreiro ML, Roa J, Sanchez-Criado JE, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M 2004 Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor GPR54 in rat hypothalamus and potent LH releasing activity of KiSS-1 peptide. *Endocrinology* 145: 4565–4574.
20. Diamantopoulos S, Bao Y. Gynecomastia and premature thelarche. A guide for general practitioners. *Pediatr. Rev.*2007;28(9):57-68.
21. Muir A. Precocious puberty. *Pediatr. Rev.* 2006; 27: 373-381.
22. Merlob P. Congenital malfarmasyon and development cahnge of beast neonatollogical view, *pediatric Endokrinol metab* 2003;16(4)-485.

23. Hennighausen L, Robinson GW Information network in the mammary gland *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6(9):715-725.
24. Templeman C, Hertweck SP. Breast disorders in pediatric and adolescent patient. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000[5];27(1):19-34.
25. Buhimschi CS. Endocrinology of lactation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31:963-79.
26. Chilton BS, Hewetson A. Prolactin and growth hormone signaling *Cur Top Dev Biol* 2005;68:1-23.
27. Mertani HC, Garcia-Caballeo T, Lambert A et al. *Cellular* 1998;79(2):202-211.
28. Raccut M, Lobie PE, Moudilou E et al. High stromal and epithelial human gh gene expression is associated with proliferative disorders of mammary gland. *J. Endocrinol* 2002;175(2):307-318.
29. Marshman E, Streuli CH. Inulin-like growth factors and inulin-like growth factor binding proteins in mammary gland function. *Breast Cancer Res* 2002;4(6):231-239.
30. Laban C, Bustin SA, Jenkins PT. The GH-IGF-1 axis and breast cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(1):28-34.
31. Sachdev D, Yee D. The IGF system and breast cancer. *Endocrinol Relat Cancer* 2001;8(3):197-209.
32. Boutinaud M, Shand J, Park M et al. A quantitative RT-PCR study of the mRNA expression profile of the IGF axis during mammary gland development. *J Mol Endocrinol* 2001;168(1):1-23.
33. Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr. Rev* 2004;25(5):693-721.
34. Ruan, W, Catanese V, Wiczoker R, Feldman M, Kleinberg DL. Estradiol enhances the stimulatory effect of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) on mammary development and growth hormone action. *Endocr Rev* 2004;25(3):1296-1302.
35. Schmidt IM, Chellakooty M, Haavisto AM et al. Gender difference in breast tissue size in infancy: correlation with serum estradiol. *Pediatr Res* 2002; 52(5):682-686.
36. Medlon-Kay DJ. 'Witch's milk'. Galactorrhea in the newborn. *Am J Dis Child* 1986;140(3): 252-253.
37. McKiernan J, Hull D. The constituents of neonatal milk. *Pediatr Res* 1982;16(1):60-64.

38. McKiernan J, Coyne J, Cahalane S. Histology of breast development in early life. *Arch Dis Child* 1988;63(2): 163-139.
39. Qureshi B. Cultural gynecomastia *Lancet* 1997; 350(9084): 1108.
40. Ilicki A, Prager LR, Kauli R, Kaufman H, Laron Z. Premature thelarche-natural history and sex hormone secretion in 68 girls. *Acta Paediatr Scand* 1984;73(6): 756-762.
41. Volta C, Bernasconi S, Cisternino M et al. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest* 1998;126(1):11-14.
42. Mills JL, Stolley PD, Davies Moshang T Jr. Premature thelarche. Natural history and etiologic investigation. *Am. J Dis Child* 1981;135(8):743-745.
43. Pescovitz OH. The clinical spectrum of female isosexual precocious puberty. In Gilman DG, Cutler GB, editors. *Sexual Precocity: Etiology, Diagnosis and Management*. New York. Raven Press Ltd. 1993:97-108.
44. Van Winter JT, Noller KL, Zimmerman D, Melton LJ, III. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940 to 1984. *J. Pediatr* 1990;116(2):180-183.
45. Salardi S, Cacciari E, Mainetti B, Mazzati L, Pirazzoli P., Outcome of Premature Thelarche: Relation to Puberty and Final. *Ach. Dis. Child.*, 79:173-174. 1988.
46. Garibaldi LR, Aceto T Jr, Weber C. The pattern of gonadotropin and estradiol secretions in exaggerated thelarche. *Acta Endocrinol.* 1993; 126:345-50.
47. Stanhope RT, Brook CD. Thelarche variant: a new syndrome of precocious sexual maturation. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1990; 123:481-6.
48. Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J. Putative effects of endocrine disrupters on pubertal development in the human. *J Clinical Endocrinol Metab* 2002;16: 105-121.
49. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 126 (1): 11-14.
50. Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F et al. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest* 1998;21(3): 180-183.
51. Patsch CJ, Heger S, Sippell WG, the German Decapeptyl Study Group Treatment of central precocious puberty: lessons from a 15 year prospective trial *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13,suppl. 1:747-758.

52. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995;154(3): 182-186.
53. Sales DS, Moreira AC, Camacho-Hubner C, Ricco RG et al. Serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 in girls with premature thelarche. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16 (6): 827-833.
54. Standhope, Abdulwad NA, Adams J, Brook CG. Studies of gonadotrophin pulsatility and pelvic ultrasound examinations distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J. Pediatr* 1986;145(3): 168-170.
55. Beck W, Stubbe. P. Pulsatile secretion of luteinizing hormone and sleep-related gonadotrophin rhythms in girls with premature thelarche. *J Pediatr* 1984;141(3):168-170.
56. Reite EO, Kaplan SL., Conte FA, Grumbach MM. Responsivity of pituitary gonadotropes to luteinizing hormone-releasing factor in idiopathic precocious puberty, precocious thelarche, precocious adrenarche, and in patients treated with medroxyprogesterone acetate. *Pediatr Res* 1975;9(2): 111-116.
57. Crofton PM, Evans NEM, Wahugh B, Groome NP, Kelnar CJH. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche. *Clin Endocrinol* 2005; 62(2): 205-209.
58. Klein KO, Baron J, Colli MJ, McDonnell DP, Cutler GB Jr. Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Clin Invest* 1994;94(6):2475-2480.
59. Jenner MR, Klech RP, Kaplan SL, Grumbach MM. Hormonal changes in puberty. IV. Plasma estradiol, LH and FSH in prepubertal children, pubertal females and in precocious puberty, premature pubarche and premature thelarche, hypogonadism and in a child with a feminizing ovarian tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34(3): 521-530.
60. Domic M, Tajic M, Mardesic D, Kalafatic Z. Premature Thelarche: a possible adrenal disorder. *Arch Dis Child* 1982;57(3): 200-203.
61. Cleand Wh, Mendelson CR, Simpson ER. Effects of sex and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60(1):174-177.
62. Stratifaks CA, Vottero A, Bodie A et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;83(4):1348-1357.

63. Stonhope R, Brook CCD. Thelache variant a new syndrom of precocious sexual-maturation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;123(5):484-86.
64. Klein K O Editorial: Precocious puberty: Who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):411-414
65. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL Cutler GB Jr. Premature telarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and gonadotrophin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(3):474-479.
66. Roman R, Johnson MC, Codner E, Boric MA, Avila A, Cassorla F. Activating GNSA1 gene mutations in patient with premature telarche. *J Pediatr* 2004;145(2):218-222.
67. Carvalho LRS, Mimura LY, Arnhold IJP, Mendoca BB, Premature telarche in girls after growth hormone therapy. *J Pediatr* 2001;138(3):448.
68. Patsch CJ, Hummelink R, Lorenzen F, Sippell WG. The significance and characteristics of the LHRH test in diagnosing precocious puberty development in girls: the stimulated LH/FSH quotient differentiates between central precocious puberty and premature telarche. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989; 137 (5): 284-288.
69. Stanhope R, Abduwahid NA, Adams J, Brooks CGD. Studies of gonadotropin pulsatility and pelvic ultrasound examination distinguish between isolated premature telarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1986;145:190-194.
70. Roman R, Johnson mC, Corner E, Boric MA et al. Activating GNAS1 gene mutations in patients with premature telarche. *J pediatr* 2004; 145: 218-222.
71. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Municchi G. Progression premature telarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1998;126(1):11-14.
72. Viridis R, Street ME, Bandello MA et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003 168(suppl 2):289-292
73. Öçal G Erken püberte. *Pediatric Endocrinoloji* (Editörler: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S ) 2003:155-189.
74. Öcal G. Erken püberte tanısında kullanılan testler. (Editörler: Yordam N, Alikasifoglu A, Bideci A) *Çocuk ve adolesanda endokrin testler* 2006; ss.105-113.
75. Root AW Precocious puberty *Pediatr. Rev.* 2000; 21(1):10-19.
76. Stanhope R; Premature telarche: Clinical follow-up and indication of treatment *J. pediatr. Endocrinol Metab* 2000; 13: 827-830.

77. Marshall WA, Tanner J.M. Variation in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23.
78. Plotnick P, Leslie, Long N. Diseases of the endocrine system: puberty and gonadal disorders, precocious puberty. *Oski Pediatrics* 2006; Chapter 37: 2080-2083.
79. Henneberg M.: The deviation of puberty in girls related to the timing of its onset. *J. Pediatr* 1997;131:618.
80. Karlberg, J.: Secular trends in pubertal development. *Horm Res* 2002; 57: 19-30.
81. Daw SF: Age of boys' puberty in Leipzig, 1727-49, as indicated by voice breaking in JS. Bachs choir members. *Hum Biol* 1970;42: 87-9.
82. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. Ed: Lifshitz F, *Pediatric Endocrinology*, Informa Healthcare Inc, New York, USA, 2002:274-290.
83. Styne DM. The physiology of puberty. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 4th edition. Oxford: Blackwell Science, 2001: 140-164.
84. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001;22(1):111-51.
85. Editorial: Puberty: When? *J Clin Endocr Metab*. 1993;76: 24-25.
86. Hayes F.J. Crowley W.F. Jr. Gonadotropin in pulsations across development. *Horm Res* 1998;49: 163-168.
87. D Apter, TL Butzow, GA Laughlin, SS Yen. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(4):940-949.
88. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001;22(1):111-51.
89. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastrorandi C, Heger S, Roth C, Parent AS, Matagne V, Mungenast AE. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology* 2006;147(3):1166-74.
90. Stavrou I, Zoes C, Ioannidis JPA, Tsatsoulis A. Association of polymorphisms of the estrogen receptor gene with the age of menarche. *Human Reproduction* 2002, 17: 1101-5.
91. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastrorandi C, Heger S, Roth C, Parent AS, Matagne V, Mungenast AE. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe

- for a systems biology approach? *Endocrinology* 2006;147(3):1166-74. 79.Sizonenko P.Physiology of Puberty. *J.Endocrinol Invest* 1989;12(suuply):59-63.
92. Rosenfeld R.Puberty in female and its disorders. In: Sperling MA(ed) *Pediatşc Endocrinology*. Saunders Cong Philadelphia.2002.pp.455-518
93. Neyzi N., Binyıldız P, Alp H.Türk çocuklarında büyüme gelişme normları:Ist Tıp Fak.Meen.1978;41:3-2
94. Styne D.M. The testes. In: Sperling MA(ed)*pediatric Endocriinology*.Sounders Cong.Philadelphia.2002,pp.465-628
95. Öcal G. Erken puberte. Ed: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S,*Pediatric Endokrinoloji*. s. 155-188, *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara, 2003.
96. Öcal G. Pubertal fizyoloji. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S. *Pediatric Endokrinoloji Kayseri: Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, 2003:137-153.
97. Eastell R. Role of oestrogen in the regulation of bone turnover at the menarche. *J Endocrinol*. 2005;185(2): 223-234. Review.
98. Rose MP, Gaines Das RE, Balen AH. Definition and measurement of follicle stimulating hormone. *Endocr Rev*. 2000; 21: 5-22.
99. F Domine', A-S Parent, G Rasier, M-C Lebrethon and J-P Bourguignon. Assessment and mechanism of variations in pubertal timing in internationally adopted children: a developmental hypothesis. *European Journal of Endocrinology* 2006; 155: S17-S25
100. Styne DM. Puberty, obesity and ethnicity *Trends Endocrinol Metab*. 2004 Dec;15(10): 472-478. Review.
101. The testes: Disorders of sexual differentiation and puberty in the male. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology*, 2th edition. Philadelphia: Saunders, 2002: 565-628.
102. Welt CK, Smith ZA, Pauler DK, Hall JE. Differential regulation of inhibin A and inhibin B by luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and stage of follicle development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6): 2531- 2537.
103. Yu, WH, Kimura M,Waczeqka A.Kaanths .Mc .Cann SM:Role of leptin in hypotalamic pituitary functiob .*Proc Natl Acad Sci USA*.1997;97:11-73



104. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3644-3650.
105. Kojima M, Hoshoda H, Date Y, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
106. Korbonits M, Goldstone AP, Georghiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 27-68.
107. Aydın S, Özkan Y, Caylak E, Aydın S. Ghrelin and its biochemical functions. *Türkiye Klinikleri. J Med Sci.* 2006; 26: 272-283.
108. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495-522.
109. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753-4758.
110. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 909-913.
111. Iglesias MJ, Salgado A, Pineiro R, Rodino BK, Otero MF, Grigorian L, et al. Lack of effect of the ghrelin gene-derived peptide obestatin on cardiomyocyte viability and metabolism. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 470-476.
112. Burdyga G, Varro A, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ. Ghrelin receptors in rat and human nodose ganglia: putative role in regulating CB-1 and MCH receptor abundance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 1289-1297.
113. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, et al. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 477-480.
114. Peino R, Baldelli R, Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 11-14.

115. Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen JA, Sanchez I, Vila S, Quero J, et al. Ghrelin, levels from fetal life through early adulthood relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr* 2004; 144: 30-35.
116. Inguez G, Ong K, Pena V, Avilla A, Dunger D, Mericq V. Fasting and postglucose ghrelin levels in SGA infants: relationship with size and weight gain at one of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5830-5833.
117. Whatmore AJ, Hail CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 649-654.
118. Maffeis C, Franceschi R, Moghetti P, Camilot M, Lauriola S, Tato L. Circulating ghrelin levels in girls with central precocious puberty are reduced during treatment with LHRH analog. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 99-103.
119. Lebenthal Y, Gat-Yablonski G, Shtaf B, Padoa A, Phillip M, Lazar L. Effect of sex hormone administration on circulating ghrelin levels in peripubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 328-331.
120. Berenstein, N.Saraco.,Belgoroksy A.,and Rivalrola M.A:Secretion of Inibin Bby human prepubertal testicular cell in culture.Eu J.Endocrinol 2000:142;481-485
121. Grumbach MM: The neuroendocrinology of human puberty revisited *Horm Res* 2002; 57 (suppl 2)2-14
122. Styne D.M.The physiology of puberty. In: BrookCG, Hindmarsh P.C (eds) *Clinical Pediatric Endocrinology* 4<sup>th</sup> Ed.LondonBlackwallScience Ltd, p. 140-164
123. Rosenfeld R.Puberty in female and its disorder Sperling MA (ed) *Pediatric Endocrinology*. Saunders Cong. Philadelphia.2002.pp.455-518.
124. Oostdijk W:Normal puberty. In. Oostdijk W(ed) *Central Precocious Puberty and Goadotrophin Relasing Hormone Agonist Treatment*. Rottedam.1994,p:7-15
125. VeldhuisJ. D.Neuroendocrine mechanism mediating awakening of human gonadotropic axis in puberty. *Pediatr Nephrol*. 1996; 10: 304-17.
126. OjedanSR, Heger S:New thought on female precocious puberty. *J. Pediatr Endocr* 2001;14:245-56.
127. Bouguigno J.P.Gerard A., Alvaez Gonaales M.L., Franchiomont P.Neuroendocrine mechanism of onset of puberty.Sequential reduction in activity of

inhibitory and facilitatory N-methyl-D-aspartate receptors. *J Clin Invest* 1992;90:1736-447.

128. Terasawa E, Luchansky LL, Kasuya E, et al. An increase in glutamate release, follows a decrease in GABA and the pubertal increase in LHRH release in female monkeys. *J Neuroendocrinol*. 1999; 11: 275-282.

129. Grumbach MM, Kaplan SL. Fetal Pituitary Hormones and The Maturation of Central Nervous System Regulation of Anterior Pituitary Function. In: Gluck L (ed). *Modern Perinatal Medicine*. Chicago, Year Book Medical, 1974; 247-271.

130. Reiter EO, Grumbach MM. Neuroendocrine control mechanisms and the onset of puberty. *Annu Rev Physiol*. 1982; 44: 595-613.

131. Ibanez L, Di Martino-Nardi J, Potau N, et al. Premature adrenarche: normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev*. 2000; 21: 671-696.

132. Roseweir AK, Millar RP. The role of kisspeptin in the control of gonadotrophin secretion. *Human Reprod Update* 2009;15: 203-212.

133. Lee JH, Welch DR. Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1. *Cancer Res* 1997;57:2384-87.

134. Popa SM, Clifton DK, Steiner RA. A Kiss to remember. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16: 249-50.

135. Neu A, Haber HP Sonographic measurement of endocrine tissue. (In: Ranke MB, ed.) *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. Basel: Karger, 2003:339.

136. Colledge WH. GPR54 and puberty. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15:448-53.

137. Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Hum Reprod Update* 2006; 12:631-639.

138. Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* 2001; 276: 34631-6.

139. Lee JH, Welch DR. Identification of highly expressed gene in metastasis-suppressed chromosome 6/human malignant melanoma hybrid cells using subtractive hybridization and differential display. *Int J Cancer* 1997;71:1035-41.

140. Colledge WH. Kisspeptins and GnRH neuronal signalling. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20: 115-121.
141. Castano JP, Martinez-Fuentes AJ, Gutierrez-Pascual E, Vaudry H, Tena Sempere M, Malagon MM. Intracellular signaling pathways activated by kisspeptins through GPR54: do multiple signals underlie function diversity? *Peptides* 2009; 30: 10-15.
142. Seminara SB. Metastin and its G protein-coupled receptor, GPR54: critical pathway modulating GnRH secretion. *Front Neuroendocrinol* 2005; 26: 131-138.
143. Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Castellano JM, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, et al. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. *J Physiol* 2004; 561: 379-386.
144. Plant TM, Barker-Gibb ML 2004 Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. *Hum Reprod Update* 10: 67-77.
145. Kaiser UB, Kuohung W. KiSS-1 and GPR54 as new players in gonadotropin regulation and puberty. *Endocrine* 2005; 26: 277-284.
146. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 10972-10976.
147. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Jr., Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349:1614-1627.
148. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology* 2004; 145: 4073-4077.
149. Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, et al. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative

receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide. *Endocrinology* 2004;145:4565-74.

150. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA ve ark. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology* 2005;146:2976-84

151. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255:91-6.

152. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, ve ark. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349: 1614-27.

153. Roux N, Genin E, Carel JC, ve ark. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS-1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10972-6.

154. Topaloglu AK, Kotan LD, Yüksel B. Neurokinin B signalling in human puberty. *J Neuroendocrinol*; 22: 765-770.

155. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, Yalin AS, Kotan LD, Porter KM, et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet* 2009; 41: 354-358.

156. Castellano JM, Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Nogueiras R, Tovar S, Roa J, et al. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undemutrition. *Endocrinology* 2005; 146: 3917-3925.

157. Gianetti E, Seminara S. Kisspeptin and KISS1R: a critical pathway in the reproductive system. *Reproduction* 2008; 136: 295-301.

158. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 298-303.

159. Hofmann HA. Gonadotropin-releasing hormone signaling in behavioral plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16: 343–50.

160. Cheung CC, Thornton JE, Kuijper JL, Weigle DS, Clifton DK, Steiner RA. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 1997;138:855–858.
161. Fink G 2000 Neuroendocrine regulation of pituitary function: general principles. In: Conn PM, Freeman ME, eds. *Neuroendocrinology in physiology and medicine*. Totowa, NJ: Humana Press; 107–134.
162. Tena-Sempere M, Huhtaniemi I 2003 Gonadotropins and gonadotropin receptors. In: Fauser BCJM, ed. *Reproductive medicine: molecular, cellular and genetic fundamentals*. New York: Parthenon Publishing; 225–244.
163. Seminara SB. Metastin and its G protein-coupled receptor, GPR54: critical pathway modulating GnRH secretion. *Front Neuroendocrinol* 2005; 26: 131-138.
164. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP 2003 The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 24: 668–693
165. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA 1999 Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod* 60: 616–622
166. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255:91-6.
167. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM 2005 Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:2129–2134.
168. Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Castellano JM, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, Gaytan F, Aguilar E, Pinilla L, Dieguez C, Tena-Sempere M 2004 Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. *J Physiol* 561:379–386.
169. Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Barreiro ML, Roa J, Sanchez-Criado JE, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M 2004 Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of

KiSS-1 and its putative receptor GPR54 in rat hypothalamus and potent LH releasing activity of KiSS-1 peptide. *Endocrinology* 145: 4565–4574.

170. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, ve ark. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology* 2004;145:4073-7

171. Aparicio SAJR. Kisspeptins and GPR54 - The new biology of the mammalian GnRH axis. *Cell Metab* 2005; 1: 293-6.

172. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, ve ark. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:2129-34.

173. Goodman RL, Lehman MN, Smith JT, Coolen LM, deOliveira CV, Jafarzadehshirazi MR, Pereira A, Iqbal J, Caraty A, Ciofi P, Clarke IJ 2007 Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the ewe express both dynorphin A and neurokinin B. *Endocrinology* 148:5752–5760.

174. Foradori CD, Coolen LM, Fitzgerald ME, Skinner DC, Goodman RL, Lehman MN 2002 Colocalization of progesterone receptors in parvocellular dynorphin neurons of the ovine preoptic area and hypothalamus. *Endocrinology* 143:4366–4374.

175. Goubillon ML, Forsdike RA, Robinson JE, Ciofi P, Caraty A, Herbison AE 2000 Identification of neurokinin B-expressing neurons as an highly estrogen-receptive, sexually dimorphic cell group in the ovine arcuate nucleus. *Endocrinology* 141:4218–4225.

176. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, ve ark. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349:1614-27.

177. Roux N, Genin E, Carel JC, ve ark. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS-1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10972-6.

178. Neyzi O, Bundak R. Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi, editörler: Neyzi O, Ertugrul T. ) *Pediatric* 2004; 1: 89.

179. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press 1959; pp.51-57.

180. Carr B R, Bradshaw D K, Jameson JL. Disorders of the ovary and female reproductive tract. *Harrison's Endocrinology* 2006; Chapter 10: 203-210.

181. Partsch CJ, Hummelink R, Lorenzen F, Sippell WG. The significance and characteristics of the LHRH test in diagnosing precocious puberty development in girls: the stimulated LH/FSH quotient differentiates between central precocious puberty and premature thelarche. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989; 137 (5): 284-288.
182. Öçal G Erken püberte. *Pediatric Endocrinoloji*(Editörler: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S ) 2003:155-189.
183. Root AW Precocious puberty *Pediatr. Rev.* 2000; 21(1):10-19
184. Tanner JM. *Growth at adolescence*. Oxford, England Blackwell Scientific Publications.(2nd ed.), 1962: 29-39.
185. Roscenfeld RL.Puberty in the female and it's disordersın Sperling MA eds *Endocrinology* 2nd ed Philedelphia Saunders Company 2002:455-519.
186. Dattani MT,Tests inpediatrics endocrinology and normal values,From *Clinical Pediatrics Endocrinology*.Fourth Ed. Ed by BrookCGD.,Hindmarsh PC. London. Blackwell Scie. 2001,pp 467-95.
187. Cavello A.,Richards E.,Busey S.,E., A simplified gonadotrophin-releasing hormone stimulating test for precious puberty.*Clin Endocrinol Oxf.* 1995: 42: 641-46
188. Reiter E, Saenger P Premature adrenarche. *The Endocrinologist* 1997; 7:85–88 The reason of PT has not been clearly understood Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 126 (1): 11-14.
189. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, RiquÈ S, Saenger P et al. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor binding protein-1 are common features in prepubertal and postpubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 2283–2288.
190. Vuguin P, Saenger P, DiMartino-Nardi J Fasting insulin glucose ratio: a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche *Pediatr Res* 1999: 45: 99.
191. Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F et al. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest* 1998; 21(3): 180-183.
192. Root AW Precocious puberty *Pediatr. Rev.* 2000; 21(1):10-19



193. Stanhope R; Premature thelarche: Clinical follow-up and indication of treatment *J pediatr. Endocrinol Metab* 2000; 13: 827-830.
194. Nelson G.K Premature thelarche in children born prematurely *J Pediatr* 1983; 103:756.
195. McKiernan JF, Hull D: Breast development in the newborn. *Arch Dis Child* 1981; 56: 525.
196. D. Larizza, D'Ambrosio F, Angiolillo M, Flauto U et al: La mortalita perinatale neonatale in Lombardia. *Notizie Sanita* 1981;32: 7.
197. Aritaki S, Takagi A, Someya H, Jun L. A comparison of patients with premature thelarche and idiopathic true precocious puberty in the initial stage of illness. *Acta Paediatr Jpn.* 1997; 39(1):21-27. 201.
198. Verrotti A, Ferrari M, Morgese G, Chiarelli F. Premature thelarche: a long term follow-up. *Gynecol Endocrinol* 1996;10(4):241-247.
199. Manna D.T, Setian N, Damiani D, Kuperman H et al. Premature thelarche: Identification of clinical and laboratory data for the diagnosis of precocious puberty. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 2002; 57(2): 49-54
200. Mills JL, Stolley PD, Davies J, Moshang T Jr. Premature thelarche, natural history and etiologic investigation. *Am J Dis Child* 1981;135:743-745 (ABSTRACT)
201. Rosenfield RL: Normal and almost normal precocious variations in pubertal development premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res* 1994; 41(Suppl. 2):7-13.
202. Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F et al. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest* 1998; 21(3): 180-183
203. Gutt M, Davis L.C, Spitzer B. S, Llabre M. M et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI<sub>0,120</sub>): comparison with other measures. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000;47: 177-184.
204. Bourguignon JP, Rosenfield RL Precocious breast development in a girl In: *Algorithms of pediatric endocrinology* (Hochberg Z ed.) Karger 2007; pp.14-15.
205. Klein KO, Mericq V, Dawson MJ, Larmore KA et al Estrogen levels in girls with premature thelarche compared with normal prepubertal girls as determined by ultrasensitive recombinant cell bioassay *J Pediatr* 1999; 134:190-192.

206. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P Premature adrenarche normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21: 671-696.
207. Buggs C, Rosenfield RL Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin N Ame* 2005;34: 677-698.
208. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2526-2539
209. Goran MI, Gower BA Longitudinal study on pubertal insulin resistance *Diabetes* 2001; 50: 2444-2459
210. Ercan O, Önal H, Ercan R.G. Beta hücre islevleri ve insulin duyarlılığının değerlendirilmesi: oral ve intravenöz glukoz tolerans testi. (Editörler: Yordam N, Alikasifoglu A, Bideci A) *Çocuk ve adolesanda endokrin testler* 2006;ss.77-89.
211. Roux N, Genin E, Carel JC, ve ark. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS-1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10972-6.
212. Semple RK, Achermann JC, Ellery J, Farooqi IS, Karet FE, Stanhope RG, et al. Two novel missense mutations in g protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1849-1855.
213. Lanfranco F, Gromoll J, von Eckardstein S, Herding EM, Nieschlag E, Simoni M. Role of sequence variations of the GnRH receptor and G protein-coupled receptor 54 gene in male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 845-852.
214. Tenenbaum-Rakover Y, Commenges-Ducos M, Iovane A, Aumas C, Admoni O, de Roux N. Neuroendocrine phenotype analysis in five patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism due to a L102P inactivating mutation of GPR54. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1137-1144.
215. de Vries L, Shtaf B, Philip M, Gat-Yablonski G. Kisspeptin serum levels in girls central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2009;71: 524-528
216. Belgorosky A, Chahin S, Chaler E, et al. Serum concentrations of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in normal girls and boys during prepuberty and at early puberty. *J Endocrinol Invest.* 1996; 19: 88-91

217. Garibaldi LR, Picco P, Maiger S, et al. Serum luteinizing hormone concentrations, as measured by a sensitive immunoradiometric assay, in children with normal, precocious or delayed pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72: 888-898
218. Carr B R, Bradshaw D K, Jameson JL. Disorders of the ovary and female reproductive tract. *Harrison's Endocrinology 2006*;Chapter 10: 203-210.

## EK 1. Hasta / Veli Bilgilendirilme Formu

İkincil seks karakterlerinin kızlarda 8 yaşından, önce ortaya çıkmasına erken puberte adı verilmektedir. Prematür telarş, prepubertal kızlarda (genellikle 2 yaşından önce) pubertenin diğer bulguları olmadan izole meme gelişimidir. Yapılan çalışmalarda prematür telarş tespit edilen hastalarda plazma kisspeptin düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada prematür telarş tespit edilen hastalarda plazma kisspeptin düzeyi bakılacaktır.. "Prematüre Telarşın Oluşumunda Plazma Kisspeptin Düzeyinin Rolü "konulu tez çalışmasında çocuklarınıza herhangi bir zarar verilmeden kan örneği alınacaktır. Yapılan çalışmalar sonucunda fakültemiz etik kurulu tarafından bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaya katılmakta karar tamamen size aittir. Hastanın yakını (Baba veya Anne):

Ad Soyad:

Tarih

İmza

Sorumlu Doktor

Ad Soyad:

Tarih:

İmza

## EK 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Değerlendirme Formu

Hasta No:	Hastane Protokol No:
Tarih: Adı, Soyad: Doğum Tarihi:	Telefon: Adres:
Őikâyet: Anamnez: Özgeçmiş: Soygeçmiş: Ailede erken eren erenlik hikayesi: Anne menarş yaşı:	
Vüvut Ağırılığı: Boy: Takvim Yaşı: Boy Yaşı: Kemik Yaşı Kemik Yaşı/Takvim Yaşı: Boy SDS değeri:	Endokrinolojik muayene  Tanner meme evresi:
Laboratuvar: Östradiol: SHBG: LH: FSH: Prolaktin: Kisspeptin:	Pelvik USG bulguları Sağ over çapı: Sol over çapı: Uterus Uzunluğu: