



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SERUM İRİSİN DÜZEYİNİN
PUBERTE EVRELERİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ZEYNEP MERİÇ

DANIŞMAN: PROF. DR. YAŞAR CESUR

İstanbul - 2017

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında büyük bir özveri ve sabırla çalışmalarına destek olan, çok değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Yaşar Cesur'a;

Bilgi, yardım ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri olan, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum başta değerli anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Akın İşcan'a, çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. N. Onur Kutlu'ya, Prof. Dr. Dilara Füsun İçağasıoğlu'na, Prof. Dr. Erkan Çakır'a, Doç. Dr. İ.Tolga Özgen'e, Doç. Dr. Betül Çakır'a, Doç. Dr. Emin Özkaya'ya, Doç. Dr. Mustafa Nursoy'a, Doç. Dr. Özden Türel'e, Doç. Dr. Emel Torun'a, Doç. Dr. Yılmaz Yozgat'a, Doç. Dr. Aysel Vehapoğlu Türkmen'e, Yrd. Doç. Dr. Bilge Bayraktar'a ve diğer tüm hocalarıma;

Kliniğimizden ayrılmış olsalar da üzerimizde çok emeği olan Prof. Dr. Ruşen Dündaröz'e, Sayın Prof. Dr. Faruk Öktem'e, Prof. Dr. Demet Demirkol'a ve Prof. Dr. Selim Gökçe'ye, Doç. Dr. Nilüfer Gökner'a; çocuk hekimliği adına bana çok şey katan değerli ağabeylerim Doç. Dr. Ufuk Erenberk'e, Yrd. Doç. Dr. Selçuk Uzuner'e ve değerli ablam Doç. Dr. Ayşegül Doğan Demir'e, eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma, gece gündüz birlikte vakit geçirdiğimiz tüm asistan doktor arkadaşlarıma, yardımlarını esirgemeyen hemşire ve hastane personeline;

Ayrıca hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgi ve destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan annem, babam ve kardeşlerime; ve sevgisinden güç aldığım her anımda yanımda olan sevgili eşime teşekkürü bir borç bilirim.

Saygılarımla,

Dr. Zeynep Meriç

İstanbul- Eylül 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar	v
ŞEKİLLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Puberte ve Yüzyılın Eğilimi	3
2.1.1. Puberte fizyolojisinde etkili olan hormonlar	5
2.1.2. Adrenarş	7
2.2. Pubertede Fiziksel Değişimler	8
2.2.1. Kızlarda sekonder cinsiyet özellikleri	8
2.2.2. Erkeklerde sekonder cinsiyet özellikleri	10
2.2.3. Pubertede iskelet gelişimi ve boy uzaması	11
2.3. Pubertenin Nöroendokrin Kontrolü	12
2.3.1. Yağ dokusu ve adipokinler	15
2.3.1.1. Puberte fizyolojisinde adipoz doku hormonları ve peptidlerin rolü	15
2.4. İrisin	17
2.4.1. İrisinin keşfi	17
2.4.2. İrisinin yapısı ve sentezi	18

2.4.3. İrisinin görevleri	18
2.4.4. İrisinin hastalıklarla ilişkisi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Laboratuvar Tetkikleri	23
3.1.1. Rutin tetkikler.....	23
3.1.2. İrisin	23
3.2. Test Protokolü.....	24
3.3. İstatistiki İncelemeler	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR.....	35
7. KAYNAKLAR	36

TABLÖLAR

Tablo 1: İrisin ile ilgili yapılmış pediatrik çalışmalar	21
Tablo 2: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı.....	25
Tablo 3: İrisin düzeylerinin puberte evrelerine göre değerlendirmesi	28
Tablo 4: Tüm olgularda ve her evrede ayrı ayrı irisin düzeyleri ile desimal yaş arasındaki ilişki.....	28
Tablo 5: Olguların toplamında puberteye göre evreleme yapıldığında irisin düzeyi ile boy SDS, tartı SDS ve BKİ SDS ilişkisi	30



ŞEKİLLER

Şekil 1. Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kız ve erkeklerde gelişim evreleri	8
Şekil 2: GnRH salınımının transsinaptik ve glial kontrolü	13
Şekil 3: KP'nin GnRH puls jeneratörünün nöroendokrin kontrolüne olan etkisi	14
Şekil 4: Leptinin GnRH nöronlarına direkt ve kisspeptin nöronları üzerinden indirekt etkisi	16
Şekil 5: FNDC5'in proteolizi ile irisin sentezi	18
Şekil 6: İrisinin glukoz/lipid metabolizmasına etkileri	19
Şekil 7: İrisinin puberte başlangıcındaki rolü ile ilgili hipotetik model.....	20
Şekil 8: İrisin düzeyi ile yaş ilişki grafiği	26
Şekil 9: Puberte evrelerine göre irisin düzeyleri dağılımı	27
Şekil 10: Her evrede yaş ile irisin düzeyi arasındaki ilişki	29

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

AC : Anterior komissür

AgRP : Agouti ilişkili protein

ALP : Alkale fosfataz

AMH : Anti-müllerian hormon

AP : Anterior pitüiter bez

ARC : Arkuat nükleus

AST : Aspartat aminotransferaz

ALT : Alanin aminotransferaz

bFGF : Temel fibroblast büyüme faktörü

BKİ : Beden kitle indeksi

BH : Büyüme hormonu

cAMP : Siklik adenzin monofosfat

DHEA : Dehidroepiandrostenon

DHEA-S : Dehidroepiandrostenon sülfat

DHT : Dihidrotestosteron

E2 : Östradiol

EGF : Epidermal büyüme faktörü

FGFR : FGF reseptörü

FNDC5 : Fibronektin tip III domain 5

FSH : Follikül uyarıcı hormon

FT4 : Serbest tiroksin

GABA	: Gama amino butirik asit
GABAR	: GABA reseptör
GLDH	: Glutamat dehidrojenaz
GnIH	: Gonadotropin inhibitör hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GS	: Glutamin sentaz,
Glu	: Glutamat
GluR	: Glutamat reseptör
hCG	: İnsan koriyogonadotropik hormon
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA- β	: Homeostatik model değerlendirmesi-beta hücre rezervi
HOMA-IR	: Homeostatik model değerlendirmesi-insülin rezistans indeksi
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFR	: IGF-I reseptörü
KISS1R veya GPR54	: Kisspeptin reseptörü
KNDy	: Kisspeptin/nörokinin B/dinorfin
KP	: Kisspeptin
LH	: Luteinize edici hormon
LHRH	: Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon
M/L-ENK	: Met- veya Leu-enkefalin
ME	: Median eminens
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MMB	: Mamiller cisim

NMDA	: N-metil-D-aspartat
NRGs	: Nörogliginler
NUCB282	: Nukleobindin-2
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OPR	: Opioid reseptör
OC	: Optik kiazma
PGER	: PGE reseptörü
POMC	: Proopiomelanokortin
SDS	: Standart deviasyon skoru
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globülin
TACE	: Tümör nekroz faktör dönüştürücü enzim
TGF- β	: Transforming büyüme faktörü beta
TGFBR	: Transföme edici büyüme faktörü beta reseptörü
TNF- α	: Tümör nekrotize edici faktör
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
VGAT	: Veziküler GABA taşıyıcı
VGLUT	: Veziküler glutamat taşıyıcı
UCP-1	: Ayırıcı protein-1

ÖZET

AMAÇ: Puberte, cinsel olgunlaşmanın kazanıldığı karmaşık bir gelişim sürecidir. Çocukluk çağında baskı altında olan nörohipofiz aksını uyaran sinyallerin, vücut yağ oranının belli bir seviyeye gelmesinden sonra salgılandığı düşünülmektedir. İskelet kası ve yağ dokusundan salgılanan irisin puberte başlangıcında arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda serum irisin düzeyinin pubertenin başlangıcı ve evreleri ile ilişkisinin irdelenerek puberte fiziolojisine ve puberte bozukluklarının patogenezinine ışık tutulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya her puberte evresinden 30'ar kişi olmak üzere toplam 150 sağlıklı ve normal kiloda kız çocuğu dahil edildi. Olguların boy, tartı ve beden kitle indeksleri (BKİ) ölçüldü; rutin tetkikleri ile serum irisin düzeyleri çalışıldı.

BULGULAR: Tüm olgularda irisin düzeyi ile desimal yaş arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,222$; $p<0,01$). Puberte evrelerine göre incelendiğinde Evre 2 ve Evre 3'ün irisin düzeyleri Evre 1'e göre, Evre 3'ün irisin düzeyleri Evre 2'ye göre daha yüksek bulundu ($p=0,041$); Evre 3'ün irisin düzeyleri Evre 4 ve Evre 5'ten yüksek bulundu ($p=0,001$). Evre 4 ile Evre 5'in irisin düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,836$). Evre 3'e kadar irisin düzeyleri yükseliş göstermiş daha sonra düşüşe geçmiştir. Tüm olgularda ve puberte evrelerine göre ayrı gruplar halinde incelendiğinde; irisin düzeyi ile boy SDS, tartı SDS ve BKİ SDS düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

SONUÇ: İrisin seviyesinin prepubertal dönemden pubertal döneme geçişte anlamlı bir artış göstermesi, büyüme hızının en yüksek olduğu evre 2 ve 3'te en yüksek değerlere ulaştıktan sonra evre 4 ve 5'te düşme eğilimine girmesi irisinin büyüme hızı ve puberte başlangıcı ile ilgili bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

ABSTRACT

BACKGROUND: Puberty is a complex developmental process in which sexual maturity is gained. It is thought that the signals that stimulate the restrained neurohypophyseal axis during childhood are secreted after the body fat ratio reaches a certain level. Irisin is secreted from skeletal muscle and fat tissue and increases at the onset of puberty. In this study it is aimed to discover the relationship between serum irisin level and the onset of puberty and stages of puberty; with the obtained data aiming to light the pubertal physiology and the pathogenesis of pubertal disorders.

METHODS: A total of 150 healthy and normal-weight girls (30 for each pubertal stage) were included in the study. Heights, weights and body mass indexes of the cases were measured; routine blood tests and serum irisin levels were analysed.

RESULTS: It was found that a significantly negative correlation between irisin level and decimal age in all cases ($r = -0,222$; $p < 0,01$). Stage 2 and stage 3 were found to be significantly high from stage 1 in irisin levels ($p=0.017$, $p=0.017$, respectively). The level of irisin in stage 3 according to stage 2 was significantly high ($p = 0,041$). Levels of irisin in stage 3 were higher than in stage 4 and stage 5 ($p = 0.001$, $p = 0.001$, respectively). There was no significant difference between stage 4 and stage 5 irisin levels ($p = 0.836$). Up to stage 3, irisin levels showed a rise and then fell to a lower level. There was no significant relationship between irisin level and height SDS, weight SDS and BMI SDS levels in all cases and in terms of puberty stages.

CONCLUSION: The level of irisin increased significantly from prepubertal to pubertal transition. After irisin levels reached to the highest values in stages 2 and 3, where the rate of growth was highest, it tended to fall in stages 4 and 5. This suggests that it may be an indicator of the rate of growth and the onset of puberty.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Puberte cinsel olgunlaşmanın kazanıldığı karmaşık bir gelişim sürecidir. Sadece fiziksel özelliklerin değil aynı zamanda psikolojik ve sosyal değişimlerin de yaşandığı bir dönemdir. Bu dönem hipotalamus-hipofiz-gonad aksının olgunlaşması ile birlikte başlar, sekse özel dış görünümde değişiklikler, iç genital organlarda gelişme, boyda uzama, kemik-kas kitlesinde artış ile sürer ve üreme kapasitesini kazanma ile sonlanır [1]. Pubertenin nasıl başladığı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda vücut ağırlığının puberte başlangıcı ve erişkinin üreme fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir [2]. Altta yatan mekanizma tam olarak bilinmese de hipotalamo-hipofiz aksının ana düzenleyicisinin GnRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon), olduğu bilinmektedir. GnRH salınımını doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen bazı faktörler vardır. Bunlar kisspeptin, nörokinin B, eksitatör aminoasitler gonadotropin inhibitör hormon (GnIH), proopiomelanokortin (POMC), agouti ilişkili protein (AgRP), nöropeptid Y ve gama amino butirik asit (GABA) gibi mediyatörlerdir [3]. Bütün faktörlere rağmen bu hipotalamik nörohormonal ağı neyin harekete geçirdiği bilinmemektedir.

Yağ dokusu salgıladığı adipokin ile diğer santral ve periferel dokularla iletişim halindedir. En çok üzerinde çalışılan adipokin, leptin olmakla beraber, son zamanlarda resistin, omentin, visfatin, adiponektin kemerin, irisin gibi diğerlerinin de keşfedilmesiyle bu alanda yapılan çalışmalar artmıştır. Bu adipokinler inflamatuvar süreç, obeziteyle ilişkili metabolik komplikasyonlar ve üreme fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır [4].

Yapılan çalışmalarda fibronektin tip III domain 5 (FNDC5)'in büyüme sürecinde özellikle puberte başlangıcında santral ve periferel dokuda arttığı gösterilmiştir. Ayrıca *FNDC5* geninden salgılanan bir miyokin ve adipokin olan irisin maddesinin de aynı şekilde postnatal büyüme ve gelişme sürecinde arttığı görülmüştür [5,6].

Yeni keşfedilmiş bir miyokin olan irisin, iskelet kasından ve yağ dokusundan salınan bir hormondur. Beyaz yağ dokusu hücrelerini kahverengi yağ dokusu hücrelerine çevirir ve enerji tüketimini arttırarak glukoz metabolizmasını düzenler. Gün geçtikçe insidansı artan obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklara yeni terapötik stratejiler geliştirmek ve bu hastalıkların prevalansını azaltmak için irisinin etki mekanizmasının anlaşılması faydalı olacaktır. İrisin hormonu, enerji tüketimini artırıp kilo kaybına neden olduğu için metabolik hastalıkların tedavisinde umut verici olmuştur. Metabolik sendrom, obezite, tip 2 diyabet ve

kardiyovasküler hastalıklarda irisinin plazma düzeyindeki değişimlerin tedaviye etkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır [7]. Fakat irisinin puberte ile ilişkisi üzerine yapılan araştırma sayısı oldukça azdır. Bilindiği üzere puberte başlangıcında beden kitle indeksi (BKİ) ve insülin direnci artmaktadır [8]. Bazı çalışmalarda BKİ ile irisin düzeyi arasında korelasyon olduğu keşfedilmiştir [9]. Dahası obez çocuklarda puberte prekoks insidansının yüksek olmasının da yine yağ dokusunun fazla olması ve irisin gibi sinyallerin erken salgılanması ile ilişkili olabileceğini destekleyen kanıtlar mevcuttur [5].

Çalışmamızın amacı, puberte evreleri ile serum irisin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Bu veri ile puberte başlangıcı ve puberte prekoks etiyojisinde irisin düzeyinin etkisinin araştırılması mümkün olabilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Puberte ve Yüzyılın Eğilimi

Adolesan dönem kişinin fiziksel, ruhsal ve sosyal olarak erişkinliğe geçiş evresidir. Puberte terimi bu dönemde meydana gelen nöroendokrin ve fiziksel değişimleri kapsar. Bu dönemde oluşan önemli fiziksel değişiklikler, sekonder cinsiyet özelliklerin kazanılması, vücut yağ dağılımının değişmesi, iskelet büyümesinde hızlanma ve kişinin nihayetinde erişkin boyuna ulaşip üreme fonksiyonlarını kazanmasıdır [10,11].

Puberte, genetik ve çevresel faktörlerle değişebilmekle beraber genellikle kızlarda 8 erkeklerde ise 9 yaşından sonra başlamaktadır ve ortalama kızlarda 2,5 erkeklerde 3,5 yılda tamamlanmaktadır [12]. Genetik özellikler, coğrafi koşullar, sosyoekonomik durum ve beslenme pubertenin başlangıç zamanını önemli ölçüde etkilemektedir. Endüstrileşmiş ülkelerde 19. yüzyılın ortalarından başlayarak toplumun hayat koşullarında önemli iyileşmeler olmuştur. Yüzyılın sonlarına doğru beslenme ve bulaşıcı hastalıklara ilişkin bilgiler güncelleşmeye başladıkça çocukların gitgide daha iyi beslendikleri, infeksiyonlardan korundukları ve sonuçta daha iyi bir büyüme gösterdikleri görülmüştür. Yirminci yüzyılda en belirgin olarak anlaşıldığı için yüzyılın eğilimi (secular trend) olarak adlandırılan bu durum büyümenin yanı sıra puberteyi de etkilemiştir [13,14]. Yapılan çalışmalarda tüm dünyada yüzyılın eğilimi olarak puberte yaşının son 150 yıl içerisinde her 10 yıl başına 2-3 ay erkene kaydığı belirtilmektedir [13,15].

Tanner ve arkadaşları 1969 yılında İngiliz kızlarında meme tomurcuklanması ile ergenliğe geçiş yaşını $11\pm 1,1$ yıl olarak saptamışlardır ve tüm dünyada yaklaşık 40 yıldır puberte evrelemesinde Tanner'in önerdiği bu ölçütler kullanılmaktadır [10,11]. Hermann ve Gidden 1997'de Amerikalı kızlarda T2 düzeyindeki meme gelişim yaşını beyaz Amerikalılarda $9,96\pm 1,82$ yıl (menarş 12,88 yıl), siyahi Amerikalılarda ise $8,87\pm 1,93$ yıl (menarş 12,16 yıl) olarak bildirmişlerdir [16]. Fakat değişen koşullar nedeniyle yüzyılın eğilimine göre bu yaşların yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir. Pubertenin başlangıcını meme gelişimi olarak kabul edersek yüzyılın değişimi muhtemelen devam etmektedir. Fakat yapılan çalışmalarda menarş yaşının bu durumdan pek etkilenmediği görülmüştür. Bu durumda pubertenin tamamlanma süresinin uzadığını düşünebiliriz [13].

Kronik hastalıklar, malnutrisyon, ağır fiziksel aktivite ve psikolojik gerilimler pubertal gecikmeye yol açmaktadır [17]. Japonya'da yapılan bu araştırmada 1990 yılındaki çocukların

2 yaş boyları ile erişkin boyları ve 1950 yılındaki çocukların 2 yaş boyları ile erişkin boyları karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda 1990 yılındaki çocukların 2 yaş ve erişkin boylarının 1950 yılındaki çocuk ve erişkin boylarından 4 cm daha uzun olduğu görülmüştür. Bu da yüzyılın eğilimi ile her 10 yılda 10 mm daha uzun bireylerin olduğunu göstermiş [18]. Son 30 yılda sosyoekonomik durum ve beslenmede iyileşme ile Hong Kong'da yaşayan Çinli çocuklarda ağırlık ve boyda anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir [19,20].

Pubertede erkene kaymanın sebepleri arasında en başta yaşam koşullarının iyileşmesi gelmekteyken çevresel etkenlerin (göçler, besinlerde bulunan hormonlar, fitoöstrojenler, böcek zehirleri ve diğer kimyasal maddeler) ve obezitenin de etkili olabildiği bildirilmektedir [13,21].

Obezitenin puberteye etkisi daha çok kızlarda araştırılmıştır. Erkek çocuklarda bu ilişki çok iyi bilinmemektedir. Orta derecede obezite erken menarş yol açarken ileri derecede obezite menarşın gecikmesine yol açmaktadır [22]. Laron, şişman kız ve erkeklerin 14 yaşına kadar kontrol grubuna göre daha uzun boylu olduklarını, kemik yaşlarının daha ileri olduğunu ancak puberte başlangıç yaşının ve gelişiminin benzer olduğunu göstermiştir [23].

Genetik faktörler de pubertenin başlangıcında önemli rol oynamaktadır. Afro-Amerikan kızların menarş yaşı 12,2 yıl iken beyaz Amerikalı kızlarda 12,9 yıldır [24]. Menarş yaşının anne-kız arasında da benzer olması sekonder cinsiyet gelişiminin genetik olarak yakın bireylerde benzer olduğunu göstermektedir.

Erkek çocuklarında pubertenin başlangıcı ve tamamlanma süreci kız çocuklarındaki menarş süreci gibi iyi tanımlanmamış olsa da yüzyılın eğiliminin onları da etkilediği gösterilmiştir.

Günümüzde gelişmekte olan ülkelerde yüzyılın eğilimi devam etmekteyken gelişmiş birçok ülkede durmuştur. Ülkeler arasında olduğu gibi aynı ülkede kırsal ve kentsel kesimde yaşayanlar veya varlıklı ve dar gelirli insanlar arasında da farklılıklar vardır. Menarş yaşında yüzyılın eğilimi İngiltere, İsveç, Belçika'da durmuşken; Danimarka, Finlandiya, Hollanda, Rusya, Fransa ve Yunanistan'da devam etmekle birlikte düşme orta derecededir [13].

2.1.1. Puberte fizyolojisinde etkili olan hormonlar

1-) Hipotalamik Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH)

GnRH, hipotalamustan salgılanarak gonadotropinlerin salınımını sağlayan 10 aminoasitten oluşan peptid yapıda bir hormondur [25]. GnRH'yı kodlayan gen 8. kromozomda yer almaktadır. GnRH'yı oluşturan nöronlar primitif olfaktor plaktan köken almaktadır ve daha sonra medial bazal hipotalamusa göç etmektedir [26]. Bu göçün kontrolünü X kromozomunda yer alan (*Xp22.3*) *KAL* geni sağlamaktadır, bu gendeki mutasyonlar hipozmi/anozmi ile hipogonadotropik hipogonadizmin birlikte görüldüğü Kallman sendromuna yol açmaktadır [27]. GnRH, hipotalamo hipofizer portal sisteme pulsatile salınma özelliği gösterir. GnRH puls jeneratörü, inhibitör ve eksitatör nörotransmitterler ile astroglial büyüme faktörlerinin etkisi altındadır. Yenidoğan döneminde puberte düzeyinde aktif olan HHG eksenini çocuklukta inhibitör mekanizmaların ön plana geçmesi ile sessiz kalmakta, puberte döneminde yeniden aktifleşmektedir [3,28-30].

GnRH hipofizer gonadotroplardan luteinize edici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH) salınımını uyarmaktadır. Epizodik GnRH salınımı gonadotropin yapımını uyarırken, devamlı uyarı hipofizer GnRH reseptörlerinde down regülasyon yaparak gonadotropin yapımını baskılamaktadır. Bu durum puberte prekoks tedavisinde luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri kullanılarak tedavi olanağı sağlamıştır [31].

2-) Hipofizer gonadotropinler

FSH ve LH, 2 subunitten oluşan (alfa ve beta subunit) glikoprotein yapısında hormonlardır. Bu hormonların alfa subuniti diğer hipofizer hormonlarla benzerdir. Plasentadan salgılanan human koryogonadotropik hormon (hCG), LH ile benzer yapıda olup benzer etkiler göstermektedir. Gonadotropinlerin yapımını GnRH uyarmaktadır ve gonad hormonları tarafından negatif ve pozitif geri besleme ile denetlenmektedir. Örneğin over ve testislerden salgılanan inhibin, FSH üzerinde negatif etkiler yapmaktadır. Progesteron ise LH pulslarının sıklığını azaltmaktadır. Östrojen, düşük düzeyde gonadotropin salınımını negatif geri besleme ile azaltırken, yüksek düzeylerde pozitif geri besleme ile arttırmaktadır. Siklusun ortasında östrojenin artışı ile LH artar ve ovulasyon gerçekleşir [26].

3-) Seks steroidleri

Erkeklerde testosteron ve dihidrotestosteron (DHT), kadınlarda östrojen ve progesteron önemli seks steroidleridir. Adrenal korteksten salgılanan dehidroepiandrosteron (DHEA) ve bunun sülfat formu (DHEAS) ile androstenedion ise diğer androjenik steroidlerdir. Testosteron, Leydig hücrelerinde ve adrenal kortekste bir dizi enzimatik reaksiyonla kolesterolden sentezlenir. Testislerdeki Leydig hücre membranında LH reseptörüne bağlanan LH, siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışı ile protein kinazı aktifler. Bu basamak ile testosteron sentezinin ilk basamağı olan kolesterolün pregnenolona dönüşümü gerçekleşmiş olur. Testosteron dolaşıma geçtikten sonra seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) bağlanır; fakat aktif şekli serbest formudur. Hücreye etki edeceği zaman SHBG'den ayrılarak nükleer reseptöre bağlanır veya 5- α redüktaz enzimi ile DHT'ye dönüşerek etki eder. Bir kısmı ise aromataz enzimi ile östrojene dönüştürülür [26].

Testosteron ve DHT, X kromozomunun uzun kolunda kodlanan (*Xq11-q12*) aynı nükleer androjen reseptörü ile etkileşmektedir. Fakat bu reseptörler DHT'ye daha güçlü yanıt vermektedir. İntrauterin hayatta cinsel farklılaşma esnasında testosteron özellikle Wolf kanalı ve beyinde, DHT ise ürogenital sinüs ve dış genital yapıların virilizasyonunda etkindir. Pubertede erkek tipi vücut yapısının oluşumundan testosteron sorumluyken, sekonder cinsiyet özelliklerinin kazanılması, sakal ve bıyık oluşumundan DHT sorumludur. Erkeklerde FSH, Sertoli hücrelerini etkileyerek seminifer tübüllerin gelişimini ve sperm oluşumunu sağlarken yine Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin tarafından baskılanmaktadır [26].

Kızlarda over folikül hücrelerinden östrojen salınması, LH'nın over folikül hücrelerindeki membran reseptörüne bağlanıp testosteron sentezini başlatmasından sonra, testosteronun FSH etkisi ile glomerulosa hücrelerinde aromatisasyonu ile olmaktadır. Östrojenler de testosteron gibi dolaşımda büyük oranda SHBG'ye bağlı olarak bulunur. Östrojenin aktif formu östradioldür (E2). E2, esas etkisini vücut yağ ve kemik kitlesi, meme dokusu ve uterus üzerinde göstermektedir. Çocuklarda prepubertal dönemde çok düşük düzeyde bulunmakla birlikte etkileri henüz tam aydınlanmamıştır [26].

4-) İnhibin

İnhibin, erkeklerde Sertoli, kızlarda overin granuloza hücrelerinden ve plasentadan salgılanan TGF- β (transforming büyüme faktörü beta) ailesinden heterodimerik glikoprotein yapıda bir hormondur [32]. Hipofizden FSH salınımını inhibe ederken, bu hormonun subuniti

olan aktivin FSH salınımı uyarmaktadır [32-34]. Yenidoğan döneminde inhibin düzeyleri yüksek seyrederken, 1 yaş civarı düşmekte, her iki cinste de erken pubertede yeniden artmaya başlayıp, sonra giderek azalmaktadır. Gonadal yetersizlikte inhibin seviyesi azaldıkça FSH düzeyleri yükselmektedir.

5-) Antimüllerien hormon (AMH)

Fetal testis Sertoli hücrelerinden 8. gestasyon haftasından itibaren salgılanan TGF- β ailesinden dimerik glikoprotein yapıda bir hormondur [35-37]. Fetal yaşamda erkek fetüste Müllerian yapıların regresyonunu sağlar ve abdominal testisin inguinal kanaldan iniş sürecini başlatır. Kriptorşidizmi veya ambigus genityalı hastalarda kandaki düzeyinin bakılması tanıya yardımcı olur. Testosteron, AMH salınımını azaltır, böylece pubertede düzeyi giderek düşer. Androjen duyarsızlığı sendromunda testosteron AMH düzeyini baskılayamadığından düzeyleri yüksek bulunur [38,39].

6-) Yağ dokusu hormonları ve peptidleri

Adipokinler yağ dokusundan sentezlenerek enerji dengesi, insülin duyarlılığı, lipit metabolizması, obezite, üreme fonksiyonlarının kazanılması ve devamının sağlanması gibi birçok olayda önemli rollere sahiptir [40].

Adipokinlerden detaylı olarak yağ dokusu ve adipokinler bölümünde bahsedilecektir.

7-) Büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)

Pubertede GnRH ve seks steroidleri, hipofizden salgılanan BH'nin amplitüdünü ve dolayısıyla IGF-1 düzeylerini arttırmaktadır. Bu uyarıcı etkiyi primer olarak östrojen yapmaktadır. Puberte gecikmesi durumunda bu hormonların seviyesi düşük olacağından BH eksikliğine benzer bir tablo oluşmaktadır [41].

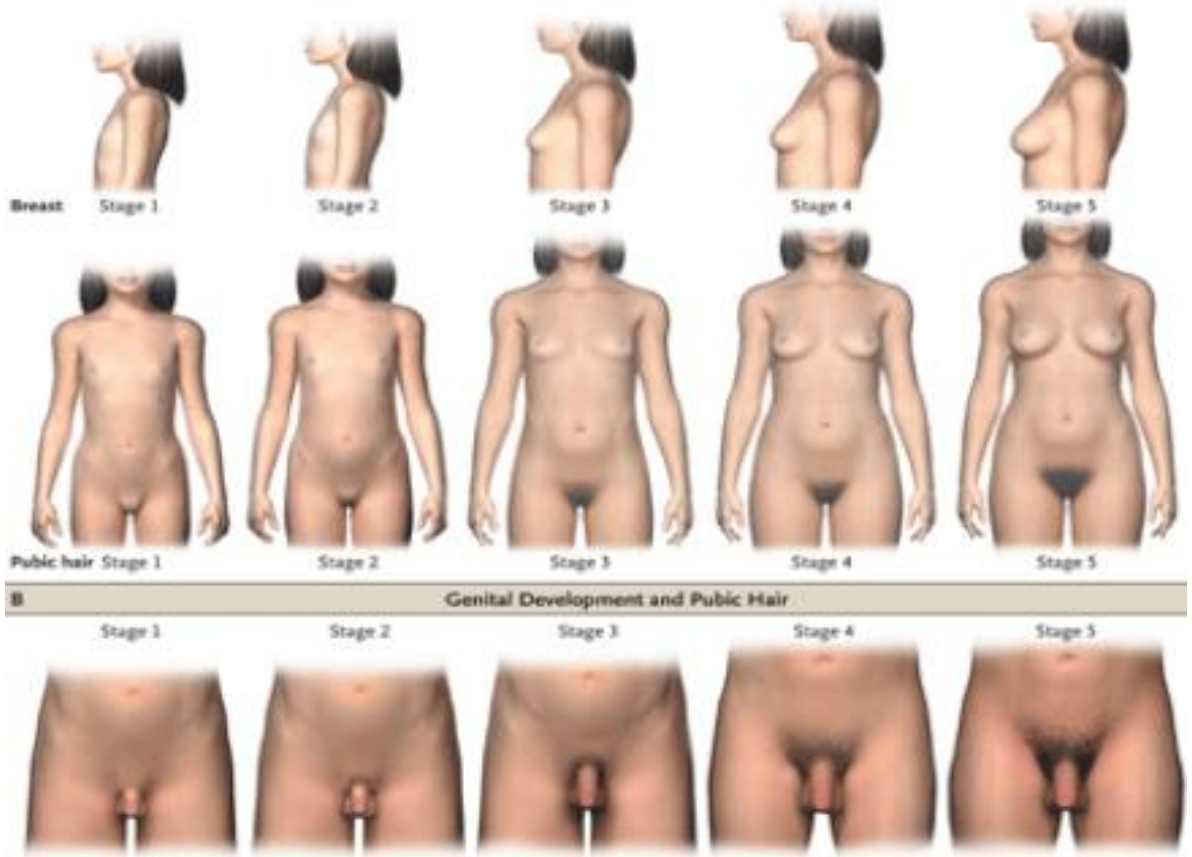
2.1.2. Adrenarş

Gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin artmasından yaklaşık 2 yıl önce adrenal bezin zona retikularisinden DHEA ve adrostenedion üretilmeye başlar. Bu süreç (adrenarş), 17,20 liyaz ve 17 α -hidroksilaz aktivitesi ile 6-8 yaşlarında başlar ve pubertenin son dönemlerine kadar devam eder. Adrenarşın başlaması ile birlikte boy uzamasında sıçrama, apokrin ter bezi sekresyonunda artış, aksiller ve pubik kıllanma gerçekleşmektedir. Adrenarşın pubertenin başlamasına etkisi araştırılmış ve Addison hastalığı olan bireylerde pubertenin normal

zamanda başladığı görülmüştür. Ayrıca prematür adrenarşi olan bireylerin de puberte başlangıç zamanı ile ilgili bir anormallik yaşamadığı belirlenmiştir. Sonuç olarak adrenarşın puberte başlangıcına etkisi olmamakla birlikte sağlıklı çocuklarda genellikle gonadarş ile eşgüdümlü başladığı görülmüştür [26,42,43].

2.2. Pubertede Fiziksel Değişimler

Puberte döneminde gerçekleşen fiziksel değişimler Tanner ve Marshall yöntemine göre evrelendirilmektedir. Şekil 1’de gösterilmektedir [10,11].



Şekil 1. Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kız ve erkeklerde gelişim evreleri

2.2.1. Kızlarda sekonder cinsiyet özellikleri

Kızlarda pubertal değişiklikler meme tomurcuklanması ile başlamakta ve bunu pubik ve aksiller kıllanma ile menarş izlemektedir. Ancak kızların %10-20'sinde pubik kıllanma (pubarş) telarştan önce olabilmektedir. Sağlıklı kız çocuklarında meme gelişiminin ve pubik kıllanmanın ortalama başlama yaşı sırasıyla 11,15±1,10 ve 11,69±1,21 yıldır [10,44]. Türk çocuklarında, puberte başlama yaşı kızlarda 10,1±1,0 yıl, pubik kıllanma yaşı 11,0±1,0 yıl, aksiller kıllanma yaşı 11,6±1,0 yıl olarak saptanmıştır. Menarş yaşı ortalaması ise 12,2±0,9 yıl

olarak saptanmıştır [45]. Meme gelişimi klinik açıdan Tanner tarafından tanımlanan beş evrede değerlendirilir:

Evre 1: İnfantil durumdur.

Evre 2: Areola ve papilla hafif bir yumru yaparak belirginleşmiş ve areola çapı artmıştır.

Evre 3: Meme ve areolada konturları birbirinden ayrılmadan genişleme söz konusudur.

Evre 4: Areola ve papilla büyümüş olan meme kitlesi üzerinde ikinci bir kabarıklık oluşturmuştur.

Evre 5: Meme erişkin görünümünde olup areola geri çekilip meme kitlesi ile birleşmiş ve papilla dışarı doğru belirginleşmiştir.

Meme gelişiminin 2. evreden 5. evreye ulaşması ortalama 4 yıl sürmektedir ve yaklaşık 14 yaşında tamamlanmaktadır [41,45]. Olguların bir kısmında meme gelişimi unilateral başlamakta; fakat birkaç ay içerisinde diğer meme de gelişime katılmaktadır. Meme gelişimini sağlayan temel hormon overden salgılanan östrojendir. Pubik kıllanma ise adrenal androjenler tarafından kontrol edilmektedir. Pubik ve aksiller kıllanma adrenal androjenlerin kontrolünde olmasına rağmen normal bireylerde genellikle telarş evresi ile pubarş evresi eşgüdümlüdür. Pubik kıllanma Tanner tarafından tanımlanan 5 farklı evrede incelenmektedir:

Evre 1: Pubik kıllanma yoktur.

Evre 2: Sadece labialarda seyrek, az pigmente, ince ve düz kıllanma mevcuttur.

Evre 3: Kıllar mons pubiste daha geniş bir yayılım gösterir, daha koyu renkte, kalın ve kıvrımlıdır.

Evre 4: Pigmentli kıllar mons pubise yayılmış fakat üçgeni tam doldurmamıştır.

Evre 5: Kıllar pubik üçgeni sık olarak kaplamıştır (Erişkin evre).

Pubarşın tamamlanması yaklaşık 2,5 yıl olarak saptanmıştır [41].

Aksiller kıllanma ise genellikle pubik kıllanmadan bir yıl kadar sonra başlar ve yaklaşık 1,5 yıl içerisinde tamamlanmaktadır. Apokrin ter bezi fonksiyonlarının başlaması da bu döneme denk gelmekte ve ter kokusunda değişiklik ile akne oluşumu gözlenmektedir [46].

Pubertede bütün bunların dışında vücuttaki yağ dağılımı değişir ve yağ kütlesi artar. Mons pubis ve labialar belirginleşir, vajina nemli bir özellik kazanır. Vajinal derinlik artmaya başlar ve bu artış menarşın başlangıcına ve sonrasına dek devam eder. Menarştan yaklaşık bir yıl önce vajinal floraya yerleşen laktobasillerin etkisi ile ortamın pH'sı asidikleşir. Dökülen epitel hücreleri ve servikal mukusun neden olduğu beyaz renkte bir akıntı meydana gelir [41].

Menarş olarak adlandırılan periyodik vajinal kanamalar, genellikle telarştan yaklaşık 2 yıl sonra, boy uzamasındaki sıçramayı takiben görülür. Periyotların arasındaki süre ve kanamanın şiddeti bireysel farklılıklar göstermekle birlikte başlangıçta düzensiz ve anovuluar siklusların görülmesi sık rastlanan bir bulgudur.

Bu pubertal değişikliklerin yanında uterus ve gonadlarda pelvik ultrasonografi ile gözlenebilen morfolojik değişimler oluşmaktadır. Çocukluk döneminde gözyaşı şeklinde olan uterusun yüksekliği puberte ile birlikte 5-8 cm'ye ulaşarak armut şeklini alır. Benzer şekilde over boyutları da 1 ml'den 2-2,5 ml'ye ulaşır [26,47,48].

2.2.2. Erkeklerde sekonder cinsiyet özellikleri

Erkeklerde pubertenin ilk bulgusu testis boyutlarındaki artıştır. Prader orşimetresine göre yapılan değerlendirmede testis volumünün 4 ml'nin üzerine çıkması veya testisin uzun çapının $\geq 2,5$ cm olması pubertenin 2. evresi olarak kabul edilmektedir. Türk erkek çocuklarında ortalama puberte başlangıç yaşı $11,6 \pm 1,2$ yıl, pubik kıllanma yaşı $12,3 \pm 0,9$ yıl, aksiller kıllanma yaşı ise $13,1 \pm 1,0$ yıl olarak saptanırken, puberte süresi $4,9 \pm 0,6$ yıl olarak saptanmıştır [49]. Erkeklerde cinsel gelişim Tanner Marshall yöntemine göre genital gelişim ve pubik kıllanma olarak yapılmaktadır. Genital gelişim 5 evrede incelenmektedir:

Evre 1: Puberte öncesi dönemdir. Testis uzunluğu $< 2,5$ cm'dir. Testis hacmi 1-3 ml'dir

Evre 2: Skrotum ve testisler büyümeye başlar, skrotum derisinde koyulaşma vardır. Testis uzunluğu $> 2,5$ cm'dir. Testis hacmi 4-9 ml'dir.

Evre 3: Penisin boyu ve eninde artış vardır. Skrotum ve testislerdeki büyüme ilerlemiştir. Testis hacmi 10-14 ml'dir

Evre 4: Penis ve glans iyice büyür, glans belirginleşir. Skrotum derisi iyice koyulaşmıştır. Testis hacmi 15-20 ml'dir

Evre 5: Genital bölge erişkin görünümünü almıştır.

Erkeklerde pubik kıllanma süreci de 5 evrede incelenir:

Evre 1: Puberte öncesi dönemdir.

Evre 2: Penis kökünde tek tük ince soluk renkli kıllar belirmeye başlar.

Evre 3: Kıllar sıklaşır, koyulaşır, kıvrıklaşır, pubis üzerine yayılmaya başlar.

Evre 4: Kıllar sık, kıvrık ve iyice yaygındır. Uyluğun iç yüzüne yayılmamıştır.

Evre 5: Kıllar, erişkin görünümündedir. Erişkin erkeklerin çoğunda kıllar uyluk ve göbeğe doğru yayılım göstermekle birlikte bu evre ırk, etnik ve yapısal özelliklere göre farklılık göstermektedir [11].

Penisin uzatılarak dorsal kısımdan rijid bir cetvel yardımıyla ölçülen penis boyu prepubertal dönemde ortalama 6,2 cm iken erişkinde ortalama 13,2 cm'dir [50].

Spermatogenez ve sabah ejakulasyonu yaklaşık 13,5 yaş civarında görülmektedir. Kemik yaşı 17 yıla ulaşıncaya dek erişkin düzeyinde sperm motilite ve yoğunluğuna ulaşamamakla birlikte fertilité mümkün olabilmektedir.

Ses kalınlaşması, vokal kordlarda uzama, larinks ve krikoid kartilajın gelişimi ile oluşur. Puberte ile birlikte çene ve burun kemikleri belirginleşir ve 15 yaş civarında yüz kılları oluşmaya başlar. Pubertenin erken evrelerinde unilateral veya bilateral meme gelişimi (jinekomasti) görülebilmektedir [41].

2.2.3. Pubertede iskelet gelişimi ve boy uzaması

Kemik gelişiminin en önemli fazları süt çocukluğu ve puberte dönemlerinde gerçekleşir. Puberte öncesi büyüme eğrisi her iki cinsiyette de benzer olmakla birlikte 6-8 yaşları arasında adrenarş ile birlikte boy uzamasında mini bir sıçrama görülmektedir. Puberteye girdikten sonra boy uzaması kızlarda pubertenin erken dönemlerinde (Tanner evre 2), erkeklerde orta pubertede (Tanner evre 3) en yüksek gözlenmektedir. Kız çocukları kemik mineralizasyon pikine 14-16 yaşları arasında ulaşırken erkek çocukları 17,5 yaşında ulaşır [41,51].

Puberte döneminde boy uzaması hızlanmakta ve epifizlerin kapanması ile erişkin boya ulaşılmaktadır. Boy uzamasında seks steroidleri ve büyüme hormonu önemli rol oynamakla birlikte; egzersiz ve genetik yapı da önemlidir. Gonadal seks steroidleri bir taraftan büyüme plağını doğrudan etkilerken bir taraftan da hipofizden BH salınımını uyararak boy uzamasına katkı sağlamaktadır [41,52,53].

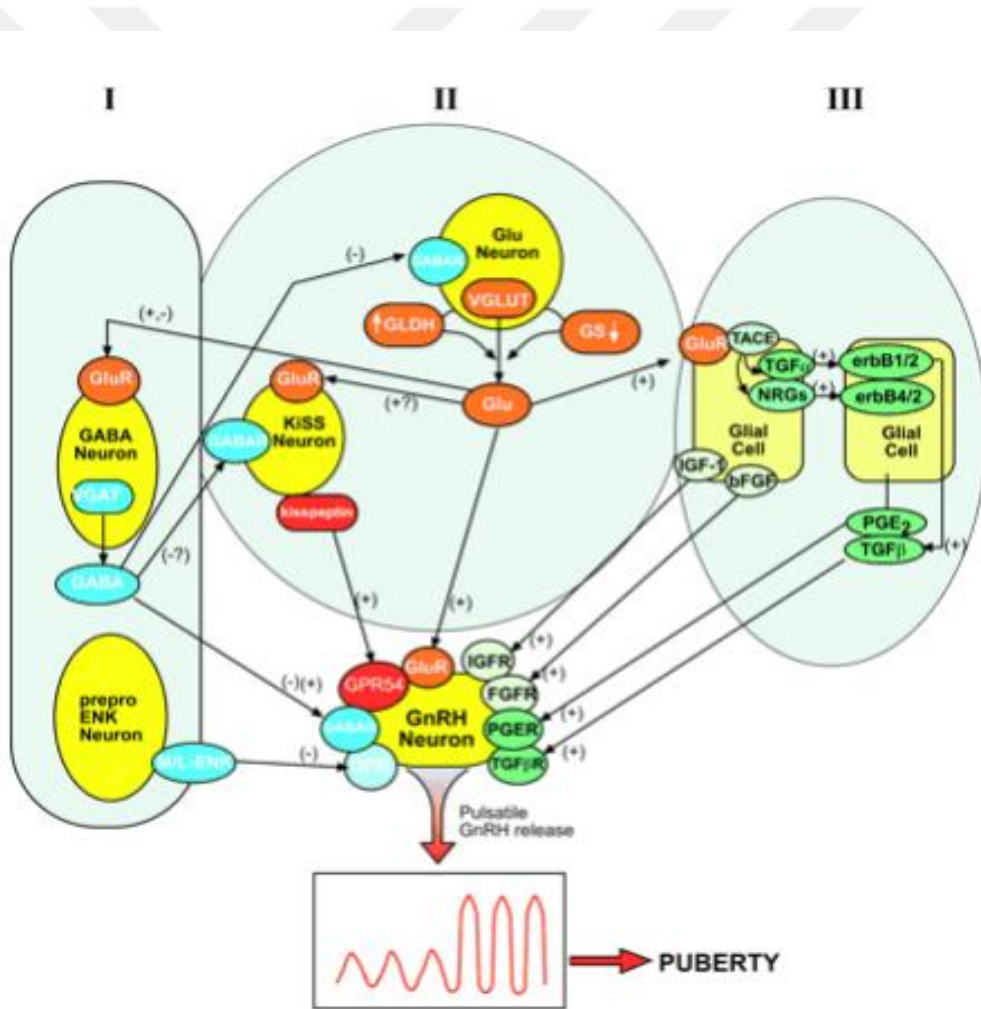
2.3.Pubertenin Nöroendokrin Kontrolü

Pubertenin başlaması, ilerlemesi ve tamamlanması karmaşık nöroendokrin sistemlerle kontrol edilmektedir [29,30,54]. Fetal hipotalamusta GnRH salgılayan nöronlar 14. gestasyon haftasında oluşur; 20. haftaya gelindiğinde ise bu hormon hipofizdeki gonadotroplara ulaşarak hipotalamo-hipofizer sistemi çalışır duruma getirir. Erkeklerde fetal yaşamın erken dönemlerinde testisten testosteron salgılanması plasental hCG tarafından kontrol edilmekteyken hipotalamo-hipofizer eksen aktifleştikten sonra gonadlar hipofizin kontrolü altına girer. Yenidoğan döneminde gonad hormonları ve gonadotropinler pubertal düzeydedir (mini puberte) ve 2-4 yaşlarına dek epizodik artışlar gösterebilir. 4-9 yaşları arasında juvenil faz olarak adlandırılan dönemde HHG eksenini nöronal baskılanma ile sessiz tutulmaktadır [26,29,47,55,56]. Merkezi sinir sisteminin puberte ve üreme fonksiyonlarının kontrolünde temel rolü oynayan GnRH puls jeneratörü; biyojenik nörotransmitterler, nöromodülatörler, nöroeksitator ve nöroinhibitör aminoasitler ve çeşitli nöral yolların etkisi altındadır. Bunlar leptin, kisspeptin (KP), nörokinin B, eksitator aminoasitler, gonadotropin inhibitör hormon (GnIH), proopiomelanokortin (POMC), agouti ilişkili protein (AgRP), nöropeptid Y ve gama amino butirik asit (GABA) gibi mediyatörlerdir [2,3,26].

Puberte başlangıcında GnRH nöronları üzerine inhibitör etki yapan sistemlerin etkinliği azalırken, eksitator sistemler etkin duruma geçmektedir. GnRH nöronal şebekeyi etkileyen başlıca merkezi sistemler transsinaptik ve astroglial şebekelerdir (Şekil 2). Prepubertal dönemde GnRH salınımını kontrol eden başlıca inhibitör sistemler GABA ve GABA reseptörleridir. GABA, hipotalamik arkuat nükleusa etki ettiği bilinen en güçlü inhibitör maddedir. N-metil-D-aspartat (NMDA), uyarıcı bir aminoasit analogudur ve glutamat reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. Glutamat, GnRH salınımını kontrol ettiği bilinen majör uyarıcı aminoasittir. Nöropeptid Y ve nörepinefrin de pineal bezden salgılanarak glutamat benzeri uyarıcı etki göstermektedir [30,57,58].

Pubertal gelişimde transsinaptik etkileşimler kadar astroglial etkileşimler de önemlidir. Astrositler beyinde nöroaktif maddeler (Ca⁺⁺, glutamat, büyüme faktörleri) üreterek bilgi

iletişim fonksiyonu görmektedir. Astroglial hücreler, median eminense etkileşime açık olan GnRH nöronlarını ile temas halindedir. TGF- α , β , EGF ve nörogliginler (NRGs) GnRH nöronlarını etkileyen ve hücreden hücreye sinyal iletimini sağlayan büyüme faktörleridir. Bu faktörler etkilerini tirozin ve serin-treonin reseptörleri üzerinden gerçekleştirmektedir. Özetle puberte süreci bir yandan uyarıcı ve baskılayıcı özellikteki aminoasitleri öte yandan hücreden hücreye sinyal iletim moleküllerini kapsayan karmaşık transsinaptik ve astroglial nöronal etkileşimleri gerektirmektedir [41]. 2003 yılında Roux ve arkadaşları, KP reseptöründeki (KISS1R) mutasyonların hipogonadotropik hipogonadizm ve puberte gecikmesi/başlamaması ile sonuçlandığı gözlemlemiştir [59]. KP'nin arkuat nükleustan salgılandığı anlaşıldıktan sonra bu bölgeden iki farklı peptidin daha salgılandığı ortaya çıkmıştır. Bunlar nörokinin B ve dinorfindir.



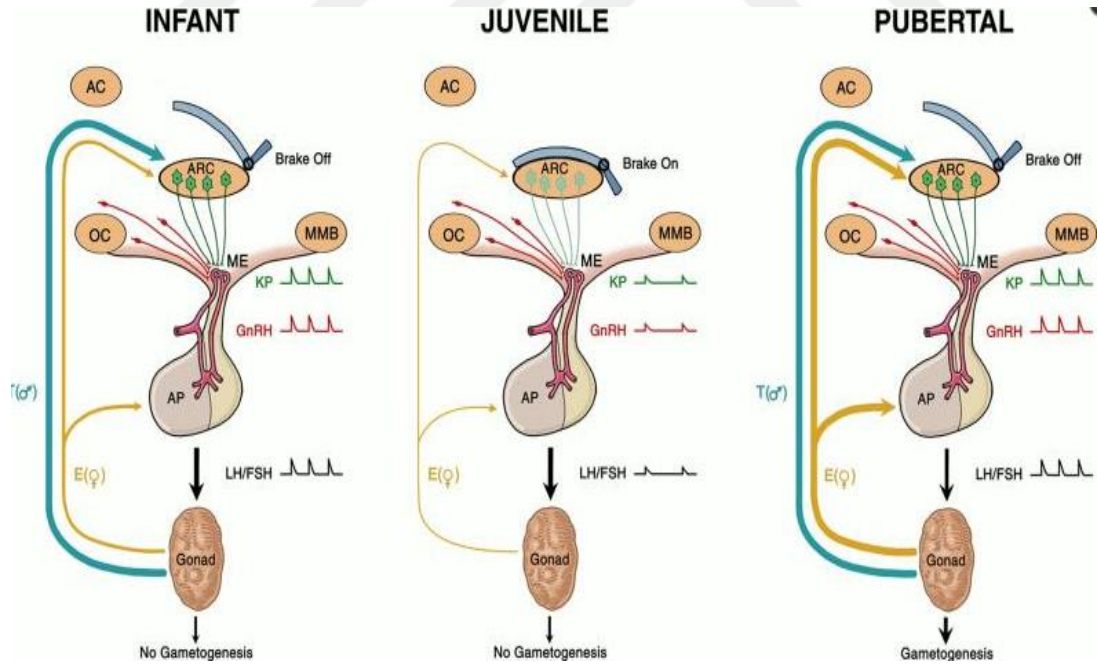
Şekil 2: GnRH salınımının transsinaptik ve glial kontrolü [28]

Transsinaptik inhibitörler (GABAerjik ve opiatörjik nöronlar) ve eksitatorler (glutamerjik ve kisspeptin üreten nöronlar); Astroglial ve ependimogial hücreler (VGLUT: Veziküler glutamat transporter 1 ve 2, VGAT:

Veziküler GABA transporter 1, GLDH: Glutamat dehidrojenaz, GS: Glutamin sentaz, Glu: Glutamat, GluR: Glutamat reseptör, GABAR: GABA reseptör (A veya B), M/L-ENK: Met- veya Leu-enkefalin, OPR: Opioid reseptör, TACE: Tümör nekroz faktör converting enzim, erbB1, 2, 4: TGF (erbB1/2) ve NRGs (erbB4/2) reseptörü, TGFβR: Transforme edici büyüme faktörü β reseptörleri (I ve III), bFGF: basic fibroblast büyüme faktörü, IGFR: IGF-I reseptörü, FGFR: FGF reseptörü, PGER: PGE reseptörü

Bu peptidlerden dinorfin GnRH puls jeneratörünü inhibe ederken, nörokinin B stimüle etmektedir. GnRH puls jeneratörün arkuat nükleus modelini oluşturduklarından zamanla bu üç peptide kısaltma olarak KNDy (kisspeptin/nörokinin B/dinorfin) denmiştir [28,60,61].

ARC'den salınan KP, hipotalamustaki GnRH nöronlarında bulunan GPR54 reseptörlerine bağlanarak median eminenslerden portal hipofizyel dolaşıma GnRH salınmasını sağlar. GnRH, hipofizdeki reseptörlerine bağlanarak hipofizden gonadotropinlerin (FSH, LH) salınımını gerçekleştirir. İnfantil dönemde, pulsatil KP salınımı mevcutken juvenil fazda, pulsatil KP salınımı baskılanır. Böylece GnRH salınımı da baskılanmıştır. Puberte başlangıcında nörobiyolojik fren ortadan kalkar ve KP salınımı ve dolayısıyla GnRH salınımı artar. Puberte başlangıcı ile ilgili bilinmeyen kısım bu freni durduran moleküler mekanizmalardır.



Şekil 3: KP'nin GnRH puls jeneratörünün nöroendokrin kontrolüne olan etkisi [62]

KP (yeşil), AC, anterior komissür; AP, anterior pitüiter bez, ARC, arkuat nükleus; OC, optic kiazma; ME, median eminens; MMB, mamiller body. Kalın mavi (T, testosteron) ve sarı çizgi (E, östradiol), over ve testisin negatif baskılamasına işaret eder

Nörokinin B, *TAC 3* geni tarafından, reseptörü ise *TAC 3R* geni tarafından kodlanmaktadır. Nörokinin B, KP salınımını arttırarak GnRH puls jeneratörünü stimüle etmektedir. *TAC3* ve *TACR3* genlerindeki inaktive edici mutasyonlar sonucunda hipogonadotropik hipogonadizm olduğu tespit edilmiş ve böylece nörokinin B'nin puberte başlangıcında santral rolü olduğu anlaşılmıştır [63,64].

2.3.1. Yağ dokusu ve adipokinler

Yağ dokusu enerji metabolizmasının önemli bir parçası olmasının yanısıra günümüzde aktif bir endokrin organ olarak da kabul edilmektedir. Beyaz ve kahverengi yağ dokusu olarak ikiye ayrılmaktadır. Kahverengi yağ dokusu çok sayıda uncoupling protein-1 (UCP-1)'i içeren mitokondrileri, erişkinde çok az bulunması ve termoregülasyonda görev alması ile beyaz yağ dokusundan ayrı incelenmektedir. Beyaz yağ dokusu, ihtiyaç fazlası enerjiyi yağ hücresinde trigliserid olarak depolamakta ve gerektiğinde hızla dolaşıma vermektedir [65].

Yağ dokusu enerji depolama ve salgılama sürecinde çok karmaşık sistemler tarafından idare edilmektedir. Ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılamakta ve bu ürünler otokrin, endokrin ve parakrin yolla diğer hücrelerle haberleşmektedir. Beyaz yağ dokusundan salgılanan bu aktif mediyatörlere adipokin adı verilmektedir. Salgıladığı adipokinler beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipit metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadır. Bu peptitlerden bazıları TNF- α , IL-6, resistin, leptin, adiponektin, vaspin, visfatin, irisin ve omentindir [4,66].

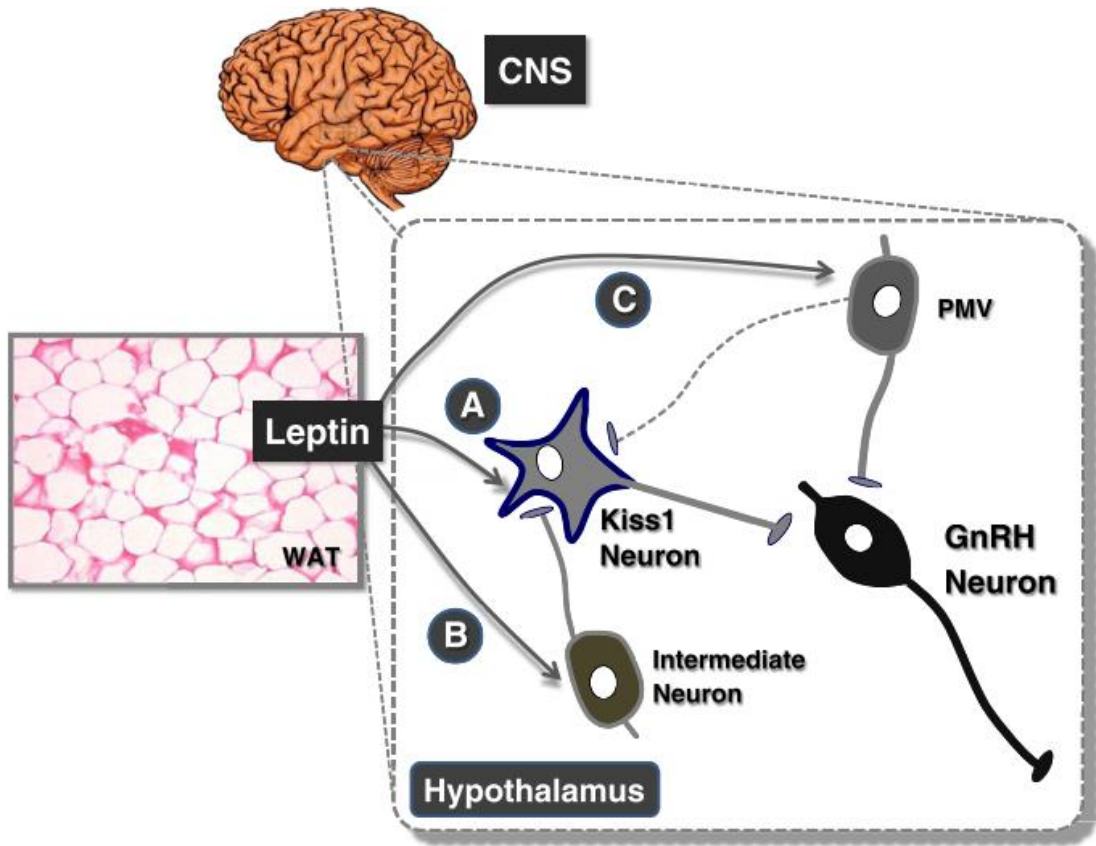
Adipokinlerin öncelikle obezite ile alakalı patolojik süreçlerle ilişkisi tanımlanmıştır. Son yıllarda ise immun sistem, inflamatuvar cevap, puberte ve üreme fonksiyonları gibi değişik fizyolojik mekanizmalarla alakalı adipokinler de tanımlanmış ve pek çok araştırmaya konu olmuştur.

2.3.1.1. Puberte fizyolojisinde adipoz doku hormonları ve peptidlerin rolü

1-) Leptin

Yedinci kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) *ob/ob* geninde kodlandıktan sonra yağ dokusundan salınarak hipotalamustaki reseptörüne bağlanıp açlık-tokluk dengesini sağlayan bir hormondur. İlk defa *ob/ob* mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak bulunmuştur. Leptinin vücuttaki başlıca rolü, hipotalamus üzerine negatif geri besleme ile

gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Metabolizmanın düzenlenmesi, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogenezisde de çok önemli rolleri olduğu saptanmıştır. Ayrıca hipotalamusa gerekli enerji depolarının olduğunu bildirerek pubertal gelişim ve fertilité için de önemli bir metabolik sinyal oluşturmaktadır. Leptin, GnRH nöronlarına olan etkisini doğrudan veya KP nöronları üzerinden göstermektedir (Şekil 4) [67]. Leptin eksikliği olan farelerin (OB/OB), puberteyi başlatamadıkları görülmekle birlikte; leptin replasmanı yapıldığında üreme fonksiyonlarının yeniden başladığı görülmüştür [68].



Şekil 4: Leptinin GnRH nöronlarına direkt ve kisspeptin nöronları üzerinden indirekt etkisi [69]

2-) Kisspeptin

Kisspeptinler, *Kiss-1* olarak adlandırılan gen tarafından kodlanan ve GPR54 (veya KISSIR) reseptörleri üzerinden hipotalamo-hipofizer-gonadal aksa etki ederek puberte ve fertilitéde önemli rol aldıkları düşünülen peptidlerdir. Günümüzde, kisspeptinlerin hipotalamik salınımları sonucunda, GnRH etkinliğinin artmasının puberte başlangıcındaki

tetikleyici mekanizmanın önemli bir parçası olduğuna inanılmaktadır. Pubertenin başlatılması kadar memeli organizmaların mevsimsel üreme yeteneğinin sağlanmasında da katkıları olduğu düşünülmektedir [68-74]

Kisspeptinlerin reseptör aktivasyonunda gerekli olan C-terminallerindeki aktif aminoasit dizilerinin GPR54 reseptörüne bağlanması ile fosfolipaz-C aktivasyonu ve inozitol-1,4,5 trisfosfat artışı meydana gelmektedir. Hücre içi sinyal iletimi ile protein kinaz (p38 MAPK) aktivasyonu, Ca^{++} artışını takip etmektedir. Bunun sonucunda GnRH nöronlarından hormon salınımı gerçekleşmektedir. GPR54 reseptörünün fonksiyon kaybına yol açan mutasyonların, insanlar ve farelerde üreme fonksiyonlarının kazanılması ve sürdürülmesinde kayıp ile hipogonadotropik hipogonadizme neden olduğunun belirlenmesi, bu reseptörün pubertede normal GnRH aktivitesi için gerekli olduğunu ispatlamıştır. Değişen derecelerde pubertal gelişim bozukluğunun görülmesi ile birlikte en az yedi farklı GPR54 reseptör mutasyonunun, kisspeptin-GPR54 sistemini etkilediği bildirilmiştir [59,75,76].

3-) Nesfatin-1

Nesfatin-1, Oh ve arkadaşları tarafından 2006 yılında tanımlanan, 82 aminoasitten oluşan, 9,7 kDa moleküler ağırlığında olan, hipotalamusta bulunan bir tokluk molekülüdür. Nucleobindin-2 (NUCB282) tarafından sentezlenerek, hipotalamusta melanokortin yoluyla yemek yeme isteğini baskılayan bir nöropeptittir [77]. Anoreksijenik etkisi nedeniyle ilerleyen yıllarda obezitenin tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda puberte başlangıcı ve üreme fonksiyonlarının devamında önemli rolü olduğu ortaya çıkmıştır [78,79].

2.4.İrisin

2.4.1. İrisinin keşfi

İrisin beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerji harcanmasını sağlayan termojenik bir proteindir. 2012 yılında Boström ve arkadaşları, egzersiz sonrası iskelet kasından salınan ve kişiyi metabolik hastalıklardan koruyan bir protein keşfetmişlerdir [80].

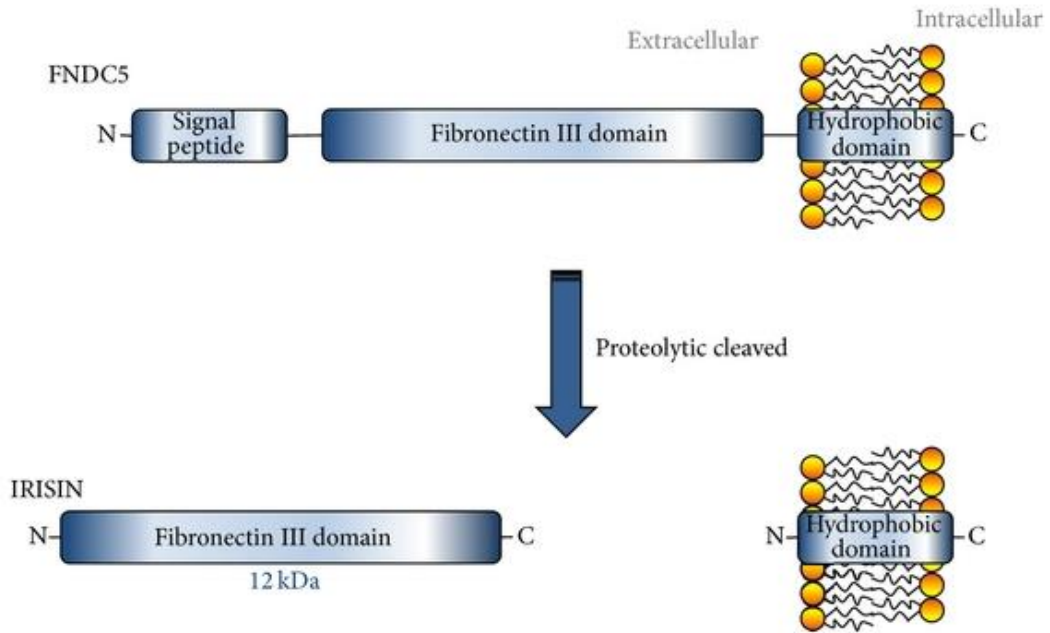
Bu bir membran proteini olup FNDC5 olarak adlandırılmış ve dolaşıma proteoliz sonrası salındığı farkedilmiştir. FNDC5 ayrıca, fibronektin tip III tekrarlarını içeren protein 2 (FRCP2) ve Pep olarak da isimlendirilmektedir. FNDC5 proteininin proteolitik ürününe irisin

adı verilmiştir. İskelet kasından salınan irisin otokrin, parakrin ve endokrin etkili bir hormondur ve adı mitolojik kahraman olan İris'ten gelmektedir [81-84].

2.4.2. İrisinin yapısı ve sentezi

İrisin; Boström ve arkadaşları tarafından ilk kez kas dokusundan izole edilen 12 kDa ağırlığında ve 112 aminoasitten oluşan glikoprotein yapıda bir hormondur. FNDC5 molekülünün proteolitik bir ürünüdür. Bu reseptör uygun membrana bağlanmayı sağlayan bir N-terminal sinyal sekansı içermektedir. Bu sinyal sekansını N-terminal FNIII benzeri alan ve esnek C-terminal kuyruk içeren irisin domaini takip eder. İrisin domaini, kısa bir transmembranel bölge ile sitozolik bölgeye bağlıdır ve matür FNDC5'in proteolitik bir ürünü olduğu varsayılmaktadır [80,85]. Şekil 5'te gösterilmektedir [86].

İrisin sentezleyen başlıca dokular iskelet kası, yağ dokusu, kalp dokusu, intrakraniyal arterler, böbrekler, miyelin kılıf, nöral hücreler, optik sinir, overler, purkinje hücreleri, rektum, tükürük bezleri, ekrin ter bezi, mide, testisler ve dildir [87].



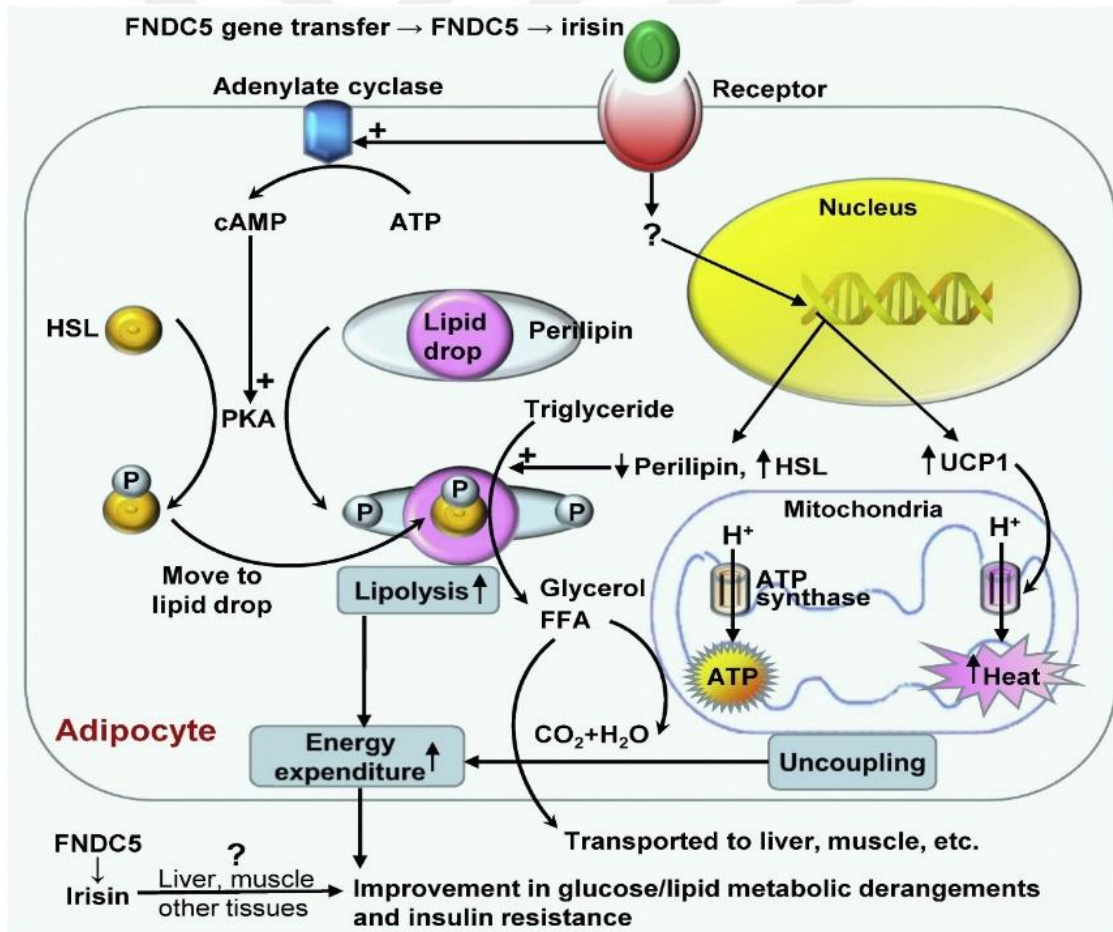
Şekil 5: FNDC5'in proteolizi ile irisin sentezi [86]

2.4.3. İrisinin görevleri

İrisin, egzersiz sonrası kas dokusundan salınarak yağ hücrelerindeki yağ oksidasyonunu indükleyip termoregülasyonu düzenleyen peptid yapıda bir hormondur. Kas

ile yağ dokusu arasındaki iletişimde görev yapan irisin, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek insülin direncinde ve enerji metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Bu görevini mitokondri iç zarı üzerinde bulunan ve mitokondriyal anyon taşıyıcı proteinlerin bir kısmını oluşturan UCP1 ekspresyonunu artırarak gerçekleştirmektedir. UCP1'in ekspresyonunun artışının, enerji harcanmasını artırarak kilo kontrolünde ve glukoz metabolizmasında iyileşmeyi sağladığı bildirilmiştir. İrisinin hücreye bir diğer etkisi ise, hücre içinde cAMP artışı ile protein kinaz A'yı aktifleştirerek hormon sensitif lipaz (HSL)'ı ve fosforilasyonu artırıp sonuçta perilipin düzeyini ve artan lipolizi ile adiposit çapını azaltmaktır (Şekil 6) [88].

Sonuç olarak irisin, glikoz/lipid metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Puberteye geçişte vücut yağ depolanmasının ve insülin direncinin artması, irisinin bu konudaki rolüne yönelik merakı arttırmıştır.



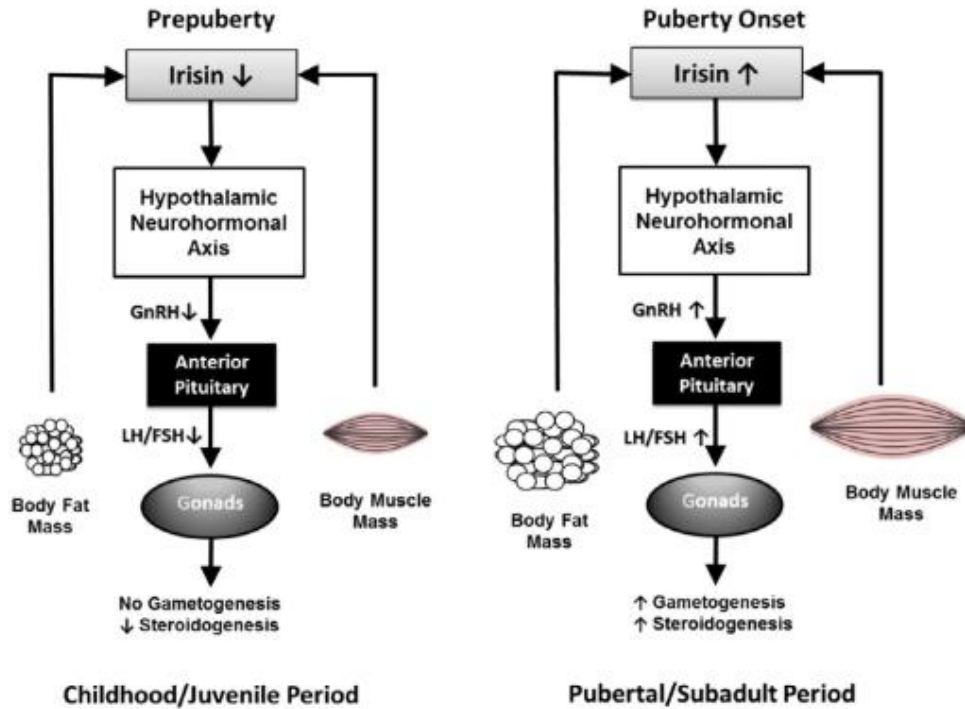
Şekil 6: İrisinin glukoz/lipid metabolizmasına etkileri [88]

2.4.4. İrisinin hastalıklarla ilişkisi

Serum irisin düzeyinin obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve dolayısıyla metabolik sendrom ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [6,80,87,89-92]. Bazı çalışmalarda BKİ ile serum irisin düzeyleri arasında olumlu bir ilişki tespit edilmiştir [9,92-94].

Bilindiği üzere nörohormonal aksın puberteyi başlatması için vücut ağırlığının uygun değerlere ulaşması gerekmektedir. Vücut bu kritik yağ ve/veya kas dokusuna eriştiğinde bu bilgi hipotalamik nöronal ağa ulaştırılarak puberteyi başlatan kaskatın tetiği çekilmektedir. Geçtiğimiz yıllarda FNDC5'in gelişim sürecinde beyin dokusunda arttığı, dahası pubertede bir FNDC5 ürünü olan irisinin serum düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir [5,6].

Reinehr ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada irisin düzeyi obez çocuklarda normal kilolu çocuklara göre yüksek saptanmıştır. Ayrıca serum irisin düzeyleri pubertal dönemde prepubertal döneme göre obez ve normal çocuklarda daha yüksek saptanmıştır [5]. İrisinin puberte başlangıcına etkisi ile ilgili hipotez şekil 7'de anlatılmıştır.



Şekil 7: İrisinin puberte başlangıcındaki rolü ile ilgili hipotetik model [95]

Ebert ve arkadaşları kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda irisin düzeyinin çok düşük olduğunu, irisin düzeyinin böbrek fonksiyonları ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir [96].

Cavalier ve arkadaşları ise, irisin düzeyinin, D vitamini ile korele olduğunu, D vitamini tedavisi sonrası irisin düzeylerinin üç kat arttığını göstermişlerdir [97].

Kuloğlu ve arkadaşlarının miyokard infarktüsünde (Mİ), kalp dokusunda irisin düzeyini araştırmışlar ve irisinin sentezinin Mİ'dan birkaç saat sonra azaldığını göstermişlerdir. İrisinin Mİ'de tanısıl bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdir [98]. İrisin ile ilgili yapılmış pediatrik çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: İrisin ile ilgili yapılmış pediatrik çalışmalar

Referans	Grup	Sayı (n)	Cinsiyet	Yıl	Çalışma Tipi	Müdahale	Mate ryal	Parametreler	Sonuç
Blüher ve ark.[99]	Obez çocuklar	65	Kadın ve erkek	12,6 ±1,6	Müdahaleli	1 yıllık ayaktan beslenme, davranış ve egzersiz tedavisi	Serum	Açlık irisin düzeyi, tartı (BKİ SD skoru), metabolik sendrom ile ilgili parametreler: insülin resistans indeksi (HOMA-IR), kan basıncı, kan yağları, leptin, adipokin, resistin, CRP	Müdahale sonrası antropometrik parametreler ve leptin düzeyi ve inflamatuvar markerlar düşerken, irisin seviyesi artmıştır.
Çatlı ve ark.[91]	Obez çocuklar (n=36), normal kilolu çocuklar (n=30)	66	Kadın ve erkek	11,6 ± 3,6	Kesitsel		Serum	Açlık irisin düzeyi, tartı (BKİ SD skoru), HOMA-IR, açlık glukozu, kan yağları, leptin	Serum irisin ve leptin seviyesi obez çocuklarda belirgin olarak yüksek bulundu. Serum irisin seviyesi insülin, BKİ, HOMA-IR, HDL kolesterol ile korele bulundu
Roth ve ark.[100]	Obez çocuklar (n=40) (%50 si normal %50 si bozulmuş glukoz toleranslı)	40	Kadın ve erkek	12,7±1,6	Müdahaleli	1 yıllık ayaktan beslenme, davranış ve egzersiz tedavisi	Serum	Açlık irisin düzeyi, tartı (BKİ SD skoru), HOMA-IR açlık glukozu, kan yağları, AST	Serum irisin seviyesi obez çocuklarda belirgin yüksektir. Puberteye geçerken belirgin yükselmektedir. Açlık insülin düzeyi, OGTT 2. sa glukoz değeri, HDL kolesterol ile ilişkilidir.
Reinehr ve ark.[5]	Obez çocuklar (n=40), normal kilolu çocuklar (n=20) (aynı yaş grubu, cinsiyet ve pubertal evreden)	60	Kadın ve erkek	12,3 ± 1,9	Müdahaleli	1 yıllık ayaktan beslenme, davranış ve egzersiz tedavisi	Serum	Açlık irisin düzeyi, tartı (BKİ SD skoru), HOMA-IR, kan basıncı, kan yağları	İrisin düzeyi pubertal evre, HDL kolesterol ve insülin düzeyi ile ilişkilidir fakat tartı, cinsiyet ve BKİ ile ilişkisizdir. Ayrıca prepubertal dönemden pubertal döneme geçişte belirgin artmaktadır

Binay ve ark. [101]	Obez çocuklar (n=90), normal kilolu çocuklar (n=30)	120	Kız ve erkek	14,06 ± 1,84	Kesitsel		Serum	Açlık irisin düzeyi, tartı (BKİ SD skoru), oksitosin, açlık glukoz düzeyi, HOMA-IR, kan basıncı, bel çevresi, kan yağları	Serum irisin seviyesi obez çocuklarda belirgin yüksektir. İrisin düzeyi kan basıncı, bel çevresi, BKİ SDS, HDL kolesterol ve insülin düzeyi ile koreledir. Oksitosin seviyesi obez çocuklarda normal çocuklar ile karşılaştırıldığında daha düşüktür.
Jang ve ark. [102]	Obez çocuklar (n=248), normal kilolu çocuklar (n=370)	618	Kız ve erkek	13,85 ± 0,85	Kesitsel		Serum	Açlık irisin düzeyi, leptin, tartı (BKİ SD skoru), açlık glukoz düzeyi, HOMA-IR, kan basıncı, bel çevresi, kan yağları, dalı zincirli aminoasitler, gliserofosfolipidler, aromatik aminoasitler, glutamat	Serum irisin seviyesi obez çocuklarda belirgin yüksektir. Pubertal evreler arasında belirgin fark bulunmamaktadır. Obez çocuklarda; irisin düzeyi, leptin düzeyi, kan basıncı, bel çevresi, BKİ SDS, kan yağları, HOMA-IR normal kilodaki çocuklara göre belirgin yüksektir. Adiponektin ve HDL kolesterol obez grupta daha düşüktür. Obez çocuklarda serum irisin seviyesi dalı zincirli aminoasitler, gliserofosfolipidler, aromatik aminoasitler, glutamat seviyesi ile koreledir.
Furino ve ark. [103]	Prematür adrenarşlı çocuklar (n:15), normal çocuklar (n:15)	30	Kız ve erkek	8,15 ± 0,65	Kesitsel		Serum	Açlık irisin düzeyi, tartı (BKİ SD skoru), HOMA-IR, açlık glikozu, 17-OH progesteron, DHEA-S, kan yağları, triseps deri kalınlığı, bel çevresi, 25(OH) D	Prematür adrenarşlı çocuklar ile normal çocuklar arasında serum irisin düzeyi farklı bulunmadı.
Wikiera ve ark. [104]	Turner sendromlu hastalar (n:36)	36	Kız	8,2	Müdahaleli	GH tedavisi	Serum	Açlık irisin düzeyi, insülin, glukoz, HbA1c, IGF-1, IGFBP-3, kan yağları, HOMA-IR, HOMA-β (β hücresi fonksiyonu)	GH tedavisi sonrası irisin düzeylerinde artış saptanmıştır. İnsülin düzeyleri azalmış HOMA-β seviyesi artmıştır. GH tedavisinin vücut glukoz ve yağ metabolizmasına olumlu etkileri vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Genel Pediatri ve Çocuk Endokrinoloji polikliniklerine Aralık 2016- Haziran 2017 tarihleri arasında başvuran 7-17 yaş arası sağlıklı kız çocuklarından ailelerinin onayı alınarak çalışmaya dâhil edilirken, kronik hastalığı (kardiyovasküler, solunumsal, gastrointestinal, nefrolojik, nörolojik, hormonal) ve ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışmaya alınan tüm olgularda detaylı fizik muayene ve Tanner ve Marshall'a göre puberte evrelemesi yapıldı. Her puberte evresinden 30'ar kız çocuğu çalışmaya dâhil edildi. Boy (cm) sabit Harpenden stadiometre, vücut ağırlığı hafif iç çamaşırları ile SECA markalı terazide ölçüldü. Beden kitle indeksi ve standart deviasyon skorları hesaplandı. Kilolu, obez veya malnütre olgular ile bakılan tetkikler sonucunda kronik hastalık belirtisi olanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

3.1.Laboratuvar Tetkikleri

3.1.1. Rutin tetkikler

Tam kan sayımı, kreatinin, glukoz, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), albümin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), 25-OH-D vitamini, ferritin, vitamin B12, serbest T4 (fT4), tiroid stimulan hormon (TSH) ve irisin değerleri için örnekler alındı.

Serum örneklerinde; T4, TSH, glukoz, albümin, AST, ALT, ferritin, vitamin B12, kalsiyum, fosfor ve ALP değerleri Abbott ARCHITECT i2000 SR otoanalizöründe çalışıldı. Hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi (MCV), trombosit, lökosit ve kreatinin değerleri Cell Dyne Rubby cihazı ile çalışıldı. Örneklerdeki D vitamini miktarı Tandem MS AB SCIEX QTRAP 4500 cihazı ile ölçüldü.

3.1.2. İrisin

Çalışmaya katılan çocukların saat 08:00-10:00 arasında antekubital brakial venlerden vakumlu enjektör kullanılarak biyokimya tüpüne kan örneği alındı. Örnekler 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum eppendorf tüplerine alınıp çalışma gününde kullanılmak üzere -80°C'de depolandı.

3.2. Test Protokolü

Çalışmaya başlamadan önce örnekler ve kit oda ısısına getirildi. Altı adet standart; kitin içerisinden çıkan stok standardın seri dilüsyonu ile elde edildi. Antikor ile kaplı mikropalak kuyucuklarına hazırlanan standartlardan 100'er µl eklendi. Standartlar mikropalağa pipetlendikten sonra sırasıyla serum örnekleri, her bir kuyucuğa 100 µl olacak şekilde pipetlendi. Mikropalağın üzeri kapatılarak 37°C'de 90 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası plağın üzerindeki sıvı uzaklaştırıldıktan sonra Biotinli Antibody tüm kuyucuklara 100'er µl pipetlendi. Ardından plak 1 saat 37°C'de inkübasyona bırakıldı. Mikropalak, kit içerisinde bulunan 30 µl lik yıkama solusyonu hazırlandıktan sonra ELISA plate yıkayıcıda 350 µl de 5 kez yıkandı. Tüm kuyucuklara sırasıyla 90 µl Substrat reagent pipetlendi. Mikropalak, 10 dakika 37°C'de ışık almayacak şekilde inkübasyona bırakıldı. Tüm kuyucuklara 50 µl Stop Solusyon eklendi. Mikropalak 10 dakika içerisinde 450 nm absorbansda okundu. Örneklerdeki irisin değerleri ELISA yöntemi ile plak okuyucusunda (Thermo Scientific Multiskan FC, 2011-06, USA) ölçüldü.

Çalışma sırasında Human FNDC5 /Irisin ELISA Kit (Elabscience, USA; Cat No: E-EL- H2254) kullanıldı.

Standartların absorbansı belirlenerek x ekseninde absorbans, y ekseninde konsantrasyon olacak şekilde lineer grafik elde edilip sonuçlar ng/ml şeklinde ifade edildi.

3.3. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. İrisin düzeyleri ile yaş ve SDS düzeyleri ilişkilerinin değerlendirmelerinde ise Sperman's korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Endokrinoloji polikliniklerine Aralık 2016- Haziran 2017 tarihleri arasında başvuran toplam 150 olgu alındı. Olguların yaşları 7 ile 16,8 yıl arasında değişmekte olup ortalaması $11,53\pm 2,44$ yıldır. Olguların antropometrik ölçümleri tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

	Min-Mak	Medyan	Ort±SS
Desimal yaş	7 / 16,83	11,12	11,53±2,44
Boy (cm)	120 / 171,7	148,20	147,70±12,13
Boy SDS	-1,5 / 2	0,29	0,23±0,81
Boy persantil	6,3 / 99	60,15	56,94±25,62
Tartı (kg)	21 / 62,9	39,95	40,37±10,09
Tartı persantil	7,9 / 92,7	53,60	53,00±23,30
Tartı SDS	-1,4 / 1,5	0,10	0,095±0,68
BKİ (kg/boy²)	14 / 22,4	18,30	18,12±1,91
BKİ SDS	-1,28 / 1,04	0,05	0,059±0,55
BKİ persantil	10 / 85	51,70	52,05±19,75
İrisin düzeyi	1,01 / 10,3	6,70	6,34±2,21

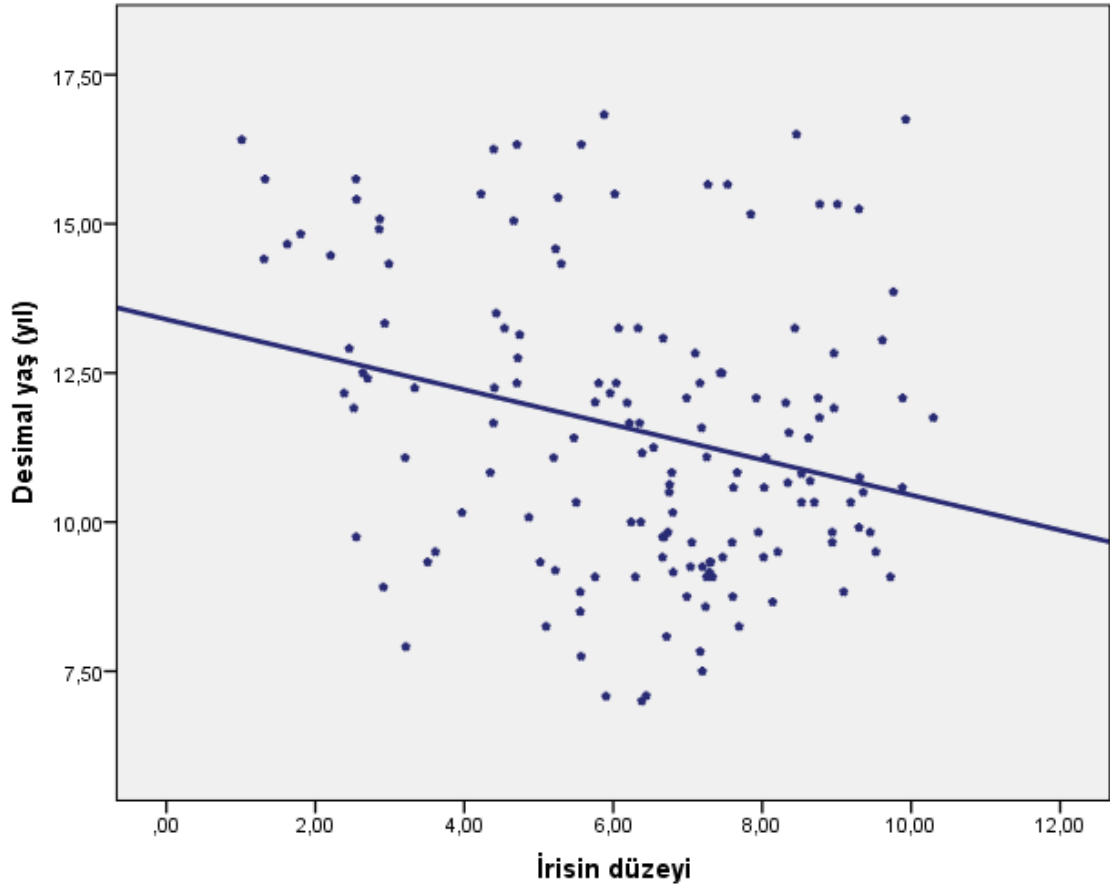
Min: minimum, Mak: Maksimum, Ort: Ortalama Ss: Standart sapma BKİ: Beden kitle indeksi

Olguların boyları 120 cm ile 171,7 cm arasında değişmekte olup boy ortalaması $147,70\pm 12,13$ cm’dir. Boy persantil değerleri 6,3 ile 99 arasında değişmekte olup boy persantil değerleri ortalaması $56,94\pm 25,62$ ’dir. Boy SDS değerleri ise -1,5 ile 2 arasında değişmekte olup boy SDS değerleri ortalaması $0,23\pm 0,81$ olarak saptanmıştır.

Vücut ağırlığı ölçümleri de 21 kg ile 62,9 kg arasında değişmekte olup vücut ağırlığı ortalaması $40,37\pm 10,09$ kg’dır. Vücut ağırlığı persantil değerleri 7,9 ile 92,7 arasında değişmekte olup vücut ağırlığı persantil değerleri ortalaması $53,00\pm 23,30$ ’dur. Vücut ağırlığı SDS değerleri ise -1,4 ile 1,5 arasında değişmekte olup vücut ağırlığı SDS değerleri ortalaması $0,095\pm 0,68$ ’dir.

BKİ ölçümleri 14 ile 22,4 arasında değişmekte olup BKİ ortalaması $18,12 \pm 1,91$ olarak saptanmıştır. BKİ persantil değerleri 10 ile 85 arasında değişmekte olup BKİ persantil değerleri ortalaması $52,05 \pm 19,75$ 'dir. BKİ SDS değerleri -1,28 ile 1,04 arasında değişmekte olup BKİ SDS değerleri ortalaması $0,059 \pm 0,55$ 'dir.

Tüm olgularda irisin düzeyi ile desimal yaş arasında negatif yönde (yaş arttıkça irisin düzeyi düşmekte) %22,2 oranında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,222$; $p<0,01$). Serum irisin düzeyi ile desimal yaş arasındaki ilişki şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8: İrisin düzeyi ile yaş ilişki grafiği

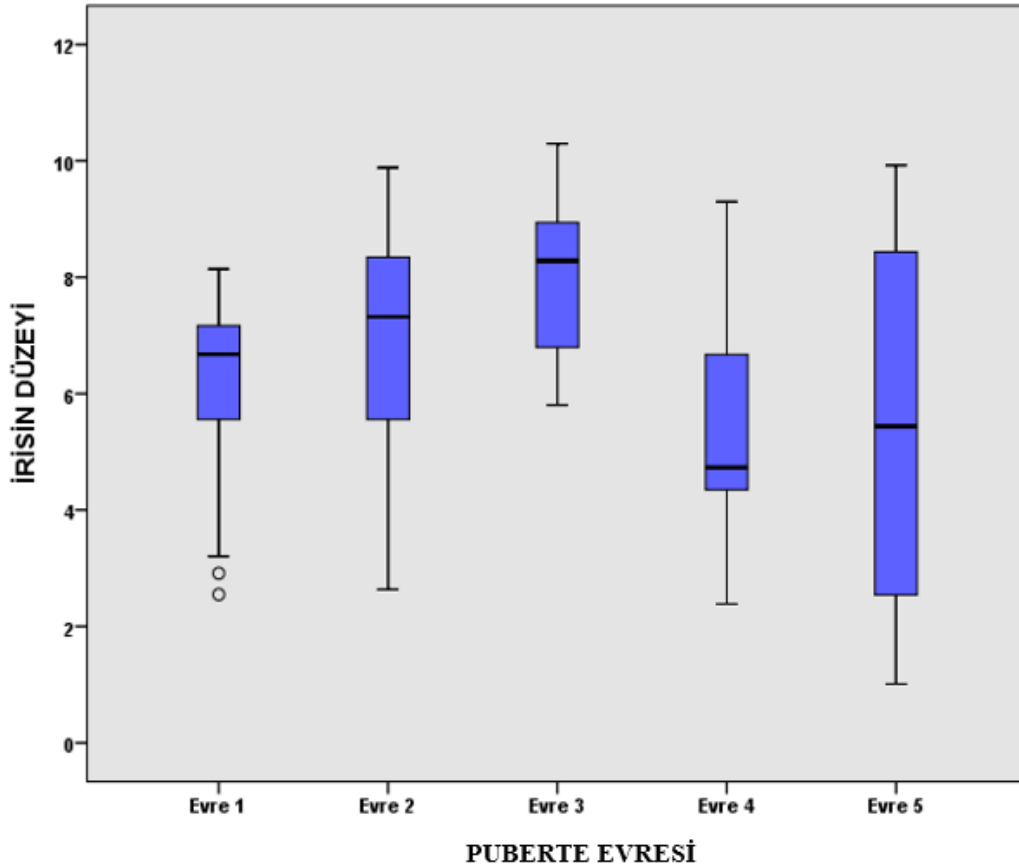
İrisin düzeyleri puberte evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı Mann Whitney U test ile değerlendirildiğinde; Evre 2 ve Evre 3'ün irisin düzeylerinde görülen yükseklik Evre 1'den istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Evre 1 ile 2 arasındaki $p=0,017$; $p<0,05$ 'tir. Evre 1 ile evre 3 arasındaki $p=0,001$; $p<0,01$ 'dir. Evre 1'e göre Evre 4'de görülen irisin düzeylerindeki düşüklük de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,028$; $p<0,05$); Evre 1 ile Evre 5 arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,367$; $p>0,05$).

Evre 2'ye göre Evre 3'te irisin düzeylerinde görülen yükseklik istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,041$; $p<0,05$); Evre 2'deki irisin düzeyleri, Evre 4 ve Evre 5'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Evre 2 ile evre 4 arasındaki $p=0,001$; $p<0,01$ 'dir. Evre 2 ile evre 5 arasındaki $p=0,041$; $p<0,05$ 'tir.

Evre 3'ün irisin düzeyleri ise Evre 4 ve Evre 5'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Evre 3 ile evre 4 arasındaki $p=0,001$; $p<0,01$ 'dir. Evre 3 ile evre 5 arasındaki $p=0,001$; $p<0,01$ 'dir. Evre 4 ile Evre 5'in irisin düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,836$; $p>0,05$).

Evre 3'e kadar irisin düzeyleri yükseliş göstermiş daha sonra düşüşe geçmiştir.

İrisin düzeylerinin puberte evrelerine göre değerlendirmesi tablo 3'te gösterilmiştir. Puberte evrelerine göre irisin düzeyleri dağılımı şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9: Puberte evrelerine göre irisin düzeyleri dağılımı

Tablo 3: İrisin düzeylerinin puberte evrelerine göre değerlendirmesi

Puberte evresi	İrisin düzeyi			
	n	Min-Mak	Medyan	Ort±SS
Evre 1	30	2,55- 8,14	6,67	6,06±1,53
Evre 2	30	2,64-9,88	7,32	7,04±1,86
Evre 3	30	5,80-10,30	8,28	8,02±1,26
Evre 4	30	2,39-9,30	4,73	5,22±1,77
Evre 5	30	1,01-9,93	5,44	5,38±2,97
^a <i>p</i>		0,001**		

^aKruskal Wallis Test, Min:minimum, Mak: Maksimum, Ort: Ortalama Ss: Standart sapma

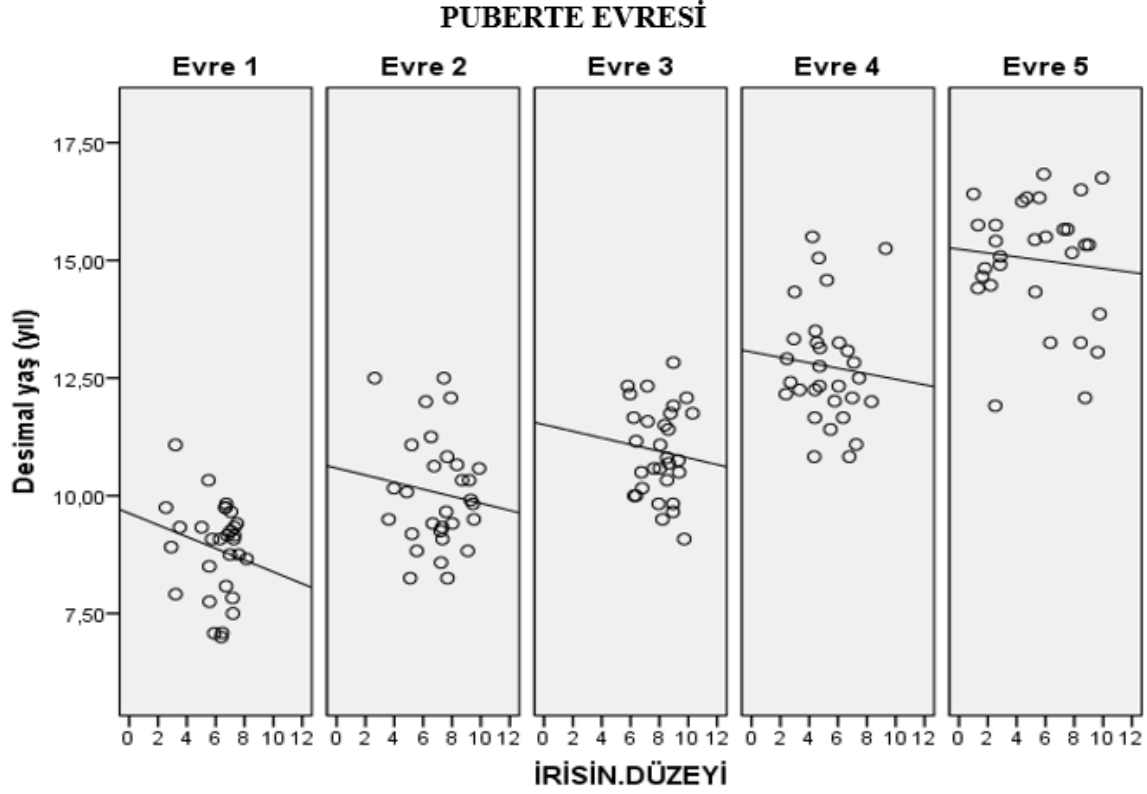
Evrelerde ayrı ayrı incelendiğinde ise; desimal yaş ile serum irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak evre 4 de yine negatif yönde %18,1 düzeyindeki ilişki dikkat çekici bulunmuştur. Her evrede irisin düzeyleri ile desimal yaş arasındaki ilişki tablo 4'te ve şekil 10'da gösterilmiştir.

Tablo 4: Tüm olgularda ve her evrede ayrı ayrı irisin düzeyleri ile desimal yaş arasındaki ilişki

	İrisin düzeyi-Desimal yaş	
	r	<i>p</i>
Toplam (n=150)	-0,222	0,006**
Evre 1 (n=30)	-0,105	0,581
Evre 2 (n=30)	-0,004	0,982
Evre 3 (n=30)	-0,043	0,823
Evre 4 (n=30)	-0,181	0,339
Evre 5 (n=30)	-0,044	0,816

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

** $p<0,01$



Şekil 10: Her evrede yaş ile irisin düzeyi arasındaki ilişki

Tüm olgularda ve evrelerde ayrı ayrı, irisin düzeyi ile boy SDS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (*sırasıyla; $r=0.095$; $r=0.111$; $r=0.038$; $r=0.109$; $r=-0.114$ ve $r=-0.065$; $p>0,05$).*

Tüm olgularda ve evrelerde ayrı ayrı, irisin düzeyi ile tartı SDS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (*sırasıyla; $r=0.096$; $r=0.126$; $r=0.029$; $r=0.131$; $r=-0.113$ ve $r=0.085$; $p>0,05$).*

Tüm olgularda ve evrelerde ayrı ayrı, irisin düzeyi ile BKİ SDS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (*sırasıyla; $r=0.108$; $r=0.224$; $r=0.047$; $r=0.123$; $r=-0.061$ ve $r=-0.213$; $p>0,05$). Her evrede ve total olgularda; irisin düzeyi ile boy SDS, tartı SDS ve BKİ SDS ilişkisi tablo 5'te gösterilmiştir.*

Tablo 5: Olguların toplamında puberteye göre evreleme yapıldığında irisin düzeyi ile boy SDS, tartı SDS ve BKİ SDS ilişkisi

		İrisin düzeyi					
		Toplam	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5
Boy SDS	<i>r</i>	0,095	0,111	0,038	0,109	-0,114	-0,065
	<i>p</i>	0,245	0,558	0,843	0,566	0,548	0,733
Tartı SDS	<i>r</i>	0,096	0,126	0,029	0,131	-0,113	0,085
	<i>p</i>	0,241	0,508	0,880	0,491	0,552	0,656
BKİ SDS	<i>r</i>	0,108	0,224	0,047	0,123	-0,061	0,213
	<i>p</i>	0,190	0,234	0,805	0,518	0,751	0,258

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

5. TARTIŞMA

Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks, üreme yeteneğinin kazanılması ve sürdürülmesine aracılık eden, diğer sistemlerle karmaşık ilişkileri olan bir merkez olarak karşımıza çıkmaktadır. Puberte esnasında bu sistemin nasıl aktive olduğu yıllarca gizemini korumuştur ve anlaşılamayan yönleri ile popüler bir araştırma alanı olma özelliğini hala sürdürmektedir.

GnRH'nin hipotalamo-hipofiz aksın ana düzenleyicisi olduğu bilinmesine rağmen nörohormonal ağı neyin harekete geçirdiği henüz bilinmemektedir. Bilindiği gibi pubertenin başlayabilmesi için vücut ağırlığının belli bir eşik değere ulaşması gerekmektedir [2,105,106]. Adipokin ve myokinlerin metabolik hastalıklar ve obeziteden puberte sürecinin başlaması ve üreme fonksiyonlarına kadar birçok önemli süreçte rol oynadığı bilinmektedir Bu nedenle bu konuyu aydınlatmak için yapılan araştırmalarda daha çok adipoz doku üzerinde durulmaktadır. Üzerinde en çok çalışılan adipokin, leptin olmakla beraber son zamanlarda keşfedilen rezistin, omentin, visfatin, adiponektin, kemerin ve irisin gibi adipokin/myokinler ile de bu alanda yapılan çalışmalar artmıştır [4].

FNDC5 mRNA ekspresyonu, postnatal gelişme sürecinde periferel dokunun yanısıra hipokampüste de artmaktadır [107]. Serum irisin seviyesinin prepubertal dönemden pubertal döneme geçişte artış göstermesi, nöroendokrin aksı uyaran bir potansiyel sinyal olabileceğini göstermektedir.

Çocuklarda puberte prekoksun daha sık görülmesinde yağ dokusu fazlalığının irisin gibi myokin ve adipokinleri tetiklemesi sonucu olduğu düşünülmektedir. Reihner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pubertal obez çocuklarda prepubertal obez çocuklara göre serum irisin seviyesi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [5]. Roth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da prepubertal dönemden pubertal döneme geçişte de irisin düzeyi yükselmiştir [100]. Çalışmamızda da önceki çalışmalarda olduğu gibi evre 1'den evre 2'ye geçişte irisin seviyesi anlamlı derecede artmıştır. Bu sonuçlar irisinin puberte başlangıcında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Pubertede artan cinsiyet hormonlarının katkısı ile büyüme hızlanmaktadır [108]. Kız çocuklarında büyüme hızındaki maksimal artış pubertenin erken evresinde (ortalama 11-12 yaşlarında), Tanner sınıflamasına göre Evre 2-3'te ve yaklaşık menarştan bir yıl önce görülmektedir. Bu süreç ortalama 2-3 yıl sürmektedir ve bu dönemde uzama hızları ortalama yılda 8,25 cm'dir [109,110]. Çalışmamızda evre 1'e göre evre 2'deki; evre 2'ye göre evre

3'teki irisin düzeylerinde görülen yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır. İrisin düzeyleri evre 4 ve 5'te ise düşme eğilimine girmiştir. Bu durumda irisinin büyüme hızı ile ilgili bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

İrisin öncülü FNDC5'in aşırı ekspresyonu; beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek oksijen kullanımını, karbondioksit ve ısı üretimini arttırmakta ve enerji harcanmasını sağlamaktadır. Obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynayan irisin, metabolik hastalıkların tedavisinde umut verici olmuştur [7]. Bu nedenle insülin rezistansı olan bireylerde ve obezlerde glukoz/yağ metabolizması açısından değerli bir myokindir [88].

Enerji metabolizmasında önemli roller oynayan irisin ile ilgili obez insan ve hayvanlarda yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır [5,9,88,90,92,93,99-101,111]. Obezitenin seks hormonları ve irisin salgılanmasında farklılık oluşturduğuna dair birçok çalışma olduğundan çalışmamızda sağlıklı ve normal kilodaki çocuklar ele alınarak insülin direncine katkısı olabilecek obezite faktörü dışlanmıştır [93,112,113].

Jang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum irisin seviyesi obez çocuklarda belirgin yüksek bulunurken prepubertal dönem ile pubertal dönem arasında ve puberte ve menarş ile irisin seviyesi arasında bir ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca kızlarda erkeklere göre irisin seviyesi yüksek bulunmuştur [102]. Al-Daghri ve arkadaşlarının Suudi çocuklarda yaptığı bir çalışmada da kızlarda erkeklere göre daha yüksek irisin seviyesi olduğu görülmüştür [114]. Beyaz ırktan, Amerikan ve Meksikalı normal kilolu ve obez çocuklarda yapılan çalışmalarda ise cinsiyetler arası fark görülmemiştir [5,99,115]. Bu çalışmalar göz önüne alındığında östradiolle irisin arasında pozitif ilişki bulunabileceği ihtimali bulunmaktadır [94]. Obez adölesanlarda ise cinsiyetler arası fark bulunmamıştır; adölesan kızlarda yağ dokusu ve dağılımının erkeklere göre farklı olmasının ve kız çocuklarının erkeklerden daha erken puberteye girmesinin bu duruma katkı sağladığı düşünülmektedir.

Reinehr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum irisin seviyesinin bozulmuş glukoz toleransı olan obez çocuklarda en yüksek, normal glukoz toleransı olan obez çocuklarda daha az yüksek, normal kilodaki çocuklarda en düşük olduğu saptanmıştır. [5]. Roth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da irisin seviyesi obez çocuklarda belirgin yüksek bulunmuştur [100]. Bilindiği üzere puberteye girildiğinde fizyolojik olarak insülin direnci artmaktadır [116,117]. Artan insülin direnciyle irisin düzeylerinin korele olduğunu gösteren

birçok çalışma mevcuttur. Dahası serum irisin düzeyinin obezlerde daha yüksek olmasının da artan insülin direncine karşı bir kompensatuar yanıt olduğu düşünülmektedir [94,118].

Çatlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum irisin ve leptin seviyeleri obez çocuklarda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Serum irisin seviyesinin insülin, BKİ, HOMA-IR, HDL kolesterol ile korele olduğu saptanmıştır [91]. Binay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da serum irisin seviyesi obez çocuklarda belirgin yüksek bulunmuştur. İrisin düzeyi kan basıncı, bel çevresi, BKİ SDS, HDL kolesterol ve insülin düzeyi ile korele olarak değerlendirilmiştir [101]. Palacios-González ve arkadaşları da obez çocuklarda irisin seviyesinin daha yüksek olduğunu ve BKİ ve leptinle korele olduğunu bildirmişlerdir [115]. Bu sonuçlar doğrultusunda serum irisin seviyesinin vücut yağ depoları hakkında bilgi verdiği söylenebilmektedir.

Blüher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 65 obez çocuk ele alınmış ve serum irisin seviyesi ile cinsiyet, yaş, pubertal evre, vücut ağırlığı ve inflamatuar markerlar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [99]. Bazı erişkin çalışmalarında alkolik olmayan yağlı karaciğer hastaları ve tip 2 diyabetiklerde serum irisin seviyesi düşük bulunmuştur [119,120]. Bu durum hastaların egzersiz durumlarının değerlendirilmemesine ve özellikle kontrolsüz diyabet hastalarında yağ dokularının insülin yetersizliğine bağlı az olabileceğine bağlanmıştır [121,122].

Boström ve arkadaşları insan ve farelerde egzersiz sonrası iskelet kasında FNDC5 mRNA'sının artmış olduğunu göstermişlerdir [80]. Castillo-Quan'ın yaptığı bir çalışmada, farelerde egzersiz sonrası irisin düzeylerinin %65 oranında arttığı bildirilmiştir [123]. Bir başka çalışmada, erişkin erkeklerin oluşturduğu bir gruba 10 hafta boyunca aerobik egzersiz yaptırılmış ve egzersiz sonrası serum irisin düzeyinin iki katına çıktığı saptanmıştır [124]. Timmons ve arkadaşları ise 24 erişkin genç erkekte altı haftalık egzersiz programından sonra yapılan iskelet kası biyopsilerinde, FNDC5 mRNA miktarının değişmediğini saptamışlardır. Aynı araştırma grubunun yaptığı benzer bir çalışmada, 20-80 yaş arası 43 erişkinde, 20 haftalık kontrollü ve sıkı egzersiz sonrası biyopsilerinde FNDC5 mRNA açısından bir değişiklik görülmemiştir. Sonuç olarak Timmons ve arkadaşları, egzersiz sonrasında irisin düzeyinde artış olup olmadığı konusunda genelleme yapmanın mümkün olmadığını bildirmişlerdir [125]. Birtakım erişkin çalışmalarında ise artan yaş ile birlikte serum irisin düzeylerinin de azaldığı gösterilmiştir. Bu duruma yaşla birlikte fiziksel aktivitedeki azalmanın neden olabileceği öne sürülmüştür [94,126]. Fakat Reinehr ve arkadaşları ile

Blüher ve arkadaşları, çocuklarda yaptığı çalışmalarda yaş ile serum irisin düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmişlerdir [5,99].

Çatlı ve arkadaşları çocuklarda yaptığı çalışmada yaş ile serum irisin düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu bildirmişler; olguların egzersiz durumlarını değerlendirmemekle birlikte okul çocuklarında adölesanlara göre fiziksel aktivitenin daha fazla olması ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir [91].

Çalışmamızda, tüm olgularda irisin düzeyi ile desimal yaş arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Puberte evrelerine göre ayrı ayrı incelendiğinde ise desimal yaş ile serum irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Reihner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum irisin düzeyleri tartı ve BKİ ile ilişkisiz bulunmuştur. Obez olgular 1 yıllık ayaktan beslenme, davranış ve egzersiz tedavisi ile izlendikten sonra BKİ'deki değişikliklerin irisin düzeyini etkilemediği saptanmıştır [5]. Çalışmamızda da normal kilodaki çocuklar arasında irisin düzeyi ile BKİ SDS ve tartı SDS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamız, puberte evreleri ile serum irisin düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan literatürdeki ilk çalışmadır. Serum irisin düzeyinin yaş arttıkça azaldığı, puberte başlangıcında arttığı ve büyüme hızının en yüksek olduğu dönemde maksimal düzeyine ulaştığı; diğer çalışmalarda olduğu gibi BKİ, boy ve vücut ağırlığı ile değişkenlik göstermediği saptanmıştır. Tüm bu bulgular sonucunda, irisinin puberteyi başlatan sinyallerden biri olabileceği ve puberte fizyolojisi ile puberte bozukluklarının patogenezi ile ışık tutabileceği sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Tüm olgularda irisin düzeyi ile desimal yaş arasında negatif yönde ilişki saptandı ($r=-0,222$; $p<0,01$).

2. Olgular toplu olarak ve puberte evrelerine göre incelendiğinde irisin düzeyi ile boy SDS, tartı SDS ve BKİ SDS değerleri arasında ilişki saptanmadı ($r=-0.095$; $p>0,05$, $r=0.096$; $p>0,05$, $r=-0.108$; $p>0,05$).

3. Evre 2 ve Evre 3'ün irisin düzeylerinde görülen yükseklik Evre 1'den istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Evre 2'ye göre Evre 3'te irisin düzeylerinde görülen yükseklik istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,041$; $p<0,05$). Evre 3'ün irisin düzeyleri ise Evre 4 ve Evre 5'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı. Evre 4 ile Evre 5'in irisin düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,836$; $p>0,05$). Evre 3'e kadar irisin düzeyleri yükseliş göstermiş daha sonra düşüşe geçti.

4. İrisin seviyesi prepubertal dönemden pubertal döneme geçişte anlamlı bir artış gösterdiği; büyüme hızının en yüksek olduğu evre 2 ve 3'te en yüksek değerlere ulaştıktan sonra evre 4 ve 5'te düşme eğilimine girdiği bulundu. Bu durumda irisinin büyüme hızı ve puberte başlangıcı ile ilgili bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha kesin sonuçlar verebilmek için daha fazla çalışma gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Gönç, E., *Normal puberte gelişimi ve puberte prekoks*. Hacettepe Tıp Dergisi, 2009. **40**: p. 164-168.
2. Kennedy, G. and J. Mitra, *Body weight and food intake as initiating factors for puberty in the rat*. The Journal of physiology, 1963. **166**(2): p. 408-418.
3. Terasawa, E. and D.L. Fernandez, *Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates I*. Endocrine reviews, 2001. **22**(1): p. 111-151.
4. Dupont, J., et al., *Adipokines in human reproduction*. Hormone molecular biology and clinical investigation, 2015. **24**(1): p. 11-24.
5. Reinehr, T., et al., *Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: a longitudinal analysis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(5): p. 2123-2130.
6. Hofmann, T., U. Elbelt, and A. Stengel, *Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis—a critical update*. Peptides, 2014. **54**: p. 89-100.
7. Aslıhan, İ. and S.Ü. AYPAK, *Irisin ve Metabolik Etkileri*. Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology, 2016. **11**(1): p. 15-21.
8. Terasawa, E., et al., *Body weight impact on puberty: effects of high-calorie diet on puberty onset in female rhesus monkeys*. Endocrinology, 2012. **153**(4): p. 1696-1705.
9. Crujeiras, A.B., et al., *Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women*. American Journal of Human Biology, 2014. **26**(2): p. 198-207.
10. Marshall, W.A. and J.M. Tanner, *Variations in pattern of pubertal changes in girls*. Archives of disease in childhood, 1969. **44**(235): p. 291.
11. Marshall, W.A. and J.M. Tanner, *Variations in the pattern of pubertal changes in boys*. Archives of disease in childhood, 1970. **45**(239): p. 13-23.
12. Mushtaq, T. and J. Wales, *Diagnosis, investigation and treatment of delayed puberty in children*. Paediatrics and Child Health, 2007. **17**(9): p. 349-355.

13. Parent, A.-S., et al., *The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration*. *Endocrine reviews*, 2003. **24**(5): p. 668-693.
14. Herman-Giddens, M.E., *Recent data on pubertal milestones in United States children: the secular trend toward earlier development*. *International journal of andrology*, 2006. **29**(1): p. 241-246.
15. Karlberg, J., *Secular trends in pubertal development*. *Hormone research in Paediatrics*, 2002. **57**(Suppl. 2): p. 19-30.
16. Herman-Giddens, M.E., et al., *Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network*. *Pediatrics*, 1997. **99**(4): p. 505-512.
17. Hartz, A., et al., *The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women*. *International journal of obesity*, 1978. **3**(1): p. 57-73.
18. Takaishi, M., *Secular changes in growth of Japanese children*. *Journal of Pediatric Endocrinology*, 1994. **7**(2): p. 163-173.
19. Wong, G., et al., *Secular trend in the sexual maturation of southern Chinese boys*. *Acta Paediatrica*, 1996. **85**(5): p. 620-621.
20. Leung, S.S. and S.S. Lui, *Nutritive value of Hong Kong Chinese weaning diet*. *Nutrition Research*, 1990. **10**(6): p. 707-715.
21. Parent, A.-S., et al., *Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: revision of human observations and mechanistic insight from rodents*. *Frontiers in neuroendocrinology*, 2015. **38**: p. 12-36.
22. Osler, D.C. and J.D. Crawford, *Examination of the hypothesis of a critical weight at menarche in ambulatory and bedridden mentally retarded girls*. *Pediatrics*, 1973. **51**(4): p. 675-679.
23. Laron, Z., *Is obesity associated with early sexual maturation?* *Pediatrics*, 2004. **113**(1): p. 171-172.

24. Proos, L.A., Y. Hofvander, and T. Tuvemo, *Menarcheal Age and Growth Pattern of Indian Girls Adopted in Sweden: I. Menarcheal Age*. *Acta Paediatrica*, 1991. **80**(8-9): p. 852-858.
25. Hayes, F.J. and W.F. Crowley Jr, *Gonadotropin pulsations across development*. *Hormone Research in Paediatrics*, 1998. **49**(3-4): p. 163-168.
26. Brook, C.G., P. Clayton, and R. Brown, *Brook's clinical pediatric endocrinology*. 2009: John Wiley & Sons.
27. Maya-Nuñez, G., et al., *A Recurrent Missense Mutation in the KAL Gene in Patients with X-Linked Kallmann's Syndrome 1*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998. **83**(5): p. 1650-1653.
28. Ojeda, S.R., et al., *Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach?* *Endocrinology*, 2006. **147**(3): p. 1166-1174.
29. Plant, T.M., *Neurophysiology of puberty*. *Journal of Adolescent Health*, 2002. **31**(6): p. 185-191.
30. Plant, T.M., *Neuroendocrine control of the onset of puberty*. *Frontiers in neuroendocrinology*, 2015. **38**: p. 73-88.
31. Oostdijk, W., *Central precocious puberty and gonadotropin releasing hormone agonist treatment*. 1996.
32. Berensztein, E., et al., *Secretion of inhibin B by human prepubertal testicular cells in culture*. *European journal of endocrinology*, 2000. **142**(5): p. 481-485.
33. Muttukrishna, S., et al., *Serum activin A and follistatin in disorders of spermatogenesis in men*. *European journal of endocrinology*, 2001. **144**(4): p. 425-429.
34. Luisi, S., et al., *Expression and secretion of activin A: possible physiological and clinical implications*. *European Journal of Endocrinology*, 2001. **145**(3): p. 225-236.
35. Rey, R., et al., *AMH/MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation*. *Molecular and cellular endocrinology*, 2003. **211**(1): p. 21-31.
36. Aksglæde, L., et al., *Changes in anti-Mullerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the*

- age of 69 years*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(12): p. 5357-5364.
37. Lee, M.M. and P.K. Donahoe, *Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions*. Endocrine reviews, 1993. **14**(2): p. 152-164.
 38. Lee, M.M., et al., *Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996. **81**(2): p. 571-576.
 39. Lee, M.M., et al., *Measurements of serum Müllerian inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads*. New England Journal of Medicine, 1997. **336**(21): p. 1480-1486.
 40. Wozniak, S.E., et al., *Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article*. Digestive diseases and sciences, 2009. **54**(9): p. 1847-1856.
 41. Cinaz, P., et al., *Pediatric Endocrinoloji, 1. Basım*, Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları. **1**: p. 487-505.
 42. Schiebinger, R., et al., *The developmental changes in plasma adrenal androgens during infancy and adrenarche are associated with changing activities of adrenal microsomal 17-hydroxylase and 17, 20-desmolase*. Journal of Clinical Investigation, 1981. **67**(4): p. 1177.
 43. Grumbach, M., et al., *Clinical disorders of adrenal function and puberty: an assessment of the role of the adrenal cortex in normal and abnormal puberty in man and evidence for an ACTH-like pituitary adrenal androgen stimulating hormone*. The Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex, VHT James, M Serio, G Giusti and L Martini (eds). Academic Press, London-New York, 1978: p. 583-612.
 44. Antoniazzi, F. and G. Zamboni, *Central precocious puberty*. Pediatric Drugs, 2004. **6**(4): p. 211-231.
 45. Bundak, R., et al., *Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2008. **1**(1): p. 8-14.
 46. Neyzi, O. and T. Ertuğrul, *Pediatrici*. Cilt, 2002. **1**(2): p. 373.
 47. Sperling, M.A., *Pediatric endocrinology*. 2014: Elsevier Health Sciences.

48. Buzi, F., et al., *Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity*. *Acta Paediatrica*, 1998. **87**(11): p. 1138-1145.
49. Bundak, R., et al., *Analysis of puberty and pubertal growth in healthy boys*. *European journal of pediatrics*, 2007. **166**(6): p. 595-600.
50. Lee, P.A. and C. Houk, *Puberty and its disorders*. *Pediatric endocrinology*, 2007. **2**: p. 274-303.
51. Bachrach, L.K., et al., *Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, black, and Caucasian youth: a longitudinal study*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999. **84**(12): p. 4702-4712.
52. Barr, S.I. and H.A. McKay, *Nutrition, exercise, and bone status in youth*. *International journal of sport nutrition*, 1998. **8**(2): p. 124-142.
53. Ferrari, S., et al., *Familial resemblance for bone mineral mass is expressed before puberty*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998. **83**(2): p. 358-361.
54. Grumbach, M.M., *The neuroendocrinology of human puberty revisited*. *Hormone Research in Paediatrics*, 2002. **57**(Suppl. 2): p. 2-14.
55. Plant, T.M., *60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-pituitary-gonadal axis*. *Journal of Endocrinology*, 2015. **226**(2): p. T41-T54.
56. Forest, M., *Pituitary gonadotropin and sex steroid secretion during the first two years of life*. *Control of the Onset of Puberty*, 1990: p. 451-477.
57. Terasawa, E., et al., *An increase in glutamate release follows a decrease in gamma aminobutyric acid and the pubertal increase in luteinizing hormone releasing hormone release in female rhesus monkeys*. *Journal of neuroendocrinology*, 1999. **11**: p. 275-282.
58. Zamorano, P.L., et al., *Excitatory amino acid receptors and puberty*. *Steroids*, 1998. **63**(5): p. 268-270.
59. de Roux, N., et al., *Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003. **100**(19): p. 10972-10976.

60. Hrabovszky, E., et al., *The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons*. European Journal of Neuroscience, 2010. **31**(11): p. 1984-1998.
61. Cheng, G., et al., *The kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cell population of the arcuate nucleus: sex differences and effects of prenatal testosterone in sheep*. Endocrinology, 2010. **151**(1): p. 301-311.
62. Terasawa, E., K.A. Guerriero, and T.M. Plant, *Kisspeptin and puberty in mammals*, in *Kisspeptin Signaling in Reproductive Biology*. 2013, Springer. p. 253-273.
63. Guran, T., et al., *Hypogonadotropic hypogonadism due to a novel missense mutation in the first extracellular loop of the neurokinin B receptor*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(10): p. 3633-3639.
64. Topaloglu, A.K., et al., *TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction*. Nature genetics, 2009. **41**(3): p. 354-358.
65. Ergün, A., *Yağ Dokusu ve Yağ Hücreleri*. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2005. **25**(3): p. 412-420.
66. Trayhurn, P. and I.S. Wood, *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue*. British Journal of Nutrition, 2004. **92**(3): p. 347-355.
67. Louis, G.W., et al., *Molecular mapping of the neural pathways linking leptin to the neuroendocrine reproductive axis*. Endocrinology, 2011. **152**(6): p. 2302-2310.
68. Luque, R.M., R.D. Kineman, and M. Tena-Sempere, *Regulation of hypothalamic expression of Kiss-1 and GPR54 genes by metabolic factors: analyses using mouse models and a cell line*. Endocrinology, 2007. **148**(10): p. 4601-4611.
69. Sanchez-Garrido, M.A. and M. Tena-Sempere, *Metabolic control of puberty: roles of leptin and kisspeptins*. Hormones and behavior, 2013. **64**(2): p. 187-194.
70. Jayasena, C., W. Dhillon, and S. Bloom, *Kisspeptins and the control of gonadotropin secretion in humans*. Peptides, 2009. **30**(1): p. 76-82.
71. Dhillon, W., *Kisspeptin: a novel regulator of reproductive function*. Journal of neuroendocrinology, 2008. **20**(8): p. 963-970.

72. Castellano, J., et al., *Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition*. *Endocrinology*, 2005. **146**(9): p. 3917-3925.
73. Seminara, S. and W. Crowley Jr, *Kisspeptin and GPR54: discovery of a novel pathway in reproduction*. *Journal of neuroendocrinology*, 2008. **20**(6): p. 727-731.
74. Han, S.-K., et al., *Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty*. *Journal of Neuroscience*, 2005. **25**(49): p. 11349-11356.
75. Cerrato, F., et al., *Coding sequence analysis of GNRHR and GPR54 in patients with congenital and adult-onset forms of hypogonadotropic hypogonadism*. *European journal of endocrinology*, 2006. **155**(suppl 1): p. S3-S10.
76. Semple, R., et al., *Two novel missense mutations in g protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005. **90**(3): p. 1849-1855.
77. Oh, S., et al., *Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus*. *Nature*, 2006. **443**(7112): p. 709.
78. García-Galiano, D., et al., *The anorexigenic neuropeptide, nesfatin-1, is indispensable for normal puberty onset in the female rat*. *Journal of Neuroscience*, 2010. **30**(23): p. 7783-7792.
79. García-Galiano, D. and M. Tena-Sempere, *Emerging roles of NUCB2/nesfatin-1 in the metabolic control of reproduction*. *Current pharmaceutical design*, 2013. **19**(39): p. 6966-6972.
80. Boström, P., et al., *A PGC1-*[agr]*-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis*. *Nature*, 2012. **481**(7382): p. 463-468.
81. Ferrer-Martínez, A., P. Ruiz-Lozano, and K.R. Chien, *Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development*. *Developmental Dynamics*, 2002. **224**(2): p. 154-167.
82. Teufel, A., et al., *Frcp1 and Frcp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes*. *Gene*, 2002. **297**(1): p. 79-83.

83. Irving, B.A., C.D. Still, and G. Argyropoulos, *Does IRISIN have a BRITE future as a therapeutic agent in humans?* Current obesity reports, 2014. **3**(2): p. 235-241.
84. Baldick, C., *The Oxford dictionary of literary terms*. 2015: OUP Oxford.
85. Schumacher, M.A., et al., *The Structure of Irisin Reveals a Novel Intersubunit β -Sheet Fibronectin Type III (FNIII) Dimer IMPLICATIONS FOR RECEPTOR ACTIVATION*. Journal of Biological Chemistry, 2013. **288**(47): p. 33738-33744.
86. Novelle, M.G., et al., *Irisin, two years later*. International journal of endocrinology, 2013. **2013**.
87. Aydin, S., *Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin*. Peptides, 2014. **56**: p. 94-110.
88. Xiong, X.-Q., et al., *FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2015. **1852**(9): p. 1867-1875.
89. Hee Park, K., et al., *Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(12): p. 4899-4907.
90. Shi, X., et al., *Elevated circulating irisin is associated with lower risk of insulin resistance: association and path analyses of obese Chinese adults*. BMC Endocrine Disorders, 2016. **16**(1): p. 44.
91. Çatlı, G., et al., *Relation of serum irisin level with metabolic and antropometric parameters in obese children*. Journal of Diabetes and its Complications, 2016. **30**(8): p. 1560-1565.
92. Stengel, A., et al., *Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity—correlation with body mass index*. Peptides, 2013. **39**: p. 125-130.
93. Moreno-Navarrete, J.M., et al., *Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(4): p. E769-E778.
94. Huh, J.Y., et al., *FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating*

- concentrations in response to weight loss and exercise. Metabolism, 2012. 61(12): p. 1725-1738.*
95. Wahab, F., M. Shahab, and R. Behr, *Hypothesis: Irisin is a metabolic trigger for the activation of the neurohormonal axis governing puberty onset. Medical Hypotheses, 2016. 95: p. 1-4.*
 96. Ebert, T., et al., *Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. European journal of endocrinology, 2014. 170(4): p. 501-506.*
 97. Cavalier, É., V. Mismetti, and J.-C. Souberbielle. *Evaluation of circulating irisin levels in healthy young individuals after a single 100,000 IU vitamin D dose. in Annales d'endocrinologie. 2014. Elsevier.*
 98. Kuloglu, T., et al., *Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. Peptides, 2014. 55: p. 85-91.*
 99. Blüher, S., et al., *Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. Obesity, 2014. 22(7): p. 1701-1708.*
 100. Roth, C.L., C. Elfers, and T. Reinehr, *Relationship Between Irisin, Pubertal Stage, and Metabolic Syndrome in Obese Children Participating in a Lifestyle Intervention, in Obesity: Pediatric and Surgery. 2015, Endocrine Society. p. FRI-557-FRI-557.*
 101. Binay, Ç., et al., *Serum Irisin and Oxytocin Levels as Predictors of Metabolic Parameters in Obese Children. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2017. 9(2): p. 124.*
 102. Jang, H.B., et al., *Association of circulating irisin levels with metabolic and metabolite profiles of Korean adolescents. Metabolism, 2017.*
 103. Furino, V.O., et al., *Plasma levels of irisin in children with idiopathic premature adrenarche. International Journal of Advanced Nursing Studies, 2016. 5(2): p. 246.*
 104. Wikiera, B., et al., *Growth Hormone Treatment Increases Plasma Irisin Concentration in Patients with Turner Syndrome. Hormone and Metabolic Research, 2017. 49(02): p. 122-128.*

105. Fredriks, A.M., et al., *Height, weight, body mass index and pubertal development reference values for children of Turkish origin in the Netherlands*. European journal of pediatrics, 2003. **162**(11): p. 788-793.
106. Baker, E.R., *Body weight and the initiation of puberty*. Clinical obstetrics and gynecology, 1985. **28**(3): p. 573-579.
107. Wrann, C.D., et al., *Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway*. Cell metabolism, 2013. **18**(5): p. 649-659.
108. Sisley, S., et al., *Low incidence of pathology detection and high cost of screening in the evaluation of asymptomatic short children*. The Journal of pediatrics, 2013. **163**(4): p. 1045-1051.
109. Pinyerd, B. and W.B. Zipf, *Puberty—timing is everything!* Journal of pediatric nursing, 2005. **20**(2): p. 75-82.
110. Traggiai, C. and R. Stanhope, *Delayed puberty*. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2002. **16**(1): p. 139-151.
111. Viitasalo, A., et al., *Association of plasma fatty acid composition with plasma irisin levels in normal weight and overweight/obese children*. Pediatric obesity, 2016. **11**(4): p. 299-305.
112. Perakakis, N., et al., *Physiology and role of irisin in glucose homeostasis*. Nature Reviews Endocrinology, 2017. **13**(6): p. 324-337.
113. Anastasilakis, A.D., et al., *Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(9): p. 3247-3255.
114. Al-Daghri, N.M., et al., *Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects*. European Journal of Clinical Investigation, 2014. **44**(2): p. 119-124.
115. Palacios-González, B., et al., *Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI: A direct relation with leptin*. Obesity, 2015. **23**(4): p. 729-732.

116. Hannon, T.S., J. Janosky, and S.A. Arslanian, *Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty*. *Pediatric research*, 2006. **60**(6): p. 759-763.
117. Reinehr, T., et al., *Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: a longitudinal study*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014. **100**(1): p. 301-308.
118. Højlund, K. and P. Boström, *Irisin in obesity and type 2 diabetes*. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2013. **27**(4): p. 303.
119. Zhang, H.-J., et al., *Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults*. *Journal of hepatology*, 2013. **59**(3): p. 557-562.
120. Choi, Y.-K., et al., *Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes*. *Diabetes research and clinical practice*, 2013. **100**(1): p. 96-101.
121. Crujeiras, A.B., et al., *Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients*. *Metabolism*, 2014. **63**(4): p. 520-531.
122. Erickson, H.P., *Irisin and FNDC5 in retrospect: an exercise hormone or a transmembrane receptor?* *Adipocyte*, 2013. **2**(4): p. 289-293.
123. Castillo-Quan, J.I., *From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity*. *Disease models & mechanisms*, 2012. **5**(3): p. 293-295.
124. Besse-Patin, A., et al., *Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine*. *International journal of obesity*, 2014. **38**(5): p. 707.
125. Timmons, J.A., et al., *Is irisin a human exercise gene?* *Nature*, 2012. **488**(7413): p. E9-E10.
126. Huh, J.Y., et al., *Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014. **99**(11): p. 2154-2161.