

**T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**EKSİTATÖR-İNHİBİTÖR AMİNOASİTLERİN, LEPTİN VE KİSPEPTİN
DÜZEYLERİNİN UYKU PROFİLİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE
PÜBERTE PREKOKS GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR.PINAR YAZICI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.BETÜL ERSOY**

MANİSA - 2011

ÖNSÖZ

Celal Bayar Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı'nda sürdürdüğüm asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyimleri ile beni destekleyen, yönlendiren tüm hocalarıma sonsuz saygılarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında desteğini hiç esirgemeyen tez yöneticisi hocam Prof. Dr. Betül Ersoy' a, Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı öğretim görevlisi Doç. Dr. Ece Onur'a, Nöroloji Anabilimdalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hikmet Yılmaz' a, uyku laboratuvarında özveri ile çalışan tüm hemşire ve teknisyen arkadaşlara teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim sırasında sürekli yanımda olan, koşulsuz sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim aileme ve İnan Arslantaş' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1 Ergenlik Fizyolojisi	4
2.2 Kiseptin/GPR54 Sistemi	6
2.2.1 Kiseptin/GPR54 Sistemi – Leptin ilişkisi	11
2.3 Eksitator Aminoasitler ve Pübertal Gelişime Etkileri	12
2.4 Püberte Prekoks ile Uyku İlişkisi	12
2.5 Püberte Prekoks	13
2.5.1 Santral (Gerçek) Püberte Prekoks	14
2.5.2 Periferik (Yalancı) Püberte Prekoks	17
2.5.2.1 McCune Albright Sendromu	18
2.5.2.2 Ekzojen Östrojenler	18
2.5.2.3 Overe ait patolojiler	19
2.5.3 Normal Varyant Püberte	19
2.5.3.1 Prematür Telarş	19
2.5.3.2 Prematür Adrenarş	20

GEREÇ VE YÖNTEM	22
BULGULAR	27
TARTIŞMA	40
SONUÇ	49
ÖZET	51
İNGİLİZCE ÖZET	53
KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR

- GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HHG: Hipotalamus-hipofiz-gonad
SSS: Santral sinir sistemi
ArN: Arkuat nükleus
SN: Supraoptik nükleus
PVN: Paraventriküler nükleus
POA: Preoptik alan
AVPVN: Anteroventral Periventriküler nükleus
NMDA: N-metil-D-aspartik asit
REM: Hızlı göz hareketleri
GPR54: G protein bağı reseptör 54
NELF: Nazal embriyonik lüteinizan hormon salgılatıcı faktör
DAX-1: X kromozomu üzerinde adrenal hipoplazi kritik bölgesinde doz duyarlı cinsiyet dönüşüm geni-1
FGFR-1: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü-1
SF-1: Steroidojenik faktör-1
GABA: γ - Aminobütirik asit
LH: Lüteinleştirici hormon
FSH: Folikül stimüle eden hormon
IRMA: İmmüno florometrik assay
ICMA: İmmünokemiluminomerik assay
MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme
USG: Ultrasonografik görüntüleme
SDS: Standart deviasyon skoru
VKİ: Vücut kütle indeksi
ACTH: Adrenokortikotropik hormon
RT-PCR: Ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu
AMPA: DL- α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropiyonik asit

ŞEKİL VE RESİMLER

Şekil- 2.1: Tanner evreleme sistemi

Şekil- 2.2: Kiss-1 nöronlarının GnRH salınımı üzerine pozitif ve negative feedback etkisi

Şekil- 4.1: LHRH testi 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk ve 120.dk FSH değerleri

Şekil- 4.2: LHRH testi 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk ve 120.dk LH değerleri

Şekil- 4.3: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubunun leptin düzeyleri

Şekil- 4.4: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubunun GABA düzeyleri

Şekil- 4.5: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubunun kipeptin düzeyleri

Şekil- 4.6: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubunun glutamat düzeyleri

TABLÖLAR

Tablo- 2.5.1.1: Santral püberte prekoks nedenleri

Tablo- 2.5.2.1: Kızlarda periferik püberte prekoks nedenleri

Tablo- 4.1: Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik değerlendirilmesi

Tablo- 4.2: Püberte prekoks ve prematür telarş grubunun LHRH testi

Tablo- 4.3: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubunun pelvik USG sonuçları

Tablo- 4.4: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubu hastalarında pelvik USG ile saptanan folikül kisti

Tablo- 4.5: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubunun prolaktin, kisseptin, leptin, GABA ve glutamat düzeyleri

Tablo- 4.6: Kisseptin, leptin, GABA ve glutamatın birbirleri ile ilişkisi

Tablo- 4.7: Puberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubunun antropometrik değerleri ile leptin ve kisseptin ilişkisi

Tablo- 4.8: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubunun uyku süresi, uykuya başlama süresi, uyku etkinliği, uyku evrelerinin süre ve oranları

Tablo- 4.9: Hasta gruplarının apne-hipopne indeksi, bacak hareketleri ve uyku bölünmesi ortalama değerleri

Tablo- 4.10: Hasta gruplarının ortalama oksijen satürasyonu, en düşük oksijen satürasyonu ve ortalama oksijen desatürasyon değerleri

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Püberte; genetik, beslenme, çevresel ve sosyoekonomik faktörler tarafından etkilenen oldukça karmaşık biyolojik bir gelişim sürecidir (1).

Püberte, büyümenin hızlandığı, cinsel matürasyonun tamamlanarak reproduktif özelliklerin kazanıldığı çocukluk döneminden erişkinliğe geçiş dönemidir. Kızlarda meme gelişimi, her iki cinsiyette gonadotropin ve seks steroidlerinin salınımında artış meydana gelir (1,2).

Pübortal aktivasyon; GnRH nöron ağları üzerindeki transsinaptik değişimleri ve eksitatör aminoasitleri içeren ileti yolundaki olgunlaşmayı gerektirir (1). Seksüel aktivite pübortal dönemde pulsatil GnRH salınımının stimüle ettiği gonadotropin salınımı ve buna bağlı artış gösteren seks steroidleri ile sağlanır. Olfaktör plaktan köken alan GnRH salgılayan progenitör hücreler prenatal ve postnatal periyod süresince aktif haldedir. Bu hücreler püberte dönemi başlangıcına kadar baskılanmış halde tutulur. Bu kompleks hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aks yüksek frekanslı GnRH pulsasyonlarının başlaması ile aktif hale geçer ve seks steroidleri ile sağlanan seksüel maturasyon başlamış olur (3,4). Bu oldukça karmaşık olan sistem birçok internal ve eksternal sinyal ile düzenlenir ki bunlar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Son dönem çalışmalarda saptanan G protein bağlı reseptör içeren yeni bir sinyal yolağının bu sistemde oldukça önemli bir rol üstlendiği düşünülmektedir. Metastaz süpresör Kiss-1 gen ürünü olan kispeptin, bu reseptörün doğal ligandı olarak görev yapmaktadır. Kispeptin - G proteini bağlı reseptör 54 (GPR54) sinyal kompleksi GnRH nöronlarının pübortal aktivasyonunda oldukça önemli bir role sahiptir (5).

GnRH atım jeneratörü ,santral sinir sistemi (SSS) kontrolü altında çalışmakla birlikte amin yapıdaki nörotransmitterler, peptid nöromodülatörler, nöroeksitatör aminoasitler tarafından da etkilenmektedir. Arkuat nükleus (ArN), Supraoptik nükleus (SN), Paraventriküler nükleus (PVN), Preoptik alan (POA) gibi hipotalamusun nükleuslarında özellikle presinaptik alanda, glutamat, aspartat gibi eksitatör nörotransmitterler oldukça büyük konsantrasyonlarda bulunmaktadır (5). Glutamatın erken pübortal gelişimdeki rolü birçok hayvan deneyinde gösterilmekle birlikte bununla ilgili yapılmış insan çalışması bulunmamaktadır. Bununla birlikte bir püberte prekoks olgusunda saptanmış olan hiperglisinemi, N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörleri ile püberte prekoks arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Hipofizden salgılanan prolaktin ise düşük düzeylerde over kaynaklı seks steroidlerinin salınımını arttırırken yüksek düzeylerde seks steroidlerinin salınımını inhibe etmektedir. Prolaktin hem hipotalamustaki hem de hipofizdeki GnRH reseptörlerinin ekspresyonunu inhibe ederek etki göstermektedir (1,2).

Özellikle gelişmiş ülkelerde, menarş yaşının her 100-150 yılda 3 ay daha erkene kaydığı gösterilmiştir (6). Bu teori, püberte başlangıcının meme gelişimi olarak ele alınması halinde gerçekliğini korumaktadır. Yapılan çalışmalarda gelişen toplumlarda meme tomurcuklanma yaşında erkene kayma devam ederken menarş yaşında değişiklik olmadığı gösterilmiştir (1).

Hızlanmış lineer büyüme kızlarda pübortal başlangıcın ilk bulgusu olarak görülebilir. Bununla birlikte kilo alımında ve vücut yağ oranında artış saptanır. Pübortal gelişim ve menarş arasında süre değişkenlik gösterse de Tanner Evre 2 meme gelişimi saptanması ve menarş arasındaki ortalama süre 2 yıldır. Menarş yaşı kemik gelişimi ve lineer büyüme ile direkt ilişkilidir (2).

Meme gelişimi püberte prekoksun ilk bulgusu olarak ortaya çıkabildiği gibi sadece meme gelişiminin gözlemlendiği, reproduktif sistemin aktivasyonunun başlamadığı prematür telarş olarak da karşımıza çıkabilir. Püberte prekoks – prematür telarş ayrımı lüteinleştirici hormon salgılatan

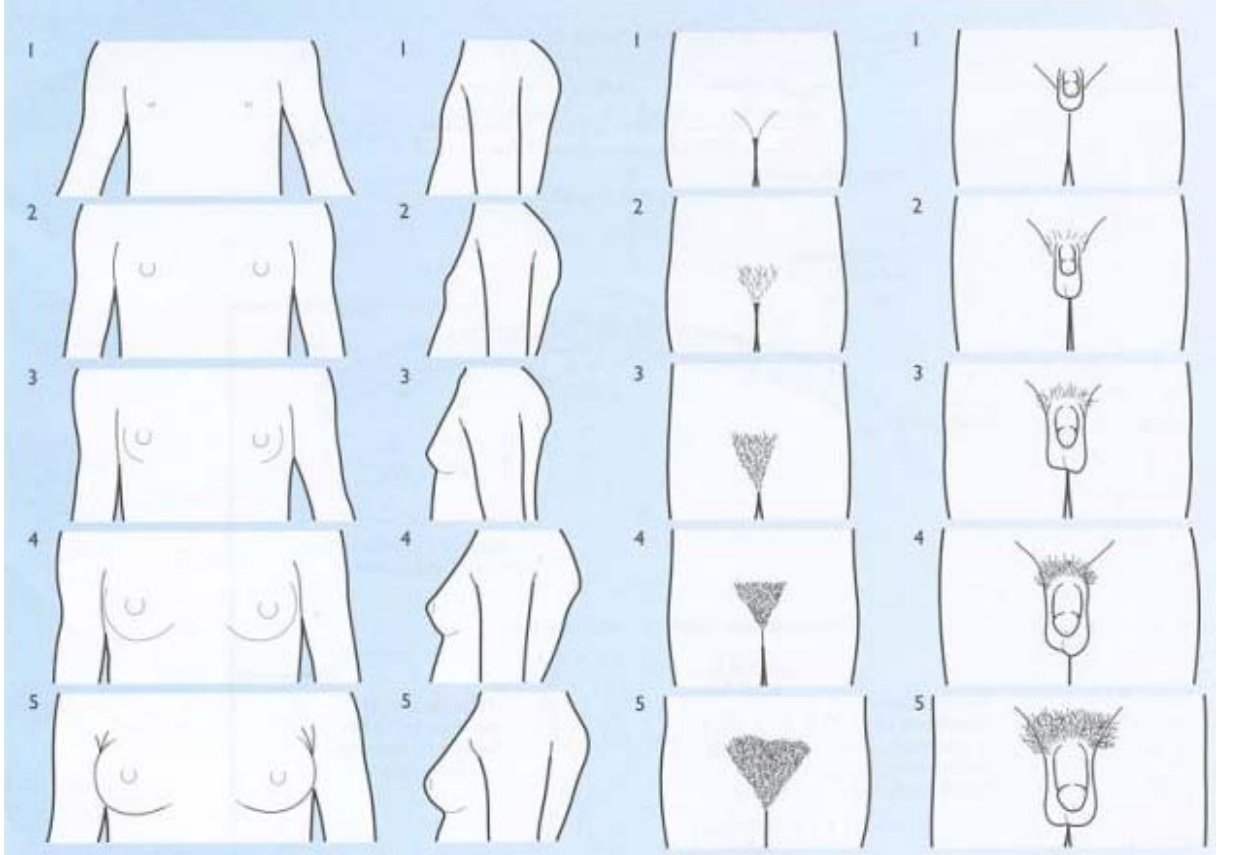
hormon (LHRH) testi ile yapılmaktadır. İzole prematür telarşın klinik izlemde %15-20 oranında püberte prekoksya dönüşebildiği bilinmektedir.

Çalışmamızda püberte prekoks ve prematür telarş tanısı almış kız hastaların antropometrik verilerinin değerlendirilmesi, verilerin hasta grupları ve prepübortal sağlıklı grup ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Hastalar püberte prekoks ve prematür telarş ayırıcı tanısında kullanılan LHRH testi ve pelvik ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Püberte prekoks, prematür telarş ve sağlıklı kontrol grubu olgularına polisomnografi sırasında REM dönemi belirlenerek bu dönemde alınan kan örneklerinde prolaktin, kisseptin, leptin, GABA ve glutamat düzeylerinin saptanması, ayırıcı tanıda kullanılabilirliğinin gösterilmesi planlanmıştır. Uyku profili ile uyku ve pübortal aktivasyonda rol oynayan kisseptin, leptin, GABA ve glutamat düzeylerinin ilişkisi araştırılmıştır. Böylece gerçek hormonal pübortal aktivasyonu olan kızlarla, meme gelişimi başlayıp hormonal aktivasyonu olmayan ve aynı yaşta olup püberte bulguları olmayan kızlar arasında, pübertyi başlatan genetik ve biyokimyasal belirleyiciler ve uyku özellikleri açısından fark olup olmadığını belirlemek ve bu sonuçları hem pübertenin başlamasına etkili faktörlerin belirlenmesi hem de ayırıcı tanıda katkı sağlanması planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ergenlik Fizyolojisi

Püberte, büyümenin hızlandığı, reproduktif özelliklerin kazanıldığı çocukluk döneminden erişkinliğe geçiş dönemidir. Kızlarda meme gelişimi izlenirken her iki cinsiyette gonadotropin ve seks steroidlerinin salınımında artış meydana gelir (1,2,7,8). Bu dönemdeki meme gelişimi , pubik kıllanma, genital organ gelişimi gibi fiziksel değişiklikler Tanner evreleme sistemi kullanılarak tanımlanır (9).



Şekil-1: Tanner Evreleme sistemi

Puberte başlangıcında GnRH atım jeneratör sistem aktivasyonu anahtar rol üstlenmektedir. Birbirleriyle bağlantılı olan, senkronize bir şekilde pulsatil aktivasyon gösteren, hipotalamustaki bu nöronlar topluluğunun çalışması hakkında bilinenler oldukça sınırlıdır. Bu atım jeneratörünün kontrolü inhibitör ve eksitatör faktörler arasındaki kompleks ilişki ile açıklanır. Bu sistem gonadlardan bağımsız olarak çalışmaktadır (8,10) .

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda pübortal aktivasyonda beslenme ve çevresel kimyasalların en az etnik ve genetik fatörler kadar önemli olduğu gösterilmiştir. Genetik faktörler puberte başlangıcında oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Afrika-Amerika'lı kızlarda menarş yaşı 12.2 saptanmışken Kafkasya'da menarş yaşı 12.9'dur (11). Sosyoekonomik faktörler elimine edildiğinde etnik farklılıkların oldukça önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Püberte başlangıç yaşının %50-80 oranında genetik faktörlerin etkisinde olduğu düşünülmektedir. Pübertenin başlatılmasında etkisi olan bir çok gen saptanmıştır. Bunlardan en iyi bilineni GnRH oluşturan nöronların olfaktor plaktan hipotalamusa göçünü kontrol eden *KAL-1* genidir. X kromozomunda yer alan bu genin yokluğunda hipogonadotropik hipogonadizme eşlik eden anosmi/hiposmi ile ortaya çıkan Kallman Sendromu izlenir (12).

Pübortal aktivasyon; GnRH nöron ağları üzerindeki transsinaptik değişimleri ve eksitatör aminoasitleri içeren ileti yolundaki olgunlaşmayı gerektirir. GnRH , 10 aminoasitten oluşmuş bir peptiddir. GnRH salınımının kontrolü birçok gen tarafından kontrol edilir. Bunlar; fibroblast büyüme faktör reseptörü 1 (FGFR-1), GnRH reseptörü (GNRHR), GPR54, leptin ve reseptörü, steroidojenik faktör 1 (SF-1), X kromozomu üzerinde adrenal hipoplazi kritik bölgesinde doz duyarlı cinsiyet dönüşüm geni-1 (DAX-1), nazal embriyonik lüteinizan hormon salgılatan hormon faktör (NELF)' dir (13,14,15).

Kispeptin - GPR54 sinyal kompleksi GnRH nöronlarının pübortal aktivasyonunda oldukça önemli bir role sahiptir. *Kiss-1* gen ürünü olan kispeptin hipotalamusta sentezlenir. G proteini bağlı GPR54 reseptörüne

bağlanır. Bu sistemi inaktive edici mutasyonların varlığında hipogonadotropik hipogonadizmin oluşması, Kisspeptin - GPR54 sinyal kompleksinin pübertenin başlamasında temel rol oynadığını gösterir (14-18). Bunun tersi olarak aktive edici mutasyonlarda ise erken pübertal gelişim oluşmaktadır (19).

Beslenme durumu ve püberte arasındaki ilişki oldukça iyi bilinmektedir. Kronik hastalıklar ve malnutrisyon gecikmiş pübertenin önemli nedenlerindedir. İlimli obezite erken menarş ile ilişkili bulunurken patolojik obezite gecikmiş menarş nedenlerindedir (20,21).

Pübertenin başlaması transsinaptik ve nöronal-gliyal bağlantılardaki koordine değişiklikleri kapsar. En önemli inhibitör sistem γ -aminobütirik asit (GABA) ve opioidergik sistemler, en önemli eksitator sistemler ise glutamat ve kisspeptin sistemidir (22,23).

Leptin beslenme ve üreme sistemi ile oldukça ilişkilidir. Leptin eksikliği obezite ve gonadotropin eksikliği ile sonuçlanır. Paradoksik olarak uzun süreli leptin maruziyeti ise GnRH salınımında down regülasyona neden olur. Leptin hipotalamusta iştahı azaltarak ve gonadotropin sekresyonunu artırarak etki gösterir. Kan leptin düzeyleri çocukluk döneminde giderek artmaya başlar ve püberte döneminde özellikle kızlarda daha belirgin olmak üzere en yüksek düzeylerine ulaşır (24-26).

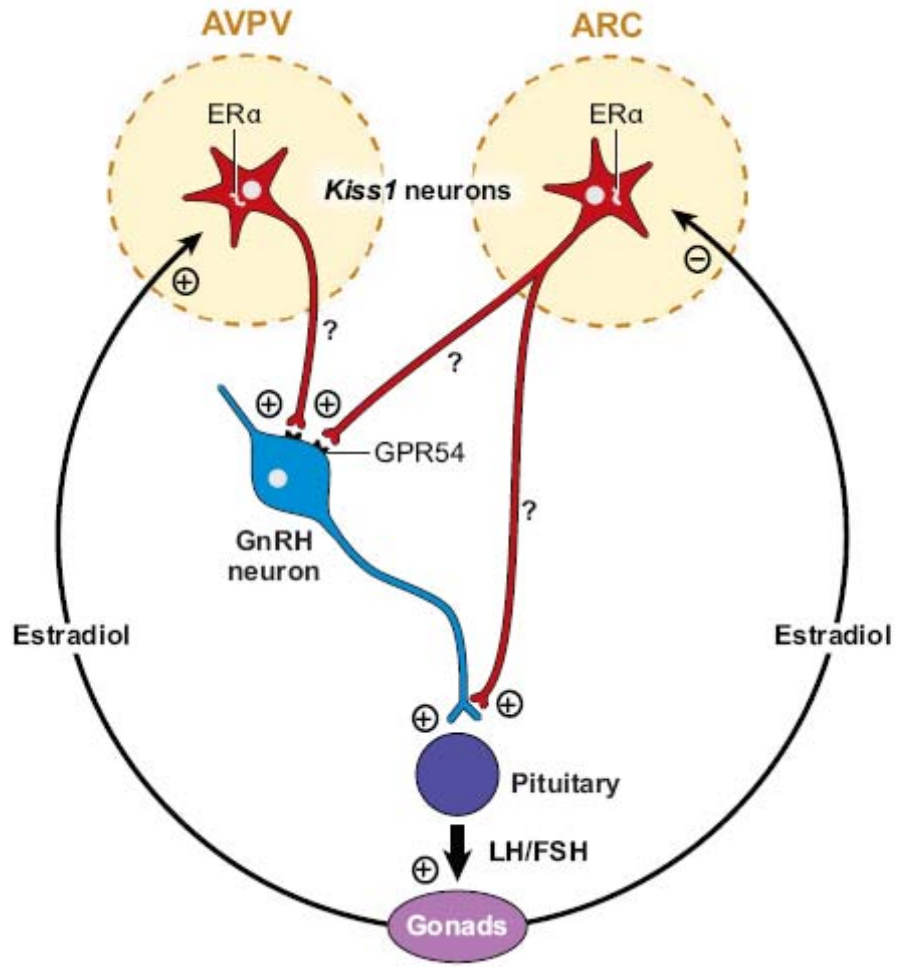
Leptinin GnRH atım jeneratör üzerindeki direkt etkisi halen bilinmemektedir. Fakat yapılan çalışmada; leptin düzeyleri düşük iken uygulanan kisspeptin sonrasında lüteinleştirici hormon (LH) sekresyonunun varlığı pubertal gelişim sürecinde ikisinin ters etkili olduğunu düşündürmektedir (27).

2.2. Kisspeptin/GPR54 Sistemi

Kiss-1 geninin ilk ürünü 145 aminoasitten oluşan bir peptiddir. Bu peptid daha sonra metastin olarak da bilinen 54 aminoasitten oluşan daha kısa bir peptide dönüşmektedir. Metastinin kanser hücrelerindeki metastazı inhibe ettiği bilinmektedir. Metastinden ise daha sonra kisspeptin -10, kisspeptin-13 ve kisspeptin-14 oluşmaktadır (28,29).

Bir G protein bağlı reseptör olan kisseptin reseptörü GPR54, ilk olarak 1999 yılında ratlarda saptanmıştır. Özellikle beyinde bulunmakla birlikte yapılan çalışmalarda pankreas, yağ dokusu, overler, plasenta dokusunda da varlığı gösterilmiştir (29,39). Lee ve arkadaşları GPR54 reseptörlerinin %45 oranında galanin reseptörleri ile benzer yapıya sahip olduklarını göstermiştir (31).

Yapılan çalışmalarda kisseptinlerin GnRH salınımını arttırarak gonadotropin salınımını arttırdığı gösterilmiştir (32). Kisseptin özellikle ArN ve Anteroventral Periventriküler nükleusta (AVPVN) sentezlenmektedir. Östradiol ve testosteron, ArN'taki kisseptin sentezini upregüle ederken AVPVN' ta downregülasyondan sorumludur. Böylece ArN' taki kisseptin nöronlarının negatif feedback mekanizmadan sorumlu olduğu sonucu çıkarılabilir.



Şekil 2.2: Kiss-1 nöronlarının GnRH salınımı üzerine pozitif ve negatif feedback etkisi

Kiss-1 eksprese eden nöronların GnRH sekrete eden nöronların üzerine pozitif ve negatif yönde etkileri bulunmaktadır. Kisseptin GnRH salgılanmasını GPR54 reseptör sistemi üzerinden uyarmaktadır. Bunun sonucunda hipofizer gonadotropin sekresyonu ve sonucunda da seks steroidlerinin sekresyonu oluşmaktadır. Östrojenin ArcN'ta bulunan Kiss-1 nöronlarını uyarması ile GnRH salınımı üzerinde negatif etkisi bulunmaktadır. AVPVN' de bulunan Kiss-1 nöronları üzerinde ise östrojenin GnRH ve dolayısıyla gonadotropin ve seks steroidlerini arttırıcı etkisi bulunmaktadır.

DeRoux ve arkadaşları ile Seminara ve arkadaşları 2003 yılında infertilite tedavisi üzerine yaptıkları insan çalışmalarında, GPR54' ün

homozigot mutasyonlarının idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (17,18). GPR54 mutasyonuna sahip erkeklerde küçük testisler, kemik gelişiminde gerilik, düşük gonadotropin ve seks hormon düzeyleri saptanmıştır. Bu bulgular GPR54' ün normal pübertal gelişimin başlatılmasında ve devamında gerekliliğini düşündürmüştür.

Yapılan genetik çalışmalarla 17. ayda sporadik idiyopatik santral püberte prekoks tanılı erkek hastada, KISS1 geninin 3. ekzonunda prolin yerine serin geçmesi (p.P74S) ile sonuçlanan heterozigot c.C369T değişimi saptanmıştır. Prolin sahip olduğu halka yapısını sağlayan nitrojen atomu nedeniyle polipeptid zincir yapısında oldukça keskin bir geçiş sağlamaktadır. Prolin kaybı bu yapıda oldukça önemli değişiklikler oluşturmaktadır. Bunun sonucu oluşan aktivasyon mekanizması ise artmış stabilizasyon ve azalmış degradasyona bağlı artmış protein biyoyaralanımı ile açıklanmıştır. Diğer bir varyant ise sporadik santral püberte prekoks tanısıyla çalışmaya dahil edilen iki kız hastada yine 3. ekzonda histidin yerine aspartik asit geçmesiyle sonuçlanan homozigot c.417C →G olarak saptanmıştır (33).

Kisspeptin - GPR54 sisteminin pübertal gelişimde tetikleyici bir role mi sahip olduğu yoksa oldukça karmaşık olan bu yapıda görev alan nörotransmitter ve hormonlardan biri olarak mı görev yaptığı halen araştırılmaktadır (28). Yapılan in vivo çalışmalarda gösterilmiştir ki hipofizer Kiss-1 mRNA ve GPR54 düzeyleri steroid hormonlar arafından regüle edilmektedir. Dişilerde overiektomi sonrası Kiss-1 mRNA düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptanırken 17β-östradiol kullanımı ile bu düşüşün engellendiği gösterilmiştir (34).

Hipotalamusta özellikle AVPVN'de ve hipofizde östrojen ile indüklenen kisseptin sekresyonu, kisseptin tarafından arttırılan GnRH bağımlı gonadotropin salınımını ve gonadotroplarda GPR54 ve GnRH reseptör sayısını arttırmaktadır. Bu da kisseptinin gonadotropin sekresyonundaki fizyolojik rolünü bize açıklamaktadır (14,28,32,35).

Bir çalışmada kisseptinin, prepübertal ratlarda LH ve FSH sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Buna karşılık prepübertal ve erişkin karşılaştırmalı yapılan hayvan deneylerinde LH stimülasyonunun prepübertal

grupta daha zayıf olduğu gösterilmiştir. Bu kipeptin yolağının püberte öncesi tam aktivasyonda çalışmadığını göstermektedir (36-38). Kipeptin ve GPR54 , hipotalamustaki maksimum düzeyine pübortal dönemde ulaşmaktadır (8). Çalışmalarda pübortal gelişim süresince kipeptin tarafından GnRH salınımının aktive olduğu, GnRH 'nın kipeptine duyarlılığının ise giderek artış gösterdiği gösterilmiştir (39).

Bununla birlikte kronik intraserebroventriküler kipeptinin dişi ratlarda erken püberteyi başlattığı, seks steroidlerinin üretimini arttırdığı, uterin volümü arttırdığı gösterilmiştir (40).

Yapılan hayvan deneylerinde devamlı kipeptin infüzyonu sonrasında LH sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Kastre edilmiş, hipofiz bezi GnRH ile uyarılmış ergen erkek maymunlarda, devamlı intravenöz kipeptin-10 infüzyonunun LH sekresyonunu uyardığı, pik düzeylerine ise infüzyondan 1-2 saat sonra ulaştığı gösterilmiştir. İnfüzyonun devamı sonrasındaki 12 saat içinde ise LH düzeyinin bazal değerlerine döndüğü gösterilmiştir. Devamlı infüzyonun dördüncü gününde ise GnRH 'nın LH ekresyonunu stimüle edici etkisi devam ederken kipeptin - GPR54 reseptörlerinde desensitizasyon saptanmıştır (41). Buna karşılık aralıklı kipeptin-10 infüzyonunun 48 saat süre ile GnRH tarafından uyarılan pulsatil LH ve FSH salınımını sağladığı gösterilmiştir (32).

Navarro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle hipotalamusta saptanan Kiss1 mRNA düzeylerinin erkek farelerde testosteron, dişi farelerde ise östrojen tarafından negatif feedback ile düzenlendiği gösterilmiştir (42). Gonadektomi uygulanan deneklerde Kiss1 mRNA düzeylerinde artış saptanırken seks steroidlerinin uygulanması ile bu etkinin geriye döndüğü gösterilmiştir.

ArN' da yer alan Kiss1 nöronları GnRH/LH sekresyonunun negatif feedback ile düzenlenmesinden sorumlu iken, AVPV nükleusta yer alan Kiss1 nöronları östrojenin pozitif feedback etkisinden sorumludur (34,35,43-45).

2.2.1 Kisspeptin/GPR54 Sistemi – Leptin ilişkisi

Leptin, yağ hücreleri tarafından üretilen hipotalamustaki reseptörüne bağlanarak iştahı azaltan hormondur. İnsanlarda saptanan leptin eksikliğinde pübertal gelişimde gecikme saptanırken leptin replasmanı sonrasında gonadotropin piklerinin oluştuğu gözlenmiştir. Leptin yağ kütlesi ve enerji depoları hakkında bilgilendirme görevi üstlenmektedir, arkuat nükleusta Kiss 1 transkripsiyonunu uyarmaktadır(1,28,46,47).

Üreme fonksiyonları mevcut enerji durumu ile oldukça ilişkilidir. Açlık, aşırı egzersiz, laktasyon reproduktif aksı inhibe etmektedir. Bu durum pübertal başlangıcın gelişmesi ya da mevcut pübertal gelişimin duraklaması şeklinde olabilir. Nutrisyonel durum ile reproduktif sistem arasındaki bağlantı periferik dokulardan salınan hormonlar özellikle leptin ve insülin tarafından kontrol edilmektedir (28,46).

Açlık durumunda hipotalamik düzeyde GPR54 mRNA düzeyleri artış göstermektedir. Bu da açlık durumundaki hayvanlarda HHG aksta artmış kisseptin duyarlılığının bir göstergesidir. Açlık durumundaki hayvanlarda serum leptin düzeyleri düşmektedir. Leptin, kisseptin gibi kötü beslenme durumundaki hayvanların LH salınımını daha potent bir şekilde uyarmaktadır (46).

Fare deneyleri sonucunda ise leptinin kisseptin regülasyonunda direkt etkili olduğu düşünülmektedir. Çünkü AcN' ta Kiss-1 eksprese eden nöronların %40'ının aynı zamanda leptin reseptörlerinin mRNA 'sını da eksprese ettiği gösterilmiştir (47).

GnRH sekresyonu yapan insan nöroblast hücreleri ile yapılan in vitro çalışmada, androjen ve leptinin Kisseptin - GPR54 ekspresyonunu arttırdığı gösterilirken, östrojenin bu sistem üzerine negatif etkili olduğu gösterilmiştir (48). Bu sonuç daha önce yapılan, gonadektomi sonrasında yükselmiş Kiss-1 mRNA düzeylerinin saptandığı hayvan deneyleri ile benzerlik göstermektedir (49).

2.3. Eksitatör aminoasitler ve pübertal gelişime etkileri

Ön hipofiz hormonlarından olan LH ve FSH salınımının düzenlenmesinde eksitatör aminoasitler tarafından sağlanan nörotransmisyon oldukça önemlidir. Arkuat nükleus, supraoptik nükleus, paraventriküler nükleus, preoptik alan gibi hipotalamusun nükleuslarında özellikle presinaptik alanda, glutamat, aspartat gibi eksitatör nörotransmitterler oldukça büyük konsantrasyonlarda bulunmaktadır (22,23,50,51). Eksitatör aminoasitler metabolik etkilerini iyonotropik ve metabotropik reseptörler üzerinden göstermektedir. İyonotropik reseptörler; NMDA, kainat ve DL- α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropiyonik asit (AMPA) reseptörlerinden oluşmaktadır. Etkilerini Na^+ , K^+ , Ca^{2+} iyon kanalları ile göstermektedirler. Metabotrop reseptörler ise G-Protein tarafından uyarılan intraselüler Ca^{2+} salınımı ve adenilat siklaz aktivasyonu ile etkisini gösterir (22,23,51-54).

Glutamat uygulanmasıyla, NMDA ya da kainat reseptörlerinin uyarılması ile GnRH üzerinden LH salınımı sağlanmaktadır. NMDA reseptörlerinin Preoptik alanda, AMPA ve Kainat reseptörlerinin ise Arcuat nukleusta daha yoğun bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda eksitatör aminoasitlerin prolaktin, ACTH, büyüme hormonu, oksitosin ve vazopresin gibi diğer hipofizer hormonların salınımında ve sirkadyen ritmin sağlanmasında etkili olduğu gösterilmiştir (22).

Püberte döneminde GnRH'ın glutamata karşı artmış duyarlılığı yanında hipotalamusta artmış glutaminaz aktivitesi de saptanmıştır. Pübertal gelişim süresince glutamaterjik ve GABAerjik regülasyon sisteminin birbiri ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.4. Püberte prekoks ile uyku ilişkisi

Uyku vücudun önemli fonksiyonlarından biridir. Uyku sırasında hormonal ve nöronal değişiklikler ortaya çıkar. Uyku sırasında oluşan hormonal değişiklikler canlı için önemli olan bazı fizyolojik işlevlerin bozulmasına neden olur. Uykunun çeşiti evreleri vardır ve bu evreler sırasında bazı değişiklikler ortaya çıkar. Uykunun evrelerinin süresinin, uyku sırasındaki episod sayısının ve uykunun etkinliği gibi faktörlerin bazı

fizyolojik fonksiyonların oluşmasında önemli oldukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Çocuk ve adolesanda yaşla birlikte total uyku süresinde azalmanın olduğu pek çok çalışmada vurgulanmıştır (55). Uykunun özellikle yavaş dalga dönemi yaştan negatif etkilenmektedir. Uykunun 2. evresi ve hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) dönemi de özellikle yüzde olarak yaştan etkilenmektedir. Yaş ilerledikçe uykunun 1. ve 2. evresinde anlamlı artış, REM döneminde ise azalış söz konusudur.

Uykunun özellikleri hayatın en önemli dönemlerinden biri olan puberte döneminde de değişiklikler göstermektedir. Puberte evreleri ilerledikçe uykunun yavaş dalga evresinde azalma görülmektedir. Puberte öncesinden matürasyona geçildiğinde bu azalmanın yaklaşık % 40 oranında olduğu görülmüştür. Gece uyku süresi ve uykunun REM döneminde pubertal evreler ilerledikçe herhangi bir değişiklik görülmemektedir (56). Hem pubertal gelişimde hem de uykunun düzenlenmesinde çok sayıda hormon rol oynamaktadır. Uyku ve puberte arasında ilişki olup olmadığı kesin değildir. Puberte döneminde ortaya çıkan büyüme atağını yöneten faktörlerden biri uyku değişiklikleri olabilir. Puberte sırasında uyku süresi, uykusuzluk sıklığı, uyumama gayreti ve etkisiz uyku gibi uyku parametrelerinde değişiklikler söz konusu olabilir. Cinsler arasındaki uyku parametrelerindeki farklar da cinsler arasındaki davranış ve büyüme parametrelerindeki farkları ortaya çıkarabilir. Kızlar arasında puberte evrelerinin ilerlemesiyle uyku problemlerinde erkeklere göre anlamlı artış görülmektedir. Knutson'a göre puberte evreleri ilerledikçe hem erkeklerde hem de kızlarda uyku sürelerinde anlamlı kısalma olmaktadır. Uyku süresi ve büyüme hızı arasında ilişki yoktur (57).

2.5. Puberte Prekoks

Kızlarda 8 yaşından önce meme gelişiminin başlaması, 8 yaşından önce pubik kıllanmanın başlaması ya da 9.5 yaşından önce menstrüel siklusların başlaması olarak tanımlanır (1,2,8). Aktiflenen hormon sistemine göre farklı klinik durumlar şeklinde karşımıza çıkabilir. Puberte prekoks (PP) sekonder seks özelliklerinin gelişmesi, erişkin son boyda gerileme, vücut yağ dağılımının değişimi ve psikososyal değişiklikleri kapsar.

Kız çocuklarında daha sıklıkta görülmektedir. İlerleyen dönemde yol açtığı boy kısalığı, psikosozal problemler ve artmış östrojen maruziyetine bağlı artmış meme kanseri riski nedeniyle erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir (1,2,58,59).

Püberte prekoks gerçek (santral/gonadotropin bağımlı) püberte prekoks ve yalancı (periferik/gonadotropin bağımsız) püberte prekoks olmak üzere iki ana grupta değerlendirilmektedir. Gerçek püberte prekoksda HHG aksının aktive hale geçmesine bağlı olarak folikül stimule eden hormon (FSH) ve LH sekresyonu olmakta bunun sonucu olarak artan seks steroidlerinin etkisi ile pubik kıllanma ve meme gelişimi izlenmektedir. Yalancı püberte prekoksda ise eksojen yada endojen seks hormonu düzeylerinde artış nedeniyle HHG aks aktif hale geçmeden sekonder seks özelliklerinin geliştiği grubu kapsamaktadır (1,2,8,58,59).

2.5.1 Santral (gerçek) püberte prekoks:

HHG aksın aktivasyonunun erken gelişmesine bağlı izoseksüel ergenlik gelişimi ile sonlanmasıdır. Görülme sıklığı 1/5000-1/10000 arasında değişmekle birlikte kızlarda erkeklere göre 20 kat daha fazla görülür. Kızlarda saptanan gerçek püberte prekoksun %95'i idiyopatikdir (1,2,8,57,59). Bu oran erkeklerde %50'dir. Çoğu olgu sporadik olmakla birlikte ailesel olguda bildirilmiştir.

Tablo-2.5.1.1: Santral püberte prekoks nedenleri

1. Konstitüsyonel
2. İdiyopatik gerçek püberte prekoks
3. SSS Tümörleri
 - Hipotalamik hamartom
 - Gliom
 - Astrositom
 - Kraniofarenjioma
4. Diğer SSS patolojileri

- Post enfeksiyöz (menenjit, ensefalit, abse)
- Kafa travması
- Granülom
- Hidrosefali

5. Periferik püberte prekoksia sekonder

Kızlarda ilk belirti meme gelişimidir. Pubik kıllanma da aynı anda başlayabilir ancak genellikle daha sonra belirginleşir. Dış genital yapıların matürasyonu, aksiller kıllanmanın belirlenmesi ve menstrüasyon başlaması şeklinde bir sıra izler.

Etkilenen kız ve erkeklerde boy, ağırlık ve kemik olgunlaşması ilerdir. Kemik olgunlaşmasındaki hızlanma epifizlerin erken kapanması ile sonuçlanarak, final boyun beklenenden kısa olmasına neden olur. Tedavisiz kızların üçte biri, erkeklerin yaklaşık yarısında erişkin boy 5. persentilin altında kalır. Mental gelişim genellikle takvim yaşına uygundur. Duygusal dalgalanmalar sıktır, ancak ciddi psikolojik problemler nadir görülür.

Klinik süreç değişken olmakla birlikte pubertal ilerlemede üç ana patern görülebilir. Özellikle 6 yaşından küçük kızlarda ve erkeklerin çoğunda, potansiyel boy kaybıyla sonuçlanan hızlı fiziksel ve kemik olgunlaşması ile karakterize hızlı ilerleyen PP vardır. Özellikle 6 yaş üzeri kızlarda ise kemik olgunlaşması ve lineer büyümenin paralel gittiği yavaş ilerleyen varyant görülür, bu olgularda boy etkilenmez. Kızların küçük bir kısmında spontan gerileme gösteren veya ilerlemeyen santral PP görülür. Tedavi kararı vermeden önce seksüel gelişimin doğal sürecindeki bu farklılığın da dikkate alınması gerekir.

Hastaların tanısında bazal ve uyarılmış seks steroidleri ve gonadotropinler ölçülür. Erkeklerde testosteron düzeyinin 20 ng/ml, kızlarda östradiol düzeyinin 12 pg/ml üzerinde çıkması pübertal gelişimi gösterir (60,61). Bazal LH düzeyi immünoflorometrik assay (IRMA) ile $\geq 0,6$ mIU/mL ve immünokemiluminometrik assay yöntemi (ICMA) ile $\geq 0,3$ mIU/mL

olduğunda pübortal kabul edilir. Bu düzeylerin prepübortal saptanması tanıyı dışlatmaz (62). Bu durumda kesin tanı için GnRH uyarısına LH ve FSH yanıtları değerlendirilir. LH düzeyi IRMA ile $> 6\text{mIU/mL}$, ICMA ile $> 5\text{mIU/mL}$ ise pübortal yanıt olarak kabul edilir. Uyarıya LH baskın yanıt alınması ve bunu yansıtan LH/FSH oranı tanıda önemlidir. Gerçek erken pübortede bu oran LH/FSH > 1 'dir. Prematür telarşlı (PT) olgularda uyarı sonrası FSH baskın yanıt elde edilir (61-63).

Özellikle pubik kıllanması olmayan kızlarda, östradiol düzeyi >30 pg/ml olan kızlarda, 6 taşından küçük kızlarda ve tüm erkek çocuklarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile organik nedenli santral PP ekarte edilmelidir (1,2,8,64). Bununla birlikte nörolojik belirti ve bulgusu olmayan çocuklarda, püberte prekoksya neden olan SSS lezyonları nadiren malign karakterlidir ve çok nadir cerrahi müdehale gerektirirler.

Ayırıcı tanıda gonadotropin bağımlı izoseksüel PP nedenleri düşünölmelidir. Kızlarda over tümörleri, otonom fonksiyon gösteren over kistleri, feminizan adrenal tümörler, McCune Albright sendromu ve eksojen östrojen kaynakları ön planda iken, erkek çocuklarda konjenital adrenal hiperplazi, adrenal tümörler, Leydig hücreli tümörler, koryonik gonadotropin üreten tümörler düşünölmelidir (1,2,8).

Hastaların tedavisinde GnRH analogları kullanılmaktadır. Aktivasyonu başlatan pulsatil salınımı baskılamak amaçlı daha uzun ve daha potent etkili olan GnRH analogları endojen GnRH' nın stimölatör etkisine karşı hipofizer gonadotropik hücreleri desensitize eder ve santral püberte prekoksün ilerlemesini etkili bir şekilde durdurur (64).

Tedaviye bağılı olarak uzama hızında azalma olur ve genellikle yaşa uygun değerlere iner. Bununla birlikte kemik olgunlaşma hızı da azalır (65). Özellikle kemik yaşı çok ilerlemiş bazı çocuklarda büyüme hızında belirgin bir düşüş ve kemik olgunlaşmasında tam bir durma görölebilir. Tedavi ile öngörölen boyda artış sağlanabilmesine rağmen hastaların epifizleri kapandıktan sonra gerçek erişkin boyları hedef boya göre (anne ve baba boyuna göre) 1 standart deviasyon skoru (SDS) daha geridir. Kızlarda meme

gelişimi Tanner evre 2-3 olanlarda gerileyebilir. Daha sık olarak da evre 3-4 olanlarda meme boyutu değişmeden kalır hatta yağ dokusundaki ilerlemeye bağlı olarak bir miktar artabilir. Kızlarda pubik kıllanmanın tedavi süresince aynı kalması veya hafifçe ilerlemesi, adrenal androjenlerinin kademeli artışının bir göstergesidir. Eğer varsa menstrüasyon kesilir. Pelvik USG' de over ve uterus boyutlarında azalma gözlenir (66).

Tedavinin etkinliği serum seks hormon konsantrasyonunun prepübertal düzeye düşmesi ile gösterilir. Serum LH ve FSH konsantrasyonları 1IU/L'nin altına düşmesine rağmen, nadiren LH düzeyi prepübertal düzeylere dönebilir. Tedavi devam ettiği sürece serum LH ve seks hormon düzeyleri baskılı kalır. Ancak tedavi kesildiğinde püberte hızla yeniden başlar. Kızlarda menarş ve ovulatuvar sikluslar genellikle tedavi kesildikten sonra 6-18 ay içinde gerçekleşir (65,67).

2.5.2. Periferik (yalancı) püberte prekoks:

Santral püberte prekokssta olduğu gibi HHG aksı aktive olmadığı için gonadotropinler yükselmez. Klinik bulgulara göre izoseksüel ve heteroseksüel olarak sınıflandırılabilir.

Tablo 2.5.2.1: Kızlarda Periferik Püberte Prekoks Nedenleri

İzoseksüel Püberte Prekoks:

1. Foliküler kist
2. Over tümörleri (granuloza hücreli tumor, lipoid tumor, kistadenom, over karsinomu, gnadoblastom)
3. Adrenal tümörler
4. Eksojen östrojen maruziyeti

Heteroseksüel Püberte Prekoks:

1. Konjenital adrenal hiperplazi (21- hidroksilaz, 11 – hidroksilaz, 3-β-OH steroiddehidrogenaz eksikliği)
2. Virilizan adrenal neoplaziler
3. Virilizan over neoplazileri

2.5.2.1. McCune Albright Sendromu:

PP tanısıyla izlenen kızların %5'ini oluşturur. Vücudun çeşitli yerlerinde çeşitli büyüklüklerde kafeola lekeleri ve iskelet sisteminde fibröz displazi ile ilişkili bir sendromdur. Erken menarş bu sendromun ilk klinik bulgusu olabilir. İskelet sistemine ait bulgular pübertenin başlangıcını takip eden süreçte gelişebilir (68). Püberte prekoks kızlarda daha sık bildirilmiştir. Olguların çoğu sporadiktir. McCune Albright Sendromu tanısıyla takip edilen hastalarda bilateral adrenal hiperplazi, hipertiroidi, hiperparatiroidi, akromegali ve prolaktinoma gibi hiperfonksiyon gösteren endokrinopatilerin görülme sıklığında artış saptanmıştır (68,69). Siklik adenozin monofosfat oluşumunu uyaran G proteinini kodlayan gendeki mutasyon sonucu oluşur. Erken pübertal gelişim otonom fonksiyon kazanan over folikül kistlerinden salınan artmış östrojen ile açıklanmaktadır. Kemik matürasyonu pübertal düzeye ulaştığında gonadotropin sekresyonu başlayarak gerçek PP gelişimi başlar.

Bu hastalarda pübertal ilerleme değişkendir. Fonksiyone olan over kistleri spontan olarak regrese olabilir. Östradiol sekresyonunun devam ettiği durumlarda testolakton gibi aromataz inhibitörleri ile periferik östrojen yapımı engellenebilir.

2.5.2.2. Ekzojen östrojenler:

Ekzojen östrojenler diyet ya da kozmetik ürünler ile alınabilir. Özellikle areolada koyu pigmente değişikliklerin varlığında stilbesterol gibi bir sentetik östrojen alımı sorgulanmalıdır (70).

2.5.2.3.Overe ait patolojiler:

Overlere ait patolojiler sonucu artmış östradiol salınımı, sekonder seks karakterlerinin oluşması ile sonuçlanır. Çocukluk döneminde bu grubun büyük kısmını folikül kistleri oluşturur. Bu çocuklarda pulsatil gonadotropin salgısının yokluğu ve GnRH agonistleri ile pübertenin baskılanamaması tipiktir. Bu kistler spontan regrese olabileceği gibi boyutlarında zaman içinde artış da saptanabilir.

Foliküler kistler ve neoplazmların ayırımını yapmak oldukça zor olmakla birlikte neoplazilerde östrojen düzeyleri daha yüksek saptanmaktadır. Granülosa –Teka hücreli tümörler püberte prekoks ile ilişkili over neoplazilerinin en sık nedenidir (71,72). Yine püberte prekoks nedeni olarak bildirilen gonadoblastom, teratom, kistadenom ve over kanserleri bildirilmiştir (68).

2.5.3. Normal varyant püberte:

Her ne kadar evre 2 meme gelişimi, pubik kıllanma ve menarştan önce oluşsa da bu basamaklar arasındaki bazı varyasyonlar normal sınırlarda kabul edilmektedir. Adrenarş ve gonadarş arasındaki bağlantının sağlanamamasına bağlı olarak pubik kıllanmanın meme gelişiminden önce oluşması bunlardan biridir.

Tek taraflı meme gelişimi oldukça sık görülen bir varyanttır. Diğer meme gelişiminin başlangıcı ile arasında iki yıla kadar zaman olabilir. Bunun erişkin dönemde devam eden asimetri ile ilişkili bir fenomen olduğu düşünülmektedir (58,73).

2.5.3.1. Prematür Telarş:

Diğer seks steroidlerine bağlı bulgular saptanmadan 8 yaşından önce izole meme gelişiminin saptanmasıdır (74,75). Hipofizer-ovaryen aksın idiyopatik olarak hiperfonksiyon göstermesi ile ilişkilendirilmiştir. FSH düzeyleri prepübortal düzeyin üst sınırına yakın izlenir. Bazal ve GnRH ile uyarılmış FSH düzeyleri yüksek saptanırken LH düzeyleri normal sınırlardadır. Overlerin USG ile incelenmesinde antral foliküller artmış olarak

izlenir (60,74). Bununla birlikte boy uzama atağı, ilerlemiş kemik yaşı ve menstrüel siklusların başlangıcı bu hastalarda izlenmez (1,2,8).

Bununla birlikte prematür telarşın geçici hiperfonksiyon gösteren over kistlerinin, komplet erken pübertenin ve polikistik over sendromunun ilk bulgusu olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

PT insidansı yaşamın ilk yılında en yüksek saptanırken bu oran ilerleyen yıllarda düşmektedir. Yaşamın beşinci yılından sonra ise insidansta hafif bir yükseliş gözlenmektedir (76).

Prematür telarşın püberte prekoksya dönüşümü halen tam olarak gösterilebilmiş değildir. Bazı çalışmalarda prematür telarşlı olgularda normal pübertal gelişim izlenirken diğer çalışmalarda PT' in püberte prekoksya dönüşüm oranı %10-%18 olarak saptanmıştır (76-79).

Prematür telarş fizyopatolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. HHG aksın parsiyel aktivasyonu sonucu artmış FSH sekresyonu, meme dokusunda artmış östrojen duyarlılığı over kisti kaynaklı östradiol salınımı, adrenal kaynaklı östrojen prekürsörlerinin artmış üretimi diyette artmış östrojen içeriği ve soya bazlı formulalar sorumlu tutulmaktadır (74,80-84). Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PT olguları ile yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) arasında korelasyon saptamışlardır (85).

Vries ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, izole PT tanısı alan hastaların muayenesinde Tanner 2 ve Tanner 3 meme gelişimi saptanırken, Tanner 4 yada 5 olan hastaların püberte prekoks, hormon salgılayan tümör açısından değerlendirilmesinin uygun olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada PT olgularının %13'ünde PP gelişimi saptanmıştır (75). Literatürdeki diğer çalışmalarda %20 'ye varan oranlarda PP gelişimi bildirilmiştir.

2.5.3.2. Prematür Adrenarş:

Kızlarda 8 yaşından önce başka bulgu olmadan seksüel tüylenmenin başlamasıdır. Bu olay zona retikularisin erken matürasyonu, 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesinde azalma ile aynı dönemde meydana gelir. Bu enzimatik değişiklikler; aynı yaştaki kontrole göre bazal ve

adrenokortikotropin hormon (ACTH) ile uyarılmış serum Δ 5-steroidlerin ve daha az oranda Δ 4-steroidlerin konsantrasyonunda artış ile sonuçlanır (58,59). Yine aynı şekilde büyüme atağı, ileri kemik yaşı ve diğer seksüel maturasyon bulguları izlenmez.

Prematür adrenarşi tedavi gerektirmeyen benign özellikte bir durumdur. Bununla birlikte, erken pubarşi olan bir grup hastada büyüme hızında artış, klitoral veya fallik büyüme, kistik akne ve ileri kemik yaşı gibi bir veya daha fazla sistemik androjen etkisi vardır. Atipik prematür adrenarşi olan bu hastalarda, 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik olmayan adrenal hiperplaziyi ekarte etmek için ACTH stimülasyon testi ile steroid öncüllerini ölçmek gerekir. Epidemiyolojik ve genetik çalışmalarda premature adrenarşi ile başvuran seçilmemiş çocuklarda 21- hidroksilaz eksikliği prevalansı %3-6 olarak bildirilmiştir (86-88).

Longitudinal gözlemlerde prematür adrenarşi olan kızların yaklaşık %50'sinin erişkin dönemde hiperandrojenizm ve polikistik over sendromu açısından risk altında oldukları gösterilmiştir (88).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Nisan 2009 ve Kasım 2010 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne meme gelişimi yakınması ile başvuran 39 kız hasta prematür telarş ve püberte prekoks grubunu oluşturmak üzere ve Hasta Çocuk Polikliniği'ne diğer yakınmalarla başvuran, normal pübortal gelişimi olan 19 kız hasta kontrol grubunu oluşturmak üzere dahil edildi. Çalışma projesi için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Ailelere yapılacak işlemler hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve yazılı onay alındı.

Veri toplama:

Meme gelişimi yakınması ile başvuran toplam 39 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 19 hasta boy, vücut ağırlığı, vital bulgular ile birlikte sistem muayeneleri ile değerlendirildi. Püberte evrelemesi Tanner evreleme sistemi ile inspeksiyon ve palpasyonla yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların boy SDS, VKİ, VKİ SDS, VKİ persantili, boya uyan ağırlıkları Türk Standartları' na göre hesaplandı. Tüm hastaların bazal FSH, LH östradiol düzeyleri değerlendirildi. Kemik yaşı belirlenmesi Greulich-Pyle kemik yaşı atlasına göre aynı pediatrik endokrinoloji yan dal uzmanlık öğrencisi tarafından yapıldı. Tüm hastaların over boyutları, endometrium kalınlığı mesane dolu iken pelvik ultrasonografi yapılarak değerlendirildi. Over hacimleri, uzunluk x genişlik x yükseklik x 0.52 olan formül ile hesaplandı.

Meme gelişimi ile başvuran 39 hastaya püberte prekoks ve prematür telarş ayıcı tanısı yapılması için LHRH testi uygulandı. LHRH testi için sabah

bazal hormon değerleri alındıktan sonra 100 mcg/m² (maksimum 100 migr) LHRH damar içi uygulandı ve 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda FSH ve LH için kan örnekleri alındı. Uyarılmış LH düzeyi 5 mIU/ml üzeri olanlar gerçek püberte prekoks olarak kabul edildi. LHRH' ya FSH baskın yanıt alınanlar ve uyarılmış LH düzeyi 5 mIU/ml ve altında olanlar prematür telarş olarak değerlendirildi.

REM dönemi sırasında alınacak kan örneklerinde kispeptin, leptin, GABA ve glutamat çalışılması planlanan hastalara uyku öncesinde her iki kol antekubital bölgeden damar yolu açıldı. Hastalar 21:00-08:00 saatleri arasında uyku laboratuvarında polisomnografi cihazı ile monitörize edildi. Hastaya uyku öncesi medikasyonda bulunulmadı. Hastalardan, polisomnografi hemşiresi tarafından, REM başlangıcında bir kez olmak üzere, 2 adet antikoagülan içermeyen tüpe, 1 adet EDTA içeren tüpe olmak üzere toplam 3 tp venöz kan rneği alındı. Santrifüj sonrası ayrılan serum ve plazma örnekleri, 30 dakika içerisinde +4°C'de 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Alınan kırmızı kapaklı tüplerin birisinden ayrılan serum örneklerinde hizmet alımı kapsamında aminoasid analizöründe GABA ve glutamat tayini, ayrıca prolaktin tayinleri yapıldı. Diğer serum örnekleri toplu olarak Leptin tayini, plazma örnekleri ise Kiss-peptin tayini yapılmak üzere ependorf tüplerine ayrılarak -80°C'de saklandı.

Polisomnografi:

Polisomnografi, uykunun anlaşılması ve uyku hastalıklarının tanısının konulması için yapılan işlemdir. Bu işlem sırasında, uykuda değişik parametreler kaydedilir. Bir polisomnografi işleminde mutlaka uykunun evrelendirilmesi gereklidir. Uykunun evrelendirilmesi tanımlanmış kurallara göre yapılır.

Evre N1: Uyanıklıktan uykuya geçiş evresidir. Uykunun başlangıç evresi olarak kabul edilir.

Evre N2: hem süre olarak hem de oran olarak en uzun uyku evresidir. Elektroensefalografide uyku iii ve K-kompleksi gibi uykuya özgü aktivitelerin ortaya çıktığı dönemdir.

Evre N3: Yavaş dalga uykusu olarak da adlandırılır. Temel özellik, elektroensefalografide %20'den fazla bölümde yavaş dalga aktivitesinin görülmesidir.

REM: Evre R olarak adlandırılır. Santral sinir sistemi işlevi bakımından diğer uyku evrelerinden tamamen farklı olan bir dönemdir. Elektrookülografide hızlı göz hareketleri gözlenir.

Uyku verileri polisomnografi dijital system (Embla N7000, Medcare, Iceland) kullanılarak bilgisayarda depo edildi. Bu veriler bu konuda uzman tek nörolog tarafından yorumlanarak değerlendirildi. Uyku yapısı görsel olarak Rechtschaffen and Kales kriterlerine göre skorlandı. Siklik örnekler Terzano ve arkadaşlarının kriterlerine göre değerlendirildi.

Laboratuvar analizleri:

GABA ve glutamat düzeyleri aminoasid analizöründe (Aracus, MembraPure GmbH, Germany) HPLC iyon Exchange, ninhidrinle post kolon türevlendirme yöntemi ile tayin edilmiştir. Cihazda altı adet ph' ları farklı eluent ve özel bir kolon sıcaklık programı ile 570 nm' de aminoasitlerin seperasyonunu gerçekleştirilmiştir.

Serum Prolaktin düzeyleri Immulite 2000 analizöründe (DPC IMMULITE 2000 Los Angeles, CA, ABD) kemilüminesans immunometrik yöntemle tayin edilmiştir.

Serum Leptin tayini:

Leptin düzeyleri serumda ELISA yöntemi ile hazır ticari kit kullanılarak ölçüldü. (DRG Instruments GmbH, Germany).

Kontrol serumu düşük seviye: 2,5 ng/ml (referans değer: 1.95-5.15), yüksek seviye: 31 ng/ml (19.43-36.09) olarak bulundu.

Referans değerler: kadınlar için: 7.36 ± 3.73 ng/ml, erkekler için: 3.84±1.79 ng/ml

Kitin okuma aralığı: 1-100 ng/ml.

Kitin prospektus bilgilerine göre Gün içi CVdeğerleri 3.15 ng/ml düzeyinde % 5.95. Günler arası CV, 2.71 ng/ml düzeyinde % 11.55 'dür.

Plazma Kiss-1 (112-121) Amide/ Kisspeptin-10/Metastin (45-54)-Amide (Human) tayini:

Kiss-Peptin10/Metastin (45-54)-Amide düzeyleri plazmada ELISA yöntemi ile hazır ticari kit kullanılarak ölçüldü. (Phoenix Pharmaceuticals, Inc, USA).

Kontrol serumu düşük seviye: 0,234 ng/ml (referans değer: (0.2-0.4 ng/ml)olarak bulundu.

Referans değerler: 0.12-1.3 ng/ml

Kitin okuma aralığı: 0-100 ng/ml.

Kitin analitik hassasiyeti: 0.12 ng/ml

Kitin prospektus bilgilerine göre Gün içi CV değerleri n % 5-10. Günler arası CV, < % 15 'dür.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler SPSS 15,0 for Windows programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler nominal değişkenler için yüzde dağılımı kullanılmış, sayısal değişkenler ortalama± standart sapma (minimum- maksimum) şeklinde sunulmuştur. Araştırma gruplarının nominal değişkenlerinin karşılaştırılmasında (cinsiyet vb.) ki kare testi kullanılmıştır. Araştırma gruplarında sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile test edilmiştir. 3 grupta da normal dağılım gösteren değişkenler için 3 grup ortalaması arasındaki farklılığın test edilmesinde tek yönlü varyans analizi (ikili grup karşılaştırmaları için post hoc Bonferroni testi) kullanılmıştır. Herhangi bir grup için normal dağılım varsayımı sağlanmadığında 3 grup ortalamasının farklılığı Kruskal Wallis varyans analizi (ikili grup karşılaştırmaları için Man Whitney u test) ile karşılaştırılmıştır. Prematür telarş ve püberte prekoks gruplarında LHRH testinin (FSH 0. Dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk ve LH 0.dk, 30. dk, 60.dk, 90.dk, 120.dk değerleri) değerlendirilmesinde tekrarlanmış ölçümlerde varyans analizi kullanılmıştır.

Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak Pearson korelasyon testi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise

Spearman korelasyon katsayısı hesaplanarak Spearman korelasyon testi; kullanılmıştır. Tüm karşılaştırmalarda çift yönlü hipotez kurulmuş, tip hata düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Nisan 2009 – Kasım 2010 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Hasta Çocuk polikliniğine başvuran toplam 58 kız hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta Çocuk polikliniğine çeşitli yakınmalarla başvuran ve pübertal gelişimi başlamamış 19 hasta kontrol grubunu oluşturmak üzere, meme gelişimi yakınması ile Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran 39 kız hasta ise prematür telarş ve püberte prekoks grubunu oluşturmak üzere çalışmaya alınmıştır. Meme gelişimi yakınması olan hastalar yapılan değerlendirmeler sonrasında 22 hasta prematür telarş grubunu, 17 hasta ise püberte prekoks grubunu oluşturmak üzere ayrılmıştır.

Kontrol grubunu oluşturan hastaların yaş ortalaması $8,25 \pm 1,06$ saptanmıştır. Prematür telarş grubunun yaş ortalaması $6,99 \pm 1,14$, püberte prekoks grubunun yaş ortalaması ise $7,93 \pm 0,77$ olarak saptanmıştır. Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri Tablo 4.1' de gösterilmektedir.

Tablo-4.1: Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik değerlendirmesi

	Püberte prekoks	Prematür Telarş	Kontrol
Boy (cm)	129,3 ± 8,8	119,6 ± 8,6	125,5 ± 9,2
Boy SDS	0,62 ± 1,0	0,24 ± 0,95	-0,18 ± 1,31
Vücut ağırlığı (kg)	30 ± 7,2	23,1 ± 4,2	25,8 ± 8,1
VKİ	17,7 ± 2,4	16,1 ± 1,3	16,3 ± 2,4
VKİ SDS	1,19 ± 1,3	0,47 ± 1,06	0,38 ± 1,6
VKİ persantili	75 ± 26	65 ± 27	55,2 ± 29,9
BUA (%)	104,5 ± 13,4	100,1 ± 8,1	98,3 ± 10,3

Püberte prekoks grubunu oluşturan hastaların boyu 129,3 ± 8,8 cm, boy SDS' si 0,62 ± 1,0 olarak saptanmıştır. Vücut ağırlığı 30 ± 7,2 kg, VKİ 17,7 ± 2,4 ,VKİ SDS' si 1,19 ± 1,3 ve VKİ persantili 75 ± 26,2 olarak saptanmıştır.

Prematür telarş grubunu oluşturan hastaların boyu 119,6 ± 8,6 cm, boy SDS' si 0,24 ± 0,95 olarak saptanmıştır. Vücut ağırlığı 23,1 ± 4,2 kg, VKİ 16 ± 1,34 ,VKİ SDS' si 0,47 ± 1,06 ve VKİ persantili 65 ± 27,3 olarak saptanmıştır.

Kontrol grubunu oluşturan hastaların boyu 125,5 ± 9,2 cm, boy SDS' si – 0,18 ± 1,31 olarak saptanmıştır. Vücut ağırlığı 25,8 ± 8,1 kg, VKİ 16,3 ± 2,4 ,VKİ SDS' si 0,38 ± 1,6 ve VKİ persantili 55 ± 29,9 olarak saptanmıştır.

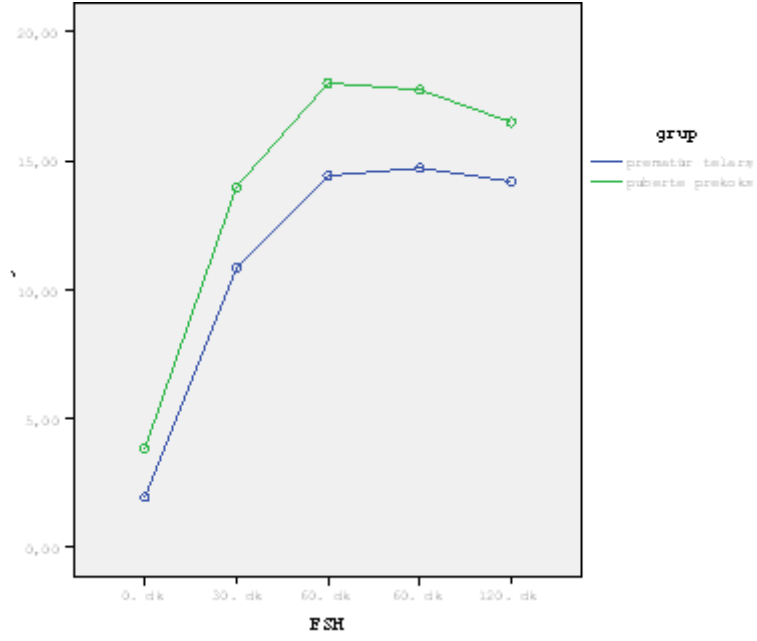
Hasta grupları ve kontrol grubu, antropometrik özellikleri açısından karşılaştırıldığında boy, boy SDS, VKİ, VKİ SDS, VKİ persantili ve boya uyan ağırlık değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Vücut ağırlığı açısından değerlendirildiğinde ise püberte prekoks grubunun vücut ağırlığı 30 ± 7,2 kg olarak değerlendirilmiş ve diğer iki grup ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0,05).

Bazal FSH değerleri püberte prekoks grubunda $3,54 \pm 2,04$ mIU/ml, prematür telarş grubunda $2,28 \pm 1,32$ mIU/ml, kontrol grubunda $1,79 \pm 0,83$ mIU/ml olarak saptandı. Püberte prekoks grubunun bazal FSH değeri diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,006$). Bazal LH değerleri püberte prekoks grubunda $0,65 \pm 0,74$ mIU/ml, prematür telarş grubunda $0,29 \pm 0,33$ mIU/ml, kontrol grubunda $0,4 \pm 0,45$ mIU/ml olarak saptanmıştır. Hasta grupları karşılaştırıldığında bazal LH değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,029$). Bazal LH/FSH oranı ise her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Bazal östrojen değerleri püberte prekoks grubunda $28,7 \pm 12,7$ pg/ml, prematür telarş grubunda $23 \pm 7,1$ pg/ml, kontrol grubunda $23 \pm 5,09$ pg/ml olarak saptanmıştır. Bazal östrojen değerleri için püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,44$).

Tablo-4.2 : Püberte prekoks ve prematür telarş grubunun LHRH testi

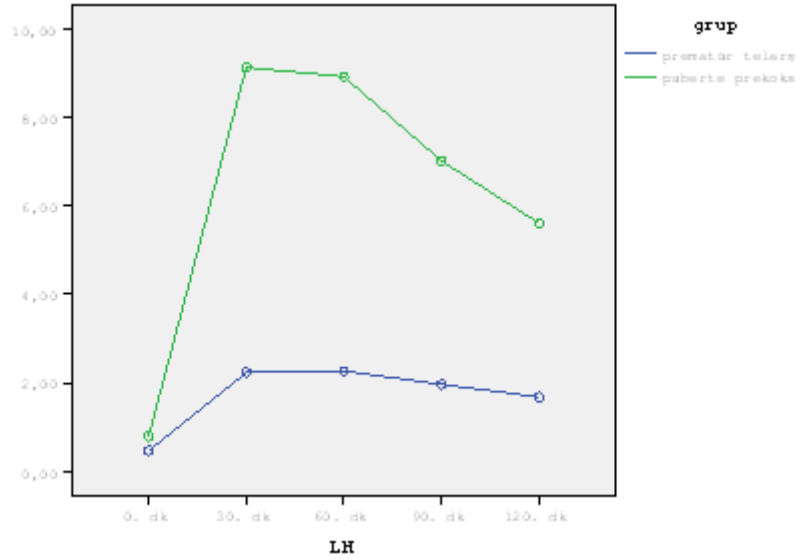
	Püberte prekoks		Prematür telarş	
	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)
0. dakika	$3,85 \pm 2,32$	$0,79 \pm 0,94$	$1,95 \pm 0,83$	$0,47 \pm 0,63$
30.dakika	$13,98 \pm 5,93$	$9,12 \pm 4,94$	$10,84 \pm 3,6$	$2,23 \pm 0,94$
60. dakika	$18,02 \pm 8,18$	$8,92 \pm 4,85$	$14,42 \pm 5,4$	$2,26 \pm 1,06$
90. dakika	$17,76 \pm 8,22$	$7,01 \pm 4,51$	$14,72 \pm 5,47$	$1,96 \pm 0,8$
120.dakika	$16,6 \pm 8,16$	$5,6 \pm 4,01$	$14,2 \pm 5,63$	$1,68 \pm 0,73$

Püberte prekoks ve prematür telarş gruplarına yapılan LHRH testi sonrasında yapılan testlerde 0. dakika FSH değeri, 0., 30., 60., 90., ve 120. Dakika LH değerleri püberte prekoks grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. 30. Dakika LH/FSH değeri püberte prekoks hastalarında $0,7 \pm 0,31$, prematür telarş grubunda $0,21 \pm 0,09$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).



Şekil-4.1: LHRH testi 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk ve 120.dk FSH değerleri

Püberte prekoks grubunda FSH değerleri tüm zamanlar içinde yüksek olmakla birlikte iki grup arasında farklılık saptanmamıştır, paralel eğriler izlenmektedir.



Şekil-4.2: LHRH testi 0.dk, 30.dk, 60.dk, 90.dk ve 120.dk LH değerleri

Püberte prekoks grubunda LH değerleri tüm zamanlar içinde yüksek olmakla birlikte iki grup arasında farklılık saptanmıştır.

Kemik yaşı; püberte prekoks grubunda $9,40 \pm 1,75$ yaş , prematür telarş grubunda $7,02 \pm 1,64$ yaş, sağlıklı çocuk grubunda $7,76 \pm 1,68$ yaş olarak saptanmıştır. Kemik yaşı / Takvim yaşı oranı değerlendirildiğinde ise püberte prekoks grubunda $1,17 \pm 0,17$, prematür telarş grubunda $0,99 \pm 0,14$, sağlıklı çocuk grubunda $0,92 \pm 0,11$ olarak değerlendirilmiştir. Bulgular üç grup arasında karşılaştırıldığında kemik yaşı ve kemik yaşı / takvim yaşı oranı püberte prekoks grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,001$ ve $p=0,000$).

Hastaların kemik yaşı ve endometriyum kalınlığı ilişkisi değerlendirildiğinde, aralarında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001$).

Tablo-4.3: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubunun pelvik USG sonuçları

	Püberte prekoks	Prematür telarş	Kontrol	P
Sağ over uzunluk (mm)	$20,6 \pm 4,03$	$18,7 \pm 4,5$	$16,1 \pm 3,7$	0,006
Sağ over yükseklik (mm)	$9,3 \pm 2,44$	$9,1 \pm 2,8$	$7,2 \pm 1,84$	0,012
Sağ over genişlik (mm)	$13,7 \pm 2,3$	$12,5 \pm 3,4$	$10,5 \pm 2,9$	0,001
Sağ over hacmi (cm ³)	$1,47 \pm 0,79$	$1,26 \pm 1,03$	$0,72 \pm 0,61$	0,003
Sol over uzunluk (mm)	$19,9 \pm 4,3$	$17,6 \pm 5,1$	$15,6 \pm 2,2$	0,011
Sol over yükseklik (mm)	$10,1 \pm 3,8$	$8,6 \pm 1,7$	$7,3 \pm 1,7$	0,01
Sol over genişlik (mm)	$13,2 \pm 3,5$	$12,3 \pm 3,3$	$10,2 \pm 2,2$	0,004
Sol over hacmi (cm ³)	$1,57 \pm 1,16$	$1,11 \pm 0,85$	$0,65 \pm 0,36$	0,001
Endometriyum kalınlığı (mm)	$1,26 \pm 0,6$	$0,13 \pm 0,35$	$0,15 \pm 0,22$	0,000

Pelvik USG ile yapılan değerlendirmede püberte prekoks grubunda sağ over uzun aksı $20,6 \pm 4,03$ mm, sağ over hacmi $1,47 \pm 0,79$ cm³, sol over uzun aksı $19,9 \pm 4,3$ mm, sol over hacmi $1,57 \pm 1,16$ cm³ olarak saptandı. Prematür telarş grubunda sağ over uzun aksı $18,7 \pm 4,5$ mm, sağ

over hacmi $1,26 \pm 1,03 \text{ cm}^3$, sol over uzun aksı $17,6 \pm 5,1 \text{ mm}$, sol over hacmi $1,11 \pm 0,85 \text{ cm}^3$ olarak saptandı. Kontrol grubunda ise sağ over uzun aksı $16,1 \pm 3,7 \text{ mm}$, sağ over hacmi $0,72 \pm 0,61 \text{ cm}^3$, sol over uzun aksı $15,6 \pm 2,2 \text{ mm}$, sol over hacmi $0,65 \pm 0,36 \text{ cm}^3$ olarak saptandı. Bilateral over boyutlarının ölçümü ve hacmi, püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında değerler püberte prekoks grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır. P değerleri Tablo-4.3' te gösterilmiştir. Endometrium kalınlığı ise püberte prekoks grubunda $1,26 \pm 0,6 \text{ mm}$, prematür telarş grubunda $0,13 \pm 0,35 \text{ mm}$, kontrol grubunda $0,15 \pm 0,22 \text{ mm}$ olarak sapanmıştır ($p < 0.001$).

Tablo-4.4: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubu hastalarında pelvik USG ile saptanan folikül kisti

	Folikül kisti	
	Var	Yok
Kontrol	5 % 26,3	14 % 73,7
Prematür telarş	14 % 63,6	8 % 36,4
Püberte prekoks	8 % 47,1	9 %52,9

Prematür telarş grubunu oluşturan hastaların 14 'ünde (%63,6) pelvik USG'de folikül kisti saptanmıştır. Bunu karşılık kontrol grubunu oluşturan 5 hastada (%26,3) ve püberte prekoks grubunu oluşturan 8 hastada (%47,1) folikül kisti saptanmıştır. Prematür telarş grubunda mevcut olan folikül kisti varlığı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0.05$).

Tablo-4.5: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubunun prolaktin, kispeptin, leptin, GABA ve glutamat düzeyleri

	Püberte prekoks	Prematür telarş	Kontrol	P
Kispeptin (ng/ml)	1,68 ± 0,95	2,03 ± 1,15	1,77 ± 1,26	0,51
Leptin (ng/ml)	4,05 ± 4,77	3,11 ± 6,07	3,92 ± 6,62	0,51
GABA (µmol/L)	22,77 ± 7,45	22,36 ± 8,26	22,23 ± 7,78	0,93
Glutamat (µmol/L)	412,66 ± 187,18	479,84 ± 229,93	476,70 ± 325,29	0,63
Prolaktin (ng/ml)	10,69 ± 6,89	9,16 ± 6,73	7,11 ± 4,76	0,31

Hastaların kispeptin, leptin, prolaktin, GABA ve glutamat değerleri karşılaştırıldığında 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo-4.5)

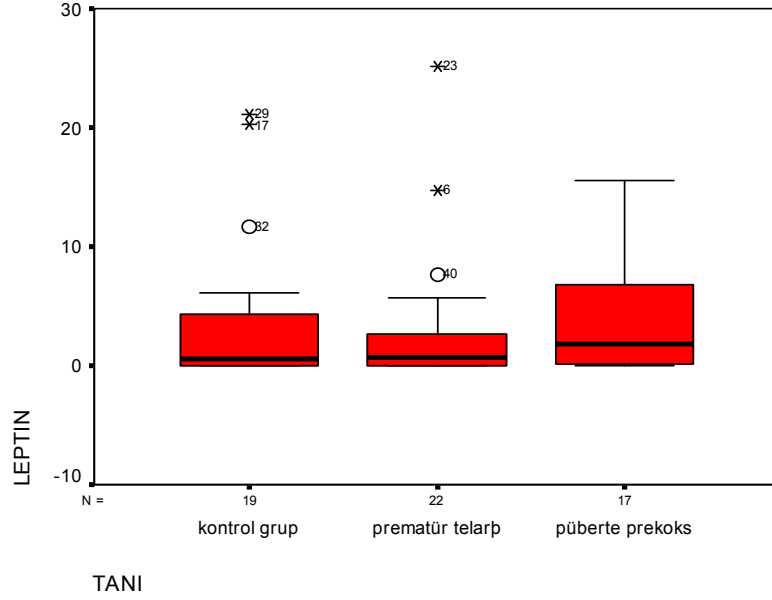
Tablo-4.6: Kispeptin, leptin, GABA ve glutamatın birbirleri ile ilişkisi

	Kispeptin	Leptin	Glutamat	GABA
Kispeptin		0,250	- 0,265 *	- 0,172
Leptin	0,250		- 0,175	- 0,063
Glutamat	- 0,265 *	- 0,175		0,264 *
GABA	- 0,172	- 0,063	0,264 *	

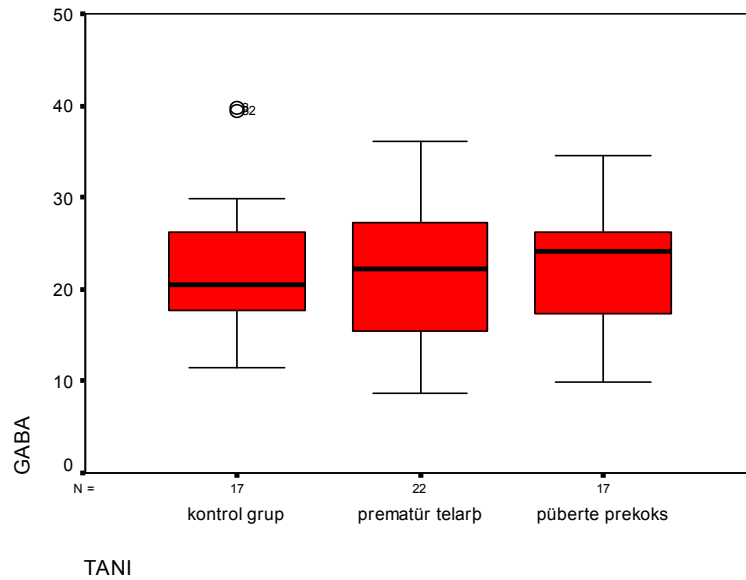
* = p<0,05

Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubu olguları birlikte değerlendirildiğinde, kispeptin ve glutamat düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken GABA ve glutamat arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Püberte prekoks grubu, prematür telarş grubu, prepübertal kontrol grubu olgularının ayrı değerlendirilmesi sonucunda kispeptin, leptin, GABA ve glutamat değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. Püberte prekoks grubunda, kispeptin ile kemik yaşı arasında orta derecede negatif korelasyon saptanmıştır (p=0,047).

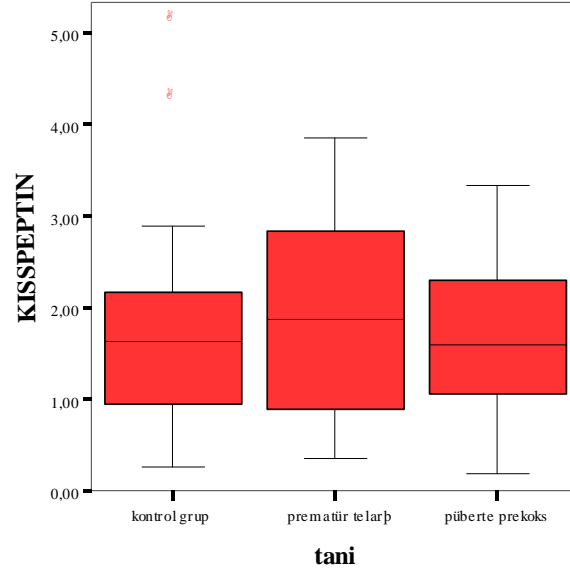
Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubunun leptin, GABA, kispeptin ve glutamat için ortalama ve medyan 25p-75p değerleri sırasıyla Şekil-4.1, Şekil-4.2, Şekil-4.3 ve Şekil-4.4' de gösterilmiştir.



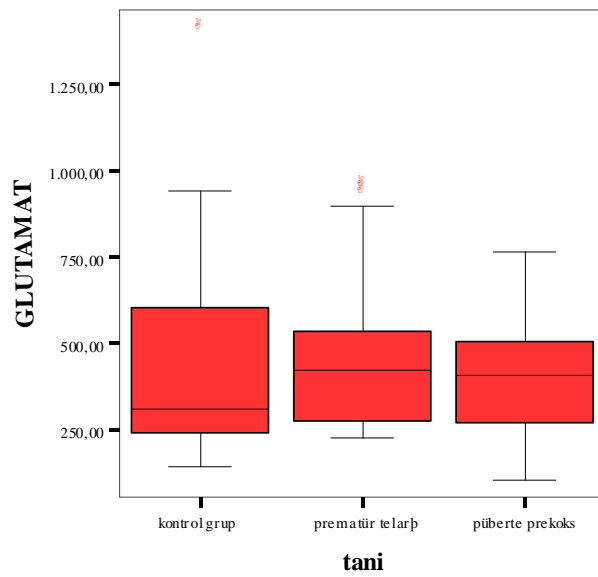
Şekil-4.3: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubu leptin düzeyleri. Tüm grupların leptin değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında farklılık saptanmamıştır.



Şekil-4.4: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubu GABA düzeyleri. Tüm grupların GABA değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında farklılık saptanmamıştır.



Şekil-4.5: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubu kisseptin düzeyleri. Tüm grupların kisseptin değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında farklılık saptanmamıştır.



Şekil-4.6: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubu glutamat düzeyleri. Tüm grupların glutamat değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında farklılık saptanmamıştır.

Leptin ile antropometrik özellikler arasındaki ilişki her 3 hasta grubu için değerlendirilmiştir. Püberte prekoks grubunu oluşturan hastaların leptin düzeyi ile VKİ SDS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p=0,028).

Tablo-4.7: Püberte prekoks,prematür telarş ve kontrol grubunun antropometrik değerleri ile leptin ve kisleptin ilişkisi

	Boy R	BoySDS R	VA R	VKİ R	VKİ SDS R	VKİ per R
Püberte prekoks						
Leptin (ng/ml)	0,288	0,453	0,468	0,405	0,531 *	0,495 *
Kisleptin (ng/ml)	- 0,545 *	- 0,546 *	- 0,585 *	- 0,464	- 0,501 *	- 0,397
Prematür telarş						
Leptin (ng/ml)	0,242	0,310	0,318	0,244	0,220	0,189
Kisleptin (ng/ml)	0,214	0,062	0,019	- 0,331	- 0,347	- 0,432 *
Kontrol grubu						
Leptin (ng/ml)	0,599 *	0,569 *	0,432	0,582 *	0,632 *	0,569 *
Kisleptin (ng/ml)	0,012	0,022	0,167	0,328	0,366	0,285

* = p<0,05

Her hasta grubunun antropometrik özellikleri ile kisleptin arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Prematür telarş grubunda kisleptin ile VKİ persantili arasında negatif korelasyon saptanıp $p=0,045$ olarak bulunmuştur. Benzer ilişki kisleptin ile VKİ ve VKİ SDS' si arasında saptanmamıştır.

Püberte prekoks grubu antropometrik özellikleri kisleptin ile değerleri karşılaştırıldığında ise VKİ SDS ile kisleptin arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,04$). Püberte prekoks hasta grubunda benzer negatif korelasyon boy ve boy SDS için saptanmıştır. İstatiksel analizde boy için $p=0,024$ ve boy SDS için $p= 0,023$ olarak saptanmıştır.

Hastaların uyku profilleri polisomnografi ile değerlendirildiğinde, püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grupları arasında, uyku süresi, uykuya başlama süresi,uyku etkinliği, REM' e geçiş süresi, Evre 2N süre ve yüzdesi, Evre 3N süre ve yüzdesi, REM süresi ve REM yüzdesi değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Evre N1 süre ve yüzde değerleri karşılaştırıldığında prematür telarş grubunda daha kısa saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla, $p=0,031$ ve $p=0,026$).

Tablo-4.8: Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubunun uyku süresi, uykuya başlama süresi, uyku etkinliği, uyku evrelerinin süre ve yüzde değerleri

	Püberte Prekoks	Prematür Telarş	Kontrol	P değeri
Uyku süresi (dk)	433,5 ± 70	473,1 ± 53	450,6 ± 46	0,109
Uykuya başlama süresi (dk)	13,7 ± 3	18,8 ± 4	13 ± 3	0,483
Uyku etkinliği (%)	9,4 ± 2,3	10,2 ± 2,1	5,8 ± 1,3	0,269
Evre 1 süresi (dk)	9,5 ± 6	6,9 ± 5,4	10,6 ± 7,3	0,031
Evre 1 yüzdesi (%)	2,4 ± 1,6	1,6 ± 1,3	2,6 ± 1,9	0,026
Evre 2 süresi (dk)	224,9±45,6	246,1± 61,1	238,6± 35,1	0,341

Evre 2 yüzdesi (%)	55,3 ± 7	56,7 ± 9,2	56,9 ± 5,9	0,651
Evre 3 süresi (dk)	119,4± 25,8	123,1± 31,3	116,8± 28,3	0,744
Evre 3 yüzdesi (%)	29,4 ± 6,7	28 ± 7,1	27,8 ± 6,8	0,737
REM süresi (dk)	53,9 ± 31	59,1 ± 28,8	46,1 ± 21,3	0,515
REM yüzdesi (%)	12,9 ± 6,5	13,5 ± 6,8	12,1 ± 5,5	0,836
REM'e geçiş süresi (dk)	220,1 ± 69	182,7 ± 90	189,4 ± 61	0,309

Tablo-4.9: Hasta gruplarının apne-hipopne indeksi, bacak hareketleri ve uyku bölünmesi ortalama değerleri

	Püberte prekoks	Prematür telarş	Kontrol	P değeri
Apne hipopne indeksi	3,1 ± 5,6	0,6 ± 1,8	1,1 ± 1,4	0,136
Bacak hareketleri	116 ± 49	134 ± 61	138 ± 52	0,497
Bacak hareketleri ile uyku bölünmesi	33,8 ± 20	32,2 ± 21	36,2 ± 18,2	0,822

Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubu apne hipopne indeksi, bacak hareketleri ve bacak hareketleri ile uyku bölünmesi değerleri açısından karşılaştırıldığında 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo-4.10: Hasta gruplarının ortalama oksijen satürasyonu, en düşük oksijen satürasyonu ve ortalama oksijen desatürasyonu değerleri

	Püberte prekoks	Prematür telarş	Kontrol	P değeri
Ortalama O ₂ satürasyonu	98 ± 0,5	98,1 ± 0,6	98 ± 0,7	0,461
En düşük O ₂ satürasyonu	93,8± 2,8	92,5 ± 5,9	91,9 ± 5,4	0,529
Ortalama O ₂ desatürasyonu	2,0 ± 2,4	1,0 ± 2,0	3,6 ± 4,5	0,084

Polisomnografik tetkik sırasındaki solunum fonksiyonlarının değerlendirildiği ortalama O₂ satürasyonu, en düşük O₂ satürasyonu ve ortalama oksijen desatürasyonu değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

5.TARTIŞMA

Yüzyılın eğilimi olarak sosyoekonomik koşulların düzelmesi ile birlikte püberte başlama yaşının erkene kaydığı bilinmektedir. Geçtiğimiz yüzyılda her on yıl için menarş yaşının 0,3 yıl erkene kaydığı saptanmıştır. Batı toplumlarında menarş yaşı değişmeden meme gelişimindeki erkene kayma dikkat çekmektedir (89-91).

Tüm memelilerde nöroendokrin sistem kontrolü yaklaşık 1.500 GnRH salgılayan nöron ile kontrol altında tutulmaktadır. Bu nöronal oluşum neonatal dönemde aktifleşmekte, çocukluk dönemi boyunca sessiz kalmakta ve vücudun hipotalamusa hazır olduğuna dair gönderdiği, tam olarak tanımlanamamış olan sinyallerle bu sistem tekrar aktifleşmektedir (92-95).

GnRH salgılayan nöronlar nazal plaktan köken almaktadır. Olfaktor epitel hücreleri ile birlikte göç ederler. Migrasyonları hipotalamusta, arkuat nükleusta sonlanır. Buradaki hücreler aksonal uzantıları ile birbirleriyle bağ kurarken, dentritik uzantıları ile median eminense ulaşırlar. Bu nöronal ağ sayesinde birbiriyle uyumlu pulsatil GnRH salgılanması başlatılır ve hipofizeal portal dolaşım sayesinde hipofizer kaynaklı gonadotropinlerin salgılanması uyarılır (96,97).

Hipotalamik GnRH salgılayan nöronlar çevresel faktörlerden etkilenmekte ve bu faktörlere karşı adaptasyon sağlamaktadır.

ABD' de yapılan bir çalışmada 17.000 adölesan kız meme gelişimi, pubik tüylenme ve menarş yaşı için değerlendirilmiş. Çalışmada yirmi yıl önceki verilere göre püberte başlangıç yaşının daha erkene kaydığı saptanmıştır. 1980 yılında % 15 olarak saptanan adölesanlarda overweight

prevalansının 1994'te %25'e çıktığı belirtilerek pubertal yaşın erkene kayması ve obezite prevalansının artması arasında pozitif korelasyona dikkat çekilmiştir (21). Bizim çalışmamızda püberte prekoks grubunda vücut ağırlığı $30 \pm 7,2$ kg, vücut ağırlığı SDS $1,19 \pm 1,3$ ve VKİ $17,7 \pm 2,4$ olarak saptandı. Prepubertal olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vücut ağırlığı dışında diğer antropometrik ölçümlerde farklılık saptanmadı. Ancak birbirine yakın olmasına karşın bu yaş grubunda karşılaştırmaları SDS ile yapmak ve ona göre yorumlamak gerektiği için, sadece vücut ağırlığı farklarının çocuklar arasında kilo farkı olduğu sonucuna varmaya yetmediğini düşünüyoruz.

Vücut ağırlığı üzerine yapılan çalışmalarda, vücut yağ oranının vücut ağırlığından daha iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bunun üzerine enerji metabolizması ve GnRH salgılanması arasındaki mekanizma araştırılmaya başlanmıştır. Schneider yaptığı çalışmalarda anahtar rolün kullanılabilir kalori miktarı olduğunu belirtmiştir (25). Buna göre yağ depoları bir neden olmaktan öte pozitif enerji dengesinin göstergesi olarak rol oynamaktadır.

Zhang ve arkadaşları tarafından 1994'te leptinin keşfinden sonra bu konu üzerine birçok çalışma başlatıldı. Friedman ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları çalışmada bu adiposit kökenli sitokinin hipotalamustaki reseptörler üzerinden yaptığı negatif feedback etki ile kalori alımını azalttığı ve enerji kullanımını arttırdığı gösterilmiştir (24,98).

Leptinin pübortal başlangıç zamanı üzerine etkisinden ise ilk olarak 1982'de yapılan çalışmada söz edilmiştir. Bu çalışmada genetik olarak leptin üretimi engellenen ya da leptin reseptör defekti bulunan mutant farelerde obezite varlığı ve bununla birlikte normal pübortal gelişimin olmadığı gösterilmiştir (99). Bunu takip eden yıllarda ise genetik olarak leptin üretimi engellenen mutant farelere uygulanan leptin tedavisinden sonra pübortal gelişimin başladığı ve obez bir çocukta leptin tedavisi sonrası GnRH sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (100). 1996 yılında Chehab ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada leptin proteini üretmeyen farelere leptin uygulanması sonrasında bazal LH düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (101).

Özellikle dişilerde üreme sistemi yüksek enerji ihtitacının varlığına gereksinim göstermekte ve birçok metabolik yol ile HHG aksı enerji durumundan etkilenmektedir. Smith ve arkadaşları 2006 yılında yaptığı çalışmada leptin eksikliği olan farelerde (ob/ob) arkuat nükleustaki Kiss1 mRNA düzeylerinin anlamlı olarak azalmış olduğunu göstermiştir (47). Yine benzer bir çalışmada Roa ve arkadaşları, kronik kalori kısıtlaması uygulanan pübortal dönemdeki farelerde Arkuat nükleusta Kiss1 mRNA ekspresyon düzeyinin belirgin azaldığını göstermişler (102). Bu, kisleptin düzeylerinin negatif enerji balansından etkilendiğini göstermektedir. Leptinin fertilitenin metabolik kontrolünde esansiyel bir rolü olduğu, enerji fazlalığının en önemli belirteci olduğu ve böylece GnRH nöronlarını aktive ettiği konusunda uluslararası görüş birliği mevcuttur (103). Leptinin GnRH nöronları üzerindeki indirekt etkisinin Kiss 1 nöronlarına gelen afferent uyarı ile sağlandığı düşünülmektedir. Yapılan bu çalışmalar doğrultusunda leptinin hipotalamik Kiss 1 sistemi üzerine pozitif düzenleyici etkisi olduğu, leptin-kisleptin-GnRH yolağı ile leptin ile aktive olan Kiss 1 nöronları tarafından GnRH nöronlarının matürasyonunun ve fonksiyonlarının düzenlendiği söylenebilir.

Yapılan hayvan deneylerinde metabolik işaretler ile püberte başlaması arasındaki yakın ilişki gösterilmiştir. Yaşına göre kilosu daha fazla olan koyunlarda LH sekresyonunun pulsatil özellik kazandığı ve bunun da GnRH sekresyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Beslenme miktarının azaltılması sonrasında ise GnRH salınımının iyi beslenen kontrol grubuna göre belirgin olarak azaldığı, beslenme durumu attırıldığında ise yine GnRH düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (104,105).

Yapılan insan çalışmalarında, obez ve normal kilolu kişilerde bakılan serum leptin düzeyleri karşılaştırıldığında VKİ ve vücut yağ yüzdesi ile serum leptin düzeyleri arasında oldukça güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır (106). Pübortal dönemdeki leptin düzeyleri değerlendirildiğinde ise kızlarda yaş ve vücut ağırlığı ile ilişkili olarak kademeli bir artış saptanırken, erkeklerdeki leptin konsantrasyonu kızlara göre daha düşük saptanmıştır. Yine de erkeklerde de erken pübortal gelişim döneminde düzeylerinde artış

saptanmış olup cinsiyetler arasındaki bu farklılık leptin üzerindeki östrojenin stimülatör ve testosteronun inhibitör etkisine bağlanmıştır (26)

Santral püberte prekoks tanısı ile izleme alınan 55 kız hastada yapılan bir çalışmada gündüz serum leptin konsantrasyonu 11.9 ± 1.3 ng/ml, medyan değer ise 8.5 ng/ml olarak saptanmıştır. Bu çalışmada santral püberte prekoks hastalar arasında dramatik düzeyde leptin yüksekliği saptanmamış, leptin yüksekliği ile direkt olarak neden sonuç ilişkisi kurulamamıştır. Sağlıklı kızlar ve püberte prekoks grubu karşılaştırıldığında serum leptin düzeyleri hasta grubunda ılımlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada santral püberte prekoks hastalarının leptin SD skoru ile VKİ arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (107).

Bizim çalışmamızda püberte prekoks grubunu oluşturan hastaların serum leptin düzeyi $4,05 \pm 4,77$ saptanmış olup, VKİ SDS ve VKİ persantili ile leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Prematür telarş ve kontrol grubu leptin düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamış olup püberte prekoks etiyojisi ile direkt ilişki kurulamamıştır.

Serum leptin-kispeptin düzeyleri ile püberte ilişkisi birçok çalışmada ele alınmıştır. Püberte prekoks tanılı hastaların serum kispeptin düzeylerinin ölçüldüğü ilk çalışmada, kispeptin düzeyleri hasta grubunda 14.62 ± 10.2 pmol/L, kontrol grubunda ise 8.35 ± 2.98 pmol/L olarak saptanmış ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Boy SDS ve VKİ SDS ile kispeptin arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Püberte prekoks tanılı kız hastalarda serum kispeptin düzeyinin ilk olarak ölçüldüğü bu çalışmada anlamlı kispeptin düzeylerinin saptanması nedeniyle ilerleyen dönemlerde diğer laboratuvar ve ultrason parametreleri ile kispeptin düzeylerinin tanısal amaçlı kullanılabileceği belirtilmiştir (108). Bizim çalışmamızda serum kispeptin düzeyleri püberte prekoks grubunda $1,68 \pm 0,95$, prematür telarş grubunda $2,03 \pm 1,15$, kontrol grubunda $1,77 \pm 1,26$ saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Prematür telarş grubunda VKİ persantili ile kispeptin arasında negatif korelasyon saptanırken püberte prekoks grubunda VKİ SDS arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Serum kisseptin düzeylerinin püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubunda farklılık göstermemesi, kisseptinin fiziksel pübortal değışim bulgularından öte HHG sisteminin aktivasyonunu gösterdiği şekilde yorumlanabilir. Kisseptin sisteminin pübortal gelişimi tetikleyici yönde etkilediği ve stimüle ettiği düşünülürse kontrol grubunu oluşturan hastaların da HHG sisteminin normal pübortal gelişimi başlatmak üzere aktive olduğu varsayılabilir.

Son yıllarda endokrin sistem ve santral sinir sistemi arasındaki sinyal ileti yolları üzerine birçok araştırma yapılmış ve bu çalışmalarda glutamatın bu ileti sistemi içinde oldukça önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Santral sinir sistemi içinde oldukça geniş bir bölgede bulunması, birçok reseptör subtipinin bulunması nedeniyle glutamatın bu düzenleme sisteminde merkezi bir önemi olduğu sonucu çıkarılmaktadır. Hipotalamusta üreme sistemine ait nükleuslarda glutamat reseptörlerinin oldukça fazla miktarda saptanması üzerine, glutamatın pübortal gelişim, pulsatile, siklus ortasındaki gonadotropin dalgalanmalarından sorumlu olabileceği düşünülerek birçok çalışma yürütülmüştür (109). Erişkin memeli hayvanlar üzerinde yapılan nöroanatomik ve elektrofizyolojik çalışmaların sonucunda neredeyse tüm monoamin ve aminoasit nörotransmitterlerin GnRH salgılanmasını etkilediği gösterilmiştir. Glutamat, AMPA ve NMDA reseptörleri üzerinden GnRH salgılanmasında oldukça önemli bir role sahip olmasının yanında GnRH mRNA stabilizasyonunu artırarak da etki etmektedir (110).

Spergel ve arkadaşları yaptıkları hayvan deneyinde 1 hafta ve 6 ay arasındaki farelerden alınan örneklerde işaretli GnRH nöronlarını değerlendirmişler. Reprodüktif gelişim sürecinde olan örneklerde GABAerjik ve Glutamaterjik yanıtta bir farklılık saptanmamıştır. Bu erken reprodüktif dönemden itibaren GnRH nöronlarının olgunlaşmasını tamamladığını, artmış sekresyon aktivitesinin hücre matürasyonundan çok değişen sinyal özelliklerinden kaynaklandığını düşündürmektedir (111).

Hipotalamus ve önbeyinde yerleşmiş olan glutamaterjik nöronlar ile kisseptinin GnRH salınımını stimüle edici etkisi sağlanmaktadır. Bu hücrelerden ayrıca nörokinin B gibi insan pübertesinin kontrolünde etkili olan

ve dinorfin gibi GnRH salınımını negatif etkileyen peptidler de salınmaktadır. İnhibitör etkiler ise GABAerjik nöronlar ve opiaterjik nöronlar ile sağlanmaktadır. GABA'nın inhibitör mekanizması oldukça karışıktır. Çünkü GnRH salınımını sağlayan hücre ağını oluşturan hücreleri inhibe etmesinin yanısıra GABA_A reseptörleri üzerinden GnRH nöronlarını direk olarak uyarabilmektedir (50).

Çalışmamızda glutamat düzeyi; püberte prekoks grubunda $412,66 \pm 187,18 \mu\text{mol/L}$, prematür telarş grubunda $479,84 \pm 229,93 \mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda $476,70 \pm 325,29 \mu\text{mol/L}$ saptanmış olup anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bakılan GABA düzeyi püberte prekoks grubunda $22,77 \pm 7,45 \mu\text{mol/L}$, prematür telarş grubunda $22,36 \pm 8,26 \mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda $22,23 \pm 7,78 \mu\text{mol/L}$ saptanmış olup anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Ondo ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, edyal preoptik nükleus, anterior hipotalamik nükleus, anterior hipotalamik nükleus, venteromediya hipotalamik nucleus ve arkuat nükleusa uygulanan NMDA sonrasında LH salınımının arttığı gösterilmiştir. Hipofize direk uygulanan NMDA sonrasında LH ve FSH düzeylerinde artış olmaması bu etkinin spesifik hipotalamik nükleuslar tarafından etkilendiğini göstermiştir (112). Weiland ve arkadaşlarının overyektomi uygulanan dişi fareler ile yaptıkları çalışmada, östradiol ve progesteron uygulanmasını takiben glutamatın preoptik alana bağlanma kapasitesinin arttığı gösterilmiştir. Bu preoptik bölgedeki nonNMDA glutamat reseptörlerinin artışına bağlanmıştır (113). Glutamat ve GABA'nın reproduktif sistem üzerine etkileri bilinmektedir. Bizim çalışmamızda periferik kan örneklerinde saptanan GABA ve glutamat düzeylerinde farklılık saptanmaması GABA ve glutamatın özellikle hipotalamus düzeyindeki reseptörleri üzerinden steroid hormonların reseptör sayılarını pozitif yönde artırması sonucu oluşması ile açıklanabilir.

Yapılan çalışmalarda prolaktin sekresyonunun kontrolünde glutamatın oldukça önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. NMDA reseptör antagonisti uygulanan dişi farelerde prolaktin sekresyonunun engellendiği (114), NMDA agonistlerinin uygulandığı hayvan modellerinde de prolaktin sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (115,116).

İdiyopatik püberte prekoks, hipotalamik hamartoma sekonder püberte prekoks ve sağlıklı pubertal grubun gonadotropin ve prolaktin sekresyon paternlerinin değerlendirildiği bir çalışmada bu üç grup arasında ortalama prolaktin düzeyi, pik amplitüdü ve sıklığı, gece-gündüz oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (117). İdiyopatik püberte prekoks grubunu oluşturan ve normal pübertal grubu oluşturan hastaların gece ve gündüz pik amplitude değerleri karşılaştırıldığında ise gece değerlerinin gündüz değerlerine göre anlamlı olarak fazla olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda gece alınan tek örnek incelenmiş olup püberte prekoks, prematür telarş ve prepübertal kontrol grubunun prolaktin değerleri arasında farklılık saptanmamıştır.

Santral püberte prekoks ve prematür telarş ayrımı; fizik muayene bulguları, kemik yaşı, büyüme hızı, ve GnRH test sonuçları ile yapılmaktadır. Santral püberte prekoksun başlangıç dönemi ile prematür telarş arasındaki ayrımı yapmak güç olmaktadır. Tanıda GnRH testi altın standart olmakla birlikte, özellikle GnRH stimülasyon testine prepübertal yanıt alındığı durumlarda yardımcı olarak uterus ve overlerin değerlendirildiği ultrasonografik veriler kullanılabilir (118). Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması püberte prekoks grubu için $7,93 \pm 0,7$ yaş, prematür telarş grubu için $6,99 \pm 1,1$ yaş, kontrol grubu için $8,25 \pm 1,06$ yaş olarak saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak bazal FSH ve LH düzeyleri püberte prekoks grubunda ve prematür telarş grubunda anlamlı olarak yüksek saptanırken bazal östradiol düzeyleri için literatürdeki verilerle uyumsuz olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu serum östradiol düzeylerinin <20 pg/ml için titre edilmemiş olmasına bağlanmıştır.

Prematür telarş tanısı alan toplam 124 kız hastanın klinik özellikleri ve püberte prekoks ile ilerleme risklerinin tanımlanması için yapılmış olan bir çalışmada 2 yaş üzeri 19 prematür telarş hastasının başvuru yaşı $5,96 \pm 1,72$ yaş, bazal FSH değeri $2,18 \pm 1,32$ mIU/ml, bazal LH değeri $<0,1$ mIU/ml, kemiy yaşı/takvim yaşı oranı $1,10 \pm 0,12$ saptanmış olup çalışmamızın prematür telarş grubunu oluşturan hastalarla benzer özelliklere sahip olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda yapılan LHRH testi sonrasında literatüre bulguları ile uyumlu olarak prematür telarş grubunda FSH baskın yanıt alınırken püberte prekoks grubunda LH düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Püberte prekoks grubumuzun 30. dk LH/FSH oranı $0,7 \pm 0,31$ saptanmış olup bu oran 186 idiopatik santral püberte prekoks hastasının değerlendirildiği çalışmada $1,3 \pm 0,3$ olarak saptanmıştır (119).

Radyolojik değerlendirmenin püberte prekoks ve prematür telarş olgularının klinik olarak erken dönemde ayırımındaki rolünün araştırıldığı bir çalışmada uterus için volüm, transvers çap, fundus ön-arka uzunluğu; overler için uzunluk, çap, volümün anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. Overlerdeki folikül sayısı ya da en büyük folikülün boyutu değerlendirildiğinde ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada cut-off değerleri; uterus ön-arka çapı > 8 mm, uterus transvers çapı > 1.5 cm, uterus uzunluğu >3.4 cm, uterus hacmi > 1.96 ml, over çapı > 4.5 cm olarak belirlenmiştir (118). 2009 yılında yapılan konsensus sonucunda uterin uzunluk için cut-off değeri 3,4 cm - 4 cm, over boyutları için ise 1 cm^3 - 3 cm^3 olarak belirlenmiştir (64). Bizim çalışmamızda over boyutları püberte prekoks grubunda sağ over $1,47 \pm 0,79 \text{ cm}^3$, sol over hacmi $1,57 \pm 1,16 \text{ cm}^3$, prematür telarş grubunda sağ over $1,26 \pm 1,03 \text{ cm}^3$, sol over hacmi $1,11 \pm 0,85 \text{ cm}^3$ olarak saptanmıştır ve kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır. Ayrıca prematür telarş grubunda saptanan folikül kist oranı % 63,6 saptanmış olup diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermektedir.

Uykunun düzenlenmesinde birçok hormon etkisi olduğu gibi uyku sırasında da birçok hormonun salınımı düzenlenmektedir. Uyku ve pübertal gelişim arasındaki ilişkinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur fakat uyku ve püberte arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır. Yapılan çalışmalarda pübertal gelişim süresince uyku süresi ve REM süresinde bir değişiklik saptanmamıştır (56). Bizim çalışmamızda da bu verilerle uyumlu olarak hasta gruplarının uyku evrelerinin süreleri ve oranları karşılaştırıldığında prematür telarş grubunun uykuya başlangıç evresi olarak kabul edilen 1. evresinin, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha kısa

olduğu saptanmıştır. Uykunun diğer evreleri değerlendirildiğinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamız prepübertal grup, prematür telarş ve püberte prekoks grubunun uyku evrelerinin polisomnografi ile değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Daha once aktigraf yöntemi ile yapılan longitudinal çalışmada yaş artışı ile birlikte uykuya başlama süresinin arttığı ve toplam uyku süresinin azaldığı gösterilmiştir (120). Bizim alışmamızda da prepübertal grubun yaş ortalaması pubertal grubun yaş ortalamasından daha düşük saptanmasına rağmen uykuya başlama süresi ve toplam uyku süresinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

6. SONUÇLAR

1. Püberte prekoks, prematür telarş ve prepübertal kontrol grubunu oluşturan hastaların vücut ağırlığı dışındaki antropometrik bulgularında farklılık saptanmamıştır.

2. Püberte prekoks, prematür telarş ve prepübertal kontrol grubunun bazal LH, bazal FSH değerleri arasında anlamlı farklılık vardır. Benzer farklılık östrojen değerlerinde saptanmamıştır.

3. Püberte prekoks grubunun kemik yaşı ve kemik yaşı/takvim yaşı oranı diğer iki gruba karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır. Östrojen maruziyetinin bulguları olan kemik yaşı ve endometriyum kalınlığı arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır.

4. Püberte prekoks ve prematür telarş grubuna uygulanan LHRH testi sonrası bazal FSH değerleri ve tüm LH değerleri püberte prekoks grubunda yüksek saptanmıştır. 30.dk LH/FSH oranı püberte prekoks ve prematür telarş ayırımında anlamlı bir belirteç olarak saptanmıştır.

5. Yapılan pelvik USG sonucu, püberte prekoks grubunda endometriyum kalınlığı ve over boyutları prematür telarş ve prepübertal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Noninvaziv ve kolay uygulanabilen bir tetkik olan pelvik USG pübertal gelişimin saptanmasında altın standart ayırıcı tanı yöntemi olan LHRH testi öncesinde destekleyici tetkik olarak kullanılabilir.

6. Pübertal aktivasyonda rol alan nöromediatörlerden olan leptin, kispeptin, GABA, glutamat ve prolaktinin noktürnal serum düzeyleri

karşılaştırıldığında püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubu arasında farklılık saptanmamıştır. Püberte prekoks ve prematür telarş ayırıcı tanısında tek başına kullanılamayacağı düşünülmüştür.

7. Püberte prekoks, prematür telarş ve kontrol grubu olguları birlikte değerlendirildiğinde, kisseptin ve glutamat düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken GABA ve glutamat arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Püberte prekoks grubu, prematür telarş grubu, prepübertal kontrol grubu olgularının ayrı değerlendirilmesi sonucunda kisseptin, leptin, GABA ve glutamat değerleri arasında ilişki saptanmamıştır.

8. Püberte prekoks grubunda, kisseptin ile kemik yaşı arasında orta derecede negatif korelasyon saptanmıştır.

9. Prematür telarş grubunda kisseptin ile VKİ persantili arasında negatif korelasyon saptanırken benzer ilişki kisseptin ile VKİ ve VKİ SDS' si arasında saptanmamıştır. Püberte prekoks grubunda ise VKİ SDS ile kisseptin arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

10. Püberte prekoks grubunu oluşturan hastaların leptin düzeyi ile VKİ SDS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Diğer antropometrik veriler ile leptin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

11. Polisomnografi ile belirlenen uyku profilinde uykunun 2. evresi, 3. evresi ve REM evresinin süresinde püberte prekoks, prematür telarş ve prepübertal kontrol grubunda farklılık saptanmadı. Prematür telarş grubunda uykunun 1. evresinin süresi püberte prekoks ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha kısa olduğu saptandı.

ÖZET

Amaç: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran püberte prekoks ve prematür telarş olgularının sağlıklı kontrol grubu ile kisleptin, leptin, prolaktin, eksitatör ve inhibitör aminoasitler açısından karşılaştırılması, serum kisleptin, leptin, prolaktin ve eksitatör-inhibitör aminoasitlerin püberte gelişimi üzerine etkilerinin araştırılması.

Metod: 2009- 2010 tarihleri arasında Çocuk Endokrinoloji polikliniğine meme gelişimi yakınmasıyla başvuran toplam 39 kız hasta fizik bakı, bazal FSH, LH, östradiol düzeyleri, sol el bilek grafisi ve pelvik USG ile değerlendirildi. Hastalara püberte prekoks-prematür telarş ayrımı yapılması açısından LHRH testi uygulandı. Testin sonucuna göre 22 hasta prematür telarş, 17 hasta püberte prekoks hasta grubunu oluşturmak için çalışmaya dahil edildi. Hasta Çocuk polikliniğine diğer yakınmalar ile başvuran aynı yaş grubunda, pübertesi başlamamış toplam 19 kız hasta kontrol grubu oluşturmak için çalışmaya dahil edildi. Hastalara REM dönemlerinin saptanabilmesi ve uykunun pübertal gelişim üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için polisomnografi uygulandı. REM dönemlerinde hastalardan venöz kan örnekleri alınarak noktürnal serum kisleptin, leptin, prolaktin, GABA ve glutamat düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubunu oluşturan hastaların yaş ortalaması $8,25 \pm 1,06$, prematür telarş grubunun yaş ortalaması $6,99 \pm 1,14$, püberte prekoks grubunun yaş ortalaması ise $7,93 \pm 0,77$ olarak saptanmıştır. Hasta grupları ve kontrol grubu, antropometrik özellikleri açısından karşılaştırıldığında boy, boy SDS, VKİ, VKİ SDS, VKİ persantili ve boya uyan ağırlık değerleri

arasında farklılık saptanmamıştır. Püberte prekoks grubunun bazal FSH ve LH değerleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,006$ ve $p=0,029$). Püberte prekoks ve prematür telarş grubunun bazal LH/FSH oranları arasında anlamlı fark bulunmazken 30.dk LH/FSH oranları püberte prekoks grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Püberte prekoks grubunda KY/TY oranı, endometriyum kalınlığı ve over hacimleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır. Hastaların noktürnal kispeptin, leptin, prolaktin, GABA ve glutamat değerleri karşılaştırıldığında 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Leptin ve kispeptinin antropometrik parametreler ile arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Uyku profili her 3 grup için değerlendirildiğinde prematür telarş grubunda grubunda uykunun 1. evresinin süresinin, püberte prekoks ve kontrol grubuna göre daha kısa olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0,031$).

Sonuç: Püberte prekoks, prematür telarş ve prepübertal kontrol grubunda, pübertenin başlamasından sorumlu olan leptin, kispeptin, GABA, glutamat ve prolaktin değerleri arasında farklılık saptanmamıştır. Kemik yaşı, endometriyum kalınlığı, over boyutları ve 30.dk LH/FSH oranı püberte prekoks ve prematür telarş ayırıcı tanısında kullanılacak testlerdir. Polisomnografi ile belirlenen uyku profilinde uykunun 2. evresi, 3. evresi ve REM evresinin süresinde püberte prekoks, prematür telarş ve prepübertal kontrol grubunda farklılık saptanmazken prematür telarş grubunda uykunun 1. evresinin süresi püberte prekoks ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha kısa olduğu belirlendi.

Anahtar sözcük: püberte prekoks, prematür telarş, kispeptin, leptin, eksitatör aminoasitler

ABSTRACT

Aim: Comparison of precocious puberty and premature telarch cases admitted to Celal Bayar University, School of Medicine, Pediatric endocrinology clinic, with healthy, control, children regarding kisseptin, leptin, prolactin, inhibitor aminoacid levels; evaluation of effects of serum kisseptin, leptin, prolactin, and excitatory-inhibitory aminoacids on development of puberty.

Method: Between 2009 and 2010, 39 girl patients, admitted to pediatric endocrinology clinic, with early breast development, has been evaluated by physical examination, basal FSH, LH, estradiol, radiography of left hand and wrist, and pelvic ultrasonography. LHRH test was performed to patients for differentiation of precocious puberty and premature telarch. Depending on the results of the test 22 patient, as premature telarch, and 17 patients, as precocious puberty, was included in the study. 19 age- matched, pre-pubertal girls, admitted to general pediatric clinic with other complaints, was included in study as control group. Polysomnography was carried out to patients for detection of REM periods and evaluation of effects of sleep on pubertal development. During REM periods venous blood samples were collected and levels of kisseptin, serum kisseptin, leptin, prolactin, GABA and glutamate were assessed.

Results: Mean age of control, premature telarch and precocious puberty groups were $8,25 \pm 1,06$, $6,99 \pm 1,14$ and $7,93 \pm 0,77$ years, respectively. There was no difference regarding anthropometric parameters such as height, height SDS, BMI, BMI SDS, BMI percentile, and height-for-weight values between control and patient groups. Basal FSH and LH levels in precocious puberty group were significantly higher compared to other two groups ($p=0,006$ and $p=0,029$, respectively). While basal LH/FSH

ratio showed no difference between premature telarch and precocious puberty groups, 30th minute LH/FSH ratio was higher in precocious puberty group which was statistically significant ($p < 0,001$). Bone age/chronological age ratio, endometrium thickness, and ovarian volumes in precocious puberty group were significantly different compared to other two groups. Evaluation of nocturnal kisseptin, leptin, prolactin, GABA and glutamate levels revealed no statistically significant difference between three groups. No significant correlation between anthropometric parameters and leptin and kisseptin levels was determined. First interval of sleep were found to be shorter in premature telarch group compared to precocious puberty and control groups when evaluation of sleep profile for 3 groups was performed ($p = 0,031$).

Conclusion: Leptin, kisseptin, GABA, glutamate and prolactin levels, responsible for pubertal activation, were not different among precocious puberty, premature telarch and pre-pubertal control groups. Bone age, endometrium thickness, ovarian sizes, and 30th minute LH/FSH ratio are the tests that can be used for differential diagnosis of premature telarch and precocious puberty. Sleep profile evaluation of precocious puberty, premature telarch, and pre-pubertal control groups revealed no difference in sleep stages other than first stage.

Key words: puberty precocious, premature telache, kisseptin, leptin, excitator amino acids

KAYNAKLAR

1. Dattani M, Hindmarsh P. Evaluation of disordered puberty. In: Brook C, Clayton P, Brown R, ed. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology, Massachusetts, USA, Blacwell Publishing 2005; 213-238.

2. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. In: Lifshitz F, ed. Pediatric endocrinology, fifth edition. Newyork: Informa Healthcare 2007; 273-303.

3. Plant TM. Hypothalamic control of the pituitary-gonadal axis in higher primates: key advances over the last two decades. J. Neuroendocrinol 2008; 20: 719-726

4. Moenter SM, DeFazio AR, Pitts GR, Nunemaker CS. Mechanism underlying episodic gonadotropin releasing hormone secretion. Front Neuroendocrinol 2004; 24:79-93.

5. Caraty A, Francechini I. Basic aspects of the control of GnRH and LH secretions by kisspeptin: Potential applications for better control of fertility in females. Reprod Domest Anim. 2008 Jul; 43 Suppl 2: 172-178.

6. Tanner JM. The trend toward earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. Nature 1973; 243: 95.

7. McCartney CR. Maturation of sleep-wake gonadotropin-releasing hormone secretion across puberty in girls: Potential mechanism and relevance to the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. Journal of Neuroendocrinology. 2010 Jun; 22(7): 701-709.

8. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovic S. Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA, ed. *Pediatric endocrinology*, third edition, Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008; 530-609.
9. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969 Jun; 44(235): 291-303.
10. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1991; 234: 93-103.
11. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T. Menarchal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarchal age. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 852-858.
12. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WFJ. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallman's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 1999; 19: 521-539.
13. Seminara SB, Crowley WF Jr. The importance of genetic defects in humans in elucidating the complexities of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Endocrinology* 2001; 142: 2173-2177.
14. Seminara SB. The first kiss: a crucial role for kisspeptin-1 and its receptor, G-protein-coupled receptor 54, in puberty and reproduction. *Natl Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 328-334.
15. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev* 2000; 21: 551-583.
16. Semple RK, Achermann JC, Ellery J, Farooqi IS, Karet FE, Stanhope RG, O'Rahilly S, Aparicio SA. Two novel missense mutations in G-protein coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 1849-1855.
17. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KISS-1 derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10972-10976.

18. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349: 1614-1627.
19. Gurgel Teles M, Bianco SDC, Nahimo Brito V, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 709-715.
20. Osler DC, Crawford JD. Examination of the hypothesis of a critical weight at menarche in ambulatory and bedridden mentally retarded girls. *Pediatrics* 1973; 51: 674-679.
21. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office setting network. *Pediatrics* 1997; 99: 505-512.
22. Brann DW, Mahesh VB. Excitatory amino acids: Function and significance in reproduction and neuroendocrine regulation. *Front Neuroendocrinol.* 1994; 15(1): 3-49.
23. Parent AS, Matagne V, Bourguignon JP. Control of puberty by excitatory amino acid neurotransmitters and its clinical implications. *Endocrine* 2005 Dec; 28(3): 281- 286.
24. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770.
25. Schneider J, Zhou D, Blum RM. Leptin and metabolic control of reproduction. *Hormones and behavior* 2000; 37: 306-326.
26. Demerath EW, Towne B, Wisemandle W, Blanger J, Chumle WC, Siervogel RM. Serum leptin concentration, body composition, and gonadal hormones during puberty. *International Journal of Obesity* 1999; 23: 678-685.
27. Foster DL, Nagatani S. Physiological perspectives on leptin as a regulator of reproduction: role in timing puberty. *Biology of Reproduction* 1999; 60: 205-215.
28. Eski 11, Simina M, Popa, Donald K, Clifton and Robert A. Steiner. The role of Kisspeptin and GPR54 in the neuroendocrine regulation of reproduction. *Annu. Rev. Physiol.* 2008; 70: 213-238.

29. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001; 411: 613–17.
30. Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, Communi D, Vanderwinden JM, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 34631–36.
31. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, Cheng R, Liu Y, et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett.* 1999 Mar 5; 446(1): 103–7.
32. Plant TM, Ramaswamy S, Dipietro MJ. Repetitive activation of hypothalamic G protein-coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (*Macaca mulatta*) elicits a sustained train of gonadotropin-releasing hormone discharges. *Endocrinology* 2006; 147: 1007-1013.
33. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, Bianco SDC, Kuohung W, Xu S, Gryngarten M, Escobar ME, Arnhold IJP, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC. Mutations of the *KISS1* Gene in Disorders of Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 May; 95(5): 2276-2280.
34. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, et al. Differential regulation of *KISS-1* mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology* 2005; 146: 2976-2984.
35. Richard N, Corvaisier S, Camacho E, Kottler ML. Kiss-1 and GPR54 at the pituitary level: Overview and recent insights. *Peptides* 2009; 30: 123-129.
36. Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, et al. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *J. Neurosci.* 2005; 25: 11349–56.
37. Simerly RB, Chang C, Muramatsu M, Swanson LW. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. *J. Comp. Neurol.* 1990; 294: 76–95.

38. Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Tovar S, Roa J, et al. Effects of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54, on follicle-stimulating hormone secretion in the rat. *Endocrinology* 2005; 146: 1689–97.
39. Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Castellano JM, et al. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by Kiss-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. *J Physiol.* 2004; 561: 379-386.
40. Irwiga MS, Fraleyb GS, Smithb JT, Acohidoc BV, Popa SM, Cunninghamb MJ, Gottschb ML, Cliftonc DK, Steinerb RA. Kisspeptin Activation of Gonadotropin Releasing Hormone Neurons and Regulation of KiSS-1 mRNA in the Male Rat. *Neuroendocrinology* 2004;80:264–27.
41. Seminara SB, Dipietro MJ, Ramaswamy S, Crowley WFJ, Plant TM. Continuous human metastin 45–54 infusion desensitizes G protein-coupled receptor 54-induced gonadotropin-releasing hormone release monitored indirectly in the juvenile male rhesus monkey (*Macaca mulatta*): a finding with therapeutic implications. *Endocrinology* 2006; 147: 2122–26.
42. Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Barreiro ML, Roa J, et al. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of *KiSS-1* and its putative receptor, *GPR54*, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone releasing activity of KiSS-1 peptide. *Endocrinology* 2004; 145: 4565–74.
43. Adachi S, Yamada S, Takatsu Y, Matsui H, Kinoshita M, et al. Involvement of anteroventral periventricular metastin/kisspeptin neurons in estrogen positive feedback action on luteinizing hormone release in female rats. *J. Reprod. Dev.* 2007; 2: 367–78.
44. Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of *Kiss1* gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology* 2005; 146: 3686–92.
45. Smith JT, Popa SM, Clifton DK, Hoffman GE, Steiner RA. Kiss1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge. *J. Neurosci.* 2006; 26: 6687–94.

46. Krasnow SM, Steiner RA. Physiological mechanisms integrating metabolism and reproduction. In Knobil and Neill's Physiology of Reproduction, ed. New York/Oxford, UK: Elsevier/Academic. 2006: 2553–625.
47. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J. Neuroendocrinol.* 2006; 18: 298–303.
48. Morelli A, Marini M, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Fibbi B, Filippi S, Pezzatini A, Forti G, Vannelli GB, Maggi M. Sex steroids and leptin regulate the “First Kiss” (KiSS1/G-protein coupled receptor 54 system) in human gonadotropin-releasing-hormone-secreting neuroblasts. *J Sex Med* 2008; 5: 1097-1113.
49. Luque RM, Kineman RD, Tena-Sempere M. Regulation of hypothalamic expression of KiSS-1 and GPR54 genes by metabolic factors: analyses using mouse models and a cell line. *Endocrinology.* 2007 Oct; 148(10): 4601-11.
50. Ojeda SR, Dubay C, Lomniczi A, Kaidar G, Matagne V, Sandau US, Dissen GA. Gene network at the neuroendocrine regulation of puberty. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; 324: 3-11.
51. Meeker RB, Swanson DJ, Greenwood RS, Hayward JN. Quantitative mapping of glutamate presynaptic terminals in the supraoptic nucleus and surrounding hypothalamus. *Brain Res* 1993; 600: 112-122.
52. Hansen JJ, Krosgaard-Larsen P. Structural, conformational and stereochemical requirements of central excitatory amino acid receptors. *Med Res Rev* 1990; 10: 55-94.
53. Reynolds IJ, Murphy SN, Miller RJ. 3H-labeled Mk-801 binding to the excitatory amino acid receptor complex from rat brain is enhanced by glycine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7744-7748.
54. Ebling FJP. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction* 2005; 129: 675-683.
55. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy

individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004; 27:1255-1273.

56. Carskadon MA, Harvey K, Duke P, Anders TF, Litt IF, Dement WC. Pubertal changes in daytime sleepiness. *Sleep* 1980; 2: 453-460.

57. Knutson KL. Sex differences in the association between sleep and body mass index in adolescents. *J Pediatr* 2005; 147: 830-834.

58. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Ped Endo.* 2009; 1: 164-174.

59. Öçal G. Erken püberte. Günöz H, Öçal G, Yordam N, Kurtoğlu S, ed. *Pediatric Endokrinoloji, birinci kısım.* Kayseri, 2003; 155-188.

60. Klein KO, Mericq V, Brown-Dawson JM, Larmore KA, Cabezas P, Cortinez A. Estrogen levels in girls with premature telarche compared with normal prepubertal girls as determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Pediatr.* 1999; 134: 190-192.

61. Öçal G. Erken püberte tanısında kullanılan testler. Yordam N, Alikışifoğlu A, Bideci A, ed. *Çocuk ve Adölesanlarda Endokrin Testler,* Ankara, 2006; 105-113.

62. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotrophin concentrations in evaluation of precocious puberty. *J Pediatr.* 1995; 127: 47-52.

63. Cavallo A, Zhou XH. LHRH test in the assessment of puberty in normal children. *Horm Res.* 1994; 41: 10-15.

64. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, Coste J, Deal S, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oostdijk W, Phillip M, Rosenfield RL, Shulman D, Styne D, Tauber M, Wit JM. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs. in children. *Pediatrics.* 2009 Apr;123(4): e752-62.

65. Müller J, Juul A, Andersson AM, Sehested A, Skakkebaek NE. Hormonal changes during GnRH analogue therapy in children with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000 Jul;13 Suppl 1:739-46.
66. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini-Fabris F, Saggese G. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Eur J Pediatr.* 2000 May; 159(5): 369-74.
67. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs.* 2004; 6(4): 211-31.
68. Stein DT. Southwestern Internal Medicine Conference: New Developments in the Diagnosis and treatment of sexual precocity. *Am J Med Sci* 1992; 303(1): 53-7.
69. D'armiento M, Reda G, Camagna A, Tardella L. McCune Albright syndrome: Evidence for autonomous multiendocrine hyperfunction. *J Pediatr* 1983; 102: 584-586.
70. Wheeler MD, Styne DM. Diagnosis and management of precocious puberty. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37: 1255-1271.
71. Scully RE, Mark EJ, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1986; 308: 1279.
72. Carel JC, Leger J. Precocious puberty. *The New England Journal of Medicine.* 2008; 358: 2366-2377.
73. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the Pediatric Research In Office Settings network. *Pediatrics* 99: 505-512.
74. Rosenfield RL. Normal and almost normal variants of precocious puberty: Premature pubarche and premature telarche revisited. *Horm Res* 41: 7-13.
75. Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M. Premature Thelarche: Age at Presentation Affects Clinical Course but Not Clinical

Characteristics or Risk to Progress to Precocious Puberty. *J Pediatrics*. 2010; 156: 466-471.

76. Van Winter JT, Noller KL, Zimmerman D, Melton LJ. Natural history of premature telarche in Olmsted County, Minnesota, 1940 to 1984. *J Pediatrics* 1990; 116: 278-290.

77. Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F, Ferzetti A, Street ME, et al. Isolated premature telarche and telarche variant: clinical and auxiological follow-up of 119 girls. *J endocrinol Invest* 1998; 21: 180-183.

78. Mills JM, Stolley PD, Davies J, Moshang T. Premature telarche-natural history and etiologic investigation. *Am J Dis Child* 1981; 135: 743-745.

79. Verrotti A, Ferrari M, Morgese G, Charelli F. Premature telarche: a long-term follow-up. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10: 241-247.

80. Ilicki A, Prager-Lewin R, Kauli R, Kaufman H, Schachter A, Laron Z. Premature telarche-natural history and sex hormone secretion in 68 girls. *Acta Pediatr Scand* 1984; 73: 756-762.

81. Crofton PM, Evans NEM, Wardhaugh B, Groome NP, Keilr CJH. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature telarche. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 205-209.

82. Wang C, Zhong CQ, Leung A, Low LCK. Serum bioactive follicle-stimulating hormone levels in girls with precocious sexual development. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 615-619.

83. Domic M, Tajic M, Mardesic D, Kalafanic Z. Premature telarche: a possible adrenal disorder. *Arch Dis Child* 1982; 58: 200-203.

84. Freni-Titulaer LW, Cordero JF, Haddock L, Lebron G, Martinez R, Mills JL. Premature telarche in Puerto Rico: a research for environmental factors. *Am J Disease Child* 1986; 140: 1263-1267.

85. Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics* 2002; 119:e624-630.

86. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche- physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 288-296.

87. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche-normal variante or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21: 671-696.

88. Ibanez L, Diaz R, Lopez-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endoc Metab Disord* 2009; 10: 63-76.

89. Karlberg J. Secular trends in pubertal development. *Horm Res.* 2002; 52 (suppl 2): 19-30.

90. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003; 24: 668-693.

91. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics.* 2002; 110: 911-919.

92. Crowley, Jr. WF, Pitteloud N, Seminara S. New genes controlling human reproduction and how you find them. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 2008; 119: 29-37.

93. Ross JL, Loriaux DL, Cutler GB, Jr. Developmental changes in neuroendocrine regulation of gonadotropin secretion in gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 288-293.

94. Conn PM, Hsueh AJW, Crowley WF, Jr. Gonadotropin-releasing hormone: Molecular and cell biology, physiology and clinical applications. *Fed Proc* 1984; 43: 2351-2361.

95. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1991; 324: 93-103.

96. Wray S, Nieburgs A, Elkabes S. Spatiotemporal cell expression of luteinizing hormone releasing hormone in the prenatal mouse: evidence for an embryonic origin in the olfactory placode. *Brain Res Dev Brain Res* 1989. 446: 309-318.

97. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science* 1978. 202:631-633.
98. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. 1994 Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372 425-432.
99. Batt RAL, Everard DM, Gillies G, Wilkinson M, Wilson CA, Yeo TA. 1982 Investigation into the hypogonadism of the obese mouse (genotype ob/ob). *Journal of Reproduction and Fertility* 64 363-371.
100. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. 1999 Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *New England Journal of Medicine* 341 8779-884.
101. Chehab FF, Lim ME, Ronghue L. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant Leptin. *Nat Gen* 1996; 12: 318-320.
102. Roa J., Garcia-Galiano D., Varela L., Sanchez –Garrido M.A., Pineda R, Castellano J.M., Ruiz-Pino F., Romero M., Aguilar E., Lopez M., Gaytan F., Dieguez C., Pinilla L., Tena-Sempere M. The mammalian target of rapamycin as novel central regulator of puberty onset via modulation of hypothalamic Kiss-1 system. 2009. *Endocrinology* 150, 5016-5026.
103. Castellano Juan M, Bentsen Agnete H, Mikkelsen Jens D, Sempere Manuel Tena. Kisspeptins: Bridging energy homeostasis and reproduction. *Brain Research* 1364 (2010) 129-138.
104. Foster DL, Mickelson IH, Ryan KD, Coon GA, Drongowski RA, Holt JA. Ontogeny of pulsatile luteinizing hormone and testosterone secretion in male lambs. *Endocrinology* 1978; 102: 1137-1146.
105. Foster DL, Bucholtz DC. Glucose as a possible metabolic cue timing in puberty. In: Bergada C, Moguilevsky JA (eds), *Serono International Symposium on Puberty: Basic and Clinical Aspects*. Rome, Italy: Ares-Serono Symposia; 1995: 319-331.

106. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *The New England Journal of Medicine* 1996, 334(5):292-5
107. Mark R. Palmert, Sally Radovick, Paul A. Boepple. Leptin levels in children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul; 83(7):2260-2265.
108. L.de Vries, B. Shtatif, M. Phillip, G-Gat-Yablonski. Kisspeptin serum levels in girls with central precocious puberty. *Clinical Endocrinology* 2009; 71: 524-528.
109. Darrell WB, Virendra BM. Evidence for a role in the control of reproduction and anterior pituitary hormone secretion. *Endocrine Reviews* 18(5): 678-700.
110. Francis JP Ebling. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction* 2005; 129: 675-683.
111. Spengel DJ, Kruth U, Hanley DF, Sprengel R, Seeburg PH. GABA- and glutamate-activated channels in green fluorescent protein-tagged gonadotropin-releasing hormone neurons in transgenic mice. *Journal of Neuroscience* 1999; 19: 2037-2050.
112. Ondo JG, Wheeler DD, Dom RM. Hypothalamic site of action for N-methyl-D-aspartate (NMDA) on LH secretion. *Life Sci* 43: 2283-2286.
113. Weiland NG. Estradiol selectively regulates agonist binding sites on the N-methyl-D-aspartate receptor complex in the CA1 region of the hippocampus. *Endocrinology* 1992; 131: 662-668.
114. Brann DW, Mahesh VB. Endogenous excitatory amino acid involvement in the preovulatory and steroid-induced surge of gonadotropins in female rat. *Endocrinology* 1991; 128: 1541-1547.
115. Wilson R, Knobil E. Acute effects of N-methyl-DL-aspartate on the release of pituitary gonadotropins and prolactin in the female rhesus monkey. *Brain Res* 1983; 248: 177-179.

116. Gay VL, Plant TM. N-methyl-D-aspartate elicits hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release in prepubertal male rhesus monkeys. *Endocrinology* 1987; 120: 2289-2296.
117. Uriarte MM, Klein KO, Barnes KM, Pescovitz OH, Loriaux DL, Cutler Jr. GB. Gonadotrophin and prolactin secretory dynamics in girls with normal puberty, idiopathic precocious puberty and precocious puberty due to hypothalamic hamartoma. *Clinical Endocrinology* 1998; 49: 363-368.
118. Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154: 891-898.
119. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clinical Endocrinology* 2001; 54: 289-294.
120. Sadeh A, Dahl RE, Sharar G, Rosenbalt-Stein Shiran. Sleep and transition to adolescence: a longitudinal study. *Sleep* 2009; 32(12): 1602-1609.